

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Factores pronósticos asociados a recurrencia axilar con biopsia de ganglio centinela negativo en cáncer de mama T1 - T2, N0

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Cárdenas Casalino, Claudia Patricia

Asesor:

Díaz Plasencia, Juan

Código Orcid Asesor: <https://orcid.org/0000-0001-7019-6609>

Jurado Evaluador:

Presidente: Julio García Cabrera

Secretario: Edgar Fermín Yan Quiroz

Vocal: Hugo Valencia Mariñas

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 23/05/23

DEDICATORIA

A Dios, quien ha sido mi guía durante
todo este largo proceso, por la
sabiduría y fortaleza para salir
adelante

A mis padres quienes son y serán
mi motivo para seguir adelante, ya que
gracias a su confianza, estoy haciendo realidad
este gran sueño

A mi mejor amiga quien me escuchó
y brindo consejos en todos los
momentos difíciles
permitiéndome seguir confiando
en mi misma

AGRADECIMIENTOS

A Dios y la Virgen, por su amor incondicional, quienes han guiado mi camino de una forma constante, permitiendome no desistir en este largo proceso de aprendizaje

A mi madre, ya que gracias a ella soy lo que soy, su dedicación en mi crianza, sus constantes enseñanzas y ganas de sacarme adelante me han permitido cumplir este sueño

A mi padre, sus sabios consejos me han permitido sobrellevar este largo proceso, y su confianza en mi han sido mi motor para llegar a dar este gran paso.

A mis mejores amigas, gracias a su apoyo y confianza incondicional en mi, hicieron de mi vida universitaria mas llevadera.

A cada uno de mis familiares que aportaron económicamente para hacer de este sueño una realidad, sin su apoyo no lo hubiese logrado.

RESUMEN

Objetivo: Demostrar la asociación entre el tamaño tumoral, márgenes, tipo histológico, grado histológico, receptores de estrógenos y progesterona y la recidiva axilar en pacientes cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo.

Método: El presente estudio es de casos y controles anidado en una cohorte realizado en 98 pacientes con cáncer de mama T1- T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo hospitalizadas en el Departamento de Senos, Huesos y Tumores Mixtos del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, entre el periodo del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2020. Para la estadística descriptiva se hizo uso de frecuencias absolutas y relativas, en las variables absolutas se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión. Para la estadística inferencial se hizo uso de la prueba de chi cuadrado de Pearson para variables cualitativas y el estadígrafo fue Odds Ratio con un nivel de significancia del 5%.

Resultados: De las 98 pacientes se detectaron 3 recidivas (3,1%) a los 6,8 y 13 meses de la biopsia. Del total de recidivas, un 66,7% estaban en estadio T2N0, un 33,3% presentaron receptores de estrógenos negativos, un 66,7% presentaron receptores de progesterona negativo, el 100% mostró el tipo histológico al carcinoma ductal infiltrante, un grado histológico II, un tamaño tumoral mayor o igual a 2 cm y márgenes menores a 2 mm.

Conclusión: El riesgo de presentar recurrencia axilar tras un ganglio centinela negativo es bajo, demostrando ser una prueba diagnóstica confiable con baja tasa de recurrencia, siendo adecuada para la estadificación y seguimiento de pacientes.

Palabras clave: recurrencia, biopsia de ganglio centinela, cancer de mama.

ABSTRACT

Objective: Demonstrate association between tumor size, margins, histological type, histological grade, estrogen and progesterone receptors and axillary recurrence in patients with breast cancer T1-T2, N0 with negative sentinel node biopsy

Method: The present study is of cases and controls nested in a cohort of 98 patients with breast cancer T1-T2, N0 with negative sentinel node biopsy hospitalized in the Breast, Bone and Mixed Tumors Department of the Regional Institute of Neoplastic Diseases from January 1 of 2014 to December 31 of 2020. For the descriptive statistics, absolute frequencies and relative frequencies were used, while measures of central tendency and dispersion were used in the absolute variables. For inferential statistics, Pearson's chi-square test was used for qualitative variables and the statistician was Odds Ratio with a significance level of 5%.

Results: Of the 98 patients, 3 recurrences (3.1%) were detected at 6.8 and 13 months after biopsy. Of the total recurrences, 66.7% were in T2N0 state, 33.3% had negative estrogen receptors, 66.7% had negative progesterone receptors, 100% showed histologic type to infiltrating ductal carcinoma, a histological grade II, a tumor size of 2 cm or more and margins of less than 2 mm

Conclusions: The risk of presenting axillary recurrence after a negative sentinel node is low, proving to be a confineable diagnostic test with a low recurrence rate, being suitable for staging and follow-up of patients

Key words: recurrence, sentinel lymph node biopsy, breast cancer

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	12
1.2. OBJETIVOS.....	12
1.3. HIPOTESIS	12
2. MATERIAL Y METODO.....	13
2.1. Diseño de estudio:.....	13
2.2. Población, muestra y muestreo.	13
2.3. Criterios de selección	14
2.4. Criterios de Inclusión	14
2.5. Criterios de Exclusión.....	14
2.6. Muestra:	14
2.7. Definición operacional de variables:	15
2.8. Procedimientos y técnicas:	16
2.9. Plan de análisis de casos	16
2.10. Aspectos éticos	17
3. RESULTADOS	17
4. DISCUSIÓN.....	22
5. CONCLUSIONES	25
6. RECOMENDACIONES.....	26
7. LIMITACIONES.....	26
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	27
9. ANEXOS.....	32
9.1. ANEXO 01:.....	32

1. INTRODUCCIÓN

Según el observatorio global del cáncer (GLOBOCAN), el cáncer de mama es la primera causa de mortalidad a nivel mundial (11,7%), en el Perú ocupa el primer lugar teniendo una incidencia de 35.9 casos cada 100 000 habitantes y a su vez como la tercera causa de muerte después del cáncer de cuello uterino y estómago con una incidencia de 9.1 casos cada 100 000 habitantes. (1) A nivel regional, en el departamento de La Libertad, es la segunda neoplasia (12.03%) más frecuente después del cáncer de cuello uterino, presentándose una mayor incidencia entre las edades de 40 a 59 años, reportándose 28 casos cada 10 000 habitantes. (2)

