



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

"Factores de riesgo para recurrencia local en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama sometidas a cirugía de conservación con ganglios negativos, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2002-2006"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Oncología Médica

AUTOR

Jesenia Elizabeth RAMÍREZ DEXTRE

ASESOR

Alejandro KOBASHIGAWA MIYAJIRA

Lima, Perú

2008



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Ramírez J. Factores de riesgo para recurrencia local en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama sometidas a cirugía de conservación con ganglios negativos, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2002-2006 [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Unidad de Posgrado; 2008.

ASESOR

Dr. KOBASHIGAWA MIYAJIRA, Alejandro

Medico Asistente del Servicio de Oncología Medica

Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” EsSALUD - Lima

AGRADECIMIENTOS

Al personal de médicos asistentes, residentes y personal administrativo y asistencial del Departamento de Oncología médica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, por su invaluable apoyo.

A las pacientes participantes en el presente trabajo de investigación por su colaboración desinteresada.

DEDICATORIA

A mis padres, Gloria y Julio por su constante estímulo y motivación.

A mi esposo y a mi hija por su paciencia y comprensión.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	1
2. Abstract	3
3. Introducción	4
4. Planteamiento de la investigación	5
4.1. Planteamiento del problema	5
4.2. Marco Teórico	7
4.3. Justificación de la Investigación	12
4.4. Limitaciones de la Investigación	13
4.5. Hipótesis	14
4.6. Formulación de objetivos	14
4.6.1. Objetivo primario	14
4.6.2. Objetivos secundarios	14
5. Metodología:	15
5.1. Tipo de estudio	15
5.2. Área de estudio	15
5.3. Población de estudio	15
5.4. Procedimientos	16
5.5. Aspectos éticos	17
5.6. Análisis de datos	18
6. Resultados	19

7. Discusión	29
8. Conclusiones	32
9. Recomendaciones	33
10. Referencias Bibliográficas	34

LISTAS DE ABREVIATURAS

HNGAI	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
MINSA	Ministerio de salud
CIE	Cuadrante inferior externo
CSE	Cuadrante superior externo
CSI	Cuadrante superior interno
DE	Desviaciones Estándar

1. RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia de las recurrencias locales de cáncer de mama en las pacientes premenopáusicas que fueron sometidas a una cirugía de conservación con ganglios negativos en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” (HNGAI) durante el periodo enero 2002- diciembre 2006.

Material y métodos: Se utilizó estudio de tipo cohorte, en el cuál se revisaron, con un periodo de seguimiento mínimo de 1 año, todas las historias clínicas correspondientes a las pacientes premenopáusicas que fueron sometidas a una cirugía de conservación durante el quinquenio 2002- 2006 en el HNGAI, y se cuantificó la incidencia de recurrencias en esta población.

Resultados: Durante el periodo de estudio se registraron un total de 956 casos confirmados de cáncer de mama, 54 de los cuáles, constituyeron casos de pacientes premenopáusicas sometidas a cirugía conservadora con ganglios negativos. La edad promedio de la pacientes fue de 40.8 ± 4.8 años de edad, con un promedio de 3.9 ± 1.7 años de enfermedad, presentándose en la mayoría como lesiones sintomáticas (90.7%) de tipo carcinoma ductal infiltrante (64.8%). El estudio comprendió un acumulado de 2146 meses de seguimiento, con un tiempo de seguimiento promedio de 39.7 ± 17.2 meses, tiempo durante el cual no se registró ningún caso de recurrencias de cáncer de mama.

Conclusiones: La incidencia de recurrencia de cáncer de mama entre las pacientes premenopáusicas que fueron sometidas a una cirugía de conservación durante el quinquenio 2002- 2006 en el HNGAI, es muy baja cuando el tiempo de seguimiento es como mínimo de 13 meses y como máximo de 69 meses.

Key Words: Cáncer de mama, cirugía de conservación con ganglios negativos,
recurrencia

2. ABSTRACT

Aim: To determine the incidence of recurrence of breast cancer in premenopausal patients after node-negative breast-conserving surgery at the National Hospital "Guillermo Almenara Irigoyen" (HNGAI) during the period January 2002 - December 2006.

Materials and methods: Following a cohort study design, we revised, with a follow-up period of at least 1 year, all medical records pertaining to premenopausal patients who were undergoing a node-negative breast-conserving surgery during the period 2002 - 2006 in HNGAI, and quantify the incidence of breast cancer recurrence in this population.

Results: During the study period there were a total of 956 confirmed cases of breast cancer, 54 of which were cases of premenopausal patients undergoing node-negative breast-conserving surgery. The average age of patients was 40.8 ± 4.8 years old, with an average of 3.9 ± 1.7 years of illness, appearing in most injuries as symptomatic (90.7%) type infiltrating ductal carcinoma (64.8%). The study included a cumulative months of 2146 follow-up time with an average of 39.7 ± 17.2 months, during which time there were no cases of recurrence of breast cancer.

Conclusions: The incidence of breast cancer recurrence among premenopausal patients after node-negative breast-conserving surgery at HNGAI during the period 2002 - 2006, after a tracking of at least 13 months and a maximum of 69 months, is very low.

Key Words: Breast cancer, surgery conservation with node-negative, recurrence

3. INTRODUCCIÓN

Desde que en 1990 el *National Institutes of Health Consensus Development Conference on Treatment of Early-Stage Breast Cancer National Institutes of Health Consensus* (Conferencia del instituto nacional de salud para el desarrollo de consensos sobre el tratamiento del cáncer de mama en estadios tempranos de enfermedad) señalara que la cirugía de conservación más radioterapia adyuvante debiera ser implementada como la terapia de elección en el manejo de cáncer de mama en estadios clínicos I y II¹, la cirugía de conservación se ha constituido como una de las terapias más populares en el manejo de las pacientes con cáncer de mama.²

Debido a ello, la recurrencia de cáncer de mamas por terapia de conservación ha sido una preocupación constante de los investigadores en las últimas dos décadas. Si bien la literatura al respecto es muy abundante, existe un grupo, muy particular de pacientes entre los cuáles la evidencia es aun contradictoria. Se trata de las pacientes premenopáusicas sometidas a terapia de conservación con ganglios negativos. En teoría por el hecho de ser premenopáusicas estas pacientes deberían tener un mayor riesgo de recurrencias, pero por el hecho de tener ganglios negativos, este riesgo debería disminuir considerablemente. Lamentablemente muy poco sabemos al respecto, motivo por el cual hemos planteado el presente trabajo de investigación.

4. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. Planteamiento del problema

El tratamiento conservador del cáncer de mamas es hoy en día considerado como un tratamiento seguro y cosméticamente idóneo para el manejo de cánceres de mama localizados.³ Este tratamiento, consiste en practicar una resección local selectiva del tumor y de los ganglios linfáticos adyacentes, con o sin alguna terapia coadyuvante, llámese radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia o con exéresis específica del ganglio centinela.

