



ORIGINAL

Mortalidad y recaída en pacientes con cáncer de mama infiltrante sometidas a cirugía conservadora



Javier Ángel^{a,*}, Ana Mejía^{a,d}, Luis Guzmán^a, Jenni Quevedo^a, Ricardo Sánchez^{b,c}, Oscar García^a, Carlos Duarte^a, Sandra Díaz^a, Mauricio García^a y Carlos Lehman^a

^a Clínica de Seno y Tejidos Blandos, Subdirección de Atención Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Grupo de Investigaciones Clínicas, Subdirección de Investigaciones, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^c Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Bogotá D. C., Colombia

^d Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS, Bogotá D. C., Colombia

Recibido el 13 de febrero de 2014; aceptado el 30 de septiembre de 2014

Disponible en Internet el 29 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Neoplasia de mama;
Mastectomía
segmentaria;
Cirugía conservadora;
Recurrencia

Resumen El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha evolucionado, desde cirugías radicales que incluían la pared torácica hasta cirugías conservadoras de resección tumoral con margen oncológico seguro complementadas con radioterapia; estas se consideran alternativa a la cirugía radical. La supervivencia es similar en ambos procedimientos.

Metodología: Estudio de cohorte retrospectivo que evaluó las características demográficas, patológicas y desenlaces clínicos, como recaída y mortalidad, en mujeres con cáncer invasivo, sometidas a cirugía conservadora entre 1998 y 2007 en el INC.

Resultados: Se incluyeron 358 pacientes con edad promedio de 53 años y estados tumorales tempranos en su mayoría. Con mediana de seguimiento de cuatro años se presentaron 40 recaídas entre locales, regionales y sistémicas con una tasa de recaída de 2,6 recaídas por 100 pacientes/año. Se presentó un mayor porcentaje de recaídas en estado clínico avanzado ($p=0,022$), tamaño tumoral mayor de 2 centímetros ($p=0,02$) y a mayor número de ganglios comprometidos en el vaciamiento axilar ($p=0,004$). La tasa de mortalidad fue 1,2 muertes por 100 pacientes/año. Los márgenes positivos se relacionaron con estado clínico avanzado ($p=0,010$) y las pacientes con márgenes positivos que recibieron manejo no quirúrgico presentaron un porcentaje mayor de recaída, comparado con las llevadas a cirugía ($p=0,023$). Esta diferencia se conservó al comparar manejo quirúrgico con no quirúrgico en márgenes positivos invasivos ($p=0,037$).

Conclusiones: El estado clínico avanzado, se relacionó con márgenes positivos y recaída tumoral. El compromiso ganglionar axilar y el manejo no quirúrgico de los márgenes positivos determinaron un mayor porcentaje de recaída.

© 2014 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ammejia@fucs.salud.edu.co, anamariamejia77@yahoo.es (J. Ángel).

KEYWORDS

Breast cancer;
Breast neoplasm;
Segmental
mastectomy;
Conservative surgery;
Cancer recurrence

Mortality and relapse after conservative surgery in breast cancer patients

Abstract Surgical treatment for breast cancer has improved from radical surgery involving the chest wall, to conservative tumor resection surgery with oncologically safe margins. This latter, when supplemented with radiotherapy, is considered an alternative to radical surgery with similar survival for both procedures.

Methodology: Retrospective observational study was performed to assess the clinical response in women older than 18 years with invasive cancer undergoing conservative surgery between 1998 and 2007.

Results: A total 358 patients, with the majority in early tumor states were included for final revision. The mean age was 53 years. During a four year follow-up there were 40 local, regional and systemic relapses, with a progression rate of 2.6 relapses per 100 patients / year. There was a higher percentage of recurrence in advanced clinical status ($P=.022$), tumor size greater than 2 cm ($P=.02$), and greater number of lymph node involvement in the axillary clearance. Mortality rate was 1.2 deaths per 100 patients / year. Positive margins were associated with advanced clinical status ($P=.010$), and patients who received non-surgical management had a higher relapse rate compared with patients who had surgery ($P=.023$). This difference was maintained when comparing surgery with non-surgical management in invasive positive margins ($P=.037$).

Conclusions: Advanced clinical stage was associated with positive margins and tumor relapse. Axillary lymph node involvement, and non-surgical management of surgical margins, resulted in a higher percentage of recurrence.

© 2014 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama en la actualidad es la primera causa de cáncer en el mundo tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo¹. Las estadísticas mundiales reportan 1,38 millones de casos nuevos por año, lo que corresponde al 23% del total de los tumores. En los países desarrollados la incidencia corresponde a 66,4 casos por cada 100.000 mujeres, con mortalidad de 15,3 por cada 100.000 mujeres. En contraste con los países subdesarrollados en donde la incidencia corresponde a 27,3 x 100.000 mujeres y mortalidad de 10,8 por 100.000 mujeres¹.

En Colombia el panorama es similar, el cáncer de mama es el más frecuente con incidencia de 29,1 x 100.000 (tasa cruda de incidencia) y mortalidad de 9,3 x 100.000 (tasa cruda de mortalidad), constituyéndolo en un problema de salud pública². Según datos del Anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología (INC) del año 2010 los estados tempranos (I-IIA) corresponden a 273 casos, lo que corresponde al 40,6% del total².

El tratamiento del cáncer de mama se realiza de acuerdo: al estado clínico, el tipo de tumor, las características imagenológicas y el componente biológico del mismo^{3,4}. El espectro de la cirugía como control local de la enfermedad ha evolucionado desde cirugías supra radicales que incluían disección de la cadena mamaria interna y cuello hasta la actualidad con cirugías conservadoras que incluyen resección tumoral con margen oncológico seguro.

Paralelo a la detección temprana que ha llevado al diagnóstico de lesiones de menor tamaño y el advenimiento de la terapia neoadyuvante, la cirugía conservadora de mama complementada con radioterapia se ha consolidado como

alternativa a la cirugía radical con supervivencias equiparables para los dos procedimientos^{5,6}.

La cirugía conservadora se define como la remoción completa del tumor con un margen concéntrico de tejido sano, manteniendo un resultado oncológicamente seguro y cosméticamente aceptable y, que se debe complementar con radioterapia con el fin de minimizar la tasa de recurrencia local^{7,8}. Está indicada en los estados tempranos de cáncer (I y IIA), y en los localmente avanzados (IIB, IIIA, IIIB) posterior a la aplicación de terapia sistémica neoadyuvante con las ventajas de: conservar la mama, evitar la morbilidad propia de la cirugía radical, y lograr una mayor aceptación de la percepción de la imagen corporal por parte de la paciente.

