



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN ONCOLOGIA GINECOLÓGICA

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA
BILATERAL TRATADO QUIRÚRGICAMENTE EN UMAE ONCOLOGÍA CMN SIGLO
XXI DEL 2010 -2016”

REGISTRO R – 2017 – 3602 - 5

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA GINECOLÓGICA

PRESENTA:
DRA. MAGALY DENISE PEÑA ARRIAGA

ASESOR CLÍNICO

ASESOR METODOLÓGICO

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

DR. RODOLFO RIVAS RUÍZ.



CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2017



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 **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **23/02/2017**

DR. FÈLIX QUIJANO CASTRO

P R E S E N T E

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

Características clínicas e histopatológicas del Cáncer de Mama Bilateral tratado quirúrgicamente en UMAE Oncología CMN Siglo XXI del 2010 -2016

que 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-2017-3602-5 |

ATENTAMENTE


DR. (A.) PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dedicatoria:

A mi madre, a mi Hermana y a Falco.

Agradecimientos:

A Dios, por darme la fortaleza en los momentos difíciles.

A mi madre, mi hermana, mi padre y Roberto por su apoyo incondicional y tolerancia.

A el Dr. Félix Quijano Castro, por su paciencia y asesoría, no solo en esta tesis, también en mi vocación oncológica y en mi formación como persona y adoptandome al igual que Chelys, Fer y Dani, lo considero un segundo padre y a ellas familia y siempre los llevaré en mi corazón.

A mis maestros, no solo del instituto, si no en hospitales hermanos, como el HGM y FUCAM, por sus enseñanzas, por creer en nosotros ginecólogos que entramos a un mundo que no era nuestro, pero nos adueñamos de el y con la cabeza en alto. En especial a aquellos maestros que se volvieron amigos, familia; Dr. Hector Martínez, Dra. Sumis, Dr. Antezana, Dr. López, Dr. Salcedo, Dr. Samy, Dr. Alvarado.

A todos mis compañeros, sobretodo a esos que se volvieron hermanos, aunque algunos ya están lejos; Mari, Cesar, Varela, Pedrito, Tali, Servin, Vic, Quintero, Rayas, Anita y otros.

A todos esos pacientes que nos permitieron luchar con ellos en esta batalla llamada cáncer y nos confiaron no solo su cuerpo, si no su corazón. Por algunos hemos derramado lagrimas cuando no pudimos ganar... Santa Jeny.

Al personal que labora día a día y de buena gana en el hospital, enfermería, trabajadores sociales, personal de limpieza, camilleros y al personal del departamento de archivo.

Y por último, a todos esos “errores” que me hicieron recordar de que estoy hecha. porque si me caigo siete veces, me levanto ocho!

Índice:

| | |
|---|----|
| 1. Título..... | 6 |
| 2. Resumen..... | 6 |
| 3. Marco teórico..... | 7 |
| 4. Justificación..... | 17 |
| 5. Pregunta de investigación | 17 |
| 6. Planteamiento del problema..... | 17 |
| 7. Objetivos..... | 18 |
| 7.1. General..... | 18 |
| 7.2. Específicos..... | 18 |
| 8. Material y métodos..... | 19 |
| 9. Criterios de selección..... | 19 |
| 9.1 Criterios de inclusión..... | 16 |
| 10. Plan de análisis estadístico..... | 20 |
| 11. Definición de variables..... | 21 |
| 12. Consideraciones éticas..... | 24 |
| 13. Resultados..... | 26 |
| 14. Discusión..... | 31 |
| 15: Conclusión..... | 32 |
| 16 Anexos..... | 38 |
| 16.1 Hoja de recolección de datos..... | 38 |
| 16.2 Etapificación del cáncer de mama | 39 |
| 16.3 Carta consentimiento informado..... | 40 |
| 17. Bibliografía..... | 42 |

1. *Título:* " Características clínicas e histopatológicas del Cáncer de Mama Bilateral tratado quirúrgicamente en UMAE Oncología CMN Siglo XXI del 2010 -2016"

Autores: Dra. Magaly Peña Arriaga, Dr. Felix Odilón Quijano Castro, Dr. Rodolfo Rivas Ruíz

2. *Resumen:*

Antecedentes. El cáncer de mama, representa la neoplasia más frecuente en la mujer a nivel mundial, causando la muerte de 522,000 personas al año. La incidencia del cáncer de mama bilateral reportada es de entre el 1 al 12 por ciento, de todos los casos de cáncer mamario. Se divide sincrónico, cuando se diagnóstica dentro de los primeros 6 meses de haber encontrado el primer cáncer mamario, y en metacrónico, cuando el intervalo del diagnóstico es mayor a 6 meses. Se sabe que la entidad bilateral tiene un comportamiento más agresivo en comparación con la presentación unilateral.

En nuestro medio, hay poca información de esta enfermedad. Por este motivo, queremos reportar la incidencia en nuestra población, así como describir las características clínicas e histopatológicas.

Objetivo. Describir las características las clínicas e histopatológicas de las pacientes con cáncer de mama bilateral del CMN Siglo XXI.

Material y métodos: Se desarrollará un estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo, analítico y transversal. El tipo de análisis será descriptivo, con análisis univariado y multivariado de las variables que resulten significativas. Se revisarán los expedientes clínicos de el grupo de mujeres con diagnóstico de

mama bilateral sincrónico o metacrónico, tratadas en el Hospital de Oncología quirúrgicamente, por el servicio de tumores de mama, en el periodo de enero 2010 a agosto 2016.

Se registrarán en una base de datos las variables clínicas: edad de presentación, antecedentes heredofamiliares de cáncer, antecedentes personales de otra enfermedad oncológica, etapa clínica, inmunohistoquímica, hallazgos patológicos, antecedentes heredofamiliares oncológicos.

Producto: Tesis de especialidad y publicación en revista indexada.

Palabras clave: Cáncer de mama, bilateral, sincrónico, metacrónico.

3. Marco teórico:

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer en todo el mundo.

En el 2012 GLOBOCAN reportó 1,671,000 casos nuevos y 522,000 muertes. ⁽¹⁾

De acuerdo al tiempo de presentación al diagnóstico, el cáncer de mama bilateral se divide en sincrónico y metacrónico. Hay variación en el tiempo establecido para definir uno u otro, sin embargo, la más aceptada es la denominación de cáncer de mama metacrónico si el intervalo entre el diagnóstico del primer y del segundo cáncer es mayor a 6 meses, y sincrónico cuando es menor a éste. ⁽²⁾

En 1984 Chau Dary, Milis, et al, establecieron algunos criterios para diferenciar entre un cáncer de mama bilateral vs cáncer mamario metastásico a la mama contralateral. Al contar con al menos alguno de estos se considera doble primario de mama.