Como parte del manejo, es esencial el estadiaje axilar; para ello el examen clínico junto a estudios por imágenes permite un enfoque general, pero aún sigue siendo deficiente al momento de la detección de enfermedad micrometastásica, es por ello que para evaluar el pronóstico de esta neoplasia, se hacía uso de técnicas invasivas como la disección completa de los ganglios linfáticos axilares pero tenía como resultado una alta incidencia de complicaciones posoperatorias, por lo cual, se vio reemplazada por la biopsia del ganglio centinela, este es el primer ganglio con drenaje linfático directo del tumor primario, teniendo una alta exactitud diagnóstica con una sensibilidad del 94% y especificidad del 86%, se han reportado una serie de estudios donde informaba su sensibilidad en micrometástasis del 72% y el 60% para células tumorales aisladas, cada uno con una especificidad del 100%, convirtiéndose en un enfoque mínimamente invasivo, con poca morbilidad en pacientes en estadíos N0 que además, al recibir quimioterapia adyuvante se veían beneficiadas y exoneradas de procedimientos invasivos.(3-4)

En nuestra región, el método mayormente utilizado para la obtención de dicho ganglio es el uso del colorante azul de metileno, esta técnica consiste en la aplicación de una inyección intradérmica en la zona del tumor primario o periareolar del colorante y el posterior examen con disección y biopsia del primer ganglio o ganglios captantes de la sustancia, pero se ha demostrado que puede generar reacciones alérgicas, necrosis grasa local y pigmentación permanente de la piel, además de una baja sensibilidad (83%) para la localización y alta tasa de falsos negativos. (5)

Otro método que ha ido tomando relevancia en su uso, por su alta tasa de detección (90%) y baja tasa de falsos negativos, es la combinación del colorante azul y del isótopo de tecnecio- azufre 99, la técnica consiste en obtener 2 o más ganglios centinelas a través de esta sustancia radioactiva, el acceso del trazador puede llegar a vasos linfáticos secundarios; pero a pesar de su alta sensibilidad provoca una exploración axilar excesiva, generando extensas disecciones pudiendo provocar complicaciones posoperatorias, además de exposición a la radiación. (6)

Debido a dichas deficiencias se han generado técnicas mucho más innovadoras como imágenes de fluorescencia con verde de indocianina con una tasa de detección del 96,1%, (7) o la ecografía con contraste donde se emplea un agente de microburbujas que mejora la visibilidad al momento de realizar la ecografía de los ganglios linfáticos, ya que; producto del gran peso de la microburbuja en relación con el colorante azul genera una entrada rápida sin que fluya inmediatamente hacia los vasos linfáticos secundarios, obteniendo un menor número de ganglios, pero con mayor probabilidad de encontrarse enfermedad micrometastásica, sin producir disecciones amplias. (8)

Es por ello, que el pronóstico para las mujeres con ganglios linfáticos negativos con tumores pequeños es muy bueno, demostrando que un 95% presenta una tasa de supervivencia de 10 años libre de enfermedad. (9)

Aun así, existe un porcentaje de la población que tiende a recidivar, donde diferentes estudios han podido observar características comunes, tomando en cuenta que en nuestro país aún se hace uso del colorante azul de metileno en donde se ha demostrado su baja sensibilidad y alta tasa de falsos negativos; como también factores pronósticos específicos, entre ellos al grado histológico, el cual representa el primer paso fundamental para la caracterización del cáncer de mama, donde se hace uso de la clasificación de Nottingham, que consta de tres componentes: el recuento mitótico, pleomorfismo nuclear y formación de túbulos, clasificándolos en tres grados, Bloom *et al* afirmó que a pesar de ello no eran entidades patológicamente diferentes, ya que sus tres grados se basaban en divisiones arbitrarias de una escala continua de malignidad, además estudios han demostrado que mientras menor sea su grado de diferenciación mayor es el riesgo de recurrencia. (10)

Asimismo, el tamaño tumoral ha demostrado, que a menor medida mucho menor es la mortalidad y el riesgo de recidiva a largo plazo, pero este factor se encuentra sujeto a la detección temprana de la neoplasia, al ocupar el primer lugar en nuestra región se demuestra la detección tardía de esta patología, siendo un riesgo influyente. (11)

A su vez, el estado de los márgenes se valora con el uso de un tinte sobre el tumor, donde valores mayores a 2mm se considera como positivo y este tiene una fuerte asociación con la recidiva locoregional, incluso después de hacer uso de terapia endocrina adyuvante o radiación, aunque no es una prueba exacta ya que se basa en el muestreo de secciones de tejido representativo sigue siendo un factor pronóstico sólido. (12)

Además, entre los tipos histológicos frecuentemente presentados en recidiva es el carcinoma ductal y lobulillar infiltrante, siendo el primero el de mayor incidencia en nuestra región (13), por otro lado, la asociación entre los receptores de estrógeno y progesterona activan una serie de procesos favoreciendo a una replicación de ellas, donde el estrógeno es el preferido del tumor y se ha demostrado que ante títulos altos menor es la predisposición. (14)

R. Ruano (2012) efectúa un estudio del tipo retrospectivo en cáncer de mama 258 pacientes en estadios T1 y T2, con un tamaño tumoral < 3 cm estadificados como pN0 donde se empleó la biopsia de ganglio centinela con colorante azul de metileno, fueron sujetos a un seguimiento por un periodo de 5 años, evidenciándose que, de las 258 pacientes, 3 fueron falsos negativos (1,1%), presentando a los 10,11 y 29 meses del procedimiento recurrencia axilar. La supervivencia global fue de un 93,0% y la supervivencia sin enfermedad del 89,1%, concluyendo que el riesgo de recidiva después de una biopsia de ganglio centinela negativo sin vaciamiento axilar es muy bajo de tal manera que no se considera de elección para estadificar del cáncer de mama en estadíos iniciales. (15)

