



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA**

**FACTORES ASOCIADOS A LA RECURRENCIA EN LA CADENA
GANGLIONAR DE LA MAMARIA INTERNA, EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA QUE RECIBIERON RADIOTERAPIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA (2007-2013),
PERTENECIENTES AL SEGURO POPULAR.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA
PRESENTA:**

**ALEJANDRA ESPINOSA GARRIDO
RESIDENTE TERCER AÑO RADIOTERAPIA**

TUTORES

**DRA. NORA PATRICIA ÁLVAREZ ÁGUILA
MÉDICO ADSCRITO RADIO-ONCOLOGÍA INCAN**

**DRA. AIDA MOTA GARCÍA
SUBDIRECTOR RADIO-ONCOLOGÍA INCAN**

**DR. DIDDIER GIOVANNI PRADA ORTEGA
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS ADSCRITO A LA
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN BÁSICA INCAN**



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN.....	1
1. MARCO TEÓRICO.....	2
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	3
3. HIPÓTESIS.....	3
4. OBJETIVO.....	3
5. MÉTODOS.....	3
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	4
7. RESULTADOS.....	4
8. DISCUSIÓN.....	9
9. CONCLUSIONES.....	11
10.REFERENCIAS.....	11

Factores asociados a la recurrencia en la cadena ganglionar de la mamaria interna, en pacientes con cáncer de mama que recibieron radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología (2007-2013), pertenecientes al Seguro Popular.

Presentado por: Dra. Alejandra Espinosa Garrido.

Director de tesis: Dra. Nora Álvarez A.; Dr. Diddier Prada.

Co-asesor: Dra. Aida Mota G.

Colaboradores: Dra. Nancy Reynoso, Dra. Claudia Arce, Dr. Alejandro Mohar.

RESUMEN:

Antecedentes: El cáncer de mama (CaMa) es la primera causa de cáncer en mujeres a nivel mundial y el tratamiento requiere cirugía, quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia. Existen controversias en relación a la irradiación electiva de la cadena ganglionar de la mamaria interna (CGMI), debido principalmente a la escasa evidencia disponible así como a la toxicidad potencial y su efecto sobre la recurrencia en la CGMI. Este estudio tuvo como objetivo determinar los factores asociados a la recurrencia a CGMI en una población de pacientes mexicanas con CaMa.

Métodos: Es un estudio retrospectivo en pacientes con CaMa atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología y tratadas con radioterapia de 2007 a 2013, pertenecientes al Seguro Popular. Se determinaron los factores asociados con la recurrencia a la CGMI mediante regresión logística multivariable.

Resultados: Encontramos que tanto los niveles de Ki67 ($\beta=0.026$, Intervalo de confianza 95% [IC95%]: 0.007, 0.046; $p=0.009$) como el tamaño tumoral ($\beta=0.148$, IC95%: 0.231, 0.065; $p < 0.001$) fueron predictores independientes de la recurrencia a la CGMI, con umbrales de 24% para Ki67 y de 5.4 cm para el tamaño tumoral. Otros factores, incluyendo la etapa clínica, la localización o el número de ganglios no mostraron asociación con este desenlace. La recurrencia a la CGMI fue un factor pronóstico independiente para supervivencia global ($\beta=1.519$, IC95%: 0.696, 2,343; $p < 0.001$).

Conclusiones: A nuestro conocimiento, este es uno de los primeros estudios a nivel mundial en determinar los factores asociados con la recurrencia a la CGMI en pacientes con CaMa.

1. MARCO TEÓRICO.

El cáncer de mama es la primera causa de cáncer en mujeres, el tratamiento es multimodal e involucra: cirugía, quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia, de acuerdo a las características clínicas del paciente. La incidencia de metástasis a CGMI al diagnóstico varía a nivel mundial del 1.7% al 28%^{1,2}.