1. Componente in situ en ambas mamas.
2. Grado de diferenciación histológica diferente ó mayor .
3. Histología diferente en cada mama.
4. En caso de no hallarse una diferencia histológica evidente, se considera que un carcinoma contralateral es primario, si no tiene metástasis local, regional ó a distancia en relación con la mama ipsilateral. ⁽³⁾

- En cáncer de mama in situ, se define como el cáncer de mama ductal que presenta proliferación epitelial anormal asociada y confinada al involucro de los ductos mamarios. ⁽⁴⁾

- El grado de diferenciación histológico, es una escala que toma tres parámetros celulares, con la finalidad de proporcionar un pronóstico. Este modelo fue descrito por primera vez en 1957 por Bloom y Richardson, la cual fue modificada por Elston en 1991. En la actualidad se conoce como esquema de Scarff-Bloom-Richardson ó de Nottingham y es la que de acuerdo al “Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario” debe ser utilizada en los reportes de patología del carcinoma ductal infiltrante y todas sus variantes, con excepción del carcinoma medular.

Los criterios a evaluar son:

- Formación de túbulos: > 75% o más del tumor compuesto por túbulos 1 punto, 10% a 75% 2 puntos, menos de 10% del tumor compuesto por túbulos 3 puntos.
- Grado nuclear: si tiene núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa, equivale a 1 punto, núcleo con moderada variación en tamaño y forma 2 puntos, núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, 3 puntos.
- Número de mitosis: Menos de 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica, otorga 1 punto, de 10 a 20 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica, 2 puntos, más de 20 mitosis en 10 campos de gran

aumento, 3 puntos.

Se deberán reportar por separado los 3 parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, reportándolo como grado I: de 3 a 5 puntos, grado II: de 6 a 7 puntos y/o grado III: de 8 a 9 puntos. (5- 7)

- En cuanto al tipo histológico, el Consenso Mexicano de cáncer mamario reconoce las siguientes histologías: Canalicular ó ductal infiltrante sin patrón específico, tubular, medular, mucinoso, secretor, carcinoma papilar encapsulado, papilar infiltrante, adenoideo quístico, metaplásico ,cribiforme infiltrante, apocrino, lobulillar no pleomórfico (clásico y alveolar, sólido, túbulo – lobular) y lobulillar pleomórfico. También se pueden presentar dos o más patrones histológicos, en cuyo caso se deberá especificar el porcentaje de cada uno de ellos. (7)

El termino inmunohistoquímica, se refiere a la utilización de marcadores rutinarios como: los receptores de estrógenos, de progesterona, la amplificación del HER – 2 , entre otros, que dan como resultado subtipos moleculares ó fenotipos del cáncer mamario. La identificación de estos receptores nos da como resultado los fenotipos, y nos ayuda a comprender la conducta biológica, así como a la predicción de la respuesta a tratamientos con quimioterapia, hormonoterapia y/o terapias blanco. (7)

En el 2014, el “Consenso de Saint Gallen” , definió como subtipos moleculares al: Luminal A, Luminal B, Her 2 enriquecido, “basal – like”, bajo en Claudina y “Normal breast- like”, reconociendo que existe una problemática en el consenso para la determinación de la cifra de Ki – 67 por una discrepancia del 30 – 40 por

ciento, así como en los receptores de progesterona. El Consenso Mexicano de Cáncer Mamario, en el 2015, reconoce los subtipos internacionales, sin embargo, realizó una adaptación de estos subtipos a nuestro escenario, en el cual reconoce: (7,8)

- Luminal A: Receptores de estrógenos positivos, Receptores de progesterona > 20 % Grado histológico 1 o 2, y Her 2 negativo.
- Luminal B: Receptores de estrógenos positivos, Receptores de progesterona < 20 % Grado histológico 3, y Her 2 + o -.
- Her – 2: Her 2 +, Receptores de estrógenos negativos y de progesterona negativo.
- Triple negativo: Receptores de estrógenos negativos, de progesterona y Her 2 negativo.

La inmunohistoquímica no es tomada en cuenta como criterio para cáncer de mama bilateral, se ha asociado mayormente a receptores hormonales negativos.

Consideramos importante identificar los subtipos más frecuentes en esta entidad, ya que en la literatura existente, este factor no ha sido estudiado a profundidad. A excepción de los que poseen receptores hormonales positivos, los cuales están enfocados en valorar el impacto de la hormonoterapia para disminuir recurrencia local en primer lugar y la aparición de un segundo primario de mama como segundo primario. (8)

Epidemiología:

A nivel mundial, la incidencia de cáncer de mama bilateral se ha reportado en promedio entre un 4.9 – 11 por ciento, siendo la presentación metacrónica más frecuente entre el 1 – 12 por ciento.

La incidencia y la tasa de supervivencia varía en cada país. En Estados Unidos, en el año 2011, el grupo SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database) reportó que el cáncer de mama bilateral tuvo una incidencia del cuatro por ciento en un seguimiento a siete años y medio. (9 - 13)

En México, en el año 2007 en el Servicio de Oncología del Hospital Juárez SSA, se reportó una incidencia del 2.9 por ciento en 10 años, de los cuales el 62.5 por ciento fueron metacrónicos, concordando con la literatura mundial. Se debe tomar en cuenta que su casuística fue en un periodo de 10 años, de 550 pacientes con cáncer de mama, de 16 pacientes con cáncer de mama bilateral. (14)

En 1945 Foote y Stewart, afirmaron que el antecedente más frecuente de cáncer de mama es el haber padecido cáncer en la mama opuesta. (15). Hoy sabemos que las pacientes con cáncer de mama tienen de tres a cuatro veces más posibilidades de desarrollar cáncer en la mama contralateral, así como mayor riesgo de presentar cáncer originado en otro órgano, los más frecuentemente relacionados son: el de ovario, pulmón, colon rectal, gástrico, tejido conectivo, tiroides, piel y medula ósea. (16,17)

Se estima que la predisposición genética en combinación con el estilo de vida pueden ser el origen del 30% del cáncer de mama. (18)

La mutación en el gen BRCA 1 se asocia a presentar en un 43 por ciento de cáncer de mama, y en un 34 por ciento si la mutación se encuentra en el BRCA 2, sin olvidar que las mutaciones en estos dos genes se asocia a cáncer de ovario, prostata y cáncer principalmente.