El propósito de este artículo es describir las características demográficas, clínicas, patológicas y los desenlaces clínicos relevantes como la recaída y la mortalidad en mujeres con cáncer de mama llevadas a cirugía conservadora en el Servicio de Seno y Tejidos blandos del INC desde el 01 de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2007. Estos resultados nos permitirán comparar nuestra actividad quirúrgica oncológica con respecto a lo reportado en otros países y evaluar aciertos y desaciertos con el propósito de estandarizar una técnica quirúrgica avalada mundialmente. Dicha experiencia se podría extrapolar a escala a las diferentes instituciones oncológicas en todo el territorio colombiano, teniendo en cuenta que el INC es el centro más importante de referencia en cáncer para el país, desde donde se buscará optimizar los programas de manejo integral de la patología y liderar la divulgación del conocimiento que permitan realizar tratamientos conservadores del cáncer de mama. Este conocimiento puede ser aplicado en poblaciones con condiciones socioeconómicas similares de acuerdo a las políticas

internas de salud en los países latinoamericanos en vía de desarrollo.

Metodología

Estudio de cohorte retrospectivo con análisis de supervivencia libre de recaída y global.

La población de estudio fueron mujeres mayores de 18 años con cáncer invasivo de mama sometidas a cirugía conservadora en el INC. Se incluyeron pacientes tratadas entre el 01 de enero de 1998 y el 31 de diciembre del 2007. Fueron excluidas del estudio pacientes del INC con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora por cáncer de mama de tipo no epitelial durante el mismo periodo de tiempo.

Las intervenciones realizadas en las pacientes hicieron parte del tratamiento administrado a todas las pacientes, de acuerdo con las guías de manejo de pacientes con cáncer de mama del INC⁹. Dichas intervenciones no fueron modificadas por los investigadores.

De la información contenida en los libros de cirugía del servicio y del registro de los informes de patología se identificaron los casos con cáncer de mama sometidos a cirugía conservadora en el periodo descrito. Se procedió a la búsqueda de las historias clínicas y a la aplicación de los criterios de selección. Las historias clínicas fueron revisadas por los investigadores.

Se extrajeron datos de las historias clínicas en un formulario de recolección de datos que contenía las variables definidas en el protocolo del estudio. Se realizó validación del formato de recolección de datos con el 10% de las historias clínicas, y estos resultados que fueron incluidos dentro del análisis final de los datos obtenidos. La información del formulario de recolección fue archivada en una base de datos diseñada en el programa Microsoft Office Access 2003®.

Dentro de las variables analizadas se definirán algunas: Índice de Masa Corporal (IMC) que se dividió en tres categorías: normopeso (IMC en rango 18-24,99 kg/m²), sobrepeso (IMC: 25-29,99 kg/m²) y obesidad (IMC \geq 30 kg/m²); estado clínico temprano que comprende los estados I al IIA; estado clínico avanzado que comprende los estados IIB a IIIC; componente intraductal extenso: determinado por presencia de Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) en más del 25% del tumor invasivo; respuesta patológica completa: definida como la ausencia de tumor en la evaluación de patología del espécimen quirúrgico luego de terapia neoadyuvante; colección: complicación quirúrgica definida como hematoma o seroma en la mama; márgenes positivos definidos como distancia menor de 1 mm o en contacto con la tinta; recaída locorregional: incluye recaída local, axilar y supraclavicular del mismo lado; metastasectomía: resección quirúrgica o por vía endoscópica de la metástasis de acuerdo al sitio anatómico de la misma.

Se definió supervivencia libre de recaída como tiempo cero que parte desde finalizado el tratamiento sin evidencia de enfermedad activa hasta el diagnóstico por histología, imagen o laboratorio de enfermedad activa. Supervivencia global se definió como tiempo cero que parte desde finalizado el tratamiento sin evidencia de enfermedad activa hasta muerte por cáncer de mama o por otra causa.

Para establecer el estado vital de las pacientes a la fecha de recolección de los datos, se contactó telefónicamente a las pacientes o su familia cuyo último control clínico tuviera un tiempo mayor de un año. En las pacientes en las que se estableció contacto telefónico y se conoció la información sobre el estado actual, se registró la fecha del contacto, así como la fecha del último control.

Los datos fueron analizados utilizando el software estadístico STATA v.11. Se obtuvieron datos estadísticos descriptivos específicos de acuerdo al tipo de variables. Las variables cualitativas se presentaron con frecuencias absolutas y proporciones y las variables cuantitativas se resumen de acuerdo a su distribución. En las variables con distribución no normal se obtuvieron mediana y rango intercuartílico y en las variables con distribución normal, se obtuvieron un promedio y desviación estándar. Para comparar proporciones en tablas de contingencia se realizaron análisis bivariados utilizando pruebas exactas de Fisher.

Mediante el método de Kaplan Meier se estimaron las funciones de supervivencia y para los desenlaces de mortalidad y recaída se calcularon tasas de densidad de incidencia, junto con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Para las pruebas de hipótesis se manejó una significación de 5%.

Resultados

Entre 1998 y 2007 se identificaron 358 registros médicos de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Todas las pacientes fueron de género femenino con edad promedio de $53 \pm 10,7$ años, con un peso promedio de 64 ± 11 kg, y talla de $165 \pm 6,6$ cm. El Índice de Masa Corporal (IMC) promedio fue de $26,3 \pm 4,6$ kg/m².

De acuerdo con la clasificación TNM de la séptima versión del American Joint Committee on Cancer (AJCC), en la distribución del estado clínico tumoral, el más frecuente fue el IIA en 119 (33,2%) pacientes.

El tamaño tumoral clínico, dato disponible en 334 pacientes, determinado en dos diámetros mayores medidos en milímetros: para el diámetro mayor 32 ± 15 mm y para el diámetro menor 28 ± 13 mm. Al dividir el tamaño tumoral teniendo como límite 20 mm en su diámetro mayor, 287 pacientes (80,2%) tuvieron tamaño clínico tumoral mayor o igual a 20 mm y 47 pacientes (13,1%) tuvieron tamaño clínico tumoral menor de 20 mm. Evaluando el estado axilar clínico, 181 pacientes (50,6%) tenían ganglios palpables al examen físico distribuidos así: 147 pacientes (41,1%) tenían adenopatías móviles palpables (N1), y 34 pacientes (9,5%) tenían adenopatías fijas entre sí o adheridas a la pared torácica (N2).