Sin embargo, los factores asociados a la recurrencia en CGMI, han sido poco estudiados. Además, es subdiagnosticada dado que se confunde con actividad tumoral ósea por TAC³. En pacientes mastectomizadas, sin irradiación a CGMI, se ha reportado una incidencia en la recurrencia de 1.5%⁴. Otras series han evaluado el drenaje a CGMI, encontrando una asociación a factores como: invasión a piel o al músculo pectoral, invasión linfo-vascular, el número de ganglios positivos, tumores localizados en cuadrantes internos, edad menor de 40 años, tamaño tumoral mayor a 2 cm, tipo de quimioterapia u hormonoterapia empleada, etc⁵. Sin embargo, no se ha demostrado relevancia clínica en el drenaje a CGMI en cuanto a su recurrencia⁶ y su asociación a recurrencia, no es clara.

En las guías NCCN 2018¹⁰ se indica (categoría 1) incluir en el campo de irradiación a la CGMI en pacientes con invasión clínica o patológica a CGMI. Por otro lado, la irradiación electiva a CGMI se sugiere en caso de ≥ 4 ganglios axilares positivos (categoría 1). Como categoría 2A, se indica en caso de 1 a 3 ganglios positivos, márgenes positivos, tumor mayor a 5 cm, cuadrantes internos, carcinoma inflamatorio, quedando a consideración del radio-oncólogo. Estas indicaciones son basadas en estudios sobre el riesgo de metástasis ganglionar regional (no específicamente a CGMI).

Uno de los problemas más importantes para radiar la CGMI es la cardiotoxicidad, neumonitis por radiación y el riesgo de segundos primarios en mama contralateral (7.2%)⁷. Por lo que se ha valorado excluir la irradiación de CGMI en pacientes con cáncer de mama izquierda, para limitar la cardiotoxicidad, comparando con radiación a la mama derecha que incluyera CGMI. La dosis fue de 48Gy en 24 fracciones a los 2 grupos, se reportó mejoría de la supervivencia global a 8 años favoreciendo al grupo de tratamiento a mamaria interna (75.9% vs 72.2% p=0.005), sin diferencias en riesgo de toxicidad cardíaca.

Además de las características clínicas ya estudiadas, se ha sugerido que se deben tomar en consideración las características moleculares de los tumores como receptores hormonales positivos y su estado de HER 2, quienes se benefician de tratamiento sistémico y que probablemente no requieran incluir radioterapia a CGMI⁸.

Aunado a esto, la irradiación a la CGMI es técnicamente difícil, ya que es indispensable realizar la simulación con tomografía axial computarizada (TAC), el uso de técnicas más especializadas como 3D, intensidad modulada, que permiten garantizar una dosis limitada a órganos sanos y una dosis terapéutica al sitio de interés. Cabe resaltar que estos equipos no están disponibles para la mayor parte de nuestra población. Debido a estas circunstancias, una gran proporción de pacientes no reciben realmente radiación a la CGMI, ya que los campos tangenciales solo cubren parcialmente esta área; el campo axilosupraclavicular no lo incluye.

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION. A pesar de la baja tasa de recurrencia a la CGMI, es un factor de mal pronóstico, por lo que la adecuada selección de las pacientes puede mejorar el pronóstico.

A nivel mundial, no son claros los factores que predicen la recurrencia específicamente en la CGMI, en pacientes con cáncer de mama. La determinación de estos factores contribuirá a una mejor selección de las pacientes que requieren radioterapia a CGMI.

3. HIPÓTESIS. Existen factores asociados a la recurrencia a la CGMI en pacientes con cáncer de mama, su identificación puede contribuir a una mejor selección de las pacientes y planeación del tratamiento con radioterapia.

4. OBJETIVO. Determinar los factores asociados a la recurrencia en la CGMI en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en el período del 2007 al 2013, pertenecientes al Seguro Popular y tratadas con radioterapia externa, con campos tangenciales y/o campo axilosupraclavicular, con o sin irradiación a la CGMI.

5. METODOS. Diseño. Este estudio hace parte del proyecto titulado 'Análisis de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de pacientes con cáncer de mama incluidas en seguro popular', diseñado y ejecutado por la Unidad de Epidemiología del INCan. Se trata de un análisis retrospectivo de pacientes con CaMa

atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y pertenecientes al Seguro Popular en el período del 2007 al 2013 y tratadas con radioterapia externa. Este proyecto fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación institucionales (Rev/02/14). Para este proyecto en particular, evaluamos de forma retrospectiva 2,066 pacientes y se colectaron las principales características clínicas así como del tratamiento, incluyendo la presencia de recurrencia en la cadena ganglionar de la mamaria interna.