Al Saif (2015) realizó un estudio retrospectivo de 11 años, donde se incluyó a 120 pacientes con axila clínicamente negativa que se le realizó la biopsia de ganglio centinela con técnica de radioisótopos con una mediana de seguimiento fue de 35,5 meses. 85 pacientes (70,8%) tenían un ganglio centinela negativo y posteriormente no tuvieron más tratamiento axilar, uno de ellos (1,2%) desarrolló recidiva axilar 25

meses después de la operación. 25 (20,8%) tenían un ganglio centinela positivo (macrometástasis) y posteriormente se les realizó disección de ganglios linfáticos axilares inmediatos. 10 pacientes (8,3%) tenían un ganglio centinela positivo (micrometástasis). En las pacientes con ganglio centinela positivo (macrometástasis y micrometástasis), hubo dos recurrencias mamarias ipsilaterales (5,7 %), observadas tres y cuatro años después de la operación. También en este grupo, hubo una metástasis ósea a distancia (2,9 %) tres años después de la operación. (16)

Elena Navarro (2016) realizó un estudio observacional prospectivo donde se incluyó a 607 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y biopsia de ganglio centinela negativo con técnica de rayos gamma con un periodo de seguimiento de 5 años. Donde la tasa de supervivencia sin enfermedad es del 98,5% y del 96,5% a los 2 y 5 años, respectivamente. El análisis multivariado identificó los siguientes factores de pronóstico para la recurrencia de la enfermedad: necrosis tumoral (HR: 4,89; p = 0,005), invasión linfovascular (HR, 3,46; p = 0,029), tamaño del tumor T2 (CRI, 4,35; p = 0,011) e infiltración estromal linfoplasmocítica de moderada a grave (CRI; p = 0,022)., llegando a la conclusión que la recurrencia en pacientes con biopsia de ganglio centinela negativo fue baja sugiriendo que el determinar los factores pronósticos relacionados con una mayor tasa de recurrencia ayudaría a identificar a aquellos pacientes con alto riesgo e influir en la terapia adyuvante sistémica. (17)

R. Sargent (2021), realizó un estudio retrospectivo de 179 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante con 6 años de seguimiento, 62 tenían ganglios positivos comprobados por biopsia a través de la técnica de radioisótopos 35 pacientes tenían ganglios negativos en la sección congelada. 27 pacientes tenían resección completa de los ganglios axilares y biopsia negativa. 47 pacientes recibieron irradiación de ganglios regionales postoperatorio. Con una mediana de seguimiento de 40 meses, hubo recurrencias en 4 (11 %) de 35 pacientes con biopsia de ganglio centinela negativo y en 5 (19 %) de 27 con biopsia negativa y disección linfática, llegando a la conclusión que era poco probable la recidiva, siendo innecesario la disección linfática. (18)

A. Barrio (2021) realizó un estudio retrospectivo de 7 años de seguimiento con 610 pacientes con cáncer de mama estadio N0 tratadas con quimioterapia adyuvante sometidas a biopsia de ganglio centinela a través de la técnica de radioisótopos, donde se incluía a aquellas que poseían 3 o más ganglios negativos como criterio de inclusión, con una mediana de seguimiento de 40 meses hubo solo una recurrencia axilar local, con la característica especial que no recibió radioterapia, el resto que si recibió no presentó recidivas. (19)

Se consideró conveniente realizar el presente estudio debido a que permitió determinar si el tamaño tumoral, márgenes, tipo histológico, grado histológico y receptores de estrógenos y progesterona son factores pronósticos asociados a la recurrencia en pacientes con biopsia de ganglio centinela negativo con cáncer de mama T1-T2,N0 del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (2007-2020), con la finalidad de permitir el seguimiento de aquellas pacientes con mayor probabilidad de recurrencia axilar luego de la biopsia con ganglio centinela negativo y así diagnosticar de forma precoz y brindar un tratamiento oportuno y efectivo.

1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

- ¿Son el tamaño tumoral, márgenes, tipo histológico, grado histológico y receptores de estrógenos y progesterona factores asociados a recurrencia axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo en IREN Norte 2014-2020?

1.2. OBETIVOS

a. O. General:

- Demostrar la asociación el tamaño tumoral, márgenes, tipo histológico, grado histológico y receptores de estrógenos y progesterona y recidiva axilar en pacientes cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo.

b. O. Específicos:

- Determinar la asociación entre el tamaño tumoral y recidiva axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo.
- Determinar la asociación entre los márgenes y recidiva axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo.
- Determinar la asociación entre el tipo histológico y recidiva axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo
- Determinar la asociación entre el grado histológico y recidiva axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo
- Determinar la asociación entre los receptores de estrógenos y progesterona y recidiva axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo
- Identificar mediante el análisis multivariado factores independientes estadísticamente significativos asociados a recidiva axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo

1.3. HIPOTESIS

- a. Hipótesis Nula:** El tamaño tumoral, márgenes, tipo histológico, grado histológico y receptores de estrógenos y progesterona no son factores