Con respecto a las características biológicas del tumor, el tipo histológico más común fue el ductal en 316 pacientes (88,3%), y el grado intermedio (grado II) de diferenciación tumoral en 193 pacientes (53,9%). En 248 pacientes (73,8%) se reportó receptor de estrógeno positivo y no hubo disponibilidad de datos en 22 pacientes (6,1%). El receptor de progesterona fue positivo en 232 pacientes (69%) y no fue posible obtener dato al respecto en 22 pacientes (6,1%). Tuvieron receptor hormonal negativo 81 pacientes (24,1%). El HER-2 se reportó positivo en 43 pacientes (30,9%) y el dato no disponible en 219 pacientes, lo que corresponde a casi las

dos terceras partes del total. Todas las características socio-demográficas y clínicas de las pacientes, se presentan en la tabla 1.

Quimioterapia y hormonoterapia

Se realizó quimioterapia neoadyuvante en 136 pacientes (38%) con el esquema doxorrubicina–ciclofosfamida como el más frecuentemente administrado en 122 pacientes (89,7%). Al evaluar la respuesta patológica, se encontró respuesta completa en 18 pacientes (13,2%).

Recibieron hormonoterapia 241 pacientes (76,3%); 12 (3,3%) neoadyuvante y 229 (72,5%) en escenario adyuvante. No hubo datos disponibles en 42 pacientes (11,7%).

Cirugía y manejo axilar

La cirugía conservadora se realizó dentro de una mastoplastia oncológica en 58 pacientes (16,2%). De las complicaciones posquirúrgicas reportadas, la infección del sitio operatorio fue la más común en 33 pacientes (9,2%), seguida de colección en forma de seroma o hematoma en sitio operatorio (mama) en 28 pacientes (7,8%).

Con respecto al manejo de la región axilar, 313 pacientes (87,4%) se sometieron a vaciamiento axilar (305 inmediatos en la cirugía conservadora y 8 diferidos en segunda cirugía). De las 184 pacientes, 76 (41,3%) recibieron quimioterapia neoadyuvante. Se practicó ganglio centinela en 85 pacientes (23,7%), poco menos de la tercera parte del total, con resultado de patología negativo en 62 pacientes (72,9%).

Los márgenes se reportaron positivos en 100 pacientes (27,9%). El número de márgenes comprometidos más frecuente fue un margen en 60 pacientes (16,7%) y compromiso de tipo invasivo en 74 pacientes (20,6%). En cuanto al manejo de márgenes positivos en los pacientes con compromiso de tipo in situ, la conducta más común fue ampliación de márgenes en 10 pacientes (2,8%), siendo negativo para tumor el resultado de la ampliación en 10 pacientes (100%).

En cuanto al manejo de los márgenes positivos por compromiso invasivo se realizó ampliación en 18 pacientes (5%), de las cuales el resultado de patología fue: 16 pacientes que dieron negativo para tumor residual y 2 dieron positivo para tumor residual; una paciente presentó compromiso por carcinoma in situ y continuó el tratamiento de acuerdo al protocolo de manejo, y una paciente presentó carcinoma invasivo y fue posteriormente llevada a mastectomía.

Otros manejos en el grupo de pacientes con márgenes positivos por carcinoma invasivo fueron: 32 pacientes (8,9%) recibieron manejo no quirúrgico y 24 pacientes (6,7%) se llevaron a mastectomía. En estas últimas pacientes el resultado de patología fue: negativo para tumor residual en 18 pacientes, positivo para tumor invasivo en una paciente, y positivo para carcinoma ductal in situ en una paciente y no hubo datos en 4 pacientes.

La dosis promedio de radioterapia administrada fue $53 \pm 7,21$ (30-66) Gy, dato disponible en 284 registros de pacientes. En cuanto al refuerzo de radioterapia al lecho tumoral, 175 pacientes (49,2%) lo recibieron, a diferencia de 181 pacientes (50,8%) que no lo recibieron, dato disponible en 356 registros de pacientes. Los datos

Tabla 1 Características de la población de pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora INC. 1997-2007 (n:358)

Edad, años, promedio (DE)	53,7	(10,81)
Mínimo- máximo	24	81
<i>Afiliación a seguridad social, n (%)^a</i>		
Contributivo	164	(45,8)
Subsidiado	111	(31,0)
Vinculado	80	(22,3)
Régimen especial	3	(0,8)
<i>IMC, kg/mt², promedio (DE)^b</i>		
Normopeso	137	(38,3)
Sobrepeso	145	(40,5)
Obesidad	71	(19,8)
<i>Tipo histológico, n (%)</i>		
Ductal	316	(88,2)
Lobular	19	(5,3)
Mucinoso	13	(3,6)
Papilar	6	(1,6)
Otros	4	(1,1)
<i>Estado clínico, n (%)^c</i>		
Temprano	175	(48,8)
Avanzado	183	(51,2)
<i>Tamaño tumoral en mm, promedio (DE)</i>		
≥ 20 mm	287	(80,2)
< 20 mm	47	(13,2)
<i>Grado tumoral</i>		
I	66	(18,4)
II	193	(53,9)
III	99	(27,7)
<i>Estado de receptores^d</i>		
Estrógenos positivo	248/336	(73,8)
Estrógenos negativo	88/336	(26,2)
Progestágeno positivo	232/336	(69,0)
Progestágeno negativo	104/336	(31,0)
Receptor hormonal positivo	225/336	(66,9)
Receptor hormonal negativo	81/336	(24,1)
HER 2 positivo	43/139	(30,9)
HER 2 negativo	96/139	(69,1)
<i>Componente intraductal extenso^e</i>		
Sí	22	(6,2)
No	336	(93,8)
<i>Estado axilar clínico, n (%)</i>		
N0	177	(49,4)
N1	147	(41,1)
N2	34	(9,5)

^a Para el periodo de tiempo comprendido del estudio, el régimen de seguridad social en Colombia se dividía en estas cuatro categorías.

^b El índice de masa corporal se dividió en tres categorías: normopeso con IMC entre 18 y 24,99; sobrepeso con IMC entre 25 y 29,99 y obesidad con IMC mayor o igual a 30.

^c Estado temprano comprende los estados I al IIA, el Estado avanzado comprende IIB a IIIC.

^d Datos disponibles para receptores de estrógenos en 336 pacientes, receptores de progestágenos disponibles para 336 pacientes, HER-2 datos disponibles para 139 pacientes. HER-2 a partir de 2004 en INC.