Además, el cáncer de mama se ha relacionado mutaciones en otros genes, como p 53, con un RR de 105(62 – 165), el cual se asocia también a sarcomas, tumores de sistema nervioso central, carcinoma adrenocortical, entre otros. Se ha descrito que el gen PTEN tiene relación con el cáncer de mama así como a cáncer de tiroides y endometrio. El gen CDH1 tiene un RR 6.6 para cáncer de mama principalmente a la histología lobulillar y se presenta también en cáncer gástrico, el gen STK 11 se ha vinculado al cáncer mamario, de colon, estomago, pancreas y ovario, el gen PALB 2 tiene un riesgo relativo de 5.3 para neoplasia mamaria y se asocia a cáncer de pancreas, al igual que el gen ATM con RR 2.8 (2.2 – 3.7), el gen CHEK 2 tiene un RR 3.0 (2.6 – 3.5) para mama y se vincula a cáncer de colon, así como los genes NBN y NF1, principalmente. (19)

Desafortunadamente en México, el acceso a pruebas genéticas no está abierto a toda la población. Se han identificado riesgos empíricos para cáncer de mama en general, según antecedentes familiares; hijos, padres y/o hermanos con cáncer de mama de cualquier edad con un RR de 2.1 (IC 95%), familiares de segundo grado con cáncer de mama con un RR de 1.5 (IC 95%). Cáncer de mama en la paciente antes de los 50 años ó multicéntrico, triple negativo. Familiares con cáncer de ovario, salpinges o de peritoneo. Familiares con doble primario, cáncer de mama y endometrio, tiroideo, tumores pediátricos como sarcomas, leucemias y sistema nervioso central, y/o cáncer de origen gastrointestinal. (20)

Por esta razón, en nuestro trabajo se buscará intencionadamente en los antecedentes personales y heredofamiliares oncológicos.

La presentación de cáncer de mama bilateral se relacionado a varios factores: Se ha encontrado mayor riesgo en pacientes menores de 30 años con receptores de estrógenos negativos, antecedentes heredo familiares, multicentricidad, histología lobulillar, entre otros.

Algunos de los factores de riesgo mencionados previamente, son factores que presentan las pacientes con presentación unilateral, y es que debemos recordar que la mama es un órgano par, el cual tiene anatómicamente las mismas vías vasculares y linfáticas. Ambas mamas están sometidas funcionalmente a los mismos estímulos genéticos y hormonales. (21)

A pesar de esperarse esta forma de presentación en pacientes jóvenes, algunas series reportan que la mediana de edad es muy similar a la presentación unilateral, con una mediana de 66.3 años vs 63.4 años respectivamente. (22)

Es por eso que es un reto diferenciar los verdaderos factores de riesgo para la presentación bilateral.

La etapificación del cáncer de mama bilateral, es igual que en cáncer de mama unilateral, la cual, de acuerdo a la AJCC (American Join Comimitee on Cancer staging system) séptima edición publicado en el año 2002, se realiza de forma clínica de acuerdo al tamaño tumoral, la palpación de ganglios y las metastásis a distancia, además se debe registrar la etapa por el reporte de patología. Es obligatorio registrar por separado la etapa clínica de cada mama. (23) (Ver *tabla 1 y anexo 2*).

Tabla 1. TNM de acuerdo a AJCC Séptima edición

| Etapa | Tamaño tumoral | Estado ganglionar | Metástasis |
|-------|----------------|-------------------|------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| Ia | T1 | N0 | M0 |
| I b | T0 | N1 m1 | M0 |
| | T1 | N1 m1 | |
| II A | T0 | N1 | M0 |
| | T1 | N1 | |
| | T2 | N0 | |
| II B | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | |
| III A | T0 –T3 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | |
| III B | Todos los T4 | N0 | M0 |
| | | N1 | |
| | | N2 | |
| III C | Cualquier T | N3 | M0 |
| IV | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

Tratamiento:

El tratamiento del cáncer de mama bilateral ha sido controversial, es probable que en ocasiones se realice un tratamiento quirúrgico más radical por estética, por etapa clínica más avanzadas ó por cancerofobia.

En un estudio australiano de cohorte a 10 años, en el cual de 2425 pacientes, 52 presentaron cáncer de mama sincrónico y 37 metacrónico, encontraron que las pacientes con cáncer de mama bilateral, fueron tratadas mas frecuentemente con mastectomía total, con una $p=.001$, así como la disección radical de axila ($p=0.010$), sin embargo las pacientes que requirieron radioterapia adyuvante, excluyendo las tratadas con cirugía conservadora , fueron menor en este grupo con una de $p=0.015$.

En el tratamiento con quimioterapia sistémica adyuvante y terapia endocrino no se reportó diferencia significativa. (24)

Hay discrepancias en el pronóstico reportado en la literatura. La mayoría de los estudios se inclinan hacia una menor sobrevida global en el cáncer de mama bilateral sincrónico que en el metacrónico, pero concuerdan en que en ambos grupos la sobrevida global es menor que en la presentación unilateral.

En el 2011 Beckmann et al, encontraron al ajustar los factores pronósticos adversos, que la sobrevida global a 5 años en las pacientes con cáncer de mama metacrónico fue de 79 por ciento, en comparación con 88 por ciento en las pacientes con cáncer de mama sincrónico y hasta un 94 por ciento en las pacientes con cáncer de mama unilateral. (24)

En contraste en Argentina, García et al en el 2009, se reportó que las pacientes con cáncer de mama bilateral sincrónico, tenían peor pronóstico, encontrando una sobrevida global a cinco años de un 63 por ciento, así como un mayor riesgo de metástasis a distancia en comparación con los cánceres de mama bilaterales metacrónicos, los cuales presentaron una sobrevida global a cinco años del 94.6 por ciento e incluso, la sobrevida global a cinco años de las pacientes con cáncer de mama con presentación unilateral fue mayor, encontrando 85.9 por ciento a cinco años. (25)

En el 2003, se realizó un estudio en los Países Bajos, cuyo objetivo era evaluar el pronóstico del cáncer de mama bilateral sincrónico, comparándolo con el cáncer unilateral, encontrando mayor recurrencia local en el cáncer sincrónico a 10 años, del 9.1 por ciento y vs 7.1 por ciento, ($p = .3$), así como más pacientes con metástasis a distancia 30.8 por ciento vs 15.1 por ciento, ($p = .014$). (26)

4. Justificación :

El cáncer de mama es la primer causa de mortalidad en nuestro país desde el 2006. Se sabe que el cáncer de mama bilateral tiene peor pronóstico que el unilateral, a pesar de conocer la agresividad de la entidad bilateral, hay pocos estudios para reconocer las características clínicas e histopatológicas, lo cual a futuro podría ayudar en el reconocimiento de las pacientes que presentarán cáncer de mama bilateral, o incluso en el empleo de diferentes tratamientos terapéuticos que podrían impactar en la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad.

