



Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina



PROGRAMA MULTICÉNTRICO DE RESIDENCIAS MÉDICAS
INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY
SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE NUEVO LEÓN

Tesis de postgrado en medicina para obtener el título de:
Cirujano General

Titulada:

“ESTADO ACTUAL DE LA EVOLUCIÓN DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL SEGURO POPULAR ATENDIDAS EN EL CENTRO DE TRATAMIENTO DE MAMA DEL HOSPITAL SAN JOSÉ DEL TECNOLÓGICO DE MONTERREY Y SU COMPARACIÓN CON LA LITERATURA MUNDIAL”

Número de registro ante la Comisión Nacional de Bioética CONIBIOETICA19CEI00820130520
Autorización ante COFEPRIS 13CEI19039139 y 13CI19039138

Presenta:

Dr. Josafat Vázquez Soria
Residente del Departamento de Cirugía General
Programa Multicéntrico de Residencias Médicas
Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

Protocolo: JVS Titulado: “Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial”, Versión 1.0, fechado 10 Jun 2015, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Josafat Vázquez

Índice

1.0	Datos de Identificación	3
1.2	Carta de Investigador Principal	4
1.3	Carta de Coordinador de Investigación en la Residencia	5
1.4	Carta de Asesor Metodológico	6
1.5	Carta de Jefe Inmediato	7
2.0	Síntesis	8
3.0	Marco Teórico	9
3.1	Planteamiento del Problema	9
3.2	Antecedentes	10
3.3	Justificación	16
3.3.1	Objetivo General	17
3.3.2	Objetivos Secundarios	18
4.0	Diseño del Estudio	19
5.0	Metodología del Estudio	20
6.0	Aspectos Éticos	24
7.0	Organización	25
8.0	Financiamiento	25
9.0	Cronograma	26
10.0	Resultados	27
11.0	Discusión	45
12.0	Bibliografía	46
13.0	Anexos	49
13.1	Hoja de Recolección de Datos	49

1.0 Datos de Identificación

Protocolo: JVS

Titulado: "Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial"

- Autores y Grados
 - 1.1..1. Investigador Principal
Dr. Servando Cardona Huerta
 - 1.1..2. Co-investigador
Dr. Eduardo Alberto Guzmán Huerta
 - 1.1..3. Tesista
Dr. Josafat Vázquez Soria

- Departamentos Participantes
Centro de tratamiento de mama

- Instituciones Participantes
Hospital San José del Tecnológico de Monterrey

- Área de Investigación
Centro de tratamiento de mama

- Línea de Investigación
Cáncer de mama

1.2. Carta de Investigador Principal

Monterrey, Nuevo León a 10 de Junio de 2015

Dr. Federico Ramos Ruiz
Director Ejecutivo
Comisión de Ética

Dr. Carlos Cuello García
Director Ejecutivo
Comisión de Investigación

**Comisiones de Ética y de Investigación
Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey
Fundación Santos y de la Garza Evia I.B.P. (Hospital San José).**

Presentes:

Por medio de la Presente me dirijo a las Comisiones de Ética y de Investigación de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey y de la Fundación Santos y de la Garza Evia I.B.P. (Hospital San José), para someter a su consideración y probable aprobación documentos relacionados al protocolo:

Protocolo: JVS

Titulado: “Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial”

Documentos a Someter:

- Protocolo de Investigación: JVS, Titulado: “Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial”, Versión 1.0, fechado 10 de Junio de 2015.

Sin otro particular, quedo de Ud. Para cualquier aclaración o dudas que le pudieran surgir con este respecto.

Saludos cordiales

Atentamente

Dr. Servando Cardona Huerta
Investigador Principal

Protocolo: JVS Titulado: “Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial “, Versión 1.0, fechado 10 Jun 2015, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Josafat Vázquez

1.3. Carta de Coordinador de Investigación en la Residencia

Monterrey, Nuevo León a 10 de Junio de 2015

Dr. Federico Ramos Ruiz
Director Ejecutivo
Comisión de Ética

Dr. Carlos Cuello García
Director Ejecutivo
Comisión de Investigación

Comisiones de Ética y de Investigación

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

Fundación Santos y de la Garza Evia I.B.P. (Hospital San José).

Presentes:

Por medio de la Presente me dirijo a las Comisiones de Ética y de Investigación de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey y de la Fundación Santos y de la Garza Evia I.B.P. (Hospital San José), para hacer constar que doy el visto bueno al Protocolo a cargo del Dr. Josafat Vázquez Soria, residente de 5º año de Cirugía General del Programa Multicéntrico de Residencias Medicas SSNL- Tec de Monterrey, sin presentar ningún inconveniente para que este realice el siguiente protocolo:

Protocolo: JVS

Título: “Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial”

Este Protocolo será llevado a cabo en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey.

Por lo anterior estoy conforme en que se evalué para su probable aprobación por parte las Comisiones.

Sin más por el momento quedo a sus órdenes.

Atentamente

Dr. José Antonio Díaz Elizondo
Coordinador de Investigación Clínica
de la Residencia en Cirugía General

Protocolo: JVS Titulado: “Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial”, Versión 1.0, fechado 10 Jun 2015, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Josafat Vázquez

1.4. Carta de Asesor Metodológico

Monterrey, Nuevo León a 10 de Junio de 2015

Dr. Federico Ramos Ruiz
Director Ejecutivo
Comisión de Ética

Dr. Carlos Cuello García
Director Ejecutivo
Comisión de Investigación

Comisiones de Ética y de Investigación

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

Fundación Santos y de la Garza Evia I.B.P. (Hospital San José).

Presentes:

Por medio de la Presente me dirijo a las Comisiones de Ética y de Investigación de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey y de la Fundación Santos y de la Garza Evia I.B.P. (Hospital San José), para informales que estoy a cargo de la Asesoría Metodológica del Protocolo a cargo del Dr. Josafat Vázquez Soria, residente de 5º año de Cirugía General del Programa Multicéntrico de Residencias Medicas SSNL- Tec de Monterrey, hago constar que doy el visto bueno, sin presentar ningún inconveniente para que este realice el siguiente protocolo:

Protocolo: JVS

Título: "Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial"

Este Protocolo será llevado a cabo en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey.

Por lo anterior estoy conforme en que se evalué para su probable aprobación por parte las Comisiones.