Colección de datos. Los datos fueron colectados en formatos prediseñados en Excel.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo, explorando las características clínicas de las pacientes, determinando las medidas de tendencia central (media, mediana) y de variabilidad necesarias (desviación estándar, rango intercuartil) para cada categoría. Se compararon todas las variables disponibles en relación a la recurrencia vs. aquellos sin recurrencia mediante la prueba de Wilcoxon para variables continuas y mediante Chi cuadrado para las variables categóricas. Finalmente llevamos a cabo un análisis de la supervivencia global mediante curvas de Kaplan Meier y la prueba de log-rank, así como una regresión de Cox para la determinación del efecto de la recurrencia en la cadena ganglionar de la mamaria interna sobre la supervivencia global.

7. RESULTADOS. Población: Se incluyeron 2,066 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasor con estadios clínicos tempranos y avanzados, atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología durante el período del 2007 al 2013, todos tratados con radioterapia externa. Se encontró que las pacientes tuvieron una media de edad de 51.1 años (Desviación estándar [DE]: 11.41 años) y una media de tamaño tumoral al diagnóstico de 5.0 cm (DE: 3.17 cm). El estadio clínico más frecuente fue el IIIA (27.69%), el fenotipo más frecuente fue el subtipo con receptores hormonales positivos/HER2 negativo (58.47%), estuvieron localizados de forma más frecuente en los cuadrantes externos (54.16%) y los campos más frecuentemente usados fueron tangenciales más axilosupraclavicular (86.40%). En relación a la recurrencia, 50 pacientes cursaron con solo recurrencia local, 38 con solo recurrencia locorregional, 253 con solo recurrencia a distancia y 54 con ambos tipos de recurrencia (local y a distancia); 1,622 pacientes cursaron sin ningún tipo de recurrencia. La recurrencia a

CGMI se identificó en 25 pacientes (con o sin otro sitio de recurrencia), que corresponde al 1.21% del total (2066 pacientes) y 6.3% de todas las recurrencias (395 paciente).

Factores potencialmente asociados a recurrencia a CGMI. Encontramos que los pacientes con recurrencia a la CGMI presentaron un mayor tamaño tumoral (9.83 cm [DE: 3.69] vs 5.3 cm [DE: 3.53] $p < 0.001$). También encontramos niveles de Ki67% superiores en el grupo con recurrencia a la CGMI (media: 46.43% [DE: 21.28] vs. 25.68% [DE: 20.67] $p < 0.001$). Encontramos una mayor frecuencia de estadios clínicos avanzados en el grupo con recurrencia a la CGMI ($p = 0.002$), así como una mayor frecuencia de tumores triple negativo (48% vs. 16.7%, $p < 0.001$) y una menor frecuencia de tumores con fenotipo luminal A-like en el grupo con recurrencia a la CGMI (4.0% vs. 22.2%, $p < 0.001$). No se encontró diferencias en relación a la edad, localización, número de ganglios positivos, tipo histológico ni el fenotipo HER2(+)-like. La descripción detallada de la distribución de las variables evaluadas en los grupos con y sin recurrencia a la CGMI se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), pertenecientes al Seguro Popular, del 2007-2013, de acuerdo a la recurrencia en la cadena ganglionar de la mamaria interna.

Variable	No (n=2,041)		Si (n=25)		Valor de p
	Media	DE	Media	DE	
Edad, años	51.18	11.37	48.23	11.89	0.284
Tamaño tumoral, cm	5.30	3.53	9.83	3.69	< 0.001
Número de ganglios	2.42	4.40	2.74	4.21	0.370
Ki67, %	25.68	20.67	46.43	21.28	< 0.001
Dosis fotones, Gy	49.04	4.06	47.17	7.05	0.182
Dosis electrones, Gy	11.93	4.58	12.33	4.00	0.393
Dosis total, Gy	56.81	30.98	54.90	8.61	0.973