De acuerdo con la evidencia cada una tiene sus propias ventajas y limitaciones. Si bien su uso suele reservarse arbitrariamente sólo para cánceres de mama in situ o lesiones unifocales invasivas pequeñas (menores de 4 cms.), su uso extensivo en otro tipo de lesiones, es aún muy polémico. Por un lado, esta alternativa de tratamiento tiene una gran aceptabilidad por parte de las pacientes debido principalmente a sus atributos cosméticos, sin embargo, por otro lado, este puede suponer un mayor riesgo de recurrencias comparado con otros tratamiento mucho más radicales pero evidentemente más seguros.⁴ Algunas guías clínicas, incluso han llegado a señalar, que haciendo un uso adecuado de los factores de riesgo conocidos, la cirugía no conservadora sólo debería restringirse a los caso en los que las pacientes sean jóvenes, con una muestra histológica infiltrada con escisión incompleta o cáncer in situ, o ante imposibilidad de administrar una dosis adecuada de radioterapia, optando incluso por una reescisión conservadora de la lesión (cuando sea estéticamente factible) o recién una mastectomía parcial o radical.⁵

Si bien se asumen que bien empleada la cirugía de conservación es considerada una alternativa de tratamiento bastante segura, la incidencia de recurrencias sigue constituyendo un serio problema. De acuerdo a lo descrito por Saphner et al, la tasa de recurrencias post terapia primaria para cáncer de mamas a los 12 años de seguimiento, era hace una década, del 45%.⁶ Con el advenimiento de las cirugías de conservación la incidencia de recurrencias entre las pacientes sometidas a cirugía conservadora es hoy en día del 4-17.2%, dependiendo de si la pacientes es pre o post menopáusica, de si recibieron radioterapia adyuvante o no, y si tuvieron ganglios positivos o no.^{7, 8} Ello entendiendo que las pacientes pre menopáusicas, las pacientes que no recibieron radioterapia, y/o las pacientes que presentaron ganglios positivos, tienen un riesgo significativamente más alto de recurrencias respecto de las pacientes post menopáusicas, tratadas con radioterapia y/o presentaron ganglios negativos.⁹ Adicionalmente, otros factores, tales como, el tamaño del tumor, el uso de quimioterapia o terapia de reemplazo hormonal y el tipo de tumor, han sido reconocidos, junto con los ya mencionados, como los principales factores de recurrencia de cáncer de mamas pos cirugía de conservación.¹⁰

Dado que las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama sometidas a cirugía de conservación representan un grupo muy particular del que muy poco se sabe en la literatura en general, hemos planteado el presente estudio con el objeto de cuantificar la incidencia de recurrencias en este grupo particular de pacientes y analizar sus potenciales factores asociados.

4.2. Marco Teórico

El cáncer de mama es la tercera causa más frecuente de cáncer en el mundo, la segunda en mujeres del Perú y la primera en mujeres de Lima.¹¹ Se estima que una mujer tiene una probabilidad de 1 en 8 de hacer cáncer de mama a lo largo de su vida, pero más de la mitad de los casos ocurre después de los 60 años.¹²

Esto no sólo tiene un gran impacto en el pronóstico de las pacientes si no que también tiene un costo considerablemente alto para los propios sistemas de salud. De acuerdo a lo descrito por Stokes et al cada recurrencia le cuesta al MEDICARE en lo Estados Unidos entre 11 000 y 19 000 dólares a los 10 años de seguimiento, dependiendo del tipo de cáncer.¹³

Existen factores de riesgo establecidos para presentar cáncer de mama edad (pre o post menopáusicas), historia familiar de cáncer de mama, edad de la menarquia, edad de la menopausia, edad del primer parto, enfermedad benigna de la mama, hormonoterapia de reemplazo.¹⁴

El cáncer mama es una enfermedad heterogénea con un espectro de proclividades que van desde una enfermedad que permanece localizada a lo largo de toda su evolución, hasta la enfermedad de presentación sistémica desde su debut. Las metástasis son una expresión de crecimiento tumoral y progresivo de la enfermedad. Así el compromiso de los ganglios linfáticos tiene una validez

pronostica no solo porque indica una biología maligna del tumor, sino porque la enfermedad persistente en los ganglios puede ser la fuente de enfermedad a distancia.¹⁵

El pronóstico y la selección de la terapia están determinados por la edad de la paciente, la situación menopáusica, el estadio en que se encuentra la enfermedad, el grado histológico y nuclear del tumor primario, el estado del receptor de estrógeno y del receptor de progesterona, medidas de su capacidad de proliferación, y la amplificación del gen HER2/neu. Aunque ciertas mutaciones hereditarias poco comunes como las del *BRCA1* y el *BRCA2* predisponen a la mujer a desarrollar cáncer de mama, la información existente sobre las portadoras de la mutación que han desarrollado cáncer de mama es contradictoria.¹⁶

De acuerdo a lo descrito en la literatura algunos de los factores que tiene un impacto sobre la incidencia de recurrencias en las pacientes con cáncer de mama más importantes son tamaño del tumor y el número de ganglios metastáticos.^{17,18} De ahí que el tratamiento del cáncer de mama suele combinar cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia con el objeto de disminuir este riesgo de recurrencias al mínimo.

El cáncer de mama en estadios I, II, IIIA y operable IIIC suele exigir un tratamiento multimodal. Independientemente del procedimiento que se seleccione después, la biopsia para el diagnóstico y el procedimiento quirúrgico

que se usará como tratamiento primario deberán efectuarse como dos procedimientos separados. En muchos casos, el diagnóstico de carcinoma de mama mediante biopsia de aguja centrada o de citología de aspiración por aguja fina podría ser suficiente para confirmar una neoplasia maligna. Después de que se ha confirmado la presencia de una neoplasia maligna y se ha determinado la histología, deben explicarse las opciones de tratamiento a la paciente antes de recomendar un procedimiento terapéutico definitivo. El cirujano puede seguir un procedimiento específico que pudiera incluir la biopsia, la confirmación del carcinoma por sección congelada y la cirugía elegida por la paciente. Se debe determinar el estado proteínico del receptor de estrógeno y del receptor de progesterona en el tumor primario. Características patológicas adicionales, como el grado, la proliferación y la condición del receptor humano del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2/neu), podrían ser valiosos.¹⁹

Las opciones quirúrgicas para tratar el tumor primario incluyen la cirugía conservadora de mama más radioterapia, la mastectomía con reconstrucción y la mastectomía sola. Se debe efectuar una disección de ganglio linfático axilar para fines de clasificación. La supervivencia es equivalente con cualquiera de estas opciones como está documentado en ensayos aleatorios prospectivos. La selección del enfoque terapéutico apropiado depende de la ubicación y el tamaño de la lesión, el análisis de la mamografía, el tamaño de mama y la actitud de la paciente acerca de la preservación del seno. La presencia de enfermedad multifocal en el seno o antecedentes de enfermedad vascular colagénica son contraindicaciones relativas a la terapia conservadora del seno.²⁰