Sin más por el momento quedo a sus órdenes.

Atentamente

Dr. Eduardo Alberto Guzmán Huerta
Asesor Metodológico

Protocolo: JVS Titulado: "Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial ", Versión 1.0, fechado 10 Jun 2015, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Josafat Vázquez

1.5. Carta de Jefe Inmediato

Monterrey, Nuevo León a 10 de Junio de 2015

Dr. Federico Ramos Ruiz
Director Ejecutivo
Comisión de Ética

Dr. Carlos Cuello García
Director Ejecutivo
Comisión de Investigación

Comisiones de Ética y de Investigación

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

Fundación Santos y de la Garza Evia I.B.P. (Hospital San José).

Presentes:

Por medio de la Presente me dirijo a las Comisiones de Ética y de Investigación de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey y de la Fundación Santos y de la Garza Evia I.B.P. (Hospital San José), para hacer constar que doy el visto bueno al Protocolo a cargo del Dr. Josafat Vázquez Soria, residente de 5º año de Cirugía General del Programa Multicéntrico de Residencias Medicas SSNL- Tec de Monterrey, sin presentar ningún inconveniente para que este realice el siguiente protocolo:

Protocolo: JVS

Título: “Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial”

Este Protocolo será llevado a cabo en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey.

Por lo anterior estoy conforme en que se evalué para su probable aprobación por parte las Comisiones.

Sin más por el momento quedo a sus órdenes.

Atentamente

Dr. José Humberto Velazco de la Garza
Jefe Inmediato en el Hospital San José

Protocolo: JVS Titulado: “Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial”, Versión 1.0, fechado 10 Jun 2015, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Josafat Vázquez

2.0 Síntesis

El cáncer de mama es la neoplasia de la mujer que ocupa actualmente el primer lugar en México y el mundo. Su incidencia está influenciada, además de por sus factores genéticos, por ciertas características demográficas, económicas y ambientales. En México su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, con un riesgo anual del 2% en 1980 a 5% en 2010. Nuevo León se sitúa entre los primeros lugares del país con una incidencia de cáncer de mama de 14 por cada 100,000 mujeres.

Existe la necesidad de ampliar los conocimientos sobre el cáncer de mama en nuestro país y sentar bases para promover esa búsqueda, de manera que se logre tener un impacto directo sobre las estadísticas ya mencionadas. Este estudio pretende conocer la sobrevida global y ajustada de acuerdo a las diferentes variables que se tomaran en cuenta, y así poder ampliar el conocimiento de este problema de salud pública en relación a las características de nuestra población y determinar la sobrevida de un grupo poblacional que puede ser representativo; ya que nuestros resultados nos permitirán comparar el comportamiento del cáncer de mama en nuestra población en relación a lo reportado en el resto de la literatura mundial.

3.0 Marco Teórico

3.1. Planteamiento del Problema

El cáncer de mama ocupa actualmente el primer lugar de las neoplasias en la mujer a nivel mundial. En México es la principal causa de muerte en mujeres mayores de 25 años y su incidencia va en aumento. Esta incidencia está influenciada en gran medida por ciertas características demográficas, económicas y ambientales; reconociendo que en países desarrollados el aumento en la esperanza de vida, el sedentarismo y la dieta con alto consumo de grasas y carbohidratos han aumentado la incidencia de la enfermedad.

Dentro del territorio nacional vemos este mismo patrón en los estados del norte, que han adoptado un estilo de vida de un país desarrollado como Estados Unidos de América, mostrando las incidencias más altas como el estado de Nuevo León que se sitúa entre los primeros lugares con una incidencia de cáncer de mama de 14 por cada 100,000 mujeres. Sin embargo, la tasa mortalidad/incidencia en nuestro país es el doble a la reportada en EEUU, dejándonos ver que existen deficiencias para la detección y tratamiento oportuno de este problema. Igualmente la investigación sobre el cáncer de mama en México es mínima si la comparamos con la investigación producida en EEUU y por citar un ejemplo, durante el periodo junio 2010-2011, 35 artículos sobre cáncer de mama en México se listaban en PubMed, contrastado con 400 artículos de EEUU en el mismo periodo.

Hasta este punto no conocemos con exactitud la sobrevida en nuestro medio y por lo tanto no tenemos punto de comparación para saber si nuestra intervención en este problema está teniendo un impacto favorable y es comparable con lo reportado en la literatura; así como conocer los resultados de la atención y que nos permita realizar las modificaciones pertinentes.

Está claro que un problema de tal importancia en nuestro país necesita mayor atención y debemos buscar las características específicas en las que se desarrolla el cáncer de mama en nuestro contexto demográfico para así tener un entendimiento más amplio y poder aplicar el conocimiento para el beneficio último de los pacientes a través de los diversos sistemas de salud en nuestro país.

3.2. Antecedentes

La importancia del cáncer de mama radica en que se trata de la neoplasia más frecuente de la mujer en México y el mundo. Existen muchos factores asociados a su desarrollo, sin embargo las causas y mecanismos relacionados aún se encuentran en investigación. Se mencionan como factores de riesgo la presencia de lesiones proliferativas de la mama, el nivel socioeconómico alto, menarquia temprana, uso de terapia de reemplazo hormonal, antecedentes familiares, exposición a radiaciones ionizantes, etc.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna que se desarrolla a partir del tejido mamario y clínicamente se puede presentar como un tumor palpable en el estudio clínico, en forma de un tumor autodetectado, asociado a un síndrome genético, como enfermedad metastásica axilar o a distancia sin tumor primario identificado, como síndromes paraneoplásicos o como un hallazgo mamográfico en una mujer asintomática.

La mamografía es el método de tamizaje ideal porque detecta las neoplasias de la mama antes de que sean clínicamente evidentes. Se ha logrado una reducción de mortalidad del 15% en mujeres de 40 a 49 años con este método de tamizaje. La Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002 recomienda mamografía de tamizaje anual o bianual en mujeres de 40 a 49 años y anual a toda mujer de 50 años o más.

El diagnóstico debe realizarse mediante biopsia, la cual puede ser guiada por ultrasonido o mamografía, escisional con previo marcaje y también con aguja fina o de corte. El diagnóstico histopatológico de cáncer de mama comprende principalmente a los Carcinomas Ductal y Lobulillar In Situ y al Carcinoma Ductal y Lobulillar Invasores. Además se incluyen características histológicas y moleculares como el tamaño tumoral y los bordes, el grado histológico, las metástasis ganglionares, los receptores hormonales y el HER2, como factores pronósticos y que dictan bases para el tratamiento.