5. Preguntas de investigación:

Cuales son las características clínicas e histopatológicas del cáncer de mama bilateral en la población del hospital de oncología CMN Siglo XXI?

6. Planteamiento del problema:

El antecedente de padecer cáncer de mama es factor de riesgo para presentar cáncer en la mama contralateral. Las pacientes que presentan esta enfermedad sufren de ansiedad y miedo a padecer cáncer en la mama no afectada, por lo que el presente estudio pretende dar a conocer con mayor amplitud las características de que pudieran describir el grupo de mujeres de riesgo.

7. Objetivos:

7.1 Objetivo general:

- Describir las características clínicas, histológicas del cáncer de mama bilateral en las pacientes del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI tratadas en desde enero 2010 hasta agosto 2016.

7.2 Objetivos específicos:

- *Estimar la frecuencia del cáncer de mama bilateral tratado en el servicio de mama del hospital de Oncología CMN siglo XXI.(modificación de incidencia a frecuencia)*
- Identificar el perfil inmunohistoquímico de las pacientes que presentan esta enfermedad.
- Analizar los antecedentes heredofamiliares relacionados a cáncer de mama.
- Documentar la presencia de un tercer cáncer primario.
- Reportar las características del cáncer de mama bilateral metacrónico con el sincrónico.

8. Material y métodos:

Se desarrollará un estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo, analítico y transversal. Se realizará medidas de tendencia central, media y mediana de acuerdo al tipo de distribución, así mismo, medidas de dispersión, desviación

estandar o rangos intercuartiles, utilizando el mismo criterio, para comparar las diferentes variables en el estado basal, se realizará análisis univariado mediante las pruebas U de Manny Withney o T de Student para variables cuantitativas y Chi cuadrada para variables cualitativas. Los resultados serán analizados y se considerará significancia estadística a los valores de p menores a .05.

El cálculo del tamaño de la muestra y técnica muestral será no probabilístico de serie de casos.

Se revisarán los expedientes clínicos de el grupo de mujeres con diagnóstico de mama bilateral sincrónico o metacrónico, tratadas en el Hospital de Oncología quirúrgicamente, por el servicio de tumores de mama, en el periodo de enero 2010 a agosto 2016.

Se registrarán en una base de datos las variables clínicas: edad de presentación, antecedentes heredofamiliares de cáncer, antecedentes personales de otra enfermedad oncológica, etapa clínica, inmunohistoquímica, hallazgos patológicos,

Se utilizará el programa SPSS para el procesamiento de los datos.

9. Criterios de selección.

9.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con cáncer de mama bilateral.
- Tratadas con cirugía en el hospital de oncología CMN siglo XXI.
- En el periodo de enero 2010 a octubre 2016.

10. Plan de análisis estadístico:

Se realizará medidas de tendencia central, media y mediana de acuerdo al tipo de distribución, así mismo, medidas de dispersión, desviación estandar o rangos intercuartiles.

El cálculo del tamaño de la muestra y técnica muestral será no probabilístico de serie de casos.

Se utilizará el programa SPSS para el procesamiento de los datos.

11. Definición de variable

| Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de variable/Escala de medición |
|--|--|--|---|
| Edad al primer diagnóstico de cáncer mamario | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de diagnóstico del primer cáncer de cáncer mamario | Número de años, meses, días, cumplidos al momento de la medición | Cuantitativa continua |
| Antecedentes heredofamiliares oncológicos de cancer de mama | Miembros de la familia vivos o finados que hayan tenido cáncer de mama. | Miembros de la familia vivos o finados que hayan tenido cáncer de mama. | Cualitativa dicotómica 0:Ausente 1:Presente |
| <i>Antecedentes heredofamiliares oncológicos diferentes a cancer de mama pero relacionado al mismo</i> | <i>Miembros de la familia vivos o finados que hayan tenido cáncer diferente al mamario relacionado al mismo.</i> | <i>Miembros de la familia vivos o finados que hayan tenido cáncer diferente al mamario relacionado al mismo</i> | <i>Cualitativa dicotómica</i> <i>1: Ovario</i> <i>2: Páncreas</i> <i>3: Prostata</i> <i>4: Pólmon</i> |
| Anetcedentes heredofamiliares oncológicos relacionados a cancer de mama | Miembros de la familia vivos o finados que hayan tenido cáncer diferente al de mama pero relacionado al mismo: | Miembros de la familia vivos o finados que hayan tenido cáncer diferente al de mama pero relacionado al mismo: | Cualitativa dicotómica 0:Ausente 1:Presente |
| Antecedente personal de tercer cáncer primario | Diagnóstico de otro cáncer diferente al de mama | Diagnóstico de otro cáncer diferente al de mama | Cualitativa dictomica 0:Ausente 1: Presente |
| Cáncer de mama bilateral metacrónico ó sincrónico | Cáncer de mama bilateral que se presenta: Metacrónico con un intervalo de más de 6 meses Sincrónico con un interval de menos de 6 meses. | Cáncer de mama bilateral que se presenta: Metacrónico con un intervalo de más de 6 meses Sincrónico con un interval de menos de 6 meses. | Cualitativa dicotómica 1: Metacrónico 2:Sincrónico |

