

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACIÓN
CARACTERIZACION CLINICO EPIDEMIOLÓGICA DEL CANCER DE MAMA
EN EL HOSPITAL NACIONAL ROSALES.**

Presentado por:

Dr. Marlon Takamura Larín López

Dr. Carlos Roberto Montenegro Ruiz

Para optar al Título de:

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

Asesor de tesis:

Dr. Martin Adrian Álvarez

SAN SALVADOR, NOVIEMBRE 2015

INDICE

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO	4
CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA	5
TAXONOMÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA	7
FACTORES DE RIESGO.....	8
<i>No modificables</i>	8
<i>Modificable</i>	9
PROMOCIÓN DE CONDUCTAS FAVORABLES.....	9
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	10
1. <i>Mamografía diagnóstica</i>	10
2. <i>Ultrasonido mamario</i>	12
3. <i>Doppler a color</i>	13
4. <i>Resonancia magnética</i>	13
BIOPSIA	14
<i>Aspiración con aguja fina</i>	14
TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO Y MANEJO INTERDISCIPLINARIO.....	15
<i>Carcinoma in situ</i>	15
Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS)	15
MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS I Y II.....	16
TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON ESTADIOS OPERABLES	19
PRONOSTICO.....	20
MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
TIPO DE DISEÑO:.....	22
POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS	23
VARIABLES:.....	23
ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS:	25
ESTRATEGIA DE ANÁLISIS:	25
RESULTADOS.....	26
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.....	26
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	28
TRATAMIENTO.....	34
<i>Procedimientos quirúrgicos</i>	34
<i>Neoadyuvancia</i>	35
<i>Quimioterapia sistémica</i>	35
<i>Tamoxifeno</i>	36
DISCUSIÓN	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40

RESUMEN

El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres con 1.38 millones de casos nuevos para el 2008 (23%) y el segundo más frecuente en general (10.9%). Es el más frecuente tanto en países desarrollados como en desarrollo (690 000 casos nuevos). En El Salvador es la segunda causa de cáncer y la tercera causa de muerte por cáncer. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres. Se realiza este estudio para conocer el comportamiento de esta patología en nuestra población.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio descriptivo de seguimiento de una cohorte con cáncer de mama, tratados en el Hospital Nacional Rosales en un periodo de tiempo.

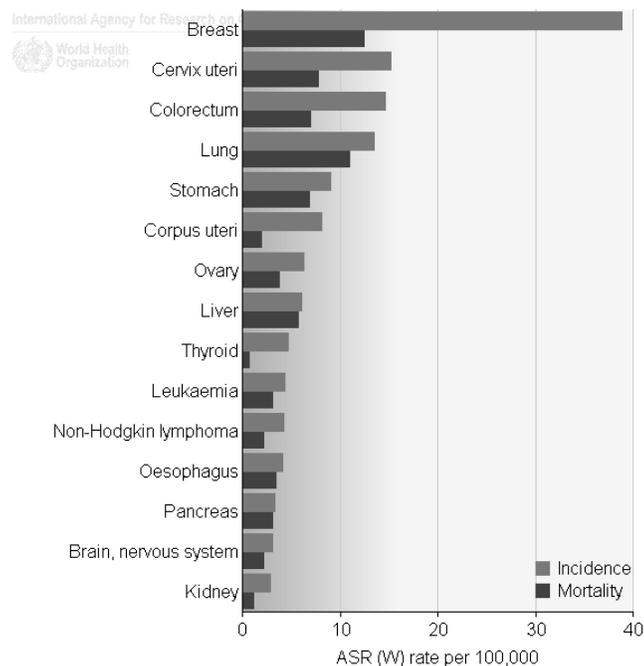
Resultados. Se encontró una muestra de 132 pacientes. La edad media fue 54.61 años (DS \pm 13.61). 55 pacientes (41.7%) provenían del departamento de San Salvador. De 119 pacientes en que se obtuvo datos de paridad se encontró una mediana de 3 hijos. 15.52% tenían antecedentes familiares. El 91.7% consultaron por presencia de tumor, con una mediana de consulta de 6 meses. Biopsia fue el método diagnóstico en 84.41% de las pacientes. El tipo Ductal invasor fue el más frecuente (78.8%) y el estadio de presentación más frecuente fue IIb y IIIa correspondiendo al 50% de la población total. 5 pacientes no fueron sometidos a ninguna terapia quirúrgica, 20% recibieron neoadyuvancia, 50% adyuvancia y 35.6% tamoxifeno. Hubo una pérdida de vista al año del 31% de pacientes, y en los restantes se obtuvo una supervivencia del 97.8%.

INTRODUCCION.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO

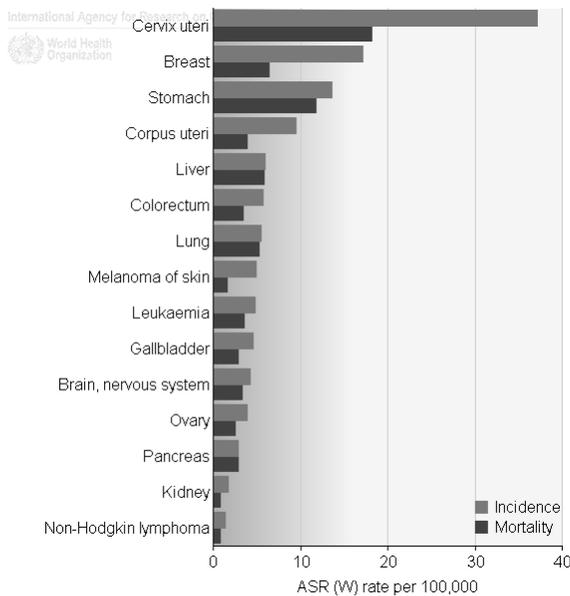
El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres con un estimado de 1.38 millones de casos nuevos diagnosticados hasta el 2008 (23% de todos los canceres) y se coloca como el segundo más frecuente (10.9% de todos los canceres). Es el más frecuente tanto en países desarrollados como en regiones en desarrollo con alrededor de 690 000 casos nuevos estimados en cada región (tasa de población 1:4)¹.

El rango entre las tasas de mortalidad es mucho menos (aproximadamente 6-19 por 100,000) debido a la sobrevida favorable del cáncer de mama en las regiones desarrolladas de alta incidencia. Como resultado, el cáncer de mama se encuentra entre la quinta causa de muerte por todos los canceres (458 000 de muertes), pero es todavía la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres en ambas regiones (269 000 muertes, 12.7% en total) en las regiones desarrolladas, donde las muertes estimadas de 189 000 es igual a las de cáncer de pulmón (188 000)¹. Ver grafica 1.