La estadificación del cáncer de mama se basa en el sistema TNM (Tumor, Ganglios, Metástasis) de la AJCC (American Joint Committee of Cancer), quienes en su 7ª edición determinan la siguiente estadificación:

incremento a más de 16,500 para el año 2020.⁴ La distribución de esta enfermedad en nuestro país muestra una incidencia más alta en los estados del norte como Coahuila (18/100,000 mujeres), Distrito Federal (17/100,000) y Nuevo León (14/100,000), mientras que la más baja se registra en estados del sur como Chiapas (1.5/100,000) y Quintana Roo (1.45/100,000). Esto se ha relacionado con cambios económicos, demográficos y ambientales que se han adoptado de países desarrollados y que tienen que ver con cambios en la dieta y sedentarismo, mejor acceso a los servicios de salud y mayor esperanza de vida. En general los estados del norte y centrales son más adinerados, mientras que los estados del sur son pobres e incluyen a la mayoría de las poblaciones indígenas. Estas diferencias probablemente afectan los patrones de incidencia y mortalidad en el país. Un ejemplo de ello es al aumento en el consumo de alimentos con alto contenido de grasas saturadas, que aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama. Y es que aunque este padecimiento está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, la mayoría de las defunciones por esta causa se registran en los países en desarrollo. El aumento de la incidencia de cáncer de mama en el mundo en desarrollo se relaciona, además de lo ya mencionado, con una deficiente detección precoz, que hace que un alto porcentaje de mujeres acudan al médico con la enfermedad en estadios avanzados.^{2,5}

En México la mortalidad estandarizada se ha duplicado en los últimos 20 años a 12.2 muertes por cada 100,000 mujeres.⁶ Se predice que para el año 2030, 24,386 mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama y 9,778, cifra que representa el 40% de estos casos, morirán de esta causa.² La tasa de mortalidad/incidencia en México es casi el doble que en EEUU (37% vs 18.7%).⁷ La tendencia ascendente generalizada de la mortalidad por cáncer de mama podría deberse, entre otros factores, a las carencias de infraestructura para el tamizaje y tratamiento, dando como resultado las dificultades en cuanto a detección y manejo oportuno de esta neoplasia en México.⁸

Es importante resaltar que el analizar tendencias de mortalidad y sobrevida en el país no sólo funciona como una herramienta para la salud y las políticas de planeación social, sino que también nos da una buena idea de la heterogeneidad de las condiciones de vida en nuestra población. Es así que la mortalidad y la sobrevida pueden ser un indicador sutil de las características socioeconómicas generales y de salud de los individuos.³

En el contexto de la mortalidad del cáncer de mama en nuestro país, es importante reconocer que la mayoría de las mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama se presentan por primera vez a consulta en estadios avanzados y que los pobres desenlaces de la enfermedad pueden explicarse con esto y con el acceso limitado que se tiene a los servicios de salud en algunas regiones; sin embargo otros factores pueden ser específicos para la población mexicana como diferentes patrones de expresión genética, biología tumoral y factores del huésped que tienen que ver con la respuesta a los tratamientos,² ya que está bien descrito que la expresión de diversos marcadores como los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR), así como el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) le otorgan al cáncer de mama distintas características fenotípicas y moleculares que se manifiestan con variaciones en la historia natural y sensibilidad a los tratamientos hormonales de acuerdo a los subtipos.^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} Y es que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que consiste en varios subtipos con diferencias mayores en términos de patobiología, curso clínico y pronóstico. Estos subtipos usualmente distinguidos en la práctica clínica son: luminal, HER2-positivo y triple-negativo.¹⁶ En el caso del tipo luminal distinguimos la manifestación de receptores hormonales y la de HER2, clasificándose como luminal A (ER/PR+, HER2-, Ki67<14%), luminal B (ER/PR+, HER2-, Ki67>14%), y luminal HER2 (ER/PR+, HER2+).¹⁷ El subtipo luminal A es el más frecuente y corresponde a 67 % de los tumores. Los tumores luminal B tienden a ser de más alto grado. Los subtipos luminales son de buen pronóstico, sin embargo, el luminal B tiene peor pronóstico que el A.¹¹ Tanto los ER como los PR influyen en la regulación del crecimiento y diferenciación celular del tejido mamario. Sus efectos son mediados por receptores específicos que se fijan a sus respectivos ligandos que los transportan hacia el núcleo celular y predicen una respuesta favorable a la manipulación hormonal.¹⁸ HER2 es un receptor transmembrana de tirosin cinasa, que participa en el crecimiento, diferenciación y supervivencia celular. La amplificación del gen o sobreexpresión protéica del HER ocurre en 15-20% de los cánceres de mama y es representativo de un pobre pronóstico y peor respuesta a tratamiento, así como de ser altamente propenso a metástasis cerebrales;¹⁶ aun así, está establecido que el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humano que selectivamente se une al dominio extracelular del receptor HER2, beneficia a pacientes con HER2-positivo, mostrando una mejora significativa de la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad cuando se agrega a quimioterapia estándar en un seguimiento a 4 años (89% de sobrevida).¹³ Otra traducción de esto es que la sobrevida en EEUU en décadas recientes, ha mostrado un incremento del 0.5 al

1% anual para el subtipo ER-/PR-, un poco menor para ER+/PR+, y un cierto descenso para ER+/PR-, visto en estadios III y IV; siendo que hasta un tercio de ER-/PR- tienen HER2 sobreexpresado.⁹ También está demostrado que los pacientes con tumores ER- tienen más respuestas patológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante que los ER+. Sin embargo hay evidencia de mejor sobrevida en pacientes con estado ER+ que en ER-.¹¹