La cirugía conservadora persigue dos objetivos: el control local de la enfermedad y un resultado estético satisfactorio para la mujer. Sin embargo, estos dos objetivos entran en conflicto durante su realización, ya que el intento de mejorar el control local del tumor mediante resecciones más amplias conlleva un deterioro del resultado estético y, al contrario, un empeño en la mejora de la cosmética puede inducir la realización de pequeñas resecciones con un mayor riesgo de recaída local.²¹

Todos los tipos histológicos de cáncer infiltrante de mama pueden tratarse bien con cirugía conservadora más radioterapia. La tasa de recurrencia local en el seno sometido a un tratamiento conservador, es baja y varía ligeramente según la técnica quirúrgica usada (tílectomía, cuadrantectomía, mastectomía segmentada y otras). Existe cierta polémica acerca de si los márgenes microscópicos completamente claros son necesarios. En estudios retrospectivos se indica que ciertas características tumorales, como los tumores grandes (lesiones T2), los ganglios axilares positivos, los tumores con un componente intraductal extenso, tumores palpables y la histología lobular están correlacionados con una posibilidad mayor de encontrar tumor persistente en la segunda escisión. Los pacientes cuyos tumores presentan estas características pueden beneficiarse de una escisión inicial más generosa para evitar la necesidad de una segunda escisión.²²

La radioterapia (como parte de la terapia local para la preservación del seno) consiste en radioterapia postoperatoria de haz externo a todo el seno con dosis de 45 Gy a 50 Gy, en fracciones diarias de 1,8 Gy a 2,0 Gy durante un período de 5 semanas. Esquemas con hipofracciones alcanzaron resultados comparables. Se suele administrar un refuerzo de radiación al lecho del tumor. Dos ensayos aleatorios europeos han mostrado que un refuerzo de 10 Gy a 16 Gy, reduce el riesgo de una recurrencia local de 4,6% a 3,6% con un seguimiento mediano de 3,3 años ($p = 0,044$) y de 7,3% a 4,3% a los 5 años ($p < 0,001$), respectivamente. Si se usa un refuerzo, se puede administrar ya sea con un implante intersticial radiactivo o por terapia con radiación de haz externo (*EBRT*, por sus siglas en inglés), generalmente con electrones.²³

La edad de la paciente no debe constituir un factor determinante en la selección del tratamiento preservador de mama o la mastectomía. Aún no se sabe con certeza si las mujeres jóvenes con mutaciones de la línea germinal, o un decidido historial familiar canceroso son candidatas idóneas para recibir terapia de preservación del seno. La evidencia no indica diferencia alguna en cuanto a las tasas de fracaso local o supervivencia general cuando se compara a las mujeres con antecedentes familiares cancerosos con mujeres sin ese tipo de historial que han recibido un tratamiento similar. Sin embargo, el grupo con un historial familiar positivo sí parece tener mayor posibilidad de desarrollar cáncer de mama contralateral dentro de los 5 años. Este riesgo de desarrollar tumores contralaterales puede ser aún mayor en la mujer que tiene mutaciones del BRCA1 y el BRCA2. Teniendo en cuenta que la disponible no indica

ninguna diferencia en los resultados, las mujeres con un historial familiar canceroso son candidatas para recibir una terapia preservadora del seno. Para las mujeres con mutaciones de la línea germinal en el BRCA1 y el BRCA2, se necesita estudiar más el tratamiento preservador del seno.²⁴

4.3. Justificación de la investigación

En nuestro sistema de seguro social, EsSalud, el HNGAI constituye uno de los principales centros de referencia para las pacientes con cáncer de mamas a nivel nacional. De acuerdo con las estadísticas reportadas por EsSalud, sólo en el HNGAI anualmente se practican un gran número de cirugías de cáncer de mama por año.

Del total de pacientes con cáncer de mamas, todos los años, un grupo no definido de pacientes son reconocidos como candidatos ideales para recibir cirugía de conservación, cuyo pronóstico, dependiendo de la identificación oportuna de ganglios positivos o negativos, puede ser o muy pobre o muy favorable. En ese sentido, el presente trabajo de investigación ha sido planteado como una revisión exhaustiva del seguimiento de nuestras pacientes con un periodo máximo de 5 años, esperando contribuir con ello a resolver de alguna manera esta falta de información.

4.4. Limitaciones de la investigación

Todo diseño de estudio tiene limitaciones que pueden ser propias del diseño, por cuestiones logísticas o simplemente de interpretación o representatividad,

el nuestro no es la excepción. Algunas de las limitaciones de este estudio ameritan mencionarse y tomarse en cuenta. De acuerdo a las clasificaciones de medicina basada en evidencia, el grado de evidencia de nuestro estudio es del nivel III y por ende su poder de recomendación corresponde a un nivel C, es decir, los resultados de este estudio, se limitan tanto en su validez como en su representatividad sólo al HNGAI, y no es correcto extrapolar nuestros resultados a otro centro de salud. Una de las principales limitaciones del estudio es la ausencia de casos, por lo que no se pudo realizar un mayor análisis de la incidencia de recurrencias entre las pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía de conservación con ganglios negativos. Otra limitación de este estudio es que si bien es cierto la ausencia de recurrencias es un resultados en sí mismo, el tiempo de seguimiento es muy variado entre nuestra población de estudio, de manera que, aún asumiendo que la incidencia de recurrencias es muy baja entre nuestros pacientes, no es factible generalizar nuestros resultados ni siquiera a toda nuestra población de estudio por cuanto el tiempo de seguimiento promedio comparable para la mayoría de estudios es de 60 meses como mínimo y el nuestro es de sólo 40 meses. Por último si bien se realizado un seguimiento exhaustivo de todas las historias clínicas hasta el último control del año 2007, puede existir un importante sesgo de información respecto a los casos de recurrencia incluso, dado que nosotros asumimos que todos los pacientes con recurrencias deberían acudir al HNGAI, lo cual no hay manera de saber si ello es 100% cierto.

4.5. Hipótesis

Por ser el presente estudio básicamente un estudio observacional no creímos necesario realizar un planteamiento de hipótesis. Es más dado la ausencia de casos replantear la posibilidad de hipótesis para identificación de factores de riesgo sería por lo menos vano.

4.6. Formulación de objetivos

4.6.1. Objetivo primario:

- Determinar la incidencia de las recurrencias locales de cáncer de mama en las pacientes premenopáusicas que fueron sometidas a una cirugía de conservación con ganglios negativos en el HNGAI durante el periodo enero 2002- diciembre 2006.