asociados a recurrencia axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo

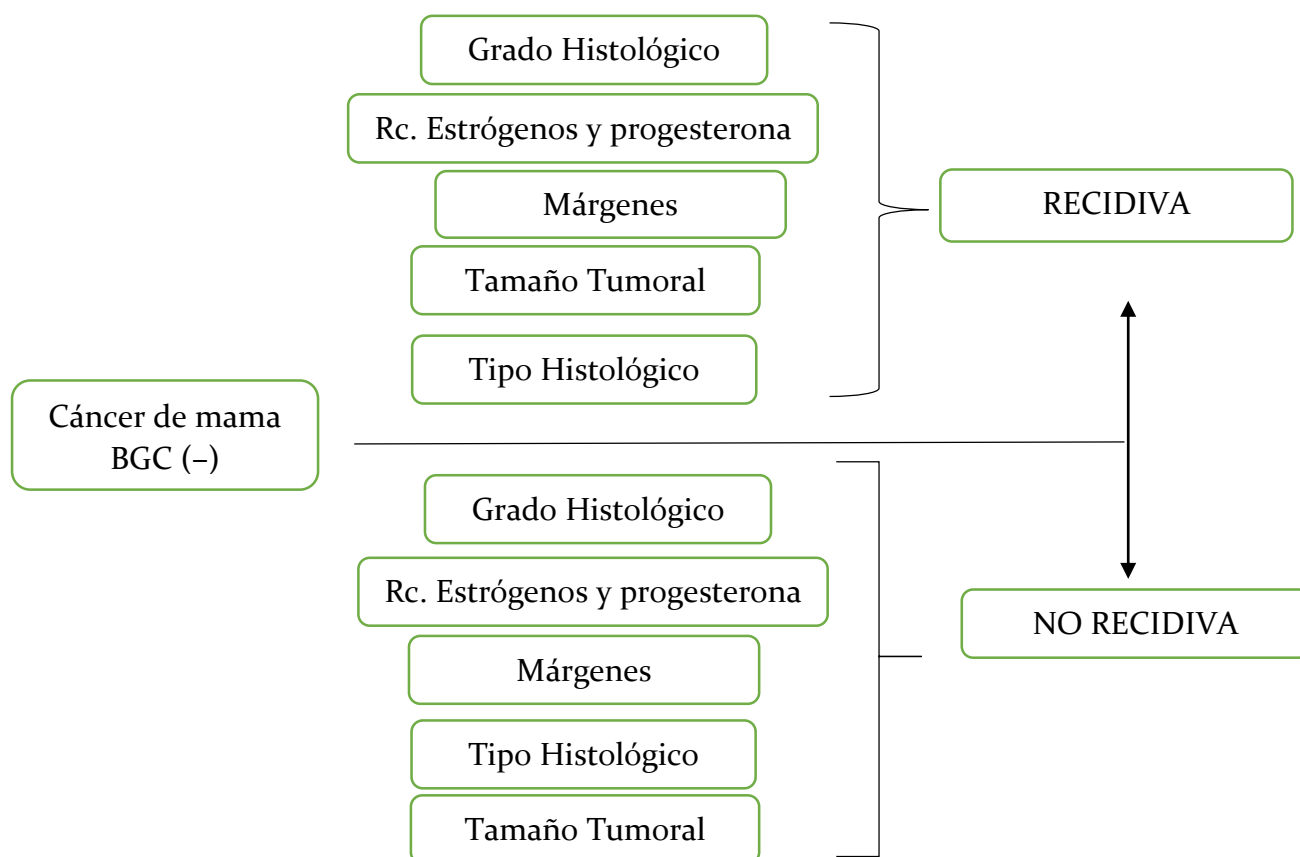
- b. Hipótesis Alternativa:** El tamaño tumoral, márgenes, tipo histológico, grado histológico y receptores de estrógenos y progesterona son factores asociados a recurrencia axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo.

2. MATERIAL Y METODO

2.1. Diseño de estudio:

- a. Tipo de estudio:** Casos y controles anidado en una cohorte

- b. Diseño específico:**



2.2. Población, muestra y muestreo.

- a. Población de estudio:** Estuvo constituida por todas las historias clínicas de pacientes con cáncer de mama T1- T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo hospitalizadas en el Departamento de Senos, Huesos y Tumores Mixtos del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, entre

el periodo del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2020, que cumplieron con los criterios de selección.

2.3. Criterios de selección

2.4. Criterios de Inclusión

- Pacientes diagnosticadas cáncer de mama en estadios T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo.
- Pacientes >40 años

2.5. Criterios de Exclusión

- Pacientes que se les había realizado vaciamiento axilar
- Pacientes que habían sido intervenidas quirúrgicamente en otra institución
- Pacientes perdidas de vista en el seguimiento al momento de la valoración generando una historia clínica incompleta

2.6. Muestra:

a. Unidad de análisis:

Se constituyó por cada paciente diagnosticada con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo del Departamento de Senos, Huesos y Tumores Mixtos del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, durante el periodo del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2020, que cumplían con los criterios de selección

b. Unidad de muestreo:

Se constituyó por las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo del Departamento de Senos, Huesos y Tumores Mixtos del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, durante el periodo del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2020

c. Tipo de muestreo: Probabilístico (aleatorio simple)

Tamaño de muestra: (20)

Fórmula de Freeman:

$$n= 10 \times (k+1)$$

$$n= 10 \times (5 +1)$$

$$n= 60 \text{ pacientes}$$

2.7. Definición operacional de variables:

VARIABLES	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICE
RESULTADO				
Recurrencia axilar	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI NO
EXPOSICION				
Grado histológico	Cualitativa	Ordinal	Historia clínica	Grado 1,2,3
Inmunohistoquímica (Rc. Estrógenos, progesterona)	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Positivo Negativo
Márgenes	Cuantitativo	De razón	Historia clínica	< 2 mm >0 = 2mm
Tamaño tumoral	Cuantitativa	De razón	Historia clínica	<2 cm 2-4 cm
Tipo histológico	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Ductal infiltrante Otros

a. Definiciones operacionales:

- **Recurrencia axilar:** Cáncer que regresa, dentro de un periodo de 3 a 5 años de realizado la resección de entre 2 a 3 ganglios centinela durante el cual el cáncer no se pudo detectar a través de los chequeos mensuales. El cual puede aparecer en el sitio primario o en otra área del cuerpo. Los datos se recolectaron a partir de la historia clínica. (20)
- **Grado histológico:** El grado de diferenciación o de maduración de las células del tumor, refiriéndose al grado 1 como las más diferenciados, maduras y poco agresivas y el grado 3 lo inverso. Estos datos se recolectaron de la historia clínica. (21)
- **Inmunohistoquímica:**
 - **Rc. Estrógenos y progesterona:** La persistencia o no de los receptores de superficie de las células tanto de estrógenos como progesterona permite determinar el subtipo histopatológico, y que a larga su ausencia se asocia a recidiva. Estos datos se recolectaron a través de la historia clínica (20)

- **Márgenes:** En pacientes con márgenes extensamente comprometidos se evidencia un alta de recurrencias locales, siendo los márgenes menores a 2 mm considerados como margen óptimo que impide la recidiva. Los datos se recolectaron de la historia clínica. (12)
- **Tamaño tumoral:** Considerando los estadíos T1 (>2cm) y T2 (2-4 cm) teniendo en cuenta que ante mayor tamaño mayor riesgo de recidiva. Estos datos se recolectaron de la historia clínica (11)
- **Tipo Histológico:** Se utilizó la clasificación de la OMS vigente (2012) considerando los carcinomas ductales como el tipo histológico más frecuente, lo cual se recolectó a través de la historia clínica, del informe que es dado por el anatomopatólogo. (13)

2.8. Procedimientos y técnicas

Inicialmente se presentó la solicitud para la inscripción del proyecto de tesis a escuela de Medicina Humana, posterior a la aprobación se presentó la solicitud al Comité y Laboratorio de Investigación Multidisciplinario de la Universidad Privada Antenor Orrego, después de ser aprobado se solicitó la autorización del director del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.