El cáncer de mama triple-negativo se define como la ausencia de expresión de ER y PR y la ausencia de amplificación o sobreexpresión de HER2. Estos pacientes muestran sobrevida reducida dentro de los 3 primeros años a partir del diagnóstico y tiene una incidencia del 15% de todos los cánceres de mama invasores.¹⁰ Es importante mencionar que la enfermedad triple-negativo tiene alta prevalencia dentro de la población mexicana.² Se ha observado que las pacientes con cáncer de mama triple-negativo tienen una sobrevida de 16 meses a partir del diagnóstico de metástasis, comparado con una sobrevida de 47 meses en pacientes ER+ y HER2+.¹⁶ En México se reportan muertes en el fenotipo triple-negativo en una mediana de 13 meses, a diferencia de triple-positivo siendo ésta a los 55 meses.¹⁹

Uno de los problemas identificados con la mortalidad más alta en nuestro país en comparación con países desarrollados es la detección oportuna, ya que sólo el 5-10% de los casos en México se detectan en estadios iniciales de la enfermedad, comparado contra 50% en EEUU,⁴ lo que vuelve el tratamiento más difícil, costoso e incierto para las mujeres, su familia y el servicio de salud. Se reporta que el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico en México es de 42% en estadio I-II, 44% en estadio III y 14% en estadio IV. Esto representa un 58% en estadio III y IV (avanzado) al momento del diagnóstico; en contraste con EEUU en donde sólo 5-12% de las mujeres blancas y 16-20% de las Hispanas se presenta en estadio avanzado.⁷ El estadio clínico al momento del diagnóstico es un factor muy importante relacionado a la mortalidad y sobrevida. En México se reporta que las mujeres con estadio clínico I presentaron la mayor supervivencia (82%), seguidas por aquellas con estadios IIB (70.4%), IIA (65.3%), IIIB (47.5%), IIIA (44.2%) y al final aquellas con estadio IV (15%); con una sobrevida global a los 5 años del 59.9%. Reconociendo así una menor supervivencia en relación con el estadio clínico IIIA, el estadio clínico IIIB, el estadio IV, la presencia de invasión linfovascular y la presencia de tumor en bordes quirúrgicos.⁶ El tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos actúan como indicadores pronósticos independientes. Un estudio en Irlanda demostró que las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama fueron 33% más propensas a morir por cáncer si vivían en

áreas de privación social, concluyendo que el estadio al momento del diagnóstico es un predictor importante de supervivencia, y las mujeres en áreas de privación se presentan en estadios más avanzados.²⁰ La literatura mundial reporta supervivencia global a 5 años de 82% a 89% en países desarrollados,^{21, 22} siendo las más altas de 90% en pacientes con respuesta patológica completa posterior a terapia neoadyuvante;²³ siendo que en países no desarrollados se reportan supervivencias de 12 a 38.8%.²² La supervivencia en México a 5 años en la década de 1990 se reportaba del 60%.²⁴ Además la literatura reporta riesgos de recurrencia a 10 años que van del 7- al 30% dependiendo de las características genéticas del tumor.²⁵ En nuestro país se reporta hasta un 25% de recurrencias en el seguimiento de las pacientes, presentándose durante los primeros 3 años en el 60 a 80% de ellas; siendo el estado ganglionar el predictor más importante de la supervivencia.²⁶ Países como Cuba reportan que las pacientes afectadas con tumores en estadios 0, I y IIA muestran mayor supervivencia a 5 años (100; 92.5 y 77.0 %, respectivamente), mientras que aquellas que se encuentran en la etapa III mueren más tempranamente: 50 % antes de los 5 años y casi todas antes de los 10 años. Las pacientes con peor pronóstico son las que padecen el cáncer en estadio IV, porque generalmente fallecen antes de los 2 años.²⁷

En México existen tres instituciones mayores de seguridad social en salud: El Instituto Mexicano de Seguro Social para el sector privado, asalariados y sus familias, que cubre el 40% de la población; el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado para el sector público, que cubre el 7% de la población; y finalmente el Seguro Popular que inició en 2004 y que alcanza a otro 35-40% enfocado en la población más pobre.²

En febrero de 2007 se incluyó al cáncer de mama en el fondo de protección contra gastos catastróficos del Seguro Popular y a partir de ese momento, cualquier mujer diagnosticada con la enfermedad, sin importar estado socioeconómico, tiene acceso a un paquete completo de servicios.⁴ Este protocolo incluye, desde el año 2011, diagnóstico temprano de cáncer de mama, tratamiento local y sistémico, como cirugía mamaria y axilar; y, cuando es apropiado, radioterapia adyuvante, quimioterapia, terapia endócrina y trastuzumab.⁷ Las pacientes reciben el estándar internacional de quimioterapia de 4 ciclos de fluoruracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, seguida por 12 dosis semanales de paclitaxel. Pacientes con tumores HER2-positivo reciben trastuzumab por 1 año, y aquellas con tumores positivos para RH reciben tamoxifeno por 5 años.²

3.3. Justificación

Como lo hemos mencionado, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer en nuestro país y representa la principal causa de muerte en mujeres a partir de los 25 años, lo que representa un problema importante de salud pública, siendo además un problema con incidencia alta en nuestro estado al compararlo con el resto del territorio nacional.

Con este estudio pretendemos ampliar el conocimiento de este problema en relación a las características de nuestra población y determinar la sobriedad de un grupo poblacional que puede ser representativo y así contribuir a la construcción de bases de datos que permitan continuar líneas de investigación sobre este tema que sin duda es de gran importancia para contribuir a la mejora en la detección y tratamiento oportunos.

Los resultados de este estudio nos permitirán comparar el comportamiento del cáncer de mama en nuestra población en relación al resto de la literatura mundial, lo que contribuye a ubicarnos en un contexto actual del problema y dejar una puerta abierta para continuar con la adquisición de conocimientos sobre este problema de salud pública.

3.3.1 Objetivo General

Conocer la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular que son atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y poder comparar nuestra situación con lo que se reporta en la literatura mundial para países no desarrollados como el nuestro.

Podremos conocer la evolución representada con la sobrevida global y ajustada de acuerdo al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico y reconocer como afecta esta variable a nuestra población.

Conoceremos la evolución representada con la sobrevida global y ajustada de acuerdo al tipo histológico y reconoceremos las diferencias de cada uno con respecto a la sobrevida.

3.3.2 Objetivos Secundarios

1. Identificar los factores demográficos que afectan la sobrevida en nuestra población.
2. Determinar la asociación de la sobrevida en relación a la expresión de receptores hormonales.
3. Conocer la prevalencia de HER2 en nuestra población y la manera en la que afecta la sobrevida.