| | | | |
|--|--|--|---|
| Grado histológico Scaff – Bloom - Richardson | <p>Escala de medición celular en el cancer de mama ductal infiltrante y todas sus variantes (excepto carcinoma medular) de formación de túbulos, grado nuclear, número de mitosis.</p> <p>Grado I: 3 a 5 puntos Grado II: 6 a 7 puntos Grado III: 8 – 9 puntos</p> <p>Reportado por el patólogo.</p> | <p>Escala de medición celular en el cancer de mama ductal infiltrante y todas sus variantes (excepto carcinoma medular) de formación de túbulos, grado nuclear, número de mitosis.</p> <p>Grado I: 3 a 5 puntos Grado II: 6 a 7 puntos Grado III: 8 – 9 puntos</p> <p>Reportado por el patólogo.</p> | <p>Cualitativa ordinal</p> <p>1.Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3</p> |
| Inmunohistoquímica | <p>Se refiere a la utilización de marcadores rutinarios como: los receptores de estrógenos, de progesterona, la amplificación del HER – 2 , entre otros, que dan como resultado subtipos moleculares ó fenotipos del cáncer mamario.</p> | <p>Se refiere a la utilización de marcadores rutinarios como: los receptores de estrógenos, de progesterona, la amplificación del HER – 2 , entre otros, que dan como resultado subtipos moleculares ó fenotipos del cáncer mamario.</p> | <p>Cualitativa Ordinal</p> <p>1.Luminal A 2.Luminal B 3.Triple negativo 4.Her 2</p> |
| Recurrencia | <p>Termino utilizado cuando posterior a seis meses de la finalización de ultimo tratamiento radial, sin evidencia de enfermedad en este periodo, se tiene confirmación histológica de enfermedad nuevamente.</p> | <p>Con recurrencia: Confirmación histopatologica de recaída mediante la toma de biopsia.</p> <p>Sin recurrencia: Sin evidencia clinica, radiológica o confirmación histopatologica de enfermedad.</p> | <p>Cualitativa dictomica</p> <p>1. Si 2. No</p> |

| | | | |
|----------------------|---|---|---|
| <u>Etapa clínica</u> | <p>Codigo utilizado para sistematizar la extensión del cáncer, en este caso mamario, con la finalidad de homologar el lenguaje médico. La etapa clínica tiene un significado pronóstico por lo que nos ayuda a individualizar tratamientos.</p> | <p>Se utiliza el sistema de la American Join Comimitee on Cancer staging system, septima edición.</p> <p>Ver anexo 2 y tabla 1.</p> | <p>Culitativa Oridnal</p> <p>0 – In situ 1.Ia 2.I b 3.II a 4.II b 5.III a 6.III b 7. IIIc</p> |
|----------------------|---|---|---|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | 8.IV |
| Dato pivote de segundo tumor (metacrónico) | Metodo por el cual se diagnóstico el segundo cáncer mamario. | Metodo por el cual se diagnóstico el segundo cáncer mamario. | <p>Culitativa oridnal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mastografía 2. Autoexploración 3.Exámen física |

12. Consideraciones éticas

1. El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de este investigación está considerado como investigación sin riesgo y se realizará en una población vulnerable como es la mujer con cáncer de mama.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo será sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1905 del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - c. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - d. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas.

- e. La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
 - f. No se obtendrá carta de consentimiento informado.
4. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, y el Informe Belmont.

Se anexa carta de consentimiento informado para poder acceder a expediente clínico (*ver anexo 3, pagina 26*)

No requiere financiamiento.

13. RESULTADOS

Durante el período de enero del 2010 a junio del 2016, en el Hospital de Oncología Centro Médico Siglo XXI, se trataron quirúrgicamente a 2 163 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, de las cuales, 54 presentaron cáncer de mama bilateral.

Se revisaron los 54 expedientes y se encontró que la edad media de presentación fue de 54.5 años \pm 10.61. El 14.8 por ciento de la población (ocho pacientes), tenía menos de 40 años. El 100 por ciento fue del sexo femenino. La presentación más frecuente fue la sincrónica, 34 pacientes vs 20 con temporalidad metacrónica. Se presentó el antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en 11 pacientes, (20 por ciento), 4 en primer grado y 7 en segundo grado. Además se reportaron otros antecedentes heredo familiares oncológicos relacionados a cáncer de mama en ocho pacientes, de los cuales; uno fue de cáncer de ovario, uno informó de un familiar finado por cáncer gástrico, dos reportaron familiares con cáncer de pulmón, dos mujeres tuvieron padres con cáncer de prostata vivos al momento del interrogatorio, una paciente reportó que su madre presentó cáncer de tiroides, se desconoce histología. Todos fueron familiares de primer grado y una paciente

reportó un familiar de segundo grado (prima) finada por tumor en sistema nervioso central. En la tabla I se observa las características de la población.

La histología más común en ambos grupos fue la ductal infiltrante, la cual se presento hasta en un 82.4 por ciento. Se reportó grado histológico 2 de la escala de Scarff bloom Richardson (SBR) , en 44 piezas mamarias (45.3%) y grado 3 en 30 piezas mamarias (30.9%) . En 11 piezas mamarias se reportó solo componente ductal in situ, por lo que no se incluyeron en la evaluación de la frecuencia en la escala de SBR. El perfil inmunohistoquímico más frecuente observado fue luminal a, presentandose en 66 piezas mamarias (43 sincrónicas y 23 metacrónicas), seguido der perfil triple negativo en 15 piezas y con igual frecuencia se expresó el patrón Her 2 y el luminal B. En múltiples ocasiones no se contó con Ki-67, sin embargo se designó como luminal B, de acuerdo a lo establecido en el Consenso Mexicano de Cáncer Mamario 2015 Ver tabla II.

Las etapa clínica más frecuente fue la II a, la cual se presentó en 30 de las pacientes operadas. Como se mencionó anetrioemente, se reportó la etapa clinica 0 en 11 piezas mamarias, siendo mas común en la presentación sincrónica (10 vs 1). Fue encontrado un caso, doble primario metacrónico etapa clinica IV, con un

intervalo de 6 años entre cada cáncer, se consideró doble primario, según se refiere en expediente, debido a que esta paciente había sido diagnosticada inicialmente como EC IIA (T2, N0), fue sometida a mastectomía total con ganglio centinela, el cual resultó positivo, y al ser enviada a oncología médica se solicitaron estudios de extensión documentando la metastásis ósea, por lo que se cambió la etapa en menos de 90 días de acuerdo a AJCC. Ver tabla III.

En el grupo de cáncer de mama metacrónico (n= 20), se observó una mediana de tiempo entre la aparición del primer y el segundo cáncer de 7.5 años. En los primeros dos años se diagnosticó solo un caso, en el periodo de 3 – 5 años se presentaron 5 casos, 9 casos en el periodo de sexto al décimo año y por último cinco casos de los 11 a los 18 años de haber presentado el primer diagnóstico de cáncer de mama. Ver tabla IV

En los seis años y medio, la frecuencia total es del 2.6 por ciento, 54 pacientes de un total de 2 163 , sin embargo si lo desglosamos por año, a finales del 2015 la frecuencia fue 5 veces mayor que en el 2010, incluso los primeros 6 meses del 2016, muestran una frecuencia que casi duplica el número de pacientes en el año previo. Ver tabla V.