^e Determinado por presencia de Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) en más del 25% del tumor invasivo.

sobre manejo y resultados de las pacientes sometidas a cirugía conservadora se presentan en la tabla 2.

Se presentó recaída en 40 pacientes (11,2%) en cuatro años de seguimiento, 22 (6,1%) sistémicas, 15 (4,2%) locales, 2 (0,6%) axilares y 1 (0,3%) supraclavicular. En el grupo de pacientes con recaída local, el compromiso del mismo cuadrante fue el más frecuente en 13 pacientes (3,6%). De las 18 pacientes con recaída locorregional, una paciente presentó concomitantemente recaída local y sistémica. En este grupo, 10 pacientes recayeron en los primeros 24 meses luego de la cirugía.

El tipo histológico de la recaída locorregional estuvo disponible en 17 pacientes siendo el ductal, el principal en 15 pacientes (4,2%). El perfil biológico de la recaída locorregional se distribuyó así: receptor de estrógeno, dato disponible en 12 pacientes dio positivo en 7 pacientes (58,3%); receptor de progesterona, dato disponible en 12 pacientes dio positivo en 4 (33,3%); HER-2, dato disponible en 10 pacientes dio positivo en 4 (40%).

Analizando el perfil de inmunohistoquímica de la recaída locorregional fue posible obtener datos en 14 pacientes: 2 pacientes no presentaron cambio en el perfil, 12 pacientes presentaron cambio en el perfil de los cuales 6 presentaron cambio en el receptor de progesterona de positivo a negativo, 3 en el receptor de estrógeno de positivo a negativo, 2 en el HER-2 de positivo a negativo y una paciente presentó cambio en el HER-2 de negativo a positivo.

De las 15 pacientes con recaída local, el manejo de la recaída locorregional se distribuyó así: 12 pacientes (3,3%) se llevaron a mastectomía, una recibió manejo extra institucional; una paciente recibió quimioterapia y no pudo continuar el seguimiento en el INC y una paciente tuvo recaída concomitante polioestótica por lo que solo fue tratada con radioterapia ósea y hormonoterapia. De las dos pacientes con recaída axilar, a una de ellas se le realizó vaciamiento y la otra desistió de tratamiento adicional por compromiso del estado general debido a sus comorbilidades, lo que conllevó su fallecimiento dos meses luego de la recaída. La paciente con recaída supraclavicular recibió quimioterapia. Los datos de las recaídas locorregionales están recopilados en la tabla 3.

La recaída sistémica en un solo órgano fue la más frecuente en 15 pacientes (4,2%). El órgano más frecuentemente comprometido fue hueso tanto como órgano único en 9 pacientes (2,5%), como en compromiso multiorgánico en 6 pacientes (1,7%). La recaída sistémica en los primeros dos años luego de la cirugía, fue la más frecuente en 15 pacientes (4,2%).

En cuanto al manejo de la recaída sistémica, el procedimiento más frecuente fue radioterapia ósea en 10 pacientes (45,4%) en conjunto con quimioterapia. Dos pacientes (0,6%) se sometieron a metastasectomía, una en nódulo único pulmonar y otra en cerebelo, junto con quimioterapia. Dos pacientes (0,6%) desistieron de tratamiento por compromiso del estado general, con fallecimiento en el primer mes luego de la recaída. Los datos de las recaídas sistémicas están recopilados en la tabla 4.

Seguimiento y desenlaces

Al evaluar el grupo de pacientes con márgenes positivos, 38 (10,6%) tenían estado clínico temprano y 62 (17,3%) un

Tabla 2 Manejo y resultados en pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora INC 1997-2007 (n:358)

	n	%
Neoadyuvancia, n (%)	148	(41,3)
<i>Quimioterapia</i>	136	(37,9)
<i>Hormonoterapia</i>	12	(3,4)
<i>Tipo de quimioterapia neoadyuvante administrado</i>		
Doxorrubicina-ciclofosfamida	122	(89,7)
Ciclofosfamida-metrotrexate-5 fluoracilo	14	(10,3)
Adyuvancia hormonal, n (%)	229	(64,0)
Radioterapia adyuvante en INC	291	(81,3)
<i>Dosis de radioterapia</i>	284	
<50 Gy	35	(12,3)
≥ 50 Gy	249	(87,7)
<i>Refuerzo radioterapia al lecho tumoral*</i>		
Sí	175/356	(48,9)
No	181/356	(50,6)
Mamoplastia oncológica	58	(16,2)
Ganglio centinela	85	(23,7)
<i>Positivo</i>	23	(6,4)
<i>Negativo</i>	62	(17,3)
<i>Características de las metástasis del ganglio centinela</i>	23	(6,4)
Células tumorales aisladas	2	(0,5)
Micrometástasis	5	(1,4)
Macrometástasis	16	(4,5)
Vaciamiento axilar, ganglios comprometidos por tumor, n (%)	313	(87,4)
<i>0 ganglios</i>	184	(58,8)
<i>1 a 3 ganglio</i>	67	(21,4)
<i>4 a 9 ganglios</i>	44	(14,0)
<i>≥ 10 ganglios</i>	18	(5,8)
Márgenes positivos (%)	100/358	(27,9)
<i>Número márgenes comprometidos, n (%)</i>		
Un margen	60	(16,7)
Dos márgenes	20	(5,6%)
Tres o más márgenes	20	(5,6%)
<i>Tipo de compromiso de márgenes</i>		
In situ	26	(7,3)
Invasivo	74	(20,6)
<i>Manejo de márgenes por compromiso in situ</i>	26	(7,3)
Ampliación márgenes	10	(2,8)
Mastectomía	5	(1,4)
Manejo no quirúrgico	11	(3,1)
<i>Manejo de márgenes por compromiso invasivo</i>	74	(20,6)
Manejo no quirúrgico	32	(8,9)
Mastectomía	24	(6,7)
Ampliación márgenes	18	(5,0)

Tabla 2 (continuación)

	n	%
Complicaciones	64	(17,9)
<i>Infección en mama</i>	33	(9,2)
<i>Colección en mama</i>	28	(7,8)
<i>Dehiscencia en mama</i>	3	(0,9)
Respuesta patológica completa§	18	(13,2)

* Dato disponible en el registro de las historias clínicas en 356 pacientes.

†Todas las pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INC) reciben radioterapia adyuvante como parte del protocolo de manejo en cirugía conservadora.

‡Colección definida como hematoma o seroma.