4.6.2. Objetivos secundarios:

- Determinar los factores asociados a la incidencia de recurrencias locales de cáncer de mama entre las pacientes premenopáusicas que fueron sometidas a una cirugía de conservación con ganglios negativos en el HNGAI durante el periodo enero 2002- diciembre 2006.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Estudio de tipo cohorte retrospectiva

5.2. Área de estudio

El presente estudio se realizó en el Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” en Lima-PERÚ, ubicado en la Av. Grau N° 800. La Victoria, LIMA-PERÚ. Se llevó a cabo entre los meses de Marzo y Abril del presente y tuvo un período de alcance de 5 años, específicamente el período comprendido entre los meses de enero 2003 y diciembre 2007. El Servicio de Oncología médica del Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” cuenta con un staff de ocho médicos oncólogos a tiempo completo y cuatro médicos residentes, la más completa infraestructura y la más alta tecnología en cuanto a equipos de diagnóstico por imágenes se refiere, además de una completa unidad de mamas. Se trata de un hospital nivel IV localizado en plena zona urbana de la capital y constituye el segundo hospital más grande y completo del seguro social EsSalud, con una población de referencia de aproximadamente 2 millones de habitantes de todos los estratos socioeconómicos, con un promedio de 150 000 atenciones ambulatorias en el servicio de oncología médica, diagnosticándose un promedio de 15 y 20 pacientes con cáncer de mamas al mes.

5.3. Población de estudio

La población de estudio estuvo compuesta por todas los pacientes que fueron sometidos a una cirugía de conservación con ganglios negativos en el Servicio de Oncología médica del HNGAI durante el período enero 2003-diciembre 2007. Al inicio del estudio se planificó excluir a todos los pacientes

varones y a todos aquellos casos que resultaran positivos al examen histopatológico ganglionar. No se aplicó ninguna técnica de muestreo por lo que la unidad de análisis quedó definida como paciente sometido a una cirugía de conservación con ganglios negativos en el Servicio de Oncología médica del HNGAI durante el período enero 2003-diciembre 2007.

5.4. Procedimientos

Se realizó un estudio observacional de tipo longitudinal, en el cuál se revisaron la totalidad de historias clínicas correspondiente a los casos incidentes de cáncer de mamas fueron tratados con cirugía de conservación y que resultaron con ganglios negativos entre los años 2002 y 2006 en el HNGAI, para efectos de determinar la incidencia de recurrencias y sus potenciales factores asociados.

Todas estas historias fueron minuciosamente revisadas por la investigadora a fin de identificar la incidencia de nuestro variable de interés, recurrencia de cáncer de mamas, así como la presencia ausencia de cada una de sus potenciales factores asociados, los mismos que fueron clasificados de la siguiente manera: i) factores sociodemográficas, tales como, edad, estado civil, estatus laboral y grado de instrucción; ii) antecedentes de interés, tales como, antecedente familiar y personal de cáncer de mama, comorbilidad por patología mamaria, edad de menarquia, número de hijos, uso de métodos anticonceptivos, tiempo de enfermedad previo a la cirugía, si la lesión primaria fue sintomática o no; iii) factores secundarios a la tipificación de la lesión primaria, tales como,

su clasificación BIRADS, su tipo histológico, la evidencia de infiltración, el tamaño histológico de la lesión, su grado histológico, el compromiso de los bordes y la evidencia histológica de calcificaciones; y, iv) marcadores pronóstico, tales como, la presencia de los receptores de estrógeno y progesterona, y la expresión de la oncoproteína CERB-2, el antígenos ki67 y el gen p53; y finalmente, v) el tipo de tratamiento recibido por la paciente, llámese cirugía conservadora resección ganglionar con o sin búsqueda de ganglio centinela, radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia coadyuvante.

Se revisaron un promedio de 30 a 50 historias por semana, aperturándose una ficha de recolección de datos, diseñada exclusivamente para tal fin, tomando como marco de referencia el registro de ingresos del servicio de mamas del HNGAI. Cada ficha fue doblemente digitada y archivada progresivamente en una hoja de cálculos de Excel para que un experto estadístico procediera posteriormente al análisis de las mismas.

5.5. Aspectos éticos

El estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética de la Oficina de Investigación y Capacitación del HNGAI. Todas las historias clínicas fueron debidamente codificadas para efectos de cuidar el anonimato de las pacientes del estudio.

5.6. Análisis de datos

Para describir las características de la población se utilizaron, para las variables numéricas la media, desviación estándar, valores máximo y mínimo, previa comprobación de la distribución normal de las variables, y para las variables categóricas sus frecuencias relativa y absoluta. Todos estos datos fueron analizados usando el paquete estadístico STATA v 9.1® (Texas EE.UU.).

6. RESULTADOS

Sobre la población de estudio.- La ubicuidad de nuestra población de estudio respecto del total de paciente con cáncer de mamas se resume en el cuadro 1. De acuerdo con el mismo, nuestra población del estudio representa el 52.9% de todos los pacientes que fueron tratados mediante un cirugía de conservación, el 6.5% de todas las pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento quirúrgico y el 5.8% de todos los casos incidentes de cáncer de mama diagnosticados 2002-2006.

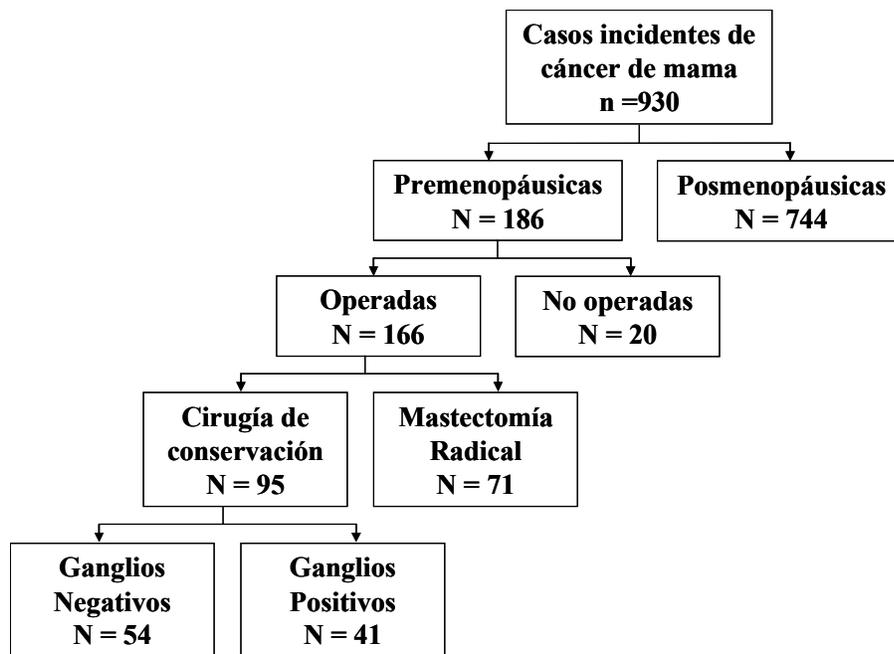


Gráfico 1. Ubicuidad de nuestra población de estudio dentro de población de pacientes con cáncer de mama

Sobre los características sociodemográficos de la población de estudio.- Las principales características sociodemográficas se resumen en la Tabla 1. De acuerdo con la misma el grueso de las pacientes tenía entre 40 y 44 años (Gráfico 2), eran solteras, no tenían un empleo remunerado y/o tenían secundaria completa.