Cinco pacientes presentaron progresión de la enfermedad, 3 casos sincrónicos, con enfermedad metastásica a hueso, a pulmón y otro con metastásis a sistema nervioso central. La última paciente falleció.

Seis pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, de las cuales dos pertenecían al grupo de cáncer sincrónico, una recurrencia fue a pulmón, recibió tratamiento con quimioterapia y la otra a paciente presentó enfermedad en sistema nervioso central, fue tratada con radiación a holocraneo. De las cuatro pacientes en las que recurrió la enfermedad con presentación metacrónica, dos presentaron recurrencia locorregional, una de ellas había sido tratada con cirugía conservadora, sin embargo las dos no aceptaron adyuvancia, las otras dos pacientes presentaron recurrencia ósea, tratadas con hormonoterapia, todas reportadas vivas.

Se encontraron tres pacientes que presentaron un tercer cáncer primario, dos de ellas de presentación sincrónica, la primera presentó micosis fungoide ó linfoma cútaneo, se reporta viva, la segunda paciente presentó cáncer gástrico, diagnosticado al finalizar la quimioterapia adyuvante por cáncer de mama en el 2016, al momento finada. La tercera paciente, es del grupo de cáncer de mama

metacrónico, presento cáncer gástrico , el cual esta siendo tratado al momento con tratamiento con quimioterapia.

14. Discusión

A pesar de ser una serie de 54 pacientes, por la baja incidencia de la enfermedad, podemos observar varios aspectos contrastantes con lo ya reportado en la literatura. En primer lugar, la media de la edad, no es diferente de la encontrada en el cáncer de mama unilateral en nuestro país, (55 años), el porcentaje de pacientes menores a cuarenta años reportado en México en el 2012 fue del 10 por ciento, sin contar con cifras más actualizadas. Nosotros encontramos ocho pacientes con cáncer de mama bilateral menores de 40 años lo que representó el 14.8 por ciento de nuestra población.

En el aspecto histopatológico, sorprende la mayor frecuencia de fenotipo luminal A, esperando probablemente un comportamiento en estas pacientes indolente, aunque cabe recalcar, que el grado histológico más común fueron el 2 y 3.

También se observó, que las pacientes se encontraron en etapas tempranas en más de la mitad de los casos. La presentación in situ fue más frecuente en el grupo de temporalidad sincrónica, la mayoría de las veces como un hallazgo por un cáncer invasor en la mama contralateral, por esa razón la incidencia de in situ fue más alta en este grupo.

Mundialmente se sospecha que el cáncer de mama bilateral tiene un comportamiento más agresivo, sin embargo en nuestra serie solo se presentaron dos muertes, una de ellas secundaria a un tercer cáncer primario (gástrico) y la otra a una recurrencia a sistema nervioso central.

En la actualidad, muchos programas de salud, sugieren la vigilancia los primeros 5 años en un centro oncológico y posteriormente continuar por su médico familiar, general o médico especialista no oncólogo. Esto es debido a la disminución del riesgo de recurrencia y el intento de disminuir la saturación del tercer nivel. Sin embargo, más de la mitad de nuestras pacientes del grupo de temporalidad metacrónico, presentó el diagnóstico del segundo cáncer después de los 5 años, incluso se observó un caso a los 18 años del primer cáncer diagnosticado.

En los seis años y medio, la frecuencia total es del 2.6 por ciento (54 pacientes) , sin embargo si lo desglosamos por año, aunque el número de cirugías por cáncer de mama ha aumentado, no justifica que a finales del 2015 la frecuencia fue 5 veces mayor que en el 2010, e incluso en los primeros 6 meses del 2016 la frecuencia observada casi es igual a la presentada en el año previo.

15. Conclusión

Se requiere mayor número de pacientes para poder dar recomendaciones con mayor sustento. Sin embargo, con base a nuestros resultados, recomendamos desde la primer valoración, sospechar en toda paciente con diagnóstico de cáncer de mama unilateral, la posibilidad de la presentación bilateral, sincrónico y metacrónico, ya que puede presentarse, a cualquier edad, con o sin antecedentes heredofamiliares que nos lleven a sospechar de alguna mutación, y con cualquier histología.

Además sugerimos concientizar a la paciente y al médico no oncólogo de este problema de salud, el cual puede presentarse en cualquier momento posterior al diagnóstico de cáncer de mama unilateral.

Tabla I. Características de la población cáncer de mama bilateral

| | Sincrónico (N = 34) | Metacrónico (N=20) | Total (N= 54) |
|---|------------------------|-----------------------|------------------|
| Edad de presentación (media) | 56.4 ±10.67 | 51.15±10.95 | 54.4 ±10.61 |
| Pacientes con cáncer de mama bilateral menores de 40 años | 3(8.8%) | 5(25%) | 8 (14.8%) |
| AHF cáncer de mama | 8(23.5%) | 3(15%) | 11(20%) |
| AHF oncológicos diferentes a cáncer de mama | 6(17%) | 2(10%) | 8(14.8%) |
| Tercer cáncer primario | 2(5.8%) | 1(5%) | 3(5.5%) |

*AHF: antecedentes heredofamiliares.

TABLA II. Características histopatológicas de las pacientes con cáncer de mama bilateral infiltrante.

| | Sincrónico (N=60) | Metacónico (N=37) | Total (N=97) |
|--|----------------------|----------------------|-----------------|
| Histología | | | |
| Ductal infiltrante | 50 | 30 | 80 |
| Lobulillar infiltrante | 5 | 4 | 9 |
| Mixtos (lobulillar y ductal infiltrante) | 5 | 1 | 6 |
| Otros | 0 | 2 | 2 |
| Grado de SBR | | | |
| 1 | 5 | 18 | 25 |
| 2 | 29 | 15 | 44 |
| 3 | 17 | 13 | 30 |
| Inmunohistoquímico | | | |
| Luminal a | 43 | 23 | 66 |
| Luminal b | 4 | 4 | 8 |
| Triple negativo | 8 | 7 | 15 |
| Her 2 | 5 | 3 | 8 |

*Las piezas revisadas fueron 108 por ser el número total de las pacientes de las 54 pacientes.