§Respuesta patológica completa definida como la ausencia de tumor en la evaluación de patología del espécimen quirúrgico luego de aplicación de terapia neoadyuvante.

estado avanzado, encontrándose que el estado clínico avanzado se relaciona en mayor medida con márgenes positivos en el espécimen quirúrgico (prueba exacta de Fisher, $p=0,010$).

Con respecto al manejo de los márgenes positivos, de las 57 pacientes en las que se realizó manejo quirúrgico (ampliación o mastectomía), 5 (8,8%) presentaron recaída, en contraste con 43 pacientes que recibieron manejo no quirúrgico, de las que 11 pacientes (25,6%) presentaron recaída. Se encontró diferencia estadística al comparar manejo quirúrgico con manejo no quirúrgico (prueba exacta de Fisher, $p=0,023$). Igualmente dicha diferencia se conservó al comparar en el grupo de márgenes positivos por compromiso invasivo, manejo quirúrgico con manejo no quirúrgico (prueba exacta de Fisher, $p=0,037$).

De las 29 pacientes llevadas a mastectomía, solo recayó una (3,4%), mientras que de las 71 pacientes no llevadas a mastectomía recayeron 15 (21,1%) pacientes, diferencia estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher, $p=0,034$). Adicionalmente, al comparar las pacientes llevadas a mastectomía con las pacientes llevadas a ampliación de márgenes, no se encontró diferencia significativa en términos de recaída.

Las pacientes con tamaño clínico tumoral mayor o igual a 20 mm, 287 (80,2%) presentaron una mayor frecuencia de recaída en comparación con las pacientes con tumor menor o igual a 20 mm 47 (13,1%). Esta diferencia fue significativa (prueba exacta de Fisher, $p=0,02$). Igualmente las pacientes con estadio clínico avanzado 26 (65%) presentaron mayor recaída en comparación con las pacientes con estado clínico temprano 14 (35%) (prueba exacta de Fisher, $p=0,022$).

Se encontró que en las pacientes con recaída hay una mayor proporción de casos con compromiso ganglionar masivo (10 o más ganglios positivos en el vaciamiento axilar), 7 (17,5%) en comparación con las pacientes que no presentaron recaída 318 (3,5%) (prueba exacta de Fisher, $p=0,004$).

Evaluando el grupo de pacientes que presentó recaída, no se encontró relación con régimen de seguridad social, edad o peso corporal.

La recaída no tuvo relación con administración de quimioterapia neoadyuvante, pues no hubo diferencias con

Tabla 3 Recaída locorregional en la población de pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora INC. 1997-2007 (n:358)

Recaída locorregional n (%)	18	(5,1)
Local	15	(4,2)
Axilar	2	(0,6)
Supraclavicular	1	(0,3)
Recaída local	15	(4,2)
Mismo cuadrante	13	(3,4)
Otro cuadrante	2	(0,8)
Recaída locorregional	18	(5,1)
Una recaída locorregional	17	(4,8)
Locorregional y sistémica	1	(0,3)
Tiempo a recaída locorregional^a	18	(5,1)
≤ 24 meses	10	(2,8)
25-60 meses	7	(2,0)
> 60 meses	1	(0,3)
Tipo histológico de la recaída		
Ductal	15/17	(88,2)
Lobulillar	1/17	(5,9)
Mucinoso	1/17	(5,9)
Receptores hormonales de la recaída locorregional^c		
Estrógeno positivo	7/12	(58,3)
Estrógeno negativo	5/12	(41,7)
Progestágeno positivo	4/12	(33,3)
Progestágeno negativo	8/12	(66,7)
Receptor hormonal negativo	6/12	(50,0)
HER-2 positivo	4/10	(40,0)
HER-2 negativo	6/10	(60,0)
Cambio en el perfil de inmunohistoquímica de la recaída locorregional^c		
Cambio en el receptor de progesterona de positivo a negativo	6/12	(50,0)
Cambio en el receptor de estrógeno de positivo a negativo	3/12	(25,0)
Cambio en el receptor HER-2 de positivo a negativo	2/10	(20,0)
Cambio en el receptor HER-2 de negativo a positivo	1/10	(10,0)
Cambio en un receptor	5	
Cambio en dos receptores	2	
Cambio en tres receptores	1	
Manejo recaída locorregional		
Local	15	(4,2)
Mastectomía	12	(3,3)
Manejo extra INC ^e	1	(0,3)

Tabla 3 (continuación)

Quimioterapia ^f	1	(0,3)
Radioterapia ^g	1	(0,3)
<i>Axilar</i>	2	(0,6)
Vaciamiento axilar	1	(0,3)
Desistimiento ^b	1	(0,3)
<i>Supraclavicular</i>	1	(0,3)
Quimioterapia ^d	1	(0,3)

^a Tiempo comprendido entre la fecha en que se completó la radioterapia y la fecha en que aparece la recaída.

^b Desistimiento del tratamiento por voluntad propia debido al mal estado general por comorbilidades, la paciente fallece en los dos meses siguientes a la recaída.

^c Datos disponibles para receptores de estrógenos en 12 pacientes, receptores de progestágenos en 12 pacientes, HER-2 en 10 pacientes

^d Tercera línea de quimioterapia.

^e Tratamiento adyuvante por fuera del Instituto Nacional de Cancerología y pérdida del seguimiento en la Institución.

^f Quimioterapia y pérdida del seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología.

^g Recaída concomitante con polioestática. Se realizó radioterapia y posteriormente hormonoterapia.

respecto a la recaída tumoral en las pacientes con tumores receptor hormonal positivo que recibieron hormonoterapia adyuvante en comparación con las pacientes receptor hormonal negativo. Dentro del manejo quirúrgico no se encontró relación con la mastoplastia oncológica. Igualmente, en el grupo de pacientes con recaída no se observó relación con respuesta patológica completa.

En las pacientes con recaída locorregional, se realizó manejo con mastectomía en su mayoría, 12 (66,7%), mientras que 6 (33,7%) pacientes recibieron otro tipo de manejo de la recaída.

En este grupo de recaída locorregional, no se encontró relación con márgenes comprometidos, tipo de compromiso de los márgenes, manejo de márgenes comprometidos, administración de hormonoterapia adyuvante en pacientes con receptores hormonales positivos y número de ganglio comprometidos en el vaciamiento axilar.