3.4. Hipótesis

La sobrevida de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular que son atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey es mayor a la reportada en la literatura mundial en países no desarrollados, por ser atendidas en un centro especializado.

Hipótesis alterna

La sobrevida de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular que son atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey es igual a la reportada en la literatura mundial en países no desarrollados debido a la presentación avanzada al momento del diagnóstico.

Hipótesis nula

La sobrevida de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular que son atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey es menor a la reportada en la literatura mundial en países no desarrollados.

4.0 Diseño del Estudio

4.1. Clasificación del Estudio

- REPLICATIVO.

4.2. Tipo de Investigación

- OBSERVACIONAL.

4.3. Características del Estudio

- LONGITUDINAL.

4.4. Tipo de Análisis

- DESCRIPTIVO.

4.5. En relación al tiempo

- RETROSPECTIVO.

5.0 Metodología del Estudio

- LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO.
 - Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey.
- UNIVERSO, MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.
 - Todos los pacientes femeninos de 25 a 75 años de edad con diagnóstico histológico de cáncer de mama afiliadas al Seguro Popular que fueron atendidas en el Centro de tratamiento del mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2014.
- MÉTODO DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES.
 - Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y SUSPENSIÓN DE LOS PARTICIPANTES
 - INCLUSIÓN.
 - Mujeres.
 - De 25 a 75 años de edad.
 - Afiliación al Seguro Popular.
 - Diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama.
 - En cualquier estadio de la enfermedad.
 - Atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey.
 - Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014.
 - EXCLUSIÓN.
 - Ninguno.
 - SUSPENSIÓN.
 - Ninguno.

- VARIABLES DEL ESTUDIO

- Variables independientes

- Tipo histológico: Comprende los tipos ductal in situ, lobulillar in situ, ductal invasor, lobulillar invasor, medular, sarcoma, otros)
- Estadio clínico al diagnóstico: Comprende los estadios 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV.
- Receptor de estrógeno: Incluye positivo y negativo.
- Receptor de progesterona: Incluye positivo y negativo.

- Variables dependientes

- Estado actual de la paciente: Determinado durante la recolección de los datos, incluye viva sin evidencia de enfermedad, viva con recurrencia, muerta por enfermedad y muerta por otra causa.
- Tratamiento endócrino: Incluye tamoxifeno, herceptin o ninguno.
- Quimioterapia: Incluye neoadyuvante, adyuvante o ninguna.
- Radioterapia: Determinada como sí o no.
- Fecha de recurrencia: Determinada por día, mes y año.

- Definición operacional de las variables

Cuantitativas	
<u>Continuas</u>	<u>Discretas</u>
Edad del paciente (años)	Fecha de nacimiento (día/mes/año)
Menarca (años)	Fecha del diagnóstico (día/mes/año)
	Fecha de cirugía (día/mes/año)
	Fin de tratamiento oncológico (día/mes/año)
	Fecha de recurrencia (día/mes/año)
	Fecha de última visita (día/mes/año)

Categorías	
<u>Ordinales</u>	<u>Nominales</u>
Teléfono	Menopausia (si/no)
Tipo histológico (ductal in situ/lobulillar in situ/ ductal invasor/lobulillar invasor/medular/sarcoma/otros)	Glándula mamaria afectada (izquierda/derecha)
Estadio clínico al inicio del tratamiento (Estadios 0/IA/IB/IIA/IIB/IIIA/IIIB/IIIC/IV)	Receptor de estrógeno (positivo/negativo)
	Receptor de progesterona (positivo/negativo)
	HER2 (positivo/negativo/sobreexpresión)
	Cirugía en la mama (mastectomía/conservadora/ninguna)
	Cirugía en la axila (disección axilar/ganglio centinela/ninguna)
	Tratamiento endócrino (tamoxifeno/herceptin/ninguno)
	Quimioterapia (neoadyuvante/adyuvante/ninguna)
	Radioterapia (si/no)
	Estado actual (viva sin evidencia de enfermedad/viva con recurrencia/muerta por enfermedad/muerta por otra causa)

◦ TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Con la información obtenida durante la recolección de datos se podrá determinar la sobrevida actual de las pacientes con medias de seguimiento esperadas de 30 meses, identificando la sobrevida global y los periodos libres de enfermedad en casos de recurrencias.
- De los datos capturados, con las variables ya mencionadas, se identificarán grupos de acuerdo al estadio clínico establecido en la 7ª edición del Manual de estadificación del cáncer del American Joint Committee on Cancer (AJCC 7th Ed). Así mismo se podrán identificar grupos de acuerdo al tipo histológico y estado de receptores hormonales, en concordancia con los objetivos del estudio.

- Se determinará la sobrevida global y ajustada.
 - Se determinará la sobrevida libre de enfermedad y los intervalos de recurrencia.
 - Se utilizará el estimador de Kaplan-Meier para los cálculos de la sobrevida.
 - Se utilizará Logrank test para la comparación de la sobrevida entre los grupos identificados.
 - Se utilizará la regresión de Cox para identificar los riesgos que afectan la sobrevida en nuestra población.
-
- TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS Y MÉTODOS DE CONFIABILIDAD
 - Se realizará la captura de los datos de las variables ya definidas, los cuales serán extraídos de los expedientes de las pacientes tratadas en Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey.
 - La captura de los datos se hará dentro de las instalaciones del Centro de tratamiento de mama de acuerdo con los términos de confidencialidad de la información contenida en cada expediente.
 - Cuando la información del expediente sea incompleta en el rubro de las variables definidas se realizará una llamada telefónica al número telefónico proporcionado por la paciente, contenido en su expediente clínico, para completar dicha información y conocer el estado de salud actual de la paciente en caso de no tener una visita médica de seguimiento reciente a la información capturada.
 - Los ejemplos para las hojas de recolección de datos se incluyen en el apartado de anexos.

6.0 Aspectos Éticos

6.1. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17, esta investigación se clasifica como “Investigación sin riesgo”, por tratarse de un estudio documental retrospectivo en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, y únicamente se documenta la información contenida en expedientes clínicos.

RIESGOS PREVISIBLES Y PROBABLES

- No identificamos riesgos previsibles o probables que puedan ser originados en detrimento bio-psico-social de los participantes durante la recolección de la información.