Variable	No (n=2,041)		Si (n=25)		Valor de p
	n	%	n	%	
Etapa clínica					
<i>in situ</i>	32	1.57	0	0.00	0.002
I	145	7.10	0	0.00	
IIA	301	14.75	0	0.00	
IIB	316	15.48	1	4.00	

IIIA	564	27.63	8	32.00	
IIIB	388	19.01	6	24.00	
IIIC	107	5.24	2	8.00	
IV	188	9.21	8	32.00	
Tipo histológico					
Ductal	1,111	54.43	16	64.00	
Lobulillar	767	37.58	8	32.00	0.712
Mixto	108	5.29	1	4.00	
Otro	55	2.69	0	0.00	
Cuadrante					
Externos	1,108	54.29	11	44.00	
Internos	321	15.73	9	36.00	
Retroareolar	116	5.68	1	4.00	0.092
Total	135	6.61	3	12.00	
Otros	196	9.60	1	4.00	
Sin dato	165	7.99			
Triple negativo					
Si	341	16.71	12	48.00	<0.001
No	1,676	82.12	13	52.00	
Sin dato	24	1.18	0	0.00	
HER2 positivo					
Si	207	10.14	5	20.00	0.208
No	1801	88.24	20	80.00	
Sin dato	33	1.62	0	0.00	
Luminal A					
Si	455	22.29	1	4.00	<0.001
No	785	38.46	21	84.00	
Sin dato	801	39.25	3	12.00	
Campos					
Tangenciales	258	12.64	0	0.00	0.044
Tangenciales +ASC	1,761	86.28	24	96.00	
Directo	12	0.59	1	4.00	
Otros	8	0.39	0	0.00	
Sin dato	2	0.10	0	0.00	
Recibió electrones					
Si	964	47.23	13	52.00	0.868
No	1,032	50.56	12	48.00	
Sin dato	45	2.20	0	0.00	

DE: desviación estándar; ASC:Axilo supraclavicular; Gy: Gray; No.: Número; RH: receptores hormonales; HER2: Expresión de la proteína HER2.

Factores técnicos potencialmente asociados a recurrencia a CGMI. Encontramos una mayor frecuencia del uso de solo campos tangenciales en el grupo sin recurrencia (12.64% vs. 0%), así como una menor frecuencia de campos tangenciales mas supraclaviculares en el grupo sin recurrencia (86.28 vs. 96.0%, $p = 0.044$). No encontramos diferencias en relación a la dosis de fotones, electrones o dosis total (**Tabla 1**).

Determinación de los factores asociados de forma independiente con la recurrencia a la CGMI. El análisis de sensibilidad con los factores encontrados en el análisis previo, mostró que los factores con influencia sobre la recurrencia a la CGMI fueron los niveles de Ki67, el tamaño tumoral y la etapa clínica, más no el fenotipo. El análisis de regresión logística multivariable con estos factores, adicionando la edad como potencial factor confusor, mostró que tanto los niveles de Ki67 ($\beta=0.026$, Intervalo de confianza 95% [IC95%]: 0.007, 0.046; $p=0.009$) y el tamaño tumoral ($\beta=0.148$, Intervalo de confianza 95% [IC95%]: 0.231, 0.065; $p < 0.001$) fueron significativos para recurrencia a CGMI. La etapa clínica no mostró asociación en el análisis multivariable (**Tabla 2**). Adicionalmente, llevamos a cabo un análisis de curva ROC (del inglés *Receiver Operating Characteristics*) para determinar los umbrales con mejor sensibilidad y especificidad para la predicción de la recurrencia a la CGMI. Para Ki67,