Tasa de recaída

Se presentaron 40 recaídas. Las 358 pacientes aportaron un total de 1535,8 años, una mediana de 3,6 años de seguimiento por paciente. El tiempo de seguimiento con rango entre 9 días y 14,7 años, lo que supone una tasa de 2,6 recaídas por 100 pacientes/año (IC 95%: 1,9 a 3,6 recaídas por 100 pacientes/año). Se observa que el mayor porcentaje de recaída se presenta durante los primeros 5 años de seguimiento siendo los dos primeros años, el periodo de mayor presentación de recaída en nuestro trabajo. La tasa de recaída se representa en la figura 1.

Tasa de mortalidad

Se presentaron 19 muertes atribuibles a la enfermedad. Las 358 pacientes aportaron un total de 1597 años de seguimiento, mediana de 3,9 años de seguimiento por paciente. El tiempo de seguimiento con rango entre 9 días y 14,7 años): esto supone una tasa de 1,2 muertes por 100 pacientes/año

Tabla 4 Recaída sistémica en la población de pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora INC. 1997-2007 (n:358)

	n	%
<i>Recaída sistémica</i>	22	(6,1)
<i>Número de órganos comprometidos en recaída sistémica</i>		
Un órgano	15	(4,2)
Dos órganos	7	(1,9)
<i>Órgano único más frecuente comprometido en la recaída sistémica</i>	15	(4,2)
Hueso	9	(2,5)
Pulmón y pleura	3	(0,8)
Sistema nervioso central ^a	2	(0,6)
Hígado	1	(0,3)
<i>Combinación más frecuente de órganos comprometidos</i>	7	(1,9)
Hueso y cerebro	3	(0,8)
Hueso y síndrome de compresión medular	2	(0,6)
Hueso y pulmón	1	(0,3)
Pulmón e hígado	1	(0,3)
<i>Tiempo a recaída sistémica^c</i>	22	(6,1)
≤ 24 meses	15	(4,2)
25-60 meses	6	(1,6)
> 60 meses	1	(0,3)
<i>Tipo histológico de la recaída sistémica^d</i>		
Ductal	2/2	
<i>Receptores hormonales de la recaída sistémica^e</i>		
Estrógeno positivo	3/3	
Estrógeno negativo	0/3	
Progestágeno positivo	2/3	
Progestágeno negativo	1/3	
Receptor hormonal negativo	0/1	
HER-2 positivo	2/2	
HER-2 negativo	0/2	
<i>Manejo inicial de la recaída sistémica</i>	22	(6,1)
Radioterapia	10	(2,7)
Quimioterapia	8	(2,2)
Metastasectomía ^f	2	(0,6)
Desistimiento ^b	2	(0,6)

^a Incluye: meninge y cerebelo.

^b Desistimiento del tratamiento por voluntad propia debido a compromiso del estado general, las dos pacientes fallecen en el primer mes luego de la recaída.

^c Tiempo comprendido entre la fecha en que se completó la radioterapia y la fecha en que aparece la recaída sistémica.

^d Dato disponible en 2 pacientes.

^e Datos disponibles para receptores de estrógenos en 3 pacientes, receptores de progestágenos en 3 pacientes, HER-2 en 2 pacientes.

^f Resección quirúrgica o por vía endoscópica de la metástasis de acuerdo al sitio anatómico de la misma, una paciente de pulmón y otra paciente de cerebelo.

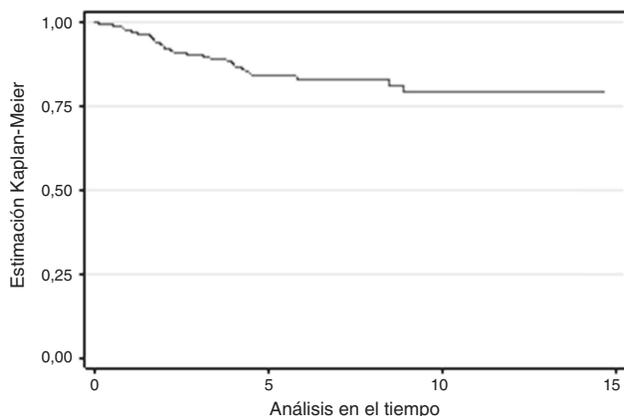


Figura 1 Supervivencia libre de recaída en pacientes con cáncer invasivo de mama sometidas a cirugía conservadora en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) Bogotá, Colombia.

(IC95%: 0,8 a 1,9 muertes por 100 pacientes/año). La tasa de mortalidad se representa en la figura 2.

Discusión

De acuerdo con la evidencia actual, el cáncer de mama ocupa el primer puesto en incidencia y mortalidad en el mundo¹. En Colombia el panorama no es distinto² y por eso tanto las estrategias encaminadas a la prevención, detección temprana como el tratamiento adecuado y oportuno deben constituirse como una prioridad en las políticas de salud.

En el campo del tratamiento, la cirugía conservadora seguida de radioterapia ha surgido como una alternativa oncológicamente segura que le permite a la paciente conservar su imagen corporal y reducir el impacto físico y emocional concerniente a la enfermedad⁵. Además de una supervivencia a largo plazo equivalente a procedimientos más radicales como la mastectomía, que trae consigo una serie de complicaciones que pueden poner en riesgo la integridad de la paciente o alterar su calidad de vida¹⁰⁻¹².

Uno de los principales objetivos que se pretende lograr con el tratamiento conservador es evitar la recurrencia

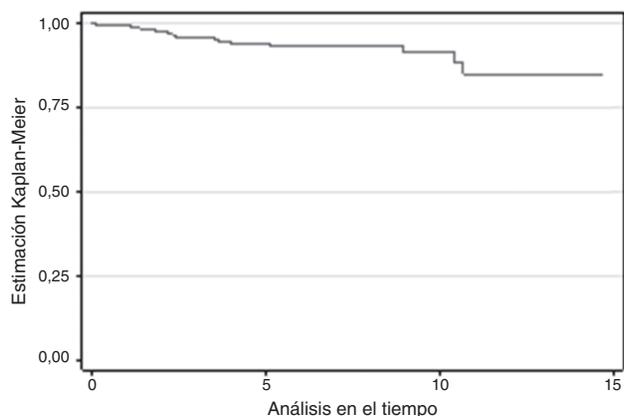


Figura 2 Supervivencia global en pacientes con cáncer invasivo de mama sometidas a cirugía conservadora en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) Bogotá, Colombia.

que se presenta en mayor proporción si se compara con la mastectomía. Sin embargo, existen factores inherentes a la paciente como: edad temprana, ser portadora de una mutación genética, factores inherentes al tumor tales como: gran tamaño, alto grado histológico, elevada expresión del índice de proliferación ki67, positividad para el HER-2, componente intraductal extenso y factores inherentes a la presentación de la enfermedad como positividad de los ganglios linfáticos axilares todos ellos al coexistir, aumentan de manera importante el riesgo de recaída tumoral^{7,13,14}.