Grafica 1. Incidencia y mortalidad de cáncer en el mundo.

En El Salvador el cáncer de mama es la segunda causa de cáncer y la tercera causa de muerte por cáncer². Ver grafica 2.



Grafica 2. Incidencia y mortalidad de cáncer en mujeres en El Salvador.

El riesgo de enfermarse es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control³.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA

La última clasificación histológica reportada por la Organización Mundial de la Salud para el 2012 es la siguiente:

TIPO	SUBTIPO
Tumores epiteliales	
Carcinoma ductal invasivo, no especificado en otra parte (NOS)	Carcinoma tipo mixto Carcinoma pleomorfo Carcinoma con células gigantes osteoclásticas Carcinoma con características coriocarcinomas Carcinoma con características melanóticas
Carcinoma lobular invasivo	
Carcinoma tubular	
Carcinoma invasivo cribiforme	
Carcinoma medular	
Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina	Carcinoma mucinoso Cistadenocarcinoma y carcinoma de células mucinosas columnares Carcinoma de células en anillo de sello
Tumores neuroendocrinos	Carcinoma neuroendocrino sólido Tumor carcinoide atípico Carcinoma de células pequeñas/células en avena Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Carcinoma papilar invasivo	
Carcinoma micropapilar invasivo	
Carcinoma apocrino	
Carcinoma metaplásico	Carcinoma metaplásico epitelial puro Carcinoma de células escamosas Adenocarcinoma con metaplasia de las células Carcinoma adenoescamoso Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma epitelial mixto/metaplasia mesenquimatoso

Carcinoma rico en lípidos	
Carcinoma secretor	
Carcinoma oncocítico	
Carcinoma adenoide quístico	
Carcinoma de células acínicas	
Carcinoma de células claras ricas en glicógeno	
Carcinoma sebáceo	
Carcinoma inflamatorio	
Neoplasia lobular	Carcinoma lobular in situ
Lesiones intraductales proliferativas	Hiperplasia ductal usual Atipia epitelial plana Hiperplasia ductal atípica Carcinomaductal in situ
Carcinoma microinvasiva	
Neoplasmas papilares intraductales	Papiloma central Papiloma periférico Papiloma atípico Carcinoma papilar intraductal Carcinoma papilar intracístico

Tabla 1. Clasificación histológica OMS 2012⁴

El tipo histológico más frecuente, correspondiente al 70 de los casos es el ductal invasivo NOS ⁴.

TAXONOMÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

En los últimos años se ha reconocido que el cáncer de mama es una enfermedad biológicamente heterogénea. Se han reconocido cuatro

Fenotipos moleculares basados en el perfil de su expresión genética, los tipos:

- Luminal A
- Luminal B,
- el tipo HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) positivos
- el tipo Triple Negativo.

En la población general, el 65% de las mujeres con cáncer de mama presentan un fenotipo Luminal A o B, el 25% un fenotipo HER2 positivo y el 10% un fenotipo Triple Negativo. Las pacientes con fenotipo Luminal A y B presentan tumores hormonosensibles (con receptores de estrógenos y/o progesterona positivos), con negatividad para el HER2. El subtipo Luminal A suele tener un índice de proliferación tumoral más bajo, con un valor de Ki67 menor del 13%, mientras que éste es mayor en los tumores Luminal B.

Las pacientes con fenotipo Triple Negativo presentan tumores sin expresión para receptores de estrógenos, progesterona, ni el HER2. Esta clasificación es relevante tanto por su pronóstico, como por su papel predictivo de respuesta a los tratamientos. En el caso del carcinoma de mama localmente avanzado, sirve para estimar la probabilidad que tiene cada paciente de responder a la quimioterapia neoadyuvante con tratamientos específicos en cada grupo: las pacientes con positividad al HER2 presentan mayor tasa de RCp (respuesta completa patológica) (35%) frente a las Triple Negativo (25%) o las tipo Luminal A o B.

Además los subtipos HER2 y Triple Negativo parecen presentar un peor pronóstico⁵.

FACTORES DE RIESGO.

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

NO MODIFICABLES (Riesgo relativo >4.0)

Edad

Biopsia confirmada de hiperplasia atípica

Alta densidad mamaria

Mutación *BRCA1, 2*

Historia Personal de cáncer de mama

Riesgo Relativo 2–4

Alta densidad ósea
Radiación de altas dosis en el tórax
Historia Familiar (2 o más)

Riesgo relativo 1–2

Herencia Judía Ashkenazi
Menarquia temprana (<12 años)
Talla

Historia familiar (1 pariente)

MODIFICABLE (potencialmente)

Riesgo Relativo 2–4

Altos niveles de estrógenos o testosterona endógena
Terapia Hormonal (a largo plazo con estrógenos y progesterona)

Riesgo relativo 1–2

Consumo de Alcohol
Edad tardía del primer embarazo a término
Nunca amamanto
Obesidad (postmenopausia)
Ingesta de dieta alta en grasa
Ganancia de peso en la edad adulta (20 kg)⁶

PROMOCIÓN DE CONDUCTAS FAVORABLES.

La promoción de las conductas favorables a la salud para la prevención del cáncer de mama puede disminuir la incidencia en la población hasta 30%:

- Dieta rica en frutas y verduras y baja en grasas animales.
- 30 a 60 minutos de actividad física todos los días de la semana.
- Consumo de ácido fólico.
- Amamantar, por lo que debe incluirse entre las ventajas la promoción de la lactancia materna.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.

En una revisión sistemática se encontró que la Sensibilidad de USG convencional, USG elastográfica, y sus combinaciones fueron del 96% (95% intervalo de credibilidad (CRI), 93-98%), 79%(95% CRI, 74-83%), 73% (95% CRI, 67-78%), y el 99% (95% de CRI, 98-99%), respectivamente. La especificidad de USG convencional, USG elastográfica fueron: 70% (95% CRI, 55-83%), 88% (95% CRI, 82-92%), respectivamente.

Indicaciones de los métodos diagnósticos:

1. MAMOGRAFÍA DIAGNÓSTICA.

Se indica en la mujer en la que resulta un estudio radiológico de tamizaje anormal, o ante alguna de las siguientes situaciones:

- Antecedente personal de cáncer mamario.
- Masa o tumor palpable.
- Secreción sanguinolenta por el pezón.
- Cambios en la piel del pezón o la areola.
- Mama densa.
- Asimetría en la densidad.
- Distorsión de la arquitectura.
- Microcalcificaciones sospechosas.
- Ectasia ductal asimétrica.

Son indicaciones específicas de mamografía las siguientes:

- En la mujer joven cuando exista sospecha clínica de cáncer mamario, independientemente de su edad.
- En la mujer mayor de 40 años programada para cirugía estética de la glándula mamaria.
- Antes del inicio de terapia hormonal de reemplazo.