PROTECCIÓN FRENTE AL RIESGO FÍSICO Y/O EMOCIONAL

- Se mantendrá la privacidad de todos los sujetos que participan en la investigación siguiendo los estándares de secreto profesional correspondientes al uso de los expedientes clínicos del hospital y departamento participante según sea requerido.

ARCHIVO CONFIDENCIAL DE LA INVESTIGACIÓN

- Toda la información recabada será archivada por los investigadores manteniéndose siempre la privacidad de los sujetos participantes. Cualquier información electrónica será encriptada durante su manejo. La información será guardada en los expedientes clínicos de cada paciente, teniendo acceso a ellos solamente el personal investigador y el personal médico del hospital y del departamento participante según sea requerido.

7.0 Organización

RECURSOS HUMANOS

- Dr. Servando Cardona Huerta, participación activa en la dirección de la investigación, así como en la orientación de la recolección de los datos.
- Dr. Eduardo Alberto Guzmán Huerta, participación activa en la orientación metodológica de la investigación.
- Dr. Josafat Vázquez Soria, participación activa en la recolección de información a través del expediente clínico.

RECURSOS MATERIALES

- Computadora portátil para la captura de los datos, propiedad del investigador.
- No se requiere la adquisición de insumos para el desarrollo de esta investigación.

CAPACITACION DEL PERSONAL

- No se requiere capacitación o adiestramiento de personal para la realización de la investigación.

8.0 Financiamiento

No participa ninguna institución privada o pública en el financiamiento del estudio.

Todos los recursos materiales necesarios serán aportados por los investigadores según sea necesario.

9.0 Cronograma

	Mayo 2015	Junio 2015	Julio 2015	Agosto 2015	Septiembre 2015	Octubre 2015
Elaboración de documento y recolección de Bibliografía						
Sometimiento y Probable Aprobación						
Recolección de Datos						
Análisis de Datos						
Presentación de Resultados						
Publicación de Documento						

10.0 Resultados

Durante un periodo de tiempo que abarcó los registros de pacientes atendidas de primera vez en el Centro de tratamiento de mama del el Hospital San José del Tecnológico de Monterrey, comprendidos del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014, se capturaron los expedientes de 349 pacientes.

La media general de edad fue de 54.71 años (DE 11.33) y una media de edad de Menarca de 12.63 años (DE 1.53). La media de seguimiento fue de 25.93 meses.

Durante este periodo de tiempo se realizaron 87 (24.6%) mastectomías, 18 (5.1%) cirugías de ampliación de bordes, y 249 (70.3%) cirugías conservadoras de mama.

Tabla 01		Parámetros de Población			
		Sin Recurrencia	Local	Distancia	p
		MEDIA	MEDIA	MEDIA	
Edad	Años	54.81	56.23	52.06	0.452
Menarca	Años	12.62	12.55	12.53	0.974
Tamaño Inicial	Mm	42.09	37.3	63.96	0.025
Ganglios Positivos	Numero	1.75	5.1	5.86	0.0001
Ganglios Disecados	N	12.74	10.7	15.33	0.157

Tendencias Centrales para características de población y características de la lesión. Se observa que las recurrencias a distancia tienden a ser más grandes en sus tamaños iniciales, y al tener más ganglios positivos invariablemente de los ganglios disecados (similares en todas las categorías)

El 51.2% de los casos acudieron a nuestro centro con diagnóstico ya confirmado de cáncer de mama, a los que se les realizó revisión de laminillas; el diagnóstico inicial de Nódulo en mama derecha se estableció en un 23.9% de los casos, y el de Nódulo en mama izquierda se observó en el 22.3% de los casos, la presencia de bilateralidad se encontró en un 1.4% de los casos.

Como procedimientos diagnósticos se realizaron biopsias Trucut en un 80.6% de los casos, biopsia escisional en un 7%, biopsia incisional en un 6.5%, y un 5.9% de BAAF. Al momento del diagnóstico 217 (59.29%, $p < 0.0001$, RR 1.4564 IC 1.2536 - 1.6921) pacientes habían tenido menopausia.

De las pacientes que se intervinieron quirúrgicamente en el servicio el 88.32% ($p < 0.0001$, ODD 57.1684 IC 36.0671 - 90.6152, NNT 1.3) no experimentó recurrencia durante el seguimiento, sólo el 3.13% ($p < 0.0001$, ODD 0.2446 IC 0.1235 - 0.4843) con recurrencia local y un 8.55% ($p = 0.2104$, ODD 0.7066 IC 0.4303 - 1.1604) presentó recurrencias a distancia.

La incidencia de mortalidad general fue de (13.35%, $p < 0.0001$, ODD 0.0237 IC 0.0155 - 0.0363), y el 9.31% se atribuyó al proceso de enfermedad

La sobrevida para pacientes que no presentaron recurrencia de enfermedad fue del 65.2% ($p = 0.029$) a 50 meses; pacientes con recurrencia local sobrevida de 50% ($p = 0.737$) a los 7 meses, y para recurrencias a distancia una sobrevida de 39.3% ($p = 0.113$) a 39 meses de seguimiento.