Tabla 1. Características sociodemográficas de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama que fueron tratadas mediante una cirugía convencional con ganglios negativos, HNGAI 2002-2006.

Características Sociodemográficas	N (%)
➤ Pacientes	
Total	54 (100.0)
➤ Año	
2002	9 (16.7)
2003	10 (18.5)
2004	11 (20.4)
2005	9 (16.7)
2006	15 (27.8)
➤ Edad* (años)	
Media \pm DE	40.8 \pm 4.8
Rango	29 – 48
\leq 34	7 (12.9)
35 – 39	11 (20.4)
40 – 44	21 (38.9)
45 – 49	15 (27.8)
➤ Estado civil	
Solteras	30 (55.6)
Casadas/	24 (44.4)
Divorciadas/Viudas	0 (0.0)
➤ Estatus laboral	
Empleo no remunerado	24 (55.6)
Empleo remunerado	30 (44.4)
➤ Grado de instrucción	
Primaria completa	0 (0.0)
Secundaria completa	24 (55.6)
Estudios superiores	30 (44.4)

Leyenda: HNGAI, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; DE, Desviación estándar;

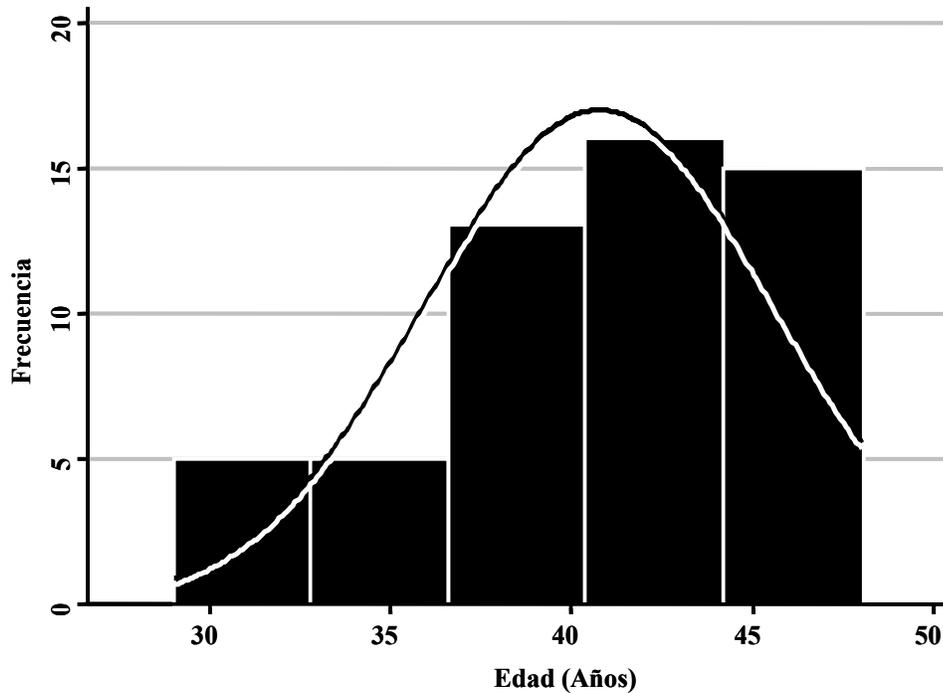


Gráfico 2. Distribución de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama que fueron tratadas mediante una cirugía convencional con ganglios negativos según edad, HNGAI 2002-2006.

Sobre los antecedentes de importancia entre la población de estudio.- Los principales antecedentes de interés se resumen en la Tabla 2. De acuerdo con misma la gran mayoría de las pacientes no presentaban historia personal o familiar de patología mamaria, eran madres de familia, tuvieron una menarquia dentro del rango normal (Gráfico 3) y no utilizaban métodos anticonceptivos orales.

Tabla 2. Antecedentes de importancia de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama que fueron tratadas mediante una cirugía convencional con ganglios negativos, HNGAI 2002-2006.

Antecedentes	N (%)
➤ Antecedente familiar de cáncer	
Negativo	50 (92.6)
Positivo	4 (7.4)
➤ Antecedente familiar de cáncer de mama	
Negativo	51 (94.4)
Positivo	3 (5.6)
➤ Antecedente personal de cáncer de mama	
Negativo	53 (98.1)
Positivo	1 (1.9)
➤ Antecedente de patología mamaria	
Negativo	47 (87.0)
Positivo	7 (13.0)
➤ Menarquia (años)	
Media ± DE	12.2 ± 1.6
Rango	10 – 15
Percentil 25	11
Percentil 50	12
Percentil 75	14
➤ Hijos	
0 hijos	13 (24.1)
1 hijo	19 (35.2)
2 hijos	13 (24.1)
3 hijos	9 (16.6)
➤ Métodos anticonceptivos	
Negativo	41 (75.9)
Positivo	13 (24.1)

Leyenda: HNGAI, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

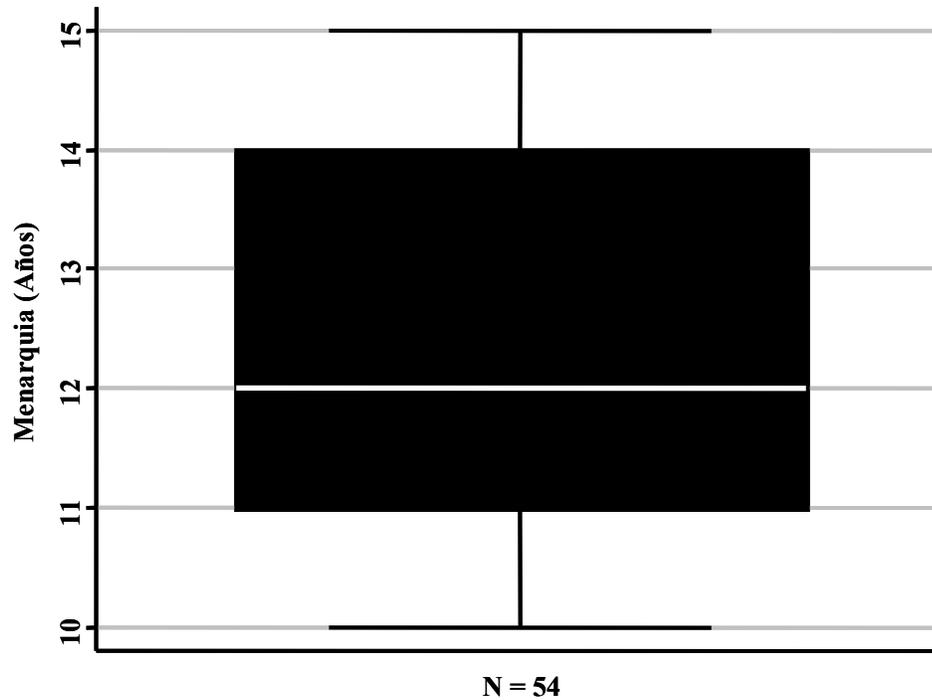


Gráfico 3. Distribución de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama que fueron tratadas mediante una cirugía convencional con ganglios negativos según edad en la se produjo la menarquia, HNGAI 2002-2006.