- En la mujer que tenga familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer mamario se indicará mastografía anual iniciando a los 30 años, o 10 años antes de la edad del diagnóstico del familiar con cáncer más joven, pero nunca antes de los 25 años.

- En mujeres con riesgo elevado para cáncer de mama⁶ (antecedentes familiares en línea directa, BRCA1, BRCA2). Mujeres con antecedentes de biopsia mamaria y reportes histológicos de neoplasia lobular

In situ, hiperplasia lobular o ductal con atipia, carcinoma ductal *in situ* (DCIS) o cáncer de ovario.

La mamografía es el único método de imagen que ha demostrado la disminución de la mortalidad por cáncer de mama al permitir un diagnóstico temprano, siempre y cuando se realice con el estricto control de calidad ACR y la adecuada periodicidad⁷.

El reporte mastográfico debe concluirse con BIRADS (*Breast Imaging*

La clasificación de BIRADS también se aplica a los estudios ultrasonográficos y de resonancia magnética. Ver tabla 1.

Categoría		Recomendaciones
0	Existe 13% de posibilidad de malignidad	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales, u otros estudios US y RM, así como la comparación con estudios previos
1	Negativo Ningún hallazgo que reportar	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años
2	Hallazgos benignos	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años
3	Hallazgos probablemente benignos Menos del 2% de probabilidad de malignidad	Requiere seguimiento mastográfico unilateral del lado afectado a los 6 meses; posteriormente anual bilateral por 2 a 3 años
4	Hallazgos de sospecha Subdivisión: Baja sospecha de malignidad Moderada sospecha de malignidad Alta sospecha de malignidad	Requiere biopsia
5	Típicamente maligno	Biopsia
6	Con diagnóstico histológico de malignidad	En espera de tratamiento definitivo

Tabla 1. Reporte BIRADS

2. *ULTRASONIDO MAMARIO.*

El ultrasonido mamario es una valiosa herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica, no útil como método de tamizaje único de cáncer y en etapas iniciales. Está muy limitado dado que se requieren equipos de alta resolución, así como experiencia en el conocimiento de la anatomía de la glándula mamaria y su evaluación por ecografía.

En la mujer menor de 35 años o en aquéllas con sospecha de cáncer que cursen con embarazo o lactancia es el método de imagen inicial de estudio.

Son indicaciones de ultrasonido las siguientes:

- Mujeres menores de 35 años con signos o síntomas de afección mamaria (dolor, palpación de nódulo, secreción por el pezón, retracción de la piel o el pezón, enrojecimiento de la piel, etc.).
- Mama densa mastográfica para identificar lesiones inadvertidas, ya que disminuye la sensibilidad radiográfica; los resultados falsos negativos pueden aproximarse al 26%.
- Diferenciación entre los distintos tejidos mamarios para caracterizar una tumoración visible en la mastografía y determinar su naturaleza, sólida o líquida.
- Evaluación de los implantes mamarios y sus complicaciones.
- Valoración de lesiones palpables no visibles en la mastografía.
- Procesos infecciosos (mastitis, abscesos, etc.) y su seguimiento.
- Lesiones sospechosas en la mastografía, o bien en caso de primario conocido, para descartar lesiones multifocales, multicéntricas o bilaterales⁸.

3. *DOPPLER A COLOR.*

Es otra herramienta del ultrasonido mamario que permite evaluar los trayectos vasculares, así como medir las velocidades y los índices de resistencia; tiene una utilidad notable en el sistema circulatorio, si bien en la valoración de lesiones mamarias es limitada.

4. *RESONANCIA MAGNÉTICA*

Son indicaciones de la resonancia magnética contrastada las siguientes:

- Estadificación de un tumor: multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y evaluación de la axila.
- Valoración de márgenes después de la escisión de un tumor primario.
- Seguimiento de pacientes con cáncer mamario para detectar recurrencia local.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento.
- Búsqueda de primario oculto con metástasis axilares.

- Valoración de la integridad de los implantes mamarios, particularmente con sospecha de rotura intracapsular u otras complicaciones.
- Embarazo y sospecha de cáncer mamario.
- Mama densa.
- Tamizaje en paciente de alto riesgo alternando con la mastografía.
- Biopsias en caso de lesiones visibles sólo a través de este método.

BIOPSIA

*ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA.*⁹

Indicaciones de biopsia quirúrgica y no quirúrgica en lesión no palpable clasificada como BIRADS 4-5

1. Tumor o masa que presenta:

- Forma irregular, con contornos mal definidos, microlobulados o espiculados.
- Forma redonda y bien definida con o sin microcalcificaciones sospechosas que se relacionen o no con:
 - Engrosamiento cutáneo
 - Dilatación de conducto solitario
 - Vascularidad regional aumentada²

2. Microcalcificaciones

- De morfología heterogénea, es decir, de forma, tamaño y densidad diferentes. Con distribución agrupada, segmentaria o regional.
- Número: sin importancia, lo relevante es la diferencia en forma, tamaño y densidad.

3. Asimetría en la densidad mamaria.

4. Neodensidad o cambios en una ya existente detectada en el seguimiento mastográfico.

5. Distorsión arquitectónica.

No es necesario efectuar biopsia de una lesión no palpable que tenga aspecto benigno, contenido graso o mixto, como:

- Ganglio intramamario:
 - Hamartoma
 - Lipoma
 - Galactocele
- Microcalcificaciones:
 - Dispersas
 - Bilaterales
 - Secundarias a necrosis grasa
 - Sebáceas
 - Vasculares
 - Sugestivas de leche de calcio

TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO Y MANEJO INTERDISCIPLINARIO

El tratamiento del cáncer mamario es complejo y requiere la participación de un equipo multidisciplinario para poder ofrecerles a las pacientes con ese diagnóstico un tratamiento óptimo.

CARCINOMA IN SITU

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

Es un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de Células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal, identificadas por microscopia de luz. Se conoce también con el nombre de carcinoma intraductal.¹ Estos carcinomas son inicialmente sospechados por la existencia de un hallazgo mastográfico o por la existencia de un tumor palpable que puede llegar a medir hasta 10 cm. Además,

la forma de presentación puede ser la enfermedad de Paget y, menos frecuentemente, la existencia de una secreción por el pezón.