La cirugía conservadora es el tratamiento indicado en pacientes seleccionadas con cáncer de mama temprano^{10,15} y localmente avanzado posterior a la terapia neoadyuvante^{16,17}. En el presente estudio, el promedio de edad de las pacientes fue 53 años con mayor proporción en el rango de los 40 a 60 años, acorde con lo reportado en la literatura el grupo etario de mayor riesgo para cáncer de mama^{11,16}. La distribución de pacientes de acuerdo con el estado clínico fue similar tanto para estados tempranos como avanzados y la mayoría de las pacientes no tenía compromiso clínico axilar.

Con respecto a las características biológicas del tumor, se reportó el receptor hormonal positivo en 66,9% de las pacientes y receptor hormonal negativo en 24,1% de los pacientes, lo que se asemeja al porcentaje reportado en la literatura (70-85% para receptores positivos y 20% para receptores negativos)^{7,18}. El estado del HER-2 se reportó positivo en 30,9% de las pacientes, similar al porcentaje reportado como receptor positivo (25-30%) en la literatura mundial^{7,18}.

En cuanto al manejo de la región axilar, 313 pacientes (87,4%) se sometieron a vaciamiento axilar. Esta cifra se explica por: el elevado número de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, la implementación y validación de la técnica del ganglio centinela en el INC a finales de la década de los años noventa, que requería realizar los dos procedimientos en el mismo acto quirúrgico y por último a los 23 casos de ganglio centinela positivo.

En el grupo de pacientes sometidas a vaciamiento axilar, 184 pacientes (58,8%) no tuvieron compromiso por tumor en los ganglios axilares. Esta cifra se explica por la implementación y validación de la técnica de ganglio centinela, por la aplicación de quimioterapia neoadyuvante y por los 62 casos de ganglio centinela negativo. Se encontró una respuesta patológica completa en 18 (13,2%) pacientes.

El bajo porcentaje de respuesta patológica completa obtenida en el presente estudio en comparación con lo reportado en la literatura mundial^{19,20}, se explica por el esquema de quimioterapia neoadyuvante utilizado en el INC en la década de los 90, que no contemplaba el uso de taxanos ni terapias biológicas, y por el escaso número de ciclos preoperatorios administrados a cada paciente. En la actualidad, el INC ha adoptado los nuevos esquemas de quimioterapia primaria basados en antraciclinas y taxanos con un promedio de ocho ciclos asociados a terapias biológicas de acuerdo con el perfil de inmunohistoquímica tumoral. Estos esquemas han demostrado en la literatura mundial que permite un mayor número de cirugías conservadoras y respuesta patológica completa.

Los márgenes se reportaron positivos en 100 pacientes (27,9%), por compromiso invasivo en 74 pacientes (74%). El porcentaje de márgenes positivos refleja de manera similar

lo reportado en la literatura¹⁶. Se encontró que el estado clínico avanzado se relaciona en mayor medida con márgenes positivos en el espécimen quirúrgico ($p=0,010$). En el grupo de pacientes con márgenes positivos, el manejo quirúrgico, ampliación de márgenes o mastectomía, fue el más avocado en 57 (57%) pacientes, en consecuencia con lo reportado en los estudios^{17,18}.

Con respecto al manejo de los márgenes positivos, se encontró diferencia estadística al comparar manejo quirúrgico con manejo no quirúrgico ($p=0,023$), diferencia que se conserva al evaluar solo el grupo de márgenes por compromiso invasivo ($p=0,037$). Se encontró diferencia estadística con respecto a la recaída al comparar las pacientes llevadas a mastectomía con las pacientes que no recibieron dicho procedimiento ($p=0,034$).

La mayoría de las recaídas se presentaron en los primeros 24 meses luego de la cirugía, primero recaídas sistémicas y luego locales. En el manejo de la recaída locorregional, la mastectomía fue el procedimiento más frecuentemente realizado en 12 pacientes (80%). El hueso fue el órgano más comprometido en la recaída sistémica tanto como órgano único como en compromiso multiorgánico. En cuanto al manejo de la recaída sistémica, el procedimiento más frecuente fue radioterapia en 10 (45,4%) pacientes, seguido de manejo sistémico con quimioterapia.

A mayor número de ganglios comprometidos en el vaciamiento axilar, mayor porcentaje de recaída ($p=0,004$), acorde a lo reportado en la literatura mundial y las pacientes con estado clínico avanzado presentaron mayor recaída ($p=0,022$). El tamaño tumoral en las pacientes que tuvieron recaída fue mayor que en las que no tuvieron recaída ($p=0,02$). Observando este resultado se podría plantear que las pacientes con volúmenes tumorales mamarios altos y sospecha de compromiso N2 o mayor a pesar de que fuesen candidatas para cirugía conservadora, se debería tener en cuenta la mastectomía y el vaciamiento axilar como un procedimiento quirúrgico de elección.

Nuestra tasa de recaída de 2,6 recaídas por 100 pacientes/año y la tasa de mortalidad de 1,2 muertes por 100 pacientes/año están contempladas dentro del rango que se reporta en la literatura mundial. Estos datos confirman que la cirugía conservadora realizada en nuestra Institución es un procedimiento oncológicamente seguro.

Es además importante resaltar que el INC es un centro de remisión nacional a donde llegan las pacientes más complejas con estados avanzados. Esto implica un número de muestra menor de lo esperado y un reclutamiento de pacientes muy bajo en los primeros cinco años, a diferencia de la actualidad donde hay mayor porcentaje de cirugía conservadora, por el mayor número de estados tempranos debido a la mejoría en los programas de detección temprana implementados en el país y por el advenimiento de nuevas terapias neoadyuvantes. De acuerdo con las estadísticas del Servicio de Seno y tejidos Blandos del INC, se realizaron 196 cirugías conservadoras que equivalen al 44% del total de cirugías oncológicas de mama.

Se presentaron dentro de la investigación una serie de situaciones que pueden corresponder a debilidades y que pueden restarle poder al estudio, entre las que se cuentan la pérdida de significancia estadística en la relación tamaño tumoral con recaída, que pudo deberse al tamaño de la muestra insuficiente (error tipo B).