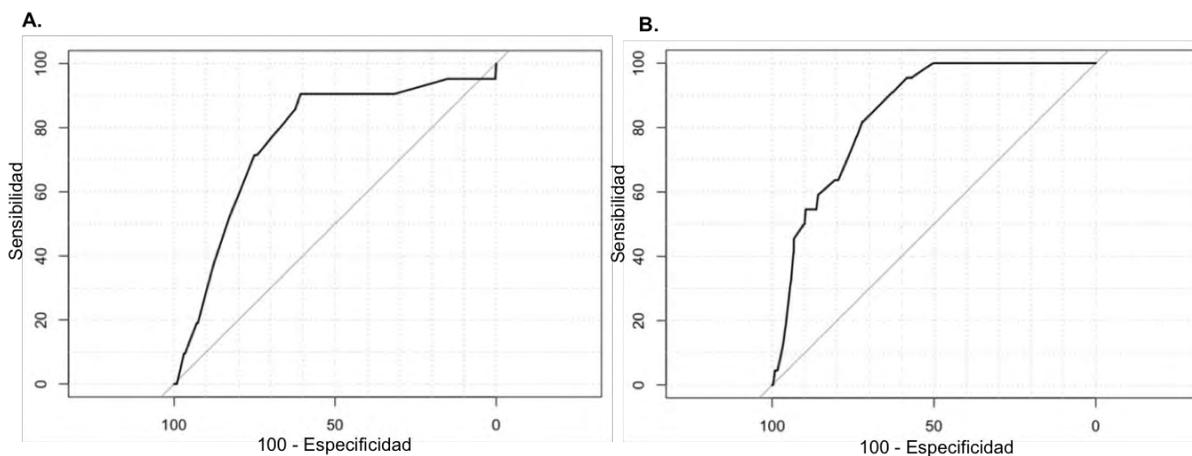


Figura 1. Curvas ROC para la predicción de la recurrencia a la cadena ganglionar de la mamaria interna en pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), 2007-2013. **A.** Ki67. **B.** Tamaño tumoral.

encontramos un umbral de 24% (sensibilidad 90.47, especificidad 60.72) y para el tamaño encontramos un umbral de 5.45 cm (sensibilidad 95.45, especificidad 58.35) (**Figura 1**).

Tabla 2. Análisis multivariable de los factores asociados a la recurrencia a nivel de la cadena ganglionar de la mamaria interna en las pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) del 2007-2013 y pertenecientes al Seguro Popular (N=2,066).

Variable	β	IC 95%	Valor de p
Ki67	0.026	(0.007, 0.046)	0.009
Tamaño tumoral	0.148	(0.231, 0.065)	< 0.001
Etapa clínica	1.735	(3.805, -0.336)	0.101
Edad al diagnóstico	-0.011	(0.055, -0.033)	0.628

β : Coeficiente; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Efecto de la recurrencia a la CGMI sobre la supervivencia global. Observamos una menor supervivencia global en las pacientes que presentaron recurrencia a nivel de la CGMI en comparación con aquellas que no la presentaron ($p < 0.001$, log-rank test), con una mediana de supervivencia global de 60 meses en el grupo con recurrencia. El grupo sin recurrencia a la mamaria interna no alcanzó la mediana de supervivencia

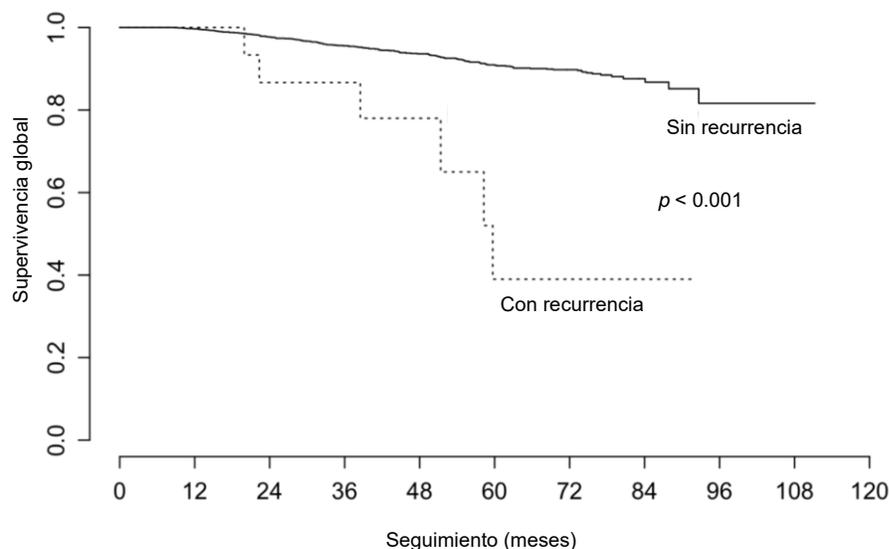


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en relación a la recurrencia a la cadena ganglionar de la mamaria interna en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (2007-2013), pertenecientes al Seguro Popular. Valor de p determinado mediante la prueba de log-rank.