Indicaciones para mastectomía total

- Enfermedad multicéntrica
- Tumores > 4 cm
- Relación mama-tumor desfavorable
- Imposibilidad de conseguir márgenes de 10 mm
- Microcalcificaciones difusas, radiológicamente vistas en mastografía
- Calificación de 10 a 12 de Van Nuys
- Pacientes < 45 años con invasión linfovascular o cuatro o más ganglios positivos
- Deseo de la paciente
- Imposibilidad para administrar radioterapia cuando es necesaria

Tratamiento con tamoxifeno³

La utilización adicional de tratamiento sistémico con hormonoterapia en el carcinoma ductal *in situ* es controversial. Sin embargo, se acepta que en aquellos casos con receptores positivos, la utilización de tamoxifeno a dosis de 20 mg por cinco años es una opción razonable, ya que reduce el índice de recurrencias locales después de tratamiento conservador, así como la aparición de un segundo primario.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS I Y II¹⁰

El manejo quirúrgico en estas etapas (excepto T3 N0 M0) puede ser el siguiente:

- Tratamiento conservador: implica una resección tridimensional del tumor primario y tejido sano circundante, con márgenes libres de tumor y tratamiento de la región axilar correspondiente. Tiene como objetivo la resección amplia del tumor primario a fin de preservar la estética de la mama.

- Tratamiento radical: mastectomía radical modificada. Estas opciones deben ofrecerse en un lenguaje sencillo y objetivo a la paciente.

A. TRATAMIENTO CONSERVADOR

Incluye cirugía, radioterapia y, en la mayoría de los casos, terapia adyuvante sistémica. El éxito de este manejo se basa en la selección óptima de pacientes y la participación multidisciplinaria del equipo tratante.

1. Indicaciones:

- Pacientes en estadios I y II con tumor primario ≤ 3 cm y que deseen conservar la mama, aceptando el tratamiento con radioterapia después de la cirugía.
- En casos muy seleccionados, las mujeres con tumores > 3 cm y aun los > 5 cm (T3) pueden iniciar su tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para disminuir el tamaño del primario y poder realizar una cirugía conservadora.

2. Contraindicaciones absolutas:

- Imposibilidad de obtener márgenes negativos.
- Multicentricidad clínica o radiológica.
- Incapacidad de obtener un resultado cosmético adecuado por la relación mama-tumor y localización. Sin embargo, podría considerarse la aplicación de técnicas de cirugía oncoplástica que permiten el desplazamiento de tejidos con resultados cosméticos adecuados.
- Primer trimestre del embarazo.
- No contar con radioterapia o haberla recibido previamente, o cursar el primer trimestre de embarazo.
- Rechazo explícito de la paciente.

3. Contraindicaciones relativas:

- Enfermedad de Paget.
- Mujeres < 40 años.
- Enfermedad activa de la colágena (esclerodermia y lupus).

4. Condiciones para efectuar el tratamiento conservador.

- Contar con el consentimiento informado y firmado por la paciente.
- Debe realizarlo un cirujano oncólogo con entrenamiento y experiencia en el manejo conservador del cáncer mamario.
- Contar con un patólogo calificado que conozca y utilice los marcadores histopronósticos.
- Tener acceso a tratamiento con radioterapia.

B. TRATAMIENTO RADICAL

1. Indicaciones para mastectomía radical modificada.

- Preferencia de la paciente posterior a una información completa de sus opciones quirúrgicas.
- Enfermedad multicéntrica.
- Relación mama-tumor desfavorable.
- Dificultad para un seguimiento adecuado.
- Sin posibilidades de administrar radioterapia posoperatoria.
- Cursar el primer trimestre del embarazo.

2. Mastectomía preservadora de piel.

- Esta técnica, que requiere mayor experiencia, consiste en realizar la misma mastectomía radical modificada pero preservando la mayor cantidad de piel posible, resecaando el complejo areola- pezón y respetando el surco mamario.

Indicaciones

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico que se administre después de un tratamiento quirúrgico; sus objetivos son incrementar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas y aumentar la supervivencia global, sin detrimento de la calidad de vida.

Por lo anterior, los consensos internacionales recomiendan la utilización de tratamiento adyuvante sistémico cuando exista al menos uno de los siguientes factores:

- Tumor > 1 cm (> 3 cm con histología favorable [mucinoso, tubular y medular]).
- Con receptores hormonales negativos.
- Tumor con alto grado histológico.
- < 35 años.
- Tumor con sobreexpresión del oncogén Her2/neu.
- Tumor con invasión vascular o linfática^{11, 12}.

TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON ESTADIOS OPERABLES

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de un tratamiento radical (cirugía o radioterapia). En los últimos años se han realizado estudios mediante la quimioterapia como tratamiento inicial en mujeres con estadios operables (tumores > 2.5 cm). Si bien los primeros resultados demostraron una discreta mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, no hubo efecto en la supervivencia global al compararla con la cirugía de inicio. Sin embargo, por otra parte, se observaron algunas ventajas del tratamiento neoadyuvante que se mencionan a continuación:

1. Inicio temprano de terapia sistémica.
2. Modelo *in vivo* para valorar sensibilidad al tratamiento.
3. Se incrementan las posibilidades de cirugía conservadora.

4. La obtención tras la terapia neoadyuvante de respuestas patológicas completa tiene valor pronóstico, por lo que es un objetivo a seguir.
5. Es un modelo excelente para realizar estudios clínicos y valorar la mejor estrategia en tratamientos novedosos y específicos.
6. Toda paciente candidata a quimioterapia adyuvante es susceptible de ofrecerle quimioterapia neoadyuvante.

PRONOSTICO.

Una revisión retrospectiva de cáncer estadios tempranos reporto los siguientes datos, ver tabla 2:

Características	Sobrevida 3 años	Sobrevida 5 años	Sobrevida 10 años	Sobrevida 12 años
Nódulos +	88%	80%		60%
Nódulos -	100%	99%		99%
Tumor de bajo grado	100%	100%	79%	
Tumor de alto grado	95%	82%	75%	
Mujeres > 40 años	99%	94%	80%	
Mujeres ≤ 40 años	100%	80%	62%	

Tabla 2. Sobrevida según características clínicas al diagnóstico¹³

En el Hospital Nacional Rosales, a pesar que la carga de enfermedad ocasionada por el cáncer de mama es relativamente grande, no se han realizado caracterizaciones de las pacientes que son tratadas con dicha patología.