*Se expluyeron 11 piezas mamarias de total de las 108 por ser solo componte in situ, por lo cual no es valida la escara de SBR, además de no clasificar en perfil inmunohistoquímico.

** SBR: escala de Scarff – Bloom – Richard

Tabla III. Distribución a acuerdo al estadio clínico e histología en las pacientes con cáncer de mama metacrónico.

| Etapa clínica | Sincrónico N = 68 | Metacrónico N= 40 | Total N= 108 |
|---------------|-------------------|-------------------|--------------|
| 0 | 10 | 1 | 11 |
| Ia | 19 | 7 | 26 |
| Ib | 0 | 0 | 0 |
| IIa | 18 | 12 | 30 |
| IIb | 12 | 7 | 19 |
| IIIa | 4 | 4 | 8 |
| III b | 3 | 4 | 7 |
| III c | 2 | 4 | 6 |
| IV | 0 | 1 | 1 |

Tabla IV. Intervalo de años entre el diagnóstico del primero al segundo cáncer de mama en la presentación de cáncer de mama bilateral metacrónico.

| Caso | Intervalo de años |
|------|-------------------|
| 1 | 2 |
| 2 | 3 |
| 3 | 3 |
| 4 | 4 |
| 5 | 5 |
| 6 | 5 |
| 7 | 6 |
| 8 | 6 |
| 9 | 7 |
| 10 | 7 |
| 11 | 8 |
| 12 | 9 |
| 13 | 10 |
| 14 | 10 |
| 15 | 10 |
| 16 | 11 |
| 17 | 11 |
| 18 | 14 |
| 19 | 16 |
| 20 | 18 |

Tabla V. Frecuencia anual del cáncer de mama bilateral tratado quirúrgicamente en el hospital.

| Año | N | Casos bilaterales |
|--------------------|-------|-------------------|
| 2010 | 270 | 3 |
| 2011 | 271 | 2 |
| 2012 | 302 | 6 |
| 2013 | 364 | 7 |
| 2014 | 373 | 8 |
| 2015 | 398 | 15 |
| Enero – Junio 2016 | 195 | 16 |
| Total | 2 163 | 54 |

N= Pacientes operadas por cáncer de mama

16. Anexos

16.1 Hoja de recolección de datos

" Cáncer de mama bilateral tratadas quirúrgicamente en UMAE Oncología CMN
Siglo XXI"

Nombre _____

Numero de control _____

Nss _____

Edad de presentación de primer neoplasia (años): _____

Cáncer: metacrónico _____ sincrónico _____

Tiempo entre el diagnóstico del primer y del segundo cáncer _____

Antecedentes heredo familiares de cáncer de mama: presente _____ ausente

Antecedentes heredo familiar de cáncer no mamario: presente _____ (especificar
sitio) ausente _____

*Antecedentes heredo familiar de cáncer relacionado a cáncer mamario: ovario
_____ prostata _____ pancreas _____ pulmón _____ (modificación con base
a comentario)*

Antecedente personal de otro cáncer no mamario: presente _____ (especificar
sitio) ausente _____

Antecedente personal de otro cáncer no mamario: presente _____ (especificar
sitio) ausente _____

Estadio del cáncer al diagnostico:

Mama derecha _____ Mama izquierda _____

Tipo Histologico:

Ductal _____ 2. Lobulillar _____ 3. Mixtos 4. Otros

Fenotipo: Luminal A _____ Luminal B _____ Triple negativo _____ Her 2
enriquecido _____

Grado nuclear (Scarff – Bloom Richardson) _____

Tipo de tratamiento quirúrgico: cirugía conservadora ____ mastectomía total ____ ganglio centinela ____ disección radical de axila ____
Quimioterapia Neoadyuvante ____ adyuvante ____
Radioterapia ____
Recurrencia: si ____ no ____
Muerte: ____

15.2 TNM de acuerdo a AJCC séptima edición desglosado

Tumor (T) :Mediante el sistema de TNM, se utiliza la “T” más una letra o un número (de 0 a 4) para describir el tamaño y la ubicación del tumor..

TX: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: No hay evidencia de cáncer en la mama.

Tis: Se refiere al carcinoma in situ.

T1: La parte invasiva del tumor en la mama mide 20 milímetros (mm) o menos en su diámetro mayor. Este estadio después se desglosa en tres subestadios según el tamaño del tumor:

- . T1a es un tumor que mide más de 1 mm, pero hasta 5 mm o menos.
- . T1b es un tumor que mide más de 5 mm, pero hasta 10 mm o menos.
- . T1c es un tumor que mide más de 10 mm, pero hasta 20 mm o menos.

T2: La parte invasiva del tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm.

T3: La parte invasiva del tumor mide más de 50 mm.

T4: El tumor se clasifica en uno de los siguientes grupos:

- . T4a significa que el tumor ha crecido hasta afectar la pared torácica.
- . T4b es un tumor que ha crecido hasta afectar la piel.
- . T4c es el cáncer que ha crecido hasta afectar la pared torácica y la piel.
- . T4d es un cáncer inflamatorio de mama

Ganglio (N)

La “N” en el sistema de determinación del estadio de TNM corresponde a la abreviatura de ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos ubicados debajo del brazo, arriba y debajo de las clavículas y debajo del esternón se denominan ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos ubicados en otras partes del cuerpo se denominan ganglios linfáticos distantes.

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos.

N0: No se encontró presencia de cáncer en los ganglios linfáticos.

N0(i+): células tumorales aisladas de menos de 0.2 mm o menos de 200 células.

N1mic: El cáncer en los ganglios linfáticos axilares mide más de 0.2 mm, pero menos de 2 mm y solo se puede observar con un microscopio.

N1: Ganglio axilar palpable ó histopatológico de uno a tres ganglios linfáticos

axilares debajo del brazo y mide, al menos, 2 mm. Esto es denominado macrometástasis.

N2: Conglomerado ganglionar axilar ó histopatológico se divide en :

N2a de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares.

N2b ganglios linfáticos mamaros internos sin diseminarse a los ganglios axilares.

N3: 10 o más ganglios linfáticos axilares histopatológicos ó

N3a: uno o más ganglios linfáticos infraclaviculares

N3b : afección de uno o más ganglios mamaros internos y ganglios axilares.

N3c: afección de uno o más ganglios linfáticos supraclaviculares.

Metástasis (M)

La "M" de la abreviatura del sistema de TNM indica si el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

MX: No se puede evaluar la diseminación a distancia.