Luego de dicha aprobación se procedió a la recopilación de historias clínicas que contaban con las características de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos siendo los datos recolectados a través de las fichas predeterminadas que se muestran en el ANEXO N°1, luego se pasaron los datos a tablas de Excel para realizar las tabulaciones de tal manera que se pudiese demostrar si la hipótesis era rechazada o afirmada, utilizando la distribución chi cuadrado de Pearson con un nivel de significancia del 5 % ($p < 0.05$), haciendo uso del programa SPSS 26.

2.9. Plan de análisis de casos

Unidad de análisis: Pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo del Departamento de Senos, Huesos y Tumores Mixtos del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, durante el periodo del 2014 - 2020

Unidad de muestreo: Historias clínicas

Estadística descriptiva: Los datos obtenidos fueron procesados en el programa estadístico IBM SPSS 26, se hizo uso de las medias y desviaciones estándar para las variables numéricas, frecuencias y porcentajes de variables categóricas. Se construyeron tablas de distribución de frecuencia de doble entrada con sus valores absolutos, medidas centrales y de dispersión.

Estadística analítica: Para determinar la asociación se hizo uso de la distribución chi cuadrado de Pearson con un nivel de significancia del 5 % ($p < 0.05$), y para variables numéricas se hizo uso de la prueba t de Student. Calculándose la Odds ratio y su intervalo de confianza al 95 %.

2.10. Aspectos éticos

Esta investigación tuvo la aprobación del Comité de Investigación y Ética del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas y de la Universidad Privada Antenor Orrego, al no existir intervención directa con el paciente no se requirió del uso del consentimiento informado ya que se hizo uso de las historias clínicas, se mantuvo en anonimato los datos de las pacientes al momento de la demostración de los resultados. Así como también se pondrá en práctica el derecho de brindar información veraz y completa, ya que el público que llegue a leer esta publicación conocerá tanto los objetivos, los métodos utilizados y procedimiento realizados.

Y, por último, se respeta a su vez el artículo 42,43 y 46 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, se cumple con lo ya mencionado en el Código de Helsinki (22) y la ley general de salud peruana N°26842 (22).

3. RESULTADOS

En cuanto a los datos generales, la edad promedio de los pacientes con cáncer de mama fue de 55,04 años (D.E. = 9,53). Además, de los 98 pacientes en estudio, el 38,8% mostró el estadio T1N0 y el 61,2%, el estadio T2N0. Asimismo, el 96,9% evidenció el tipo histológico carcinoma ductal infiltrante (CDI) y en un 3,1% se observó carcinoma lobulillar infiltrante (CLI). En relación al grado histológico, el 60,2% mostró grado II y el 39,8% el grado III. Por otro lado, un 80,6% fueron positivos para los receptores de estrógenos y el 19,4% no presentaron. De igual manera, un 67,3% los receptores de progesterona y el 32,7% restante no los tuvo. Además, el 32,7% mostró un tamaño tumoral menor

a 2 cm y el 67,3% un tamaño mayor o igual a 2 cm. En cuanto a los márgenes, en un 98,0% fueron de menos de 2 mm y en un 2,0% de 2 mm a más. En el caso de las recidivas, solo un 3,1% si las mostró mientras que el 96,9% restante no (Tabla 1).

De las pacientes con recidiva, un 66,7% estaban en estadio T2N0, un 33,3% presentaron receptores de estrógenos negativo, un 66,7% presentaron receptores de progesterona negativo, el 100% mostró como tipo histológico al carcinoma ductal infiltrante, un grado histológico II, un tamaño tumoral mayor o igual a 2 cm y márgenes menores a 2 mm. Mientras que, de aquellos pacientes sin recidiva, un 62,1% estaban en estadio T1N0, un 96,8% mostró el tipo tumoral al carcinoma ductal infiltrante, un 58,9% un grado histológico II, un 81,1% presentaron receptores de estrógenos positivos, un 68,4% receptores de progesterona positivo, un 66,3% un tamaño tumoral mayor o igual a 2 cm y un 97,9% con márgenes menores a 2 mm (Tabla 2).

Con respecto a los factores asociados a la recurrencia axilar en las pacientes con cáncer de mama, aquellos que se encontraban en el estadio T2N0 tenían 3,16 veces más probabilidades de padecer recidivas con respecto a los de estadio T1N0 (OR = 3,16; IC 95% = 0,29 – 37,50). Además, los que presentaban el tipo histológico al carcinoma ductal infiltrante tuvieron 1,03 veces más probabilidades de tener recidivas que los pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante (OR = 1,03; IC 95% = 0,99 – 1,07). Asimismo, los pacientes con grado histológico II tuvieron 1,05 veces más probabilidades de presentar recidivas que los de grado I (OR = 1,05; IC 95% = 0,99 – 1,12). Sumado a ello, aquellos que no presentaban positividad a receptores estrógenos y progesterona tenían 2,14 (OR = 2,14; IC 95% = 0,18 – 24,90) y 4,33 (OR = 4,33; IC 95% = 0,38 – 49,67) más probabilidades de padecer recidivas respectivamente, en comparación a los que si presentaban. Los pacientes con tamaño tumoral mayor o igual a 2 cm tuvieron 1,05 veces más probabilidades de padecer recidivas con respecto a aquellos con tamaño tumoral menor a 2 cm (OR = 1,05; IC 95% = 0,99 – 1,10). Asimismo, los que tenían márgenes con tamaño menor de 2 mm tuvieron 1,03 veces más probabilidades de padecer de recidivas que los que presentaban

márgenes con tamaño mayor o igual a 2 mm (OR = 1,03; IC 95% = 0,99 – 1,07)
(Tabla 3).