Los autores diseñaron el presente estudio con el Objetivo Primario de Realizar un diagnóstico clínico-epidemiológico de las pacientes con cáncer de mama que

consultan en el Hospital Nacional Rosales/Instituto del Cáncer y como objetivos secundarios:

- Determinar la frecuencia y comportamiento del cáncer de mama según grupo etario y género.
- Describir el método y los criterios más frecuentemente utilizados para el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes que consultan en el Hospital Nacional Rosales/Instituto del Cáncer
- Determinar el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama
- Determinar el número de pacientes en los que se realiza un diagnóstico según el estadio
- Conocer el manejo de los pacientes con cáncer (quirúrgica y neo y adyuvancia)
- Conocer la sobrevida de los pacientes según estadio de cáncer de mama que son tratados en el Hospital Nacional Rosales

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE DISEÑO:

Se realizó un estudio observacional descriptivo de seguimiento de una cohorte de pacientes con cáncer de mama que consultaron al Hospital Nacional Rosales/Instituto del Cáncer en el periodo 2007-2011.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

a. Población diana: pacientes con cáncer de mama.

b. Población de estudio: pacientes con cáncer de mama que consultan en el Hospital Nacional Rosales/Instituto del Cáncer.

c. Muestra: Pacientes que cuentan con expediente clínico en el Hospital Nacional Rosales/Instituto del Cáncer, cuyo diagnóstico sea cáncer de mama en el periodo 2007-2011.

Descripción de la población de estudio

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de cáncer de mama,
- con expediente clínico del Hospital Nacional Rosales/Instituto del Cáncer.completo

Exclusión:

- Expedientes incompletos que comprometan la adquisición de más del 60% de las variables.

Método de muestreo: Se incluyeron todos los pacientes que fueron identificados en el periodo de estudio y que cumplieron los criterios de inclusión, de forma consecutiva.

Cálculo del tamaño de la muestra: Se incluyeron todos los pacientes del periodo identificados y que cumplan los criterios de inclusión.

Procedencia de los sujetos:

Se buscaron en los censos físicos en ESDOMED del Hospital Rosales los números de expediente de los pacientes diagnosticados y censados como “cáncer de mama”.

Luego, con los números de expedientes se solicitaron estos de forma física para verificar que cumplieran con los criterios de inclusión.

Una vez verificado estos, se procedió con los que cumplan a la extracción de los datos necesarios según protocolo previamente establecido.

MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS:

Los dos investigadores procedieron a la recolección de los datos establecidos en un formulario de recolección de datos (FRD) procedentes de los expedientes clínicos, y todo su contenido incluyendo exámenes de laboratorio e imágenes, así como histológicos.

VARIABLES:

Socio demográfico:

Edad: Años desde el nacimiento de la paciente hasta el momento del diagnóstico. Variable cuantitativa.

Paridad: número de hijos nacidos vivos antes del diagnóstico. Variable cuantitativa

Lugar de procedencia: departamento geográfico de El Salvador donde habita la paciente. Cualitativo

Antecedentes familiares: cualquier familiar consanguíneo con el mismo diagnóstico. Variable dicotómica: si/no

Clínico

Índice de masa corporal: kg/m². En su defecto, cualquier descripción respecto al estado nutricional que se encuentre en el expediente. Variable dicotómica: obeso/no obeso.

Síntoma inicial: descripción por parte del paciente del hallazgo. Variable cualitativa.

Tiempo de evolución desde el primer síntoma hasta el diagnóstico: tiempo en meses desde que la paciente reporta el primer síntoma hasta que se hizo el diagnóstico. Variable cuantitativa.

Método diagnóstico: método de imágenes o histológico confirmatorio del diagnóstico de cáncer de mama. Variable cualitativa.

Tipo histológico: tipo según reporte de biopsia y CAAF dado por anatomía patológica del HNR.

HER 2: marcador inmunohistoquímico de la enfermedad. Se tomara del reporte dado por anatomía patológica y ubicada en el expediente.

Estadio de la enfermedad: Grado de enfermedad según el TNM 7^a edición: Variable ordinal

Manejo quirúrgico: tipo de cirugía realizada en la paciente. Variable cualitativa, tomado del reporte operatorio.

Manejo adyuvante: todo el manejo farmacológico utilizado en la paciente además o en vez de la cirugía. Variable cualitativa.

Muerte: fecha de fallecimiento debido a la enfermedad a partir de la fecha del diagnóstico.

ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS:

Los datos fueron vaciados en una hoja de Excel para su posterior procesamiento.

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS:

Se presentan como estadística descriptiva, usando medidas de tendencia central y su consiguiente dispersión.

Si se cuenta con más del 20% de perdidos de vista sin consignar fallecimiento, debido a que este puede ser en su mayoría extrahospitalario, no se procederá a hacer análisis de curva de sobrevida.

En caso contrario se harán curvas de Kaplan-Meier para:

Sobrevida total.

Sobrevida libre de la enfermedad.

Sobrevida según estadio.

Sobrevida según tipo histológico.

Sobrevida según manejo a 1 año, 3 años y 5 años.

El presente estudio fue sometido a evaluación ética previo su desarrollo al Comité de ética de investigación del HNR, al que se le solicitó excepción del consentimiento ya que se utilizaron datos retrospectivos, documentales .

RESULTADOS

En el periodo de estudio se obtuvo una muestra total de 132 pacientes.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

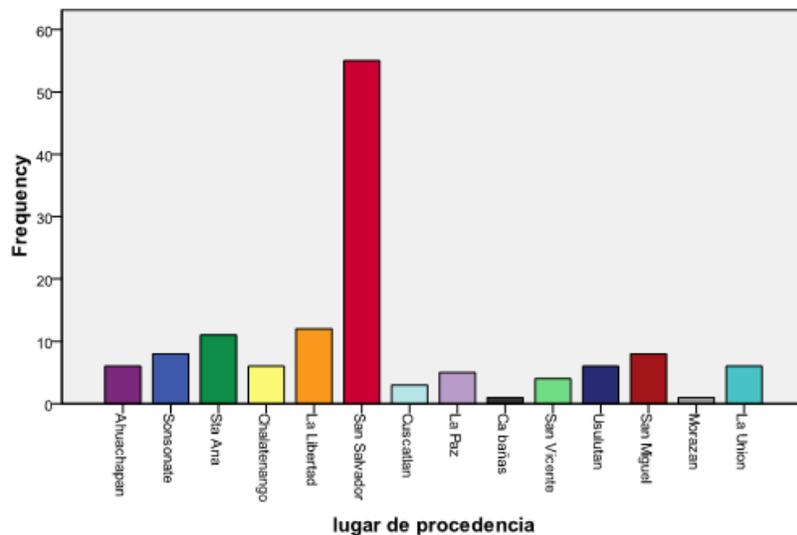
Genero.

El 100% de la muestra fue del sexo femenino. No hubo ningún caso de paciente masculino durante nuestro periodo de estudio.

Edad. La edad media de nuestra muestra fue 54.61 años con una DS de 13.61. Se encontró un 3.1% de casos en menores de 30 años, 12.1% de casos en menores de 40 años, y un 26.5% en menores de 50 años pero mayores de 40 años.

Lugar de procedencia

55 pacientes (41.7%) provenían del departamento de San Salvador, seguido por La Libertad. Ver grafica 1.