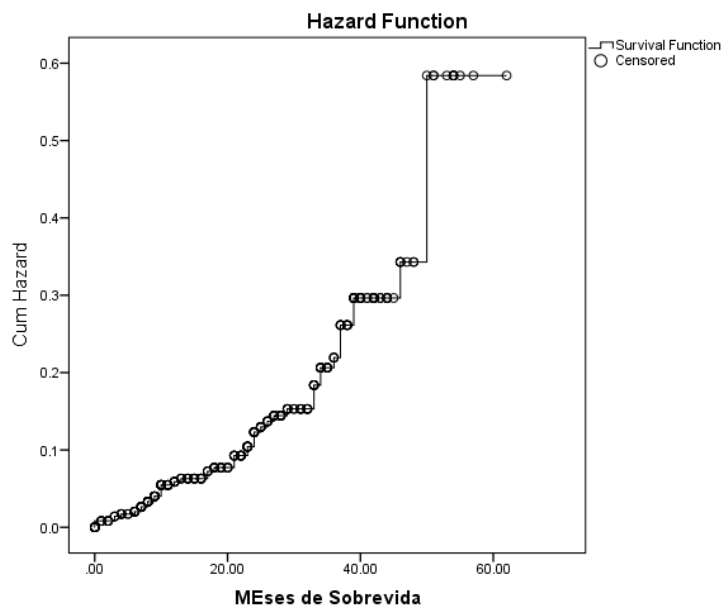
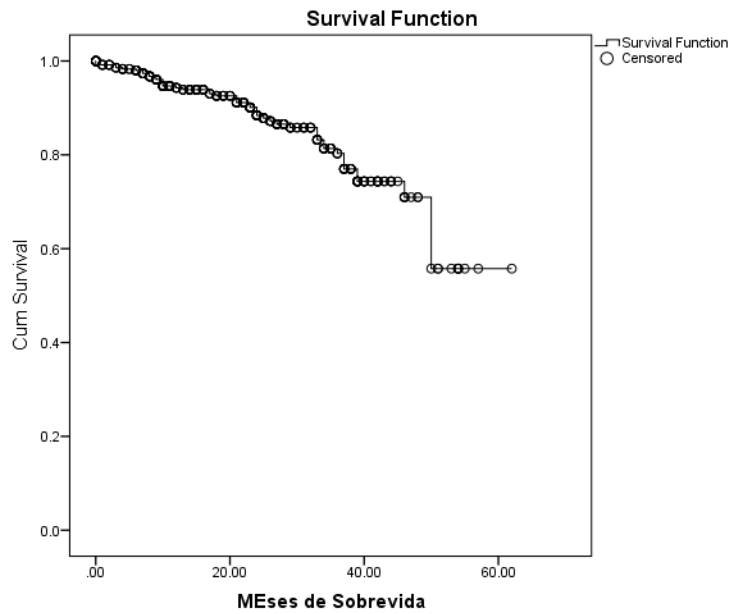
Tabla 02		Características del estadiaje de la muestra				
Estadio	Edad	Menarca	Tamaño Inicial	Tamaño de Mamografía	Tamaño en US	Ganglios Positivos
	MEDIA	MEDIA	MEDIA	MEDIA	MEDIA	MEDIA
I	57.06	13.14	9.73	.76	8.04	.33
IIA	57.39	12.67	27.97	1.44	9.49	.80
IIB	54.02	12.61	42.06	1.72	12.11	1.83
IIIA	53.56	12.55	58.53	5.13	19.14	3.48
IIIB
IIIC	51.41	11.8	58.13	0	22.7	4.63
IV	55.55	13.67	81.67	0	17.71	1.00
P value	0.132	0.249	0.0001	0.72	0.054	0.0001

Tendencias centrales y valor correspondiente de P, donde se observa que no hay relación con la edad. Menarca tamaño de la lesión en la mamografía o en el US, pero si en la medida inicial para el estadio

De las características de la técnica quirúrgica, en el 21.2% se realizó disección axilar, en el 4.2% se realizó solo toma de ganglio centinela y en el 74.6% ninguna técnica adicional de estadiaje se realizó.

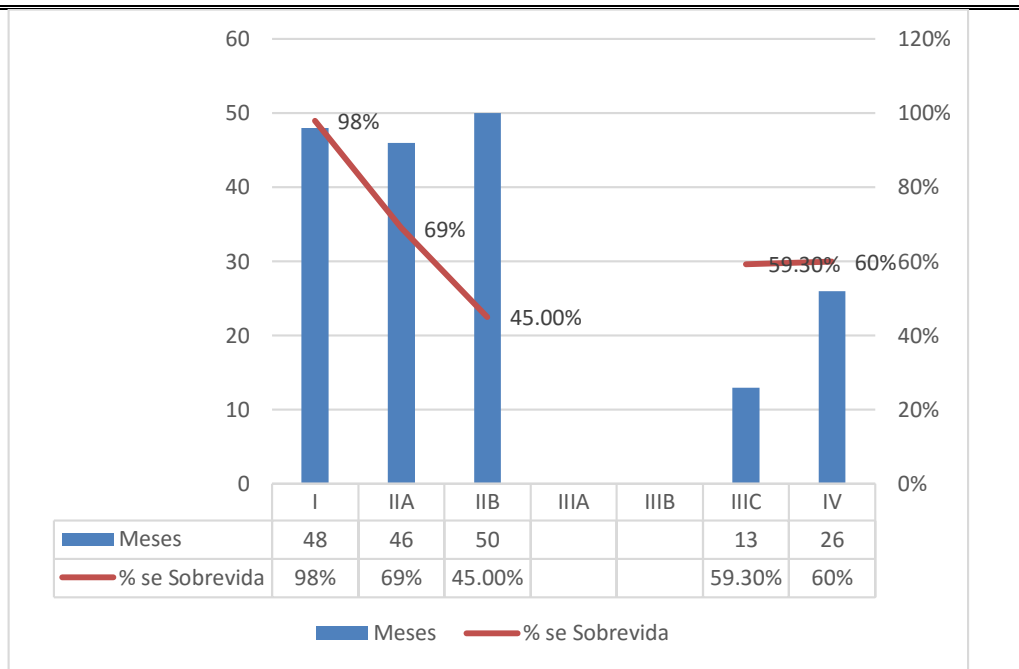
Posteriormente se analizó la relación con la recurrencia de las lesiones, se encontró que la disección axilar (21.97%, $p=0.1359$, ODD 2.3929 IC 0.82 - 6.9825) se asociaba una disminución en la probabilidad de recurrencia local con un 11.8% a 18.5% de reducción de riesgo de recurrencias independientemente de la técnica quirúrgica realizada. También la disección axilar (3.7%, $p=0.0235$, ODD 0.1352 IC 0.018 - 1.014) se asoció a una reducción en las incidencias de recurrencias a distancia, a su vez, el no realizar ningún procedimiento adicional a la técnica quirúrgica elevó un 19.17% a un 26.11% la incidencia de recurrencias a distancia (92.59%, $p=0.0346$, ODD 4.5259 IC 1.0493 - 19.5222). Se encontró que el número de ganglios positivos reportados se elevaba con la recurrencia local ($p=0.182$), y a distancia ($p=0.0001$) teniendo como punto de elevación de riesgo el reporte de 2 o más ganglios positivos reportados (S 76.2%, E 71.1%).