Sobre las características clínicas de la población de estudio.- Las principales características clínicas de interés se resumen en la Tabla 3. De acuerdo con misma el tiempo de enfermedad promedio se encontraba entre los 2.2 y 5.6 años (Gráfico 4), la mama comprometida era la izquierda, la lesión se localizaba en el cuadrante superior externo, era sintomático y/o presentaba estadios avanzados de enfermedad cuando fueron diagnosticados.

Tabla 3. Características clínicas de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama que fueron tratadas mediante una cirugía convencional con ganglios negativos, HNGAI 2002-2006.

Características Clínicas	N (%)
➤ Tiempo de enfermedad (años)	
Media ± DE	3.9 ± 1.7
Rango	0 – 7
Percentil 25	3
Percentil 50	4
Percentil 75	5
➤ Mama comprometida	
Izquierda	37 (68.5)
Derecha	17 (31.5)
➤ Localización de la lesión	
CIE	3 (5.6)
CSE	45 (83.3)
CSI	4 (7.4)
Retroareolar	2 (3.7)
➤ Síntomas asociados	
Asintomático	5 (9.3)
Sintomático	49 (90.7)
Tumoración palpable	37 (68.5)
Dolor a la palpación	12 (22.2)
➤ BIRADS	
Birads 2	8 (14.8)
Birads 3	10 (18.5)
Birads 4	10 (18.5)
Birads 5	13 (24.1)
Birads 6	13 (24.1)

Leyenda: HNGAI, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; CIE, Cuadrante inferior externo; CSE, Cuadrante superior externo; CSI, Cuadrante superior interno

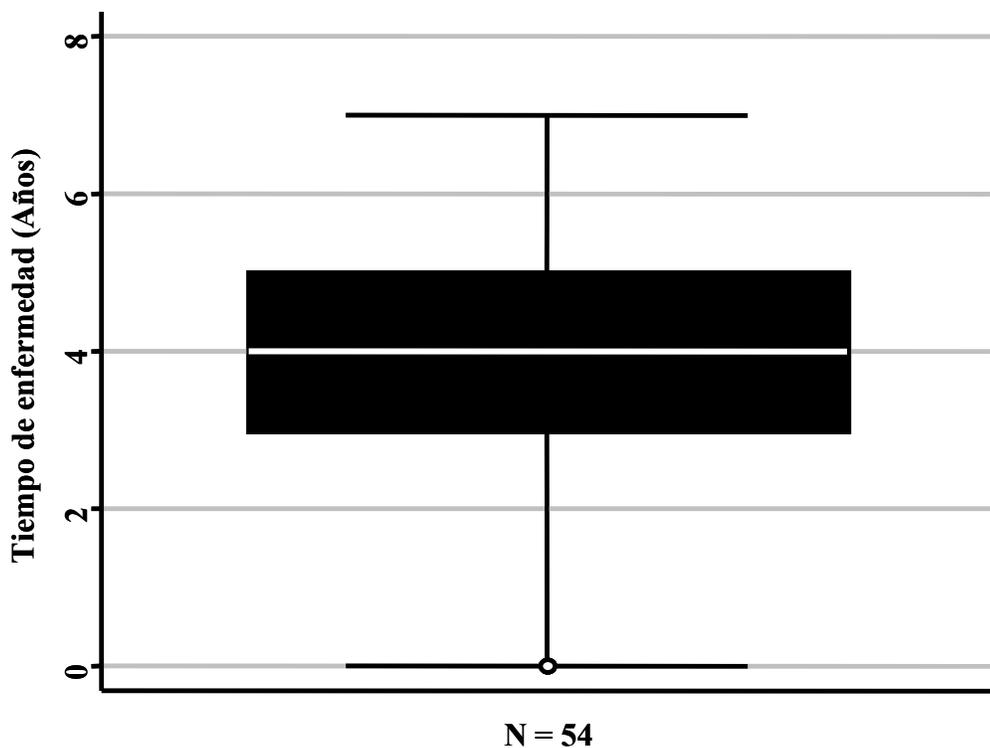


Gráfico 3. Distribución de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama que fueron tratadas mediante una cirugía convencional con ganglios negativos según tiempo de enfermedad, HNGAI 2002-2006.

Sobre las características histológicas de la población de estudio.- Las principales características histológicas se resumen en la Tabla 4. De acuerdo con misma los tipos histológicos más frecuentes fueron por mucho los carcinomas ductales infiltrantes y los carcinomas intraductales no infiltrantes, los estadios clínico y grado nuclear fueron respectivamente los estadios I y II, y la gran mayoría de las pacientes presentaron bordes libres, receptores hormonales positivos, CERB-2 negativo, p53 positivo, y Ag-ki67 positivo.

Tabla 4. Características histológicas del cáncer de mama en las pacientes premenopáusicas que fueron tratadas mediante una cirugía convencional con ganglios negativos, HNGAI 2002-2006.

Características Histológicas	N (%)
✦ Tipo histológico	
No infiltrantes	12 (22.2)
Carcinomas intraductal	11 (20.4)
Carcinomas lobulillar in situ	1 (1.9)
Infiltrantes	42 (77.8)
Carcinomas ductal	35 (64.8)
Carcinomas lobulillar	1 (1.9)
Carcinomas tubulares	1 (1.9)
Carcinomas coloides	4 (7.4)
Carcinomas medulares	1 (1.9)
✦ Estadío clínico	
Estadío I	33 (61.1)
Estadío II	21 (38.9)
✦ Grado nuclear	
Grado I	15 (27.8)
Grado II	29 (53.7)
Grado III	10 (18.5)
✦ Bordes libres	
Negativo	51 (94.4)
Positivo	3 (5.6)
✦ Receptores hormonales	
Negativo	18 (33.3)
Positivo	36 (66.7)
✦ CEB-2	
Negativo	36 (66.7)
Positivos	18 (32.3)
+++	13 (24.1)
++ (indeterminado)	5 (9.3)
✦ P53	
Negativo	18 (33.3)
Positivo	36 (66.7)
✦ Ag-ki67	
Negativo	13 (24.1)
Positivo	41 (75.9)

Leyenda: HNGAI, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Sobre las características de la evolución clínica de la población de estudio.- Tanto las características del tratamiento adyuvante como la incidencia de recurrencias se resumen en la Tabla 5. De acuerdo con misma la gran mayoría recibieron radioterapia adyuvante a la cirugía de conservación los tipos histológicos más frecuentes fueron por mucho los carcinomas ductales (57.4%), sólo el 11.1% fue seleccionado para identificación de ganglio centinela. Respecto al tiempo de seguimiento y la incidencia de recurrencias, la población de estudio acumuló un total de 2146 meses de seguimiento, con un tiempo de seguimiento promedio de 22.5-56.9 meses (Gráfico 5), tiempo durante el cual no se registró ningún caso de recurrencias entre nuestra población de estudio.