Grafica 1. Distribución de los pacientes por Departamento de procedencia.

Paridad.

Se encontraron datos de paridad en el 90% de la muestra (119 pacientes). De estas, pacientes con datos se obtuvo una mediana de paridad de 3, con un mínimo de 0 y máximo de 9 hijos. El 19.3% de las pacientes (23), habían tenido 2 hijos, sumando 70 pacientes con menos de tres hijos (58.82%). Ver tabla 3.

Números de hijos	Frecuencia	Porcentaje
0	17	14.3
1	12	10.1
2	23	19.3
3	18	15.1
4	10	8.4
5	16	13.4
6	7	6.9
7	7	6.9
8	7	6.9
9	2	1.7
Total	119	

Tabla 3. Distribución de la paridad

Antecedentes familiares

Se encontraba el dato de contar con un antecedente familiar con cáncer de mama en 58 expedientes (43.93%). Entre los que se encontraban los datos, 9 dijeron tener antecedentes familiares (15.52%).

Obesidad

A ningún paciente le calcularon el IMC ya que no le tomaron la talla. De los que les tomaron el peso fue a 68 pacientes (51.5%), y de estos, la media de peso fue de 144 libras con DS \pm 26.00

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Síntomas.

El síntoma inicial más frecuente fue la presencia de tumor en la mama. Ver tabla 4.

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Tumoración	121	91.7
Dolor	8	6.1
Nódulo	1	0.8
Absceso	1	0.8
Teloragia	1	0.8
Total	132	100

Tabla 4. Distribución de pacientes según frecuencia de síntomas.

La mediana de tiempo entre el primer síntoma y la consulta fue de 6 meses, con rangos mínimos de menos de un mes hasta máximo de 48 meses.

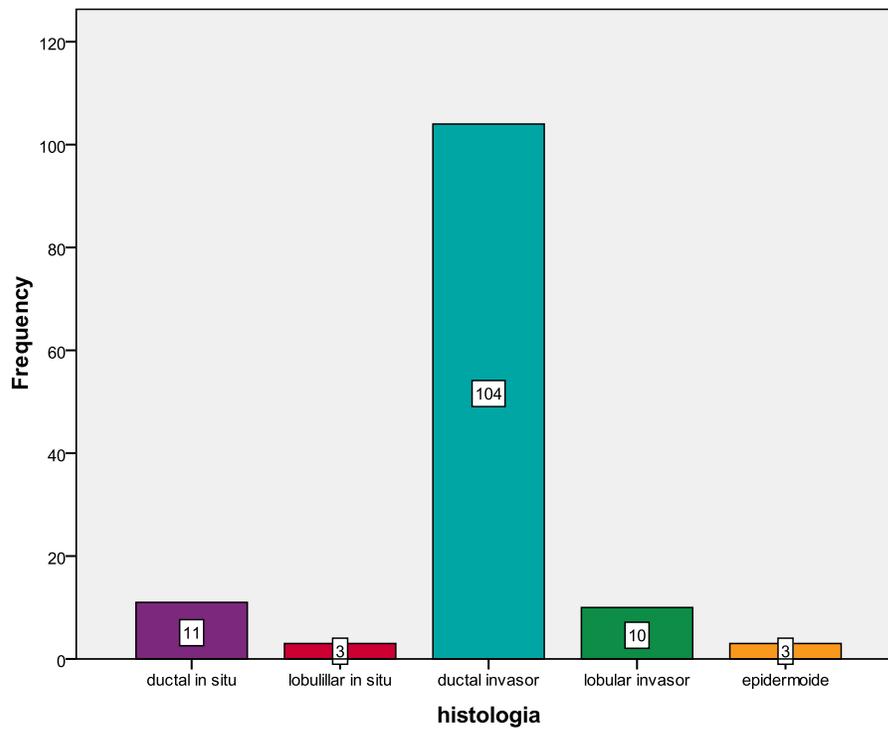
Método Diagnóstico

La biopsia fue el método diagnóstico en 118 casos (89.4%), CAAF en 10 casos (7.6%) y mamografía en 4 (3.0%).

Histología

131 pacientes tenían el dato del tipo histológico. Entre ellos el tipo histológico más frecuente fue el ductal invasor con 104 casos (78.80%). Ver gráfica 2.

Las medias de edad, según el tipo histológico, en el ductal in situ la edad media es menor (48.31 años) con una diferencia de medias con las edades de los otros tipos histológicos que no fue estadísticamente significativo, $p > 0.05$. Ver tabla 5.



Grafica 2. Distribución según tipo histológico

Tipo histológico	Edad media y DS \pm	Peso,(lbs) Mediana y rangos mínimos y máximos	Paridad, mediana y rangos	Mediana tiempo de consulta
Ductal in situ	50.91 (14.59)	162	4.50 (0-8)	9 (0-36)
Lobulillar in situ	58.33 (4.04)	157	3 (0-8)	12 (2-12)
Ductal invasor	54.77 (13.72)	138 (90-209)	3 (0-9)	6 (0-36)
Lobular invasor	56.50 (15.61)	138 (125-183)	2.5 (0-9)	9.5 (2-24)
Epidermoide	57.33 (7.56)	155 (154-156)	3 (2-4)	8 (3-48)

Tabla 5. Características según tipo histológico

No encontrando diferencias estadísticamente significativa de las medias de edad según tipo histológico ($p= 0.856$).

El estadio TNM más frecuente de presentación fue el T2N1M0 en 27 pacientes, Ver tabla 6.

TNM	Frecuencia	Porcentaje
In situ-0-0	11	8.3
1-0-0	4	3
1-1-1	1	0.8
1-1-X	1	0.8
2-0-0	23	17.42
2-1-0	27	20.5
2-0-X	3	2.3
2-1-X	2	1.6
2-3-0	1	0.8
3-0-0	13	9.84
3-0-X	3	2.3
3-1-0	14	10.60
3-1-X	2	1.6
3-2-0	2	1.6
3-2-X	2	1.6
4-0-0	7	5.3
4-0-X	1	0.8
4-1-0	5	3.8
4-1-1	2	1.6
4-1-X	4	3.03
4-2-0	2	1.6
4-2-X	1	0.8
4-3-X	1	0.8
Sin datos	1	0.8
Total	132	100

Tabla 6. Distribución de pacientes por clasificación TNM

Distribuidos por estadio TNM según la clasificación, tenemos que la mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio IIIA con 25.8% (34 pacientes). Ver Tabla 7.

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
0	12	9.1
IA	4	3.0
IIA	25	18.9
IIB	33	25
IIIA	34	25.8
IIIB	17	12.9
IIIC	2	1.5
IV	5	3.8
Total	132	100

Tabla 7. Distribución de pacientes por estadio.