Tabla 1. Descripción de la edad, estadio, tipo tumoral, grado histológico, receptores de estrógenos y progesterona, tamaño tumoral, márgenes y recidiva axilar en pacientes con cáncer de mama en IREN Norte 2014 – 2020

Característica	Media	D.E
Edad (años)	55,04	9,53
Estadio	n	%
T1N0	38	38,8
T2N0	60	61,2
Tipo tumoral	n	%
CDI	95	96,9
CLI	3	3,1
Grado histológico	n	%
Grado II	59	60,2
Grado III	39	39,8
Receptores de estrógenos	n	%
Sí	79	80,6
No	19	19,4
Receptores de progesterona	n	%
Sí	66	67,3
No	32	32,7
Tamaño tumoral	n	%
< 2 cm	32	32,7
≥ 2 cm	66	67,3
Márgenes	n	%
< 2 mm	96	98,0
≥ 2 mm	2	2,0
Recidiva axilar	n	%
Sí	3	3,1

No

95

96,9

D.E: Desviación estándar. **CDI:** Carcinoma ductal infiltrante. **CLI:** Carcinoma lobulillar infiltrante

Tabla 2. Frecuencia de las características clínicas de pacientes con cáncer de mama en relación a la presencia de recidiva

Estadío	Recurrencia axilar		Total n (%)	p valor
	Presente n (%)	Ausente n (%)		
T2N0	2 (66,7)	36 (37,9)	38 (100,0)	
T1N0	1 (33,3)	59 (62,1)	60 (100,0)	0,31
Total	3 (100,0)	95 (100,0)	98 (100,0)	

Tipo tumoral	Recurrencia axilar		Total n (%)	p valor
	Presente n (%)	Ausente n (%)		
CDI	3 (100,0)	92 (96,8)	95 (100,0)	
CLI	0 (0,0)	3 (3,2)	3 (100,0)	0,76
Total	3 (100,0)	95 (100,0)	98 (100,0)	

Grado Histológico	Recurrencia axilar		Total n (%)	p valor
	Presente n (%)	Ausente n (%)		
Grado II	3 (100,0)	56 (58,9)	59 (100,0)	
Grado III	0 (0,0)	39 (41,1)	39 (100,0)	0,15
Total	3 (100,0)	95 (100,0)	98 (100,0)	

Receptores de progesterona	Recurrencia axilar		Total n (%)	p valor
	Presente n (%)	Ausente n (%)		
Si	1 (33,3)	65 (68,4)	66 (100,0)	
No	2 (66,7)	30 (31,6)	32 (100,0)	0,20
Total	3 (100,0)	95 (100,0)	98 (100,0)	

Receptores de estrógeno	Recurrencia axilar		Total n (%)	p valor
	Presente n (%)	Ausente n (%)		

Si	2 (66,7)	77 (81,1)	79 (100,0)	
No	1 (33,3)	18 (18,9)	19 (100,0)	0,54
Total	3 (100,0)	95 (100,0)	98 (100,0)	

Márgenes (mm)	Recurrencia axilar		Total n (%)	p valor
	Presente n (%)	Ausente n (%)		
≥ 2	0 (0,0)	2 (2,1)	2 (100,0)	
< 2	3 (100,0)	93 (97,9)	96 (100,0)	0,80
Total	3 (100,0)	95 (100,0)	98 (100,0)	

Tamaño tumoral (cm)	Recurrencia axilar		Total n (%)	p valor
	Presente n (%)	Ausente n (%)		
<2	0 (0,0)	32 (33,7)	32 (100,0)	
>2	3 (100,0)	63 (66,3)	66 (100,0)	0,22
Total	3 (100,0)	95 (100,0)	98 (100,0)	

Tabla 3. Análisis de Odds Ratio de los factores asociados a la recidiva axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo en IREN Norte 2014 – 2020

Factor	Análisis de Odds Ratio			
	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Estadío (T2N0 vs. T1N0)	3,16	0,29	37,50	0,31
Tipo tumoral (CDI vs. CLI)	1,03	0,99	1,07	0,76
Grado histológico (Grado II vs. Grado III)	1,05	0,99	1,12	0,15
Receptores de estrógenos (No vs. Si)	2,14	0,18	24,90	0,54
Receptores de progesterona (No vs. Si)	4,33	0,38	49,67	0,20
Tamaño tumoral (≥ 2 cm vs. < 2 cm)	1,05	0,99	1,10	0,22

Márgenes (< 2 mm vs. ≥ 2 mm)	1,03	0,99	1,07	0,80
--	------	------	------	------

4. DISCUSIÓN

En la última década, el estadiaje axilar en el cáncer de mama ha sido el punto clave para el manejo quirúrgico inicial; mostrándose a la biopsia de ganglio centinela como el estándar de oro para diagnóstico y seguimiento, es por ello que a través de este estudio se trató de determinar si a pesar de su alta sensibilidad y especificidad existía el riesgo de recidivar así como también los factores asociados. (9)

La revisión de la bibliografía evidencia la existencia de factores que podrían determinar la recidiva axilar, entre ellas el tipo histológico, los resultados del estudio demostraron que el carcinoma ductal infiltrante (96,1%) fue el de mayor predominio siendo este avalado por la bibliografía como el más común, en los 3 casos de recidiva reportados, todos fueron de este tipo (24).

Se postulaba que márgenes menores de 2mm tenían menor riesgo de recidiva, a pesar de ello en los resultados se evidenció todo lo contrario, aun contando con las características mencionadas, según Carter *et al* la realización de la escisión de los ganglios tiene propiedades importantes a reconocer, al determinar un margen como negativo, midiendo 2mm se encuentra sujeto a múltiples factores como aquellos vinculados al patólogo examinador; al número de secciones evaluadas, la técnica de estudio y el uso de dispositivos radiográficos que comprimen la muestra que permiten demostrar la negatividad y tamaño, a pesar de ello en dicho estudio hubo una tendencia no significativa de la recidiva (25). Asimismo, el consenso multidisciplinario SSO-ASTRO-ASCO concluyó que márgenes de 2 mm minimiza el riesgo, pero márgenes mayores no reducirían el efecto, respaldando de esta forma la razón por la cual hubo recurrencia. (26)

Por otra parte, uno de los factores que predice el comportamiento de la neoplasia de forma estricta es el grado histológico siendo de ayuda desde el momento de la prevención ya que muchas veces la mamografía no detecta pequeños tamaños tumorales, y es ahí donde radica la importancia de este procedimiento, siendo superior a cualquiera de los otros factores poseyendo una influencia en el pronóstico en diferentes subgrupos.