Tabla 5. Características de la evolución de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama que fueron tratadas mediante una cirugía convencional con ganglios negativos, HNGAI 2002-2006.

Características de la evolución	N (%)
✦ Tratamiento adyuvante	
Ganglio centinela	6 (11.1)
Radioterapia	31 (57.4)
Quimioterapia	21 (38.9)
Hormonoterapia	16 (29.6)
✦ Tiempo de seguimiento	
Media ± DE	39.7 ± 17.2
Rango	13 – 69
13 – 24	15 (27.8)
25 – 36	9 (16.7)
37 – 48	11 (20.4)
49 – 60	9 (16.7)
61 – 69	10 (18.5)
✦ Recurrencias	
Negativo	100 (100)
Positivo	0 (0.0)

Leyenda: HNGAI, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; DE, desviación estándar

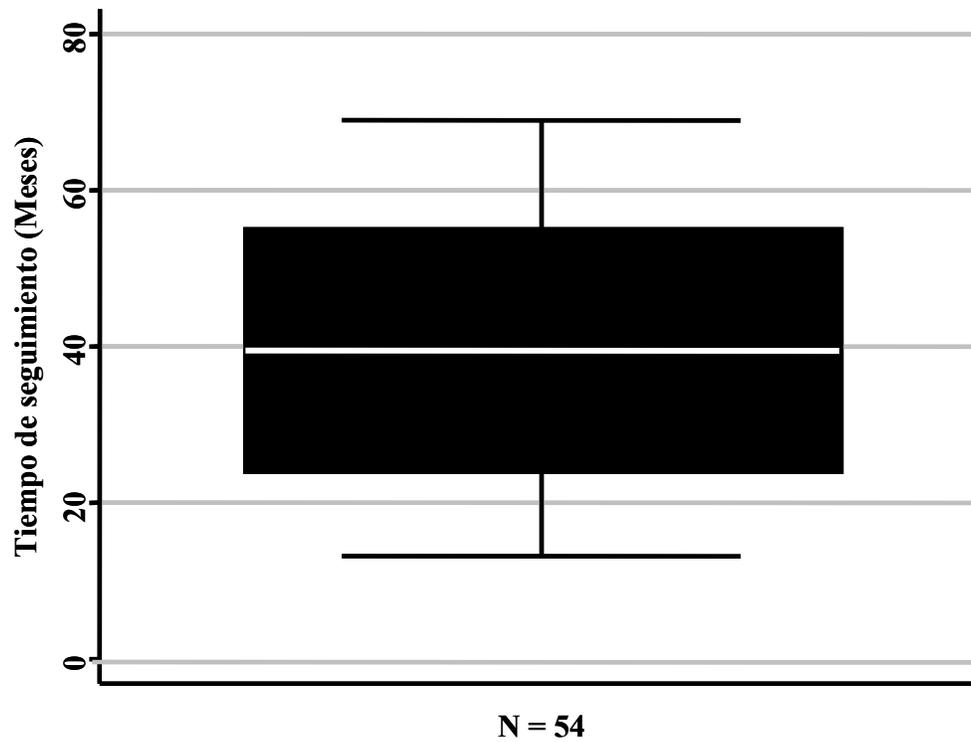


Gráfico 5. Distribución de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama que fueron tratadas mediante una cirugía convencional con ganglios negativos según tiempo de seguimiento, HNGAI 2002-2006.

7. DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio pueden resumirse de la siguiente manera: Durante el periodo de estudio se registraron un total de 956 casos confirmados de cáncer de mama, 54 de los cuáles, constituyeron casos de pacientes premenopáusicas sometidas a cirugía conservadora con ganglios negativos. La edad promedio de la pacientes fue de 40.8 ± 4.8 años de edad, con un promedio de 3.9 ± 1.7 años de enfermedad, presentándose en la mayoría como lesiones sintomáticas (90.7%) de tipo carcinoma ductal infiltrante (64.8%). El estudio comprendió un acumulado de 2146 meses de seguimiento, con un tiempo de seguimiento promedio de 39.7 ± 17.2 meses, tiempo durante el cual no se registró ningún caso de recurrencias de cáncer de mama.

Al respecto cabe destacarse que independientemente de que sólo un 18.5% de nuestros casos tuviera un periodo de seguimiento de 5 años o más, el hecho de no haber encontrado ningún caso de recurrencia es un hallazgo que no esperábamos. Aunque, dado que la recurrencia de cáncer de mama supone el hecho de que posterior a la cirugía células cancerígenas, y que en nuestro estudio sólo 3 de lo 54 casos presentaron bordes libres positivos, todos eran casos ganglios negativos y que más del 50% de las pacientes recibieron radioterapia adyuvante, quizás nuestros resultados no deberían sorprendernos.

De acuerdo a lo descrito por el *European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study* la incidencia de recurrencias post cirugía de conservación varía significativamente dependiendo de

una serie de factores, entre los más importantes, la edad, la manifestación sintomática de la lesión, la evidencia histológica de ganglios positivos, el compromiso de los bordes libres, la presencia niveles de p53, y de si recibió radioterapia coadyuvante o no.^{25, 26} En el caso de las pacientes de nuestro estudio, el riesgo de recurrencias es un poco contradictorio primero, por que por el hecho de ser pacientes premenopáusicas y tener mayoritariamente niveles elevados de p53, su riesgo debería aumentar, pero por el hecho de tener mayoritariamente bordes libres negativos, ganglios negativos y haber recibido radioterapia su riesgo debería disminuir. Nuevamente esta evidencia quizás nos ayude a explicar las bajas incidencia encontradas en nuestro estudio.

De acuerdo con lo descrito por Gage et al, quienes revisaron una siguieron una cohorte de 1870 pacientes que recibieron radioterapia post cirugía de conservación con una media de 116 meses, la incidencia de recurrencias a los 5 y 10 años es de 5.7 y 13.3%.²⁷ Elkhuisen et al, por su parte, sobre la base de una cohorte de 361 pacientes premenopáusicas sometidas a cirugía de conservación con ganglios negativos con un media de seguimiento de 84 meses, reportaron una incidencia de recurrencias locales del 12.5% a los 8 años de seguimiento. Komoike et al, sobre la base de una cohorte de 1901 pacientes sometidas a cirugía de conservación con un seguimiento promedio de 107 meses, reportó una incidencia de recurrencias a los 10 años de 8.5% entre los pacientes que recibieron radioterapia adyuvante y de 17.2% entre los que no, demostrando incluso que esta se asociaba adicionalmente a la evidencia de bordes libres comprometidos.⁸ Van den Broek et al, sobre a base de una cohorte de 416 pacientes sometidas a cirugía de conservación, reportaron

que el riesgo de recurrencia a los 5 años era del 3.5% (IC 95%: 2.5 - 4.5) mientras que a los 8 años este aumentaba a 6.4% (IC 95%: 4.7 – 8.0).²⁸ Cabe mencionar que esto investigadores no encontraron mayor asociación entre a preña de bordes libres positivos y la recurrencia de cáncer de mama.²⁸