Observamos que la mayoría de pacientes tenían tumor ductal invasor y en su momento de consulta se encontraban en estadios IIB-IIIA, en general, entre fallecidos y vivos al primer año. Ver tabla 8

Estadio / histología

Estado		Histología					Total	
		ductal in situ	lobulillar in situ	ductal invasor	lobular invasor	epidermoide		
vivo	Estadio	0	5	1	0	0	0	6
		IA	0	0	3	0	0	3
		II A	0	0	11	3	0	14
		II B	1	0	21	1	0	23
		III A	1	0	18	2	1	22
		III B	0	0	9	1	0	10
		III C	0	0	2	0	0	2
		IV	0	0	2	1	0	3
	Total	7	1	66	8	1	83	
fallecido	Estadio	0	1		0		0	1
		II A	0		1		1	2
		II B	0		1		0	1
		III A	0		1		0	1
		III B	0		1		0	1
	Total	1		4		1	6	

Tabla 8. Distribución de pacientes según histología, estadio y estatus vivo o fallecidos

Al cruzar tiempo de consulta desde el primer síntoma y el estadio del tumor al momento de la consulta, no se encontró una relación directa, a más tiempo, mayor estadio, de la siguiente manera. Ver tabla 9.

Estadio	Mediana de Tiempo de consulta (rangos mínimos a máximos)
0	6 (0-24)
IA	16.5 (3-32)
IIA	6 (0-36)
IIB	6 (1-36)
IIIA	6.5 (1-48)
IIIB	6 (2-31)
IIIC	7.50 (3-12)
IV	8 (2-14)

Tabla 9. Medianas de tiempo de consulta según estadio

TRATAMIENTO.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.

81 pacientes (68.06%) fueron sometidos a mastectomía radical modificada. En nuestra serie, 5 pacientes no recibieron ningún tratamiento quirúrgico. Ver tabla 10.

Estado			Estadio/tipo de cirugía				Total
			Count				
			mastectomía radical modificada	cuadrantectomía	mastectomía de limpieza	ninguno	
vivo	Estadio	0	4	1	0	1	6
		IA	3	0	0	0	3
		IIA	11	1	0	2	14
		IIB	22	0	0	1	23
		IIIA	21	0	1	0	22
		IIIB	10	0	0	1	11
		IIIC	1	0	1	0	2
		IV	3	0	0	0	3
	Total		75	2	2	5	84
fallecido	Estadio	0	1				1
		IIA	2				2
		IIB	1				1
		IIIA	1				1
		IIIB	1				1
	Total		6				6

Tabla 10. Procedimientos quirúrgicos y su distribución entre vivos y fallecidos.

NEOADYUVANCIA

24 pacientes recibieron neoadyuvancia (20.16%), siendo en estadios IIA, IIB y III A en su mayoría, ver tabla 11.

Estadio/ neoadyuvancia						
Estado			Neoadyuvante			Total
			si	no	no datos	
vivo	Estadio	0	0	3	3	6
		IA	2	1	0	3
		IIA	4	5	5	14
		IIB	7	8	8	23
		IIIA	5	15	2	22
		IIIB	3	7	1	11
		IIIC	1	1	0	2
		IV	1	2	0	3
	Total		23	42	19	84
fallecido	Estadio	0	0	1	0	1
		IIA	0	1	1	2
		IIB	0	1	0	1
		IIIA	0	1	0	1
		IIIB	1	0	0	1
		Total	1	4	1	6

Tabla 11. Distribucion de neoadyuvancia según estadio y según estatus al año.

QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

60 pacientes recibieron quimioterapia sistémica (50.42%), siendo en su mayoría en estadios IIB y III A, ver tabla 12.

Estadio/quimioterapia						
Count						
Estado			quimioterapia			Total
			si	no	no datos	
vivo	Estadio	0	2	1	3	6
		IA	1	2	0	3
		IIA	9	3	2	14
		IIB	15	4	4	23
		IIIA	16	4	2	22
		IIIB	9	1	1	11
		IIIC	2	0	0	2
		IV	2	1	0	3
	Total	56	16	12	84	
fallecido	Estadio	0	1	0	0	1
		IIA	1	1	0	2
		IIB	1	0	0	1
		IIIA	1	0	0	1
		IIIB	0	0	1	1
	Total	4	1	1	6	

Tabla 12. Distribución de los pacientes según quimioterapia sistémica, estadio y estatus al año.

TAMOXIFENO

Se administro tamoxifeno en 47 pacientes, y de estos, 41 eran ductales invasores (87.23%), y 3 lobulares invasores. Ver tabla 13.

Estadio/tamoxifeno

Estado		tamoxifeno			Total	
		si	no	no datos		
vivo	Estadio	0	2	1	3	6
		IA	3	0	0	3
		IIA	8	5	1	14
		IIB	9	9	5	23
		IIIA	12	9	1	22
		IIIB	5	4	2	11
		IIIC	0	1	1	2
		IV	0	2	1	3
	Total	39	31	14	84	
fallecido	Estadio	0	0	1	0	1
		IIA	1	1	0	2
		IIB	1	0	0	1
		IIIA	0	1	0	1
		IIIB	0	0	1	1
	Total	2	3	1	6	

Tabla 13. Distribución de pacientes por estadios y administración de tamoxifeno y estatus.

Sobrevida

Se encontró una pérdida de vista de pacientes para el primer año del 31.6% (42 pacientes). De las 90 pacientes que se encontraron datos de seguimiento al año, hubo dos fallecidas a los 9 y 10 meses del diagnóstico, dando un 97.8% de sobrevida al año.

Para los tres años de seguimiento, se habían perdido 41 pacientes más, dando un total de 83 pacientes perdidos de vista (62.4%). De los que se les dio seguimiento a los tres años, 4 pacientes más fallecieron, sumando 6, lo que dio una sobrevida a los tres años de 94.7%.

27 pacientes terminaron su seguimiento a los 5 años (20.3%). Para entonces se tenían 11 fallecidos (8.3%).

DISCUSIÓN

El presente estudio fue planificado por los autores con el objetivo primario de realizar un diagnóstico clínico-epidemiológico de las pacientes con cáncer de mama que consultan en el Hospital Nacional Rosales (HNR)/Instituto del Cáncer.