En este estudio, no hubo recidiva en aquellas pacientes con un grado histológico tipo II esto se puede ver respaldado a través del estudio de Rakha et al. donde menciona la asociación donde a menor grado histológico había mayor probabilidad de un periodo libre de enfermedad y disminución del riesgo de recidiva, asimismo el grado es directamente proporcional al impacto en el estado de los ganglios linfáticos, es decir pacientes con tumores de grado II con 1 o 2 ganglios positivos tenían un mejor pronóstico que aquellos de grado III sin metástasis. (27) Según Henson et al. demostró que el pronóstico era casi similar entre los grados I y II aun teniendo metástasis a distancia (28), además según Willems *et al.* mostró que producto de una falta de práctica clínica y capacitación existía cierta discordancia en la calificación de los grados pudiendo verse influenciado al momento de la estadificación. (29).

Asimismo, otra de las asociaciones es el del tamaño tumoral, siendo uno de los predictores de mortalidad más importante, según Yuan et al respalda a través de su estudio donde a menor medida del tumor mucho menos es la mortalidad y menor el riesgo de recidiva a largo plazo (30), en este estudio a pesar de que no existe una fuerte asociación debido a la pequeña muestra, se identificó que un tamaño de 3cm fue propicio a la recurrencia, pero en aquellos que no mostraron dicha recidiva tuvieron tamaños tumorales que superaban los 2 cm, siendo este un posible factor de riesgo en un periodo de tiempo más largo, esta predisposición puede ser por causa de un cribado tardío como menciona Narod et al donde refiere una problemática actual ya que la mayoría de cánceres se detectan a partir de los 2cm en adelante, siendo un tema de relevancia para la prevención. (11)

A su vez, una de las características inherentes al cáncer de mama es su dependencia hormonal, muchos tratamientos se ven basados ante la positividad de los receptores de estrógeno y progesterona, evidenciándose menor riesgo de recurrencia y metástasis, como también una mejor respuesta a la terapia endocrina. Según Liu *et al.* a través de su estudio demostró que existía una mayor supervivencia en aquellos con positividad para estos receptores con títulos altos. Pero ante un mayor estadio con positividad para ambos receptores tenía mucho mayor predisposición de recurrencia que un estadio T1, así como también para aquellos con ganglios linfáticos N1 que para los N0 (31). En este estudio se confirmó dicha teoría ya que hubo una mayor predisposición en aquellos que no

presentaron positividad ante estos receptores, teniendo mayor riesgo de recurrencia.

En resumen, el estudio demostró, de las 3 recidivas cómo tipo histológico más frecuente al carcinoma ductal infiltrante, siendo el más común en nuestra región, a pesar de tener márgenes menores de 2mm hubo recidiva si bien se minimiza el riesgo, márgenes mayores no reducirían el efecto, el grado histológico II no tendió a recidivar posiblemente a la experticia del patólogo que genera la estadificación, como también que al estar libre de metástasis el pronóstico es mejor a largo plazo y por último la negatividad de los receptores de estrógenos y progesterona trajo mayor riesgo de recurrencia, siendo avalado por los distintos estudios mencionados.

5. CONCLUSIONES

- En este estudio en el análisis bivariado no hubo asociación entre el tamaño tumoral, márgenes, tipo histológico, grado histológico y receptores de estrógenos y progesterona y recurrencia axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0 con biopsia de ganglio centinela negativo, por lo cual se demuestra que este procedimiento es una prueba diagnóstica efectiva con baja tasa de recurrencia, siendo adecuada para la estadificación y seguimiento de pacientes

6. RECOMENDACIONES

- Se debe seguir considerando a la biopsia de ganglio centinela como el estándar de oro para estadificación y seguimiento de pacientes con cáncer de mama
- Ampliar la muestra con un seguimiento de 10 años para la determinación de recidiva en pacientes con estadíos más avanzados o con afectación ganglionar
- Realización de estudios multicentricos y prospectivos
- Basarse en los factores como estadío tumoral y receptores de estrógenos y progesterona ya que se ha demostrado una mayor tendencia a la recidiva

7. LIMITACIONES

- Al ser un estudio de un solo centro, la muestra fue pequeña
- Fue un estudio retrospectivo, que, al solo estudiar los datos del tiempo establecido, pueden haberse pasado por alto datos actuales que podrían haber aportado a la investigación

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. World Source: Globocan 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>
2. Yache, E., 2018. REGISTRO HOSPITALARIO DEL CÁNCER INFORME 2019 RHC 2007 - 2018. [online]. Disponible en: <http://www.irennorte.gob.pe/pdf/epidemiologia/INFORME-RHC-IREN-NORTE-2007-2019.pdf>
3. Lovrics, O.; Tao, B.; Parvez, E. Safety and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone in Clinically Node-Positive Patients Undergoing Upfront Surgery for Invasive Breast Cancer: A Systematic Review. *Curr. Oncol.* 2023, 30, 3102-3110. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/curroncol30030235>
4. Dai, L., Cui, Q. and Li, J., 2020. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis. [online] *World Journal of Surgical Oncology*. Disponible en: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-020-01890-z>
5. Hua, B., Li, Y., Yang, X. et al. Short-term and long-term outcomes of indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *World J Surg Onc* 20, 253 (2022). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02719-7>
6. Cui, Q., Dai, L., Li, J. et al. Contrast-enhanced ultrasound-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a prospective cohort study. *World J Surg Onc* 21, 143 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03024-7>
7. Bargon CA, Huibers A, Young-Afat DA, et al. Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients Through Fluorescent Imaging Using Indocyanine Green: The INFLUENCE Trial. *Ann Surg.* 2022;276(5):913-920. Disponible en: doi:10.1097/SLA.0000000000005633
8. Wang, Y., Zhou, W., Li, C. et al. Variation of sentinel lymphatic channels (SLCs) and sentinel lymph nodes (SLNs) assessed by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in breast cancer patients. *World J Surg Onc* 15, 127 (2017). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1195-3>