(Figura 2). La regresión de Cox para la determinación de la asociación entre la recurrencia a la CGMI y la supervivencia global, ajustada por edad y por etapa clínica, mostró que la recurrencia a la CGMI es un factor pronóstico independiente para supervivencia global en nuestras pacientes ($\beta=1.519$, IC95%: 0.696, 2,343; $p < 0.001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Regresión de Cox para la determinación de la asociación entre la recurrencia en la cadena ganglionar de la mamaria interna sobre la supervivencia global en las pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) del 2007-2013 y pertenecientes al Seguro Popular (N=2,066).

Variable	β	IC 95%	Valor de p
Recurrencia a mamaria interna	1.519	(0.696, 2.343)	< 0.001
Edad	-0.009	(-0.023, 0.005)	0.188
Etapa clínica	0.425	(0.291, 0.559)	<0.001

β : Coeficiente; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

8. DISCUSIÓN. La recurrencia a CGMI en pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia en el INCan del 2007 al 2013, es de 1.21% de 2066 pacientes incluidas y 6.3% del total de las recurrencias. La recurrencia es baja a pesar de que la mayoría de nuestros pacientes no recibió radioterapia con campos dirigidos específicamente a la CGMI, sino que solo recibieron campos tangenciales (12.49%) o tangenciales mas supraclavicular (86.28%), mismos que solo radian parcialmente la CGMI. En la categoría de “otros” se incluye un subtipo de pacientes irradiadas a CGMI, sin encontrar diferencia en la técnica de tratamiento con radioterapia y la asociación a recurrencia a CGMI.

En este análisis se analizaron los factores asociados a la recurrencia en CGMI. No se encontró asociación entre el cuadrante afectado de la mama y la recurrencia, contrario a lo que se sugiere en las guías terapéuticas internacionales¹⁰, en las que se toma en consideración la irradiación a CGMI en caso de localización en cuadrantes internos.

En cuanto al número de ganglios, ya desde el análisis inicial de este estudio, se descarta el número de ganglios como factor asociado a recurrencia a CGMI. En

algunas series se ha reportado que el mayor drenaje a CGMI se asocia al número de ganglios axilares positivos por patología⁶, sin embargo, esta condición no significa una mayor tasa de recurrencia a la CGMI, lo que va en acuerdo con nuestros resultados.

En el análisis multivariado los factores asociados a mayor recurrencia a CGMI fueron Ki67 >24% y tamaño tumoral >5.45 cm. El Ki67 no se toma en cuenta en las indicaciones actuales de radioterapia a CGMI, sin embargo, los resultados de este estudio subrayan la importancia de este parámetro para tomar en consideración como indicativo de radioterapia a CGMI. Al respecto del tamaño tumoral, en las guías internacionales se sugiere ampliamente ofrecer radioterapia en caso de tamaño tumoral mayor a 5 cm. En nuestro estudio, este tamaño es discretamente mayor, lo que sugiere que el número de pacientes que requieren radioterapia a la CGMI es menor, resultando en un menor riesgo de toxicidad por la misma.

En cuanto a la regresión Cox para determinar factores asociados a mortalidad, la recurrencia a CGMI y la etapa clínica avanzada fueron estadísticamente significativos, con una $p < 0.001$, en ambos casos. Esto significa que a pesar de que la recurrencia a la CGMI es poco frecuente, la mortalidad asociada tiene gran impacto, por lo que la adecuada selección de pacientes con alto riesgo de recurrencia a CGMI es de gran importancia.

Se llevó a cabo una revisión sistemática seleccionando los trabajos publicados sin limitación de tiempo previo al 22 de agosto 2018 en PubMed. Usamos los encabezados de términos médicos (MeSH, del inglés *medical subject heading*) para literatura médica e incluyendo los siguiente términos: “recurrence”, “factor”, “association”, “breast cancer”, “internal mammary” para comparar con otros estudios sobre la recurrencia a CGMI. Se encontraron 24 estudios de los cuales 11 hablan sobre recurrencia en general en pacientes con cáncer de mama, ninguno analizando factores asociados a recurrencia específica a CGMI.