El estado del HER-2 estuvo disponible en alrededor del 50% de las pacientes del estudio, debido a que la elaboración rutinaria de este examen de inmunohistoquímica en el INC inició a partir del 2004. Sin embargo, los resultados de sobreexpresión del HER-2 coinciden con lo que se reporta en diferentes trabajos de investigación. El estándar en el manejo de la cirugía conservadora en el cáncer de mama involucra la radioterapia como complementaria en todas las pacientes y únicamente las excepciones tendrán una motivación puntual.

Con respecto a la radioterapia, los datos no disponibles al revisar las historias clínicas corresponden a pacientes en quienes se consolidó la radioterapia por fuera del INC, por tanto no hay datos de fecha, dosis o sesiones de la misma. La no disponibilidad de datos con respecto al tipo histológico de la recaída en poco menos de la mitad de los pacientes, se explica por un subregistro en la historia clínica o porque no se documentaba el tipo histológico en caso de recaída sistémica. A partir de 2006 el INC adoptó la historia clínica sistematizada en la plataforma SAP (Sistemas Aplicaciones y Productos en procesamiento de datos) lo que permite un mejor registro y confiabilidad de los datos para la investigación actual.

La década que se contempla en el trabajo coincide con el auge de la reconstrucción mamaria inmediata que se desarrolló en sus inicios principalmente para estados tempranos, por lo que se realizaron menos cirugías conservadoras de lo esperado. Este auge de cirugía reconstructiva permanece hasta la actualidad incluyendo además pacientes con estados localmente avanzados. En los últimos cinco años del estudio se observa un mayor número de pacientes reclutadas debido a una mejor estandarización de la técnica en el servicio. No obstante, todos los estados tempranos se benefician de cirugía conservadora ya que existen unas indicaciones clínicas e imagenológicas para realizar el procedimiento.

Dentro de las lecciones aprendidas en el desarrollo del trabajo, la más importante es la necesidad de disminuir hasta desaparecer el subregistro en la historia clínica y en las bases de datos de las cirugías realizadas en esta década de tiempo en la Institución. Se espera superar esos aspectos con la actual sistematización de la historia clínica. Es importante hacer énfasis en la necesidad de elaborar historias clínicas completas con datos precisos que permitan una recolección óptima de la información y por ende el desarrollo adecuado de la investigación.

El esquema de quimioterapia neoadyuvante administrado a las pacientes del estudio reportó datos similares con respecto a la respuesta patológica completa a la obtenida en estudios basados en esquemas similares. Sin embargo, estamos de acuerdo con que los esquemas de quimioterapia neoadyuvante existentes con antracilinas, taxanos y medicamentos biológicos son el estándar en el manejo actual. También es importante recalcar que el seguimiento de las pacientes fue irregular e igualmente se favoreció la pérdida de pacientes del INC que recibieron el tratamiento fraccionado en diferentes establecimientos e incluso diferentes ciudades, por lo que no regresaban a control al instituto. Considerando lo anterior surge una propuesta basada en la contratación con las aseguradoras para dar un manejo integral en el diagnóstico, manejo y seguimiento del cáncer de mama en una misma institución.

El estado clínico avanzado tuvo relación directa con márgenes positivos; el manejo quirúrgico de los márgenes positivos influyó en menor recaída posteriormente. Los resultados de recaída locoregional son similares a los reportados en la literatura mundial de acuerdo con el estadio clínico. La recaída tumoral estuvo determinada por factores tales como mayor tamaño tumoral, estado clínico avanzado y mayor número de ganglios comprometidos en el vaciamiento axilar, factores pronósticos reportados en la literatura mundial y que se deben tener en cuenta al decidir si una paciente es candidata a manejo conservador.

Este trabajo aclara varios aspectos:

- La cirugía conservada realizada en el INC es segura oncológicamente.
- La ampliación de los márgenes es un procedimiento que se debe realizar ya que impacta de manera favorable en la recaída local.
- Independientemente de la neoadyuvancia, la presencia de grandes volúmenes tumorales mamarios y axilares son un factor directamente asociado a recaída locoregional, por lo que se debe plantear la cirugía radical en estas pacientes.
- Los esquemas de quimioterapia tradicionales deben ser reemplazados por los esquemas actuales que han demostrado mayor efectividad en reducir el volumen tumoral aumentando el número de cirugías conservadoras.
- Los datos de recaída local y de mortalidad ratifican que la cirugía conservadora realizada en nuestro servicio es un procedimiento reproducible y equiparable a lo que internacionalmente está propuesto.

Este trabajo incita al inicio de un nuevo trabajo de investigación en cirugía conservadora en la última década, ya que el planteamiento terapéutico y la infraestructura institucional ha cambiado. El análisis concienzudo e individualizado de cada paciente así como del comportamiento de su enfermedad, sus necesidades y sus expectativas, permitirá en todos los casos, ofrecer la mejor opción terapéutica que le otorgue a la paciente mayor calidad de vida con menor morbilidad y se priorice al bienestar en todas sus dimensiones físicas, psicológicas y afectivas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN Project [internet]. IARC 2011 [citado 2011 abr 10]; Disponible en: URL: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>
2. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Ministerio de salud y de la Protección Social. Anuario estadístico. Bogotá, D. C., Colombia, 2010.
3. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer*. 1995;76(2):259-67.
4. Doyle T, Schultz DJ, Peters C, Harris E, Solin LJ. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(1):74-80.
5. DeVita V, Hellman S, Lawrence T, Rosenberg S. *Cancer principles and practice of oncology*. 8 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
6. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN Jr, d'Angelo T, Steinberg SM, deMoss E, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol*. 1992;10(6):976-83.
7. Bland K, Copeland E. *The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases*. 4 ed. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 823-6.
8. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):96-102.
9. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. - Fedesalud. Guía de Atención Integral (GAI) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama [internet]. 2012 - GUÍA No 01 [citado 2013 nov 30]; Disponible en: URL: [http://www.cancer.gov.co/documentos/Gu%C3%ADas/CM GAI completa.pdf](http://www.cancer.gov.co/documentos/Gu%C3%ADas/CM%20GAI%20completa.pdf)
10. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer. EORTC 10801 trial *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):15-8.
11. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1558-64.
12. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
13. Harris J, Lippman M, Morrow M. *Enfermedades de la mama*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 626-32.
14. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(3):289-94.
15. Consensus Development, Panel, Consensus development conference on the treatment of early-stage breast cancer, *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):1-5.

16. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233–41.
17. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227–32.
18. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control.* 2009;20(7):1071–82.
19. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):460–9.
20. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007.