9. Ma'rof, A, Muhammad. N, Julaihi R. 2022. The sensitivity and specificity of methylene blue dye as a single agent in sentinel lymph node biopsy for early breast cancer. *Med J Malaysia Vol 77*. [online]. Disponible en: <https://www.e-mjm.org/2022/v77n5/breast-cancer.pdf>
10. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM (2019) Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 19(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5442->
11. Rabinovici-Cohen S, Fernández XM, Grandal Rejo B, Hexter E, Hijano Cubelos O, Pajula J, Pölönen H, Reyaf F, Rosen-Zvi M. Multimodal Prediction of Five-Year Breast Cancer Recurrence in Women Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 9;14(16):3848. doi: 10.3390/cancers14163848. PMID: 36010844; PMCID: PMC9405765.
12. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar;21(3):717-30. doi: 10.1245/s10434-014-3480-5. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24473640; PMCID: PMC5705035.
13. American Cancer Society, 2020. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. [online] Cancer.org. [Accessed 16 March 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>
14. Ulloa, P., Ronquillo, S. and Sanchez, K., 2020. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama según su inmunohistoquímica experiencia del Instituto Oncológico Nacional - Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Guayaquil, Ecuador. [online] Medigraphic.com. [Accessed 16 March 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2020/rms207n.pdf>
15. Ruano Pérez, R., Ramos Boyero, M., García-Talavera Fernández, J., Ramos Grande, T., González-Orús, J., Gómez-Caminero López, F., García Macias, M. and Martín de Arriba, A., 2012. Incidencia de recurrencia axilar tras un ganglio centinela negativo en cáncer de mama

en estadios iniciales, seguimiento de 5 años. [online] Disponible en: <https://medes.com/publication/75188>

16. Al Saif A. Breast cancer recurrence after sentinel lymph node biopsy. Pak J Med Sci. 2015 Nov-Dec;31(6):1426-31. doi: 10.12669/pjms.316.8427. PMID: 26870109; PMCID: PMC4744294.
17. Navarro, E., Díaz, N., Ruiz, J. and Gomez, I., 2016. Factors Associated with Disease Recurrence in Breast Cancer Patients with Negative Sentinel Lymph Node Biopsy. [online] NIH. [Accessed 16 March 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498119/>
18. Sargent, RE, Siegel, E, Ito, F, et al. Axillary lymph node recurrence following wire-directed sentinel lymph node dissection for breast cancer patients with biopsy-proven axillary metastases prior to neoadjuvant chemotherapy at a safety net medical center. J Surg Oncol. 2023; 1- 7. doi:10.1002/jso.27241
19. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, et al. Nodal Recurrence in Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Sentinel Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy-A Rare Event. JAMA Oncol. 2021;7(12):1851-1855. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4394
20. Ortega Calvo, M. and Cayuela Domínguez, A., 2002. *Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica*. [online] Scielo.isciii.es. [Accessed 22 March 2021]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272002000200002
21. Zhao, X., Tang, Y. and Yang, Y., 2020. Locoregional recurrence patterns in women with breast cancer who have not undergone post-mastectomy radiotherapy. [online] Radiation Oncology. [Accessed 19 March 2021]. Disponible en: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-020-01637-w>
22. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
23. Ley general de salud. N° 26842. D.S.N° 007-98-SA. Perú, julio de 2011.

24. Perry F, Figueredo C, Ossa CA, Guzmán L, Castillo J, Ángel J, García O, Duarte C, García M, Díaz S, Lehmann C. Ganglio centinela en cáncer de mama: experiencia 2000-2010 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología* 2012;16 (2): 84-90. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(12\)70019-7](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(12)70019-7)
25. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer*. 2018 Apr 1;124(7):1335-1341. doi: 10.1002/cncr.31221. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29338088; PMCID: PMC5894883
26. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. 2016; 34:4040–4046
27. Henson DE, Ries L, Freedman S et al (1991) Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 68(10):2142–2149. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19911115\)68:10%3c2142::aid-cncr2820681010%3e3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19911115)68:10%3c2142::aid-cncr2820681010%3e3.0.co;2-d)
28. Van Dooijeweert C, van Diest PJ, Willems SM et al (2019) Significant inter- and intra-laboratory variation in grading of invasive breast cancer: a nationwide study of 33,043 patients in the Netherlands. *Int J Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.32330>
29. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH et al (2008) Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 26(19):3153–3158. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5986>
30. Kao, Y., Wu, YJ., Hsu, CC. *et al*. Short- and long-term recurrence of early-stage invasive ductal carcinoma in middle-aged and old women with different treatments. *Sci Rep* **12**, 4422 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08328-4>
31. Liu J, Gan M, Lin Z, Deng Q, Deng J, Zeng B, Shi Y, Ming J. Clinical Features and Prognosis Analysis of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer with Differential Expression Levels of Estrogen and Progesterone Receptors: A 10-Year Retrospective Study. *Breast J*.

2022 Nov 29; 2022:5469163. doi: 10.1155/2022/5469163. PMID:
36531979; PMCID: PMC9726250.

9. ANEXOS

9.1. ANEXO 01:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de ingreso: _____/_____/_____

N° Historia clínica: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

I. DATOS GENERALES:

- a. Edad: _____ años
- c. Meses transcurridos tras recidiva _____

II. FACTORES

- a. Inmunohistoquímica:
 - i. Rc estrógenos Positivo () Negativo ()
 - ii. Rc de progesterona Positivo () Negativo ()

- b. Márgenes comprometidos _____ mm
- c. Tamaño Tumoral _____ cm

- d. Grado Histológico
 - Grado I ()
 - Grado II ()
 - Grado III ()

- e. Tipo Tumoral
 - Carcinoma ductal infiltrante ()
 - Otros ()