Podemos decir que hemos logrado nuestro objetivo, pero de forma parcial por varias razones: la primera fue debido a que los pacientes con cáncer de mama entran para su manejo en esta institución, por dos vías: como pacientes del Instituto del Cáncer, donde tuvieron su consulta y luego son remitidos al HNR para su procedimiento quirúrgico y adyuvancia o directamente consultan al HNR. El Instituto del Cáncer es una institución que carece de su infraestructura quirúrgica por lo que se apoya en el HNR. Esto nos introdujo la limitante del seguimiento postquirúrgico, ya que no se tuvo acceso a los pacientes una vez siendo seguidas en el Instituto del Cáncer, desconociendo tiempos de vida libre de enfermedad y tiempos de sobrevida general para hacer el análisis de la misma con una muestra representativa y poder verificar los datos según OMS, que la sobrevida para países de ingresos bajos es inferior al 40%. La segunda gran limitación fue el hecho que para ese periodo de estudio todavía no se realizaba pruebas de inmuno histoquímica en el hospital, lo que nos llevo a la falta de datos relacionado a la caracterización de los tumores según los receptores hormonales, HER 2 o triple negativo receptor, no permitiéndonos comparar con datos internacionales.

La tercera limitación fue la falta de información para ciertas variables en los expedientes, tales como fue el cálculo del índice de masa corporal y verificar la variable de obesidad, ya que solo el peso no es en sí un valor determinante de clasificación.

De forma general y gruesa pudimos observar que para las características epidemiológicas de nuestros pacientes son similares a los reportados en la literatura: mujeres en la sexta década de la vida y en su mayoría (70) con una

paridad de igual o menos a tres hijos. A pesar que el factor de riesgo de antecedentes familiares está bien documentado en la literatura, nuestra muestra reporto en baja frecuencia tener este factor de riesgo¹⁴.

El método diagnóstico de cáncer de mama encontrado en nuestro estudio fue la biopsia (118 casos), y esto coincide con el hallazgo que el primer síntoma por el que consulta es la presencia de una tumoración detectada. Si bien en nuestro país existe el interés de incidir sobre la detección temprana del cáncer de mama, no existe un método de tamizaje masivo y activo por parte del sistema sanitario para la detección precoz, excepto por la promoción del examen personal por parte de la mujer. La mamografía es el único método de cribado que se ha demostrado eficaz a nivel mundial¹⁴ pero en nuestro medio tiene un costo que no puede ser absorbido por la población en general, además de la generalización del miedo al dolor que ocasiona dicha prueba. Por lo tanto en base a los datos obtenidos, en donde la mayoría fue diagnosticada con biopsia; la mamografía se convierte en un estudio radiológico complementario o de apoyo y no un estudio de tamizaje.

La distribución geográfica es homogénea en los 14 departamentos del país, y llama la atención tener una leve mayor cantidad de los departamentos donde cuentan con hospitales regionales con capacidad resolutive para esta patología como es Santa Ana, San Miguel, y La Libertad, lo cual no pudimos explorar mas con el diseño de este estudio.

No se presentó ningún caso en el sexo masculino durante el periodo de estudio. Pudimos observar que la mayoría de pacientes se toman tiempo para consultar, reportando una media de 6 meses posterior a la palpación de una tumoración en la mama.

La estirpe histológica más frecuente correspondió al ductal invasivo (NOS), siendo similar a lo reportado en la literatura. Podemos decir que a pesar que la manifestación por la que consultaron fue una tumoración y esperaron 6 meses

para consultar, los estadios fueron relativamente tempranos, correspondientes a IIb y IIIa.

Encontramos 5 pacientes a quienes no se les realizó ningún procedimiento quirúrgico, a pesar de estar en estadios abordables. No pudimos determinar la causa de dicho hallazgo. La mastectomía radical modificada fue el estándar de procedimiento quirúrgico, también independiente del estadio.

La terapia sistémica, quimioterapia neoadyuvante o adyuvante y tamoxifeno, fue dada sin el soporte de la morfología molecular, y no cumple un patrón de cumplimiento, según estadio TNM o según patrón histológico. Igual no se pudo hacer una comparación para ver su influencia en la sobrevida por no poder estimar la sobrevida en nuestra muestra.

En conclusión podemos tener una idea del comportamiento del cáncer de mama en nuestra población, aun con las limitantes expuestas, pero sugerimos que se sigan haciendo estudios de sobrevida, sobre todo ahora que ya se cuenta con la inmunohistoquímica y para ello también es necesario tener un mejor registro en el expediente clínico como la implementación de un formato especializado en la anamnesis de cáncer de mama; para poder tener una idea de la evolución de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

¹International Agency for Research on Cancer.Globocan 2008 Cancer Fact Sheet. Disponible en la URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>

²International Agency for Research on Cancer.Globcan 2008 Fast stats. Disponible en la URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>

³Cárdenas J, Erazo A, Molina E, Poitevin A. Consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Cuarta revisión. 2011 Masson Doyma México S.A.

-
- ⁴ Argüelles. Tipos histológicas del cáncer de mama. Disponible en: www.seom.org/seomcms/.../PONENCIA_25_09_2013_Dr_Argüelles.pdf
- ⁵ García García M. Valor predictivo de la 18f-fdg pet-tc en la Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. Tesis de doctorado. Disponible en: eprints.ucm.es/18018/1/T34181.pdf
- ⁶ Thomson CA. Diet and breast cancer: understanding risks and benefits. *Nutr Clin Pract.* 2012 Oct;27(5):636-50. doi: 10.1177/0884533612454302.
- ⁷ ACR Mammography, quality control manual, VA American College of Radiology 1999.
- ⁸ Sadigh G, Carlos RC, Neal CH, Dwamena BA. Ultrasonographic differentiation of malignant from benign breast lesions: a meta-analytic comparison of elasticity and BIRADS scoring. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:23–35
- ⁹ Yu YH, Wei W, Liu J-L. Yu et al. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy for breast mass: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2012; 12:41
- ¹⁰ McCready D, Holloway C, Shelley W, Down N, Robinson P, Sinclair S, Mirsky D, and the Breast Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg* June 2005;(3):
- ¹¹ Touboul E, Buffat L, Belkac'Emi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, Faivre C, Huart J, Lotz J-P, Antoine M, Pene F, Blondon J, Izrael V, Laugier A, Schlienger M, Housset M. Local Recurrences And Distant Metastases After Breast-Conserving Surgery And Radiation Therapy For Early Breast Cancer *Int. J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 43 (1): 25–38.
- ¹² Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive Factors Associated with Axillary Lymph Node Metastases in T1a and T1b Breast Carcinomas: Analysis in More Than 900 Patients *J Am Coll Surg* July 2000; 191 (1): 1-6
- ¹³ Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, Bland KI, Chang HRJ. Prognostic Analysis of Survival in Small Breast Cancers, *Am Coll Surg* may 1998; 186(5): 562-9
- ¹⁴ IARC (2008) World Cancer Report 2008. Lyon, International Agency for Research on Cancer.