Solo encontramos un artículo que asocia la localización del tumor con la irradiación a CGMI. Incluyó 5,330 pacientes, reportando que la localización en cuadrantes internos se asocia a menor supervivencia libre de enfermedad, comparado con cuadrantes externos (77% vs 81.5% $p=0.004$). Se realizó un subanálisis al respecto del impacto de la irradiación a CGMI, sin especificar la técnica, y no mostró diferencia en supervivencia

libre de enfermedad o supervivencia global. comparando cuadrantes internos vs. externos⁹ Estos resultados apoyan nuestros hallazgos, ya que no encontramos diferencias con respecto a la localización del tumor.

9. CONCLUSIONES. A nuestro conocimiento, este es uno de los primeros estudios a nivel mundial para determinar los factores asociados con la recurrencia a la CGMI en pacientes con CaMa. Hemos encontrado que los niveles de Ki67, así como el tamaño tumoral son factores asociados a una mayor recurrencia en la CGMI. No hay reportes previos acerca de la asociación entre los niveles de Ki 67 con la recurrencia a la CGMI. Por otro lado, en nuestros hallazgos, el tamaño tumoral (5.45 cm) asociado a un mayor riesgo de recurrencia a la CGMI, es mayor al que actualmente (5 cm) sugiere el uso de radioterapia en CGMI.

Entre nuestros hallazgos, el estadio clínico, el número de ganglios, la localización y los campos de tratamiento, no estuvieron relacionados con una mayor recurrencia a la CGMI.

Las indicaciones de irradiación a CGMI según las guías internacionales, incluyen, como categoría 1, 4 o más ganglios positivos. Categoría 2A, tumor mayor a 5 cm, cuadrantes internos, 1 a 3 ganglios positivos y carcinoma inflamatorio. Sin embargo estas indicaciones no están basadas específicamente en el riesgo de recurrencia a la CGMI, sino a recurrencia en ganglios axilosupraclaviculares con o sin CGMI, y mama. Nuestros resultados apoyan la necesidad de una selección más precisa de pacientes, lo cual puede contribuir a reducir la toxicidad por la misma, y mejorar la planeación del tratamiento.

REFERENCIAS.

1. Li, Z. *et al.* A meta-analysis of internal mammary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Onkologie* 36, 747–752 (2013).
2. Farrús, B. *et al.* Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int. J. Radiat. Oncol.* 60, 715–721 (2004).
3. Savaridas, S. L., Spratt, J. D. & Cox, J. Incidence and Potential Significance of Internal Mammary Lymphadenopathy on Computed Tomography in Patients with a

- Diagnosis of Primary Breast Cancer. *Breast Cancer Basic Clin. Res.* 9, 59–65 (2015).
4. Chen, L. *et al.* Internal mammary lymph node recurrence: rare but characteristic metastasis site in breast cancer. *BMC Cancer* 10, 479 (2010).
 5. Vrana, D., Gatek, J., Cwierka, K., Lukesova, L. & Koranda, P. Internal mammary node management in breast cancer. A review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czechoslov.* 157, 261–265 (2013).
 6. Lukesova, L. *et al.* Prognostic Influence of Internal Mammary Node Drainage in Patients with Early-stage Breast Cancer. *Anticancer Res.* 36, 6641–6646 (2016).
 7. Courdi, A., Chamorey, E., Ferrero, J.-M. & Hannoun-Lévi, J.-M. Influence of internal mammary node irradiation on long-term outcome and contralateral breast cancer incidence in node-negative breast cancer patients. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 108, 259–265 (2013).
 8. Cong, B.-B. *et al.* Internal mammary lymph nodes radiotherapy of breast cancer in the era of individualized medicine. *Oncotarget* 8, 81583–81590 (2017).
 9. Xue, C. *et al.* Operable breast cancer of the inner hemisphere is associated with poor survival. *J. Breast Cancer* 18, 36–43 (2015).
 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Version 1.2018.