En este punto una de las cosas que podemos establecer a la luz de lo encontrado en nuestro estudio y lo reportado en la literatura, es el hecho de que, aparentemente más determinantes son los factores protectores bordes libres negativos, ganglios negativos y haber recibido radioterapia, que los factores de riesgo, rango de edad premenopáusicas y niveles elevados de p53. Lamentablemente las limitaciones de nuestro estudio y el hecho de no haber encontrado mayor incidencia de recurrencias entre nuestra población de estudio no nos permite sacar mayores conclusiones respecto de las mismas. En este punto quizás sea conveniente, dado que nuestros los factores de riesgo tradicionales no nos permite reconocer cuáles de nuestros pacientes se encuentran en mayor o menos riesgo de padecer recurrencias, ensayar nuevas técnicas pronosticas como el mamaprint. Este microchip, recientemente aprobado por la FDA (*Food & Durg administration*, ente regulador de la uso de medicamentos a los Estados Unidos), constituye uno de los avances más prometedores en cuanto a la mejora de las estrategias de riesgo se refiere.²⁹ Con él hoy en día se pueden tamizar un selección de 70 genes de los más agresivos, y tal vez, poder reconocer que lesiones son las más propensas a recurrencias y de esta manera evitar el sobretatamiento. Aunque para esto último aún falta mucho por recorrer.

8. CONCLUSIONES

- ✦ La incidencia de recurrencias de cáncer de mama entre las pacientes premenopáusicas que fueron sometidas a una cirugía de conservación durante el quinquenio 2002- 2006 en el HNGAI, cuando el tiempo de seguimiento es como mínimo de 13 meses y como máximo de 69 meses es muy baja.

9. RECOMENDACIONES

Considerando los resultados de nuestro estudio, su bajo nivel de evidencia, el alcance de sus conclusiones, las siguientes recomendaciones sólo pueden tomarse en cuenta para ser aplicadas en el HNGAI:

- Se recomienda continuar el presente actualizando la base de datos y analizándola prospectivamente cuando se completen al menos 5 años de seguimiento como mínimo, con el objeto de evaluar la incidencia real de recurrencias entre las pacientes premenopáusicas sometidas a cirugía de conservación, así como para analizar los potenciales factores asociados.
- Es necesario el desarrollo de estudios prospectivos multicéntricos que permitan realizar ampliar la cohorte de nuestro estudio a fin de contar con suficiente casuística de recurrencias y poder hacer un mejor análisis de los factores asociados a las mismas.
- Se recomienda ampliar el tiempo de seguimiento de nuestra cohorte de estudio a fin de aprovechar la oportunidad para determinar en qué momento del seguimiento podrían empezar a aparecer las recurrencias entre las pacientes premenopáusicas sometidas a terapia de conservación con ganglios negativos, dado que de esta manera, se podría rescatar de mejorar manera la experiencia de nuestro hospital a fin de sentar un mejor antecedente para futuros trabajo de investigación.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Journal of the National Cancer Institute. 1992(11):1-5.
2. Tiezzi DG, de Andrade JM, dos Reis FJ, Melges AC, Zola FE, Marana HR. Breast conserving treatment in early breast cancer: impact of local recurrence pattern on patient survival. Breast J. 2008;14(2):215.
3. Fitzal F, Mittlboeck M, Trischler H, Krois W, Nehrer G, Deutinger M, et al. Breast-conserving therapy for centrally located breast cancer. Annals of surgery. 2008;247(3):470-6.
4. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JH, Jager JJ, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol. 2000;55(3):219-32.
5. Perry NM. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. EUSOMA Working Party. Eur J Cancer. 2001;37(2):159-72.
6. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. J Clin Oncol. 1996;14(10):2738-46.
7. Nishimura S, Takahashi K, Akiyama F, Oguchi M, Tada K, Makita M, et al. Classification of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy: new primary cancer allows a good prognosis. Breast Cancer. 2005;12(2):112-7.

8. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer*. 2006;106(1):35-41.
9. Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, Carlson RW. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer*. 2005;5(6):425-38.
10. Sanghani M, Balk E, Cady B, Wazer D. Predicting the risk of local recurrence in patients with breast cancer: an approach to a new computer-based predictive tool. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(5):473-80.
11. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana y Callao 1990 -1993. Centro de Investigación en Cáncer Maes Heller, Lima, Perú. 1998.
12. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer*. 2004;100(1):44-52.
13. Stokes ME, Thompson D, Montoya EL, Weinstein MC, Winer EP, Earle CC. Ten-year survival and cost following breast cancer recurrence: estimates from SEER-medicare data. *Value Health*. 2008;11(2):213-20.
14. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2000;342(8):564-71.
15. Liakakos T, Baltogiannis G. Reducing local recurrence after breast-conserving surgery for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(3):949-50.
16. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer

in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2005;41(15):2304-11.

17. Vujovic O, Yu E, Cherian A, Dar AR, Stitt L, Perera F. The number of axillary nodes removed as a predictor of regional recurrence in node negative breast cancer. *Radiother Oncol*. 2008.
18. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(1):51-7.
19. Black D, Smith BL. Surgical treatment options in young women with breast cancer. *Breast Dis*. 2005;23:37-45.
20. Mannell A. Breast-conserving therapy in breast cancer patients--a 12-year experience. *South African journal of surgery*. 2005;43(2):28-30; discussion , 2.
21. Benda RK, Mendenhall NP, Lind DS, Cendan JC, Shea BF, Richardson LC, et al. Breast-conserving therapy (BCT) for early-stage breast cancer. *J Surg Oncol*. 2004;85(1):14-27.
22. Kasugai T, Yoshida Y, Sakai K, Baba T, Takata N, Toyooka A, et al. Pathological approach to breast conserving therapy. *Breast Cancer*. 2004;11(4):350-5.
23. Shigematsu N, Takeda A, Sanuki N, Fukada J, Uno T, Ito H, et al. Radiation therapy after breast-conserving surgery. *Radiation medicine*. 2006;24(5):388-404.
24. Komoike Y, Motomura K, Inaji H, Kasugai T, Nose T, Koizumi M, et al. Long-term results of breast conserving surgery for stages I and II breast

cancer: experiences at Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases. *Breast Cancer*. 2002;9(3):248-53.

25. Elkhuizen PH, van Slooten HJ, Clahsen PC, Hermans J, van de Velde CJ, van den Broek LC, et al. High local recurrence risk after breast-conserving therapy in node-negative premenopausal breast cancer patients is greatly reduced by one course of perioperative chemotherapy: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):1075-83.
26. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2263-71.
27. Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA, et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(2):245-51.
28. van den Broek N, van der Sangen MJ, van de Poll-Franse LV, van Beek MW, Nieuwenhuijzen GA, Voogd AC. Margin status and the risk of local recurrence after breast-conserving treatment of lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105(1):63-8.
29. Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Hortobagyi GN. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *The oncologist*. 2008;13(5):477-93.