M0: La enfermedad no ha hecho metástasis.

M0 (i+): No hay evidencia clínica ni radiográfica de metástasis a distancia, pero se encuentra evidencia microscópica de células tumorales en la sangre, la médula ósea u otros ganglios linfáticos de un tamaño de hasta 0.2 mm en una paciente sin otra evidencia de metástasis.

M1: Hay evidencia de metástasis a distancia.

*15.3 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN*

Nombre del estudio: " Características clínicas e histopatológicas del Cáncer de Mama Bilateral tratado quirúrgicamente en UMAE Oncología CMN Siglo XXI del 2010 -2016"

Lugar y fecha: _____

Número de registro del estudio:_____

Justificación y objetivo del estudio: La investigación consta en describir las características de las pacientes con cáncer de mama bilateral, con la finalidad de aportar información para ayudar a estas pacientes en estudios futuros. Por esta razón, esta carta es solo para permitir se acceder a sus datos médicos, lo cual no cambiaría su tratamiento ni vigilancia.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a la Dra. Magaly Peña Arriaga, que se encuentra en el Departamento de Tumores de Mama.

Autorizo se revise mi expediente clínico y que se utilice mi información única y exclusivamente para fines de investigación.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto o de familiar responsable _____

Nombre, firma y dirección del Testigo 1 _____

Nombre, firma y dirección del Testigo 2 _____

Nombre, dirección, relación y firma del quien obtiene el consentimiento informante _____

Clave: 2810-009-013

16. Bibliografía:

1. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386.
2. Padmanabhan, N., Subramanyan, A., & Radhakrishna, S. (2015). Synchronous Bilateral Breast Cancers. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(9), XC05-XC08
3. Chaudary, M. A., Millis, R. R., Hoskins, E. O. L., Halder, M., Bulbrook, R. D., Cuzick, J., & Hayward, J. L. (1984). Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *British journal of surgery*, 71(9), 711-714.
4. Povoski, B et al; In Situ Carcinoma of the Breast: Ductal Carcinoma in Situ and Lobular in Situ, Chapter 10, pg 210, Copeland III, 4 th eds, 2009, The Breast; Comprehensive management of benign and malignant d. Philadelphia, W. B. Saunders. Vol 1
5. Bloom, H. J. G., & Richardson, W. W. (1957). Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *British journal of cancer*, 11(3), 359.

6. Elston, C. W., & Ellis, I. O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19(5), 403-410.
7. Cárdenas-Sánchez, J., Bargalló-Rocha, E., Erazo-Valle, A., Maafs-Molina, E., & Poitevin-Chacón, A. (2015). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión. Colima 2013.
8. Esposito, A., Criscitiello, C., & Curigliano, G. (2015). Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *ecancermedicalscience*,9
9. Curtis, R. E., Freedman, D. M., Ron, E., Ries, L. A., Hacker, D. G., Edwards, B. K., ... & Fraumeni Jr, J. F. (1973). New malignancies among cancer survivors. *SEER cancer registries, 2000*.
10. Donovan, A. J. (1990). Bilateral breast cancer. *Surgical Clinics of North America*, 70(5), 1141-1149.
11. Michowitz, M., Noy, S., Lazebnik, N., & Aladjem, D. (1985). Bilateral breast cancer. *Journal of surgical oncology*, 30(2), 109-112.
12. Gogas, J., Markopoulos, C., Skandalakis, P., & Gogas, H. (1993). Bilateral breast cancer. *The American surgeon*, 59(11), 733-735.
13. Chen, Y., Thompson, W., Semenciw, R., & Mao, Y. (1999). Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention*

Biomarkers, 8(10), 855-861.

14. Estudillo, D. O., Rubio, Á. H., Rodríguez, F. M. G., García, R. G., Riojano, F. V., & Villanueva, X. J. (2007). Cáncer de mama bilateral. Experiencia de 10 años en la unidad de Oncología del hospital Juárez de México. *Cirujano General*, 29(4-2007), 283-288.
15. Foote, F. W., & Stewart, F. W. (1945). Comparative studies of cancerous versus noncancerous breasts. *Annals of surgery*, 121(1), 6.
16. De Vita VT et al, Principles and Practice of Oncology, 6ª Ed. 2001 pp 1053 – 4
17. Heron, D. E., Komarnicky, L. T., Hyslop, T., Schwartz, G. F., & Mansfield, C. M. (2000). Bilateral breast carcinoma. *Cancer*, 88(12), 2739-2750.
18. Justo, N., Wilking, N., & Jönsson, B. (2011). PHP3 A Review of Breast Cancer (BC) Care and Outcomes in Latin America & Caribbean (LAC). *Value in Health*, 14(7), A549.
19. Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., ... & Thorsen, T. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19), 10869-10874.
20. de Consensos Intersociedades, P. N., de Enfermedades, P. A. D. C., Argentina, O. A. M., del Cáncer, I. N., de Genética, S. A., de Patología, S. A., ... & de Oncología Clínica, A. A. (2016). Consenso Nacional Intersociedades sobre Alto Riesgo para Cáncer de Mama. Octubre de

2014. *Revista Argentina de Radiología*.

21. Ajá, L. T., Sánchez, J. S., & Avilés, C. G. (2012). Cáncer de mama bilateral sincrónico. Revisión de la literatura y presentación de un caso. *Revista Finlay*, 2(2), 129-133.
22. Levi, F., Randimbison, L., Te, V. C., & La Vecchia, C. (2003). Prognosis of bilateral synchronous breast cancer in Vaud, Switzerland. *The Breast*, 12(2), 89-91.
23. Singletary, S. E., Allred, C., Ashley, P., Bassett, L. W., Berry, D., Bland, K. I., ... & Hughes, L. L. (2002). Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 20(17), 3628-3636.
24. Beckmann, K. R., Buckingham, J., Craft, P., Dahlstrom, J. E., Zhang, Y., Roder, D., & Stuart-Harris, R. (2011). Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. *The Breast*, 20(2), 158-164.
25. García, A. M., Vuoto, H. D., Candás, G. B., González Zimmermann, A., Uriburu, J. L., Isetta, J. A., ... & Bernabó, O. L. (2009). Carcinoma de mama bilateral. *Rev. argent. mastología*, 28(98), 16-31.
26. Jobsen, J. J., Van der Palen, J., Ong, F., & Meerwaldt, J. H. (2003). Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *The breast*, 12(2), 8