Gráfica 01



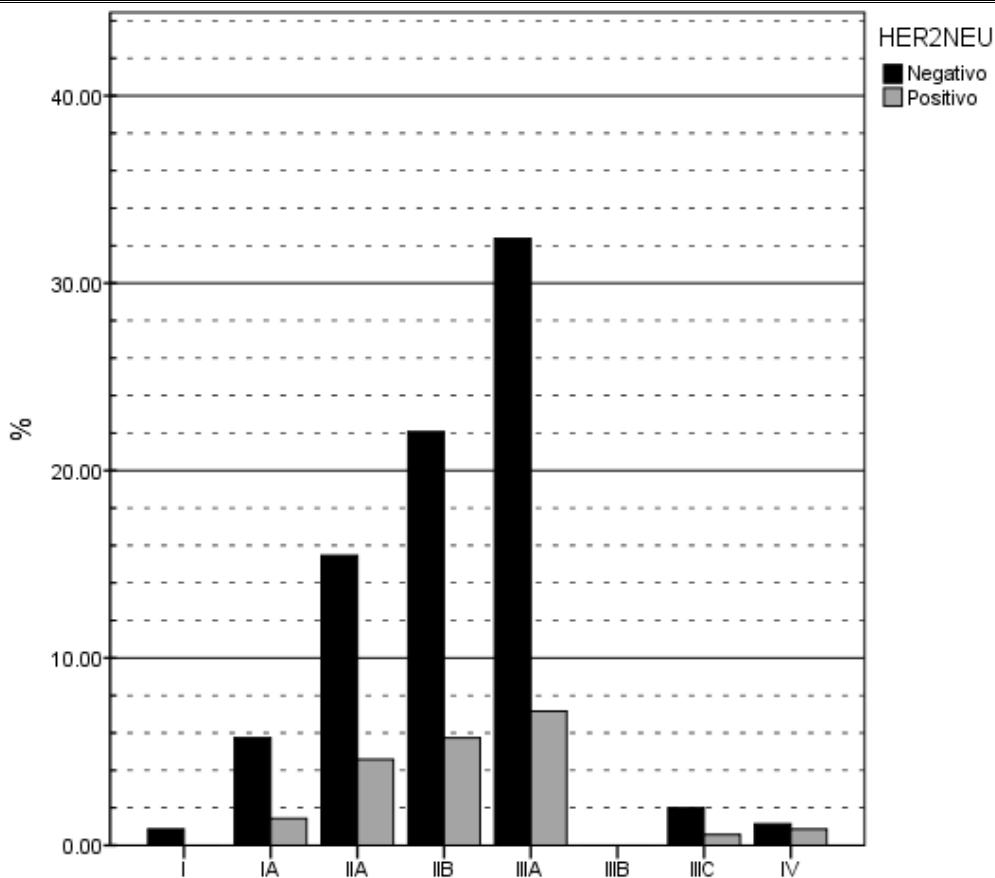
Sobrevida General 55.8% a los 50 meses

Gráfica 02



Sobrevida Según Estadio de Cáncer

Gráfica 03



Distribución de Estadios y HER2/NEU

De acuerdo a su estadificación al momento del diagnóstico, encontramos la distribución siguiente: estadio I el 8% de los casos, el estadio IIA 20.7% y el IIB 28.2%, en el estadio IIIA 38.4% de los casos, IIIB 0 casos, IIIC 2.8%; y en el estadio IV solo 1.9% de los casos.

De los tipos histológicos el Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) fue el reporte más común (78.7%) y el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) con un 6.6% de los casos.

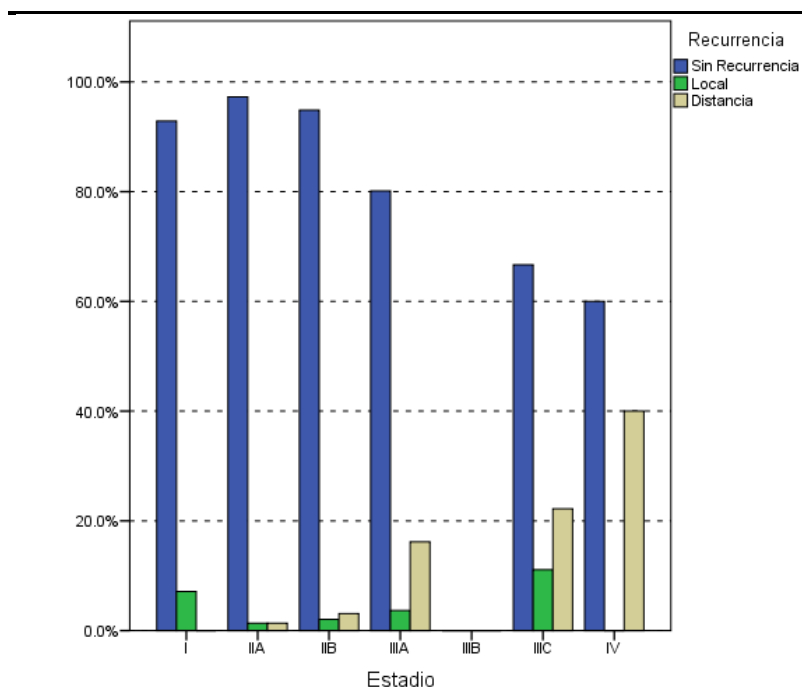
En cuanto a estadio no se encontraron patrones de la población en cuanto a edad ($p=0.132$), Menarca ($p=0.249$), tamaño de la masa en la mamografía ($p=0.720$), solo el tamaño de la masa en el ultrasonido ($p=0.054$) se relacionó con diferencias en el patrón de estadio en las pacientes.

Protocolo: JVS Titulado: "Estado actual de la evolución de las pacientes con cáncer de mama del Seguro Popular atendidas en el Centro de tratamiento de mama del Hospital San José del Tecnológico de Monterrey y su comparación con la literatura mundial ", Versión 1.0, fechado 10 Jun 2015, Monterrey, N.L., Méx, Dr. Josafat Vázquez

En el estudio genético de las muestras, para el gen HER2/neu se ubicaron con resultados positivos 71 pacientes (20.17%, $p < 0.0001$, RR 0.2527 IC 0.2039 - 0.3131) con 3 (0.8%) de los resultados como indeterminados. La prevalencia de triple-negativo en nuestra población fue de 50 pacientes (25.5%, $p = 0.0001$, RR 0.3333 IC 0.264 - 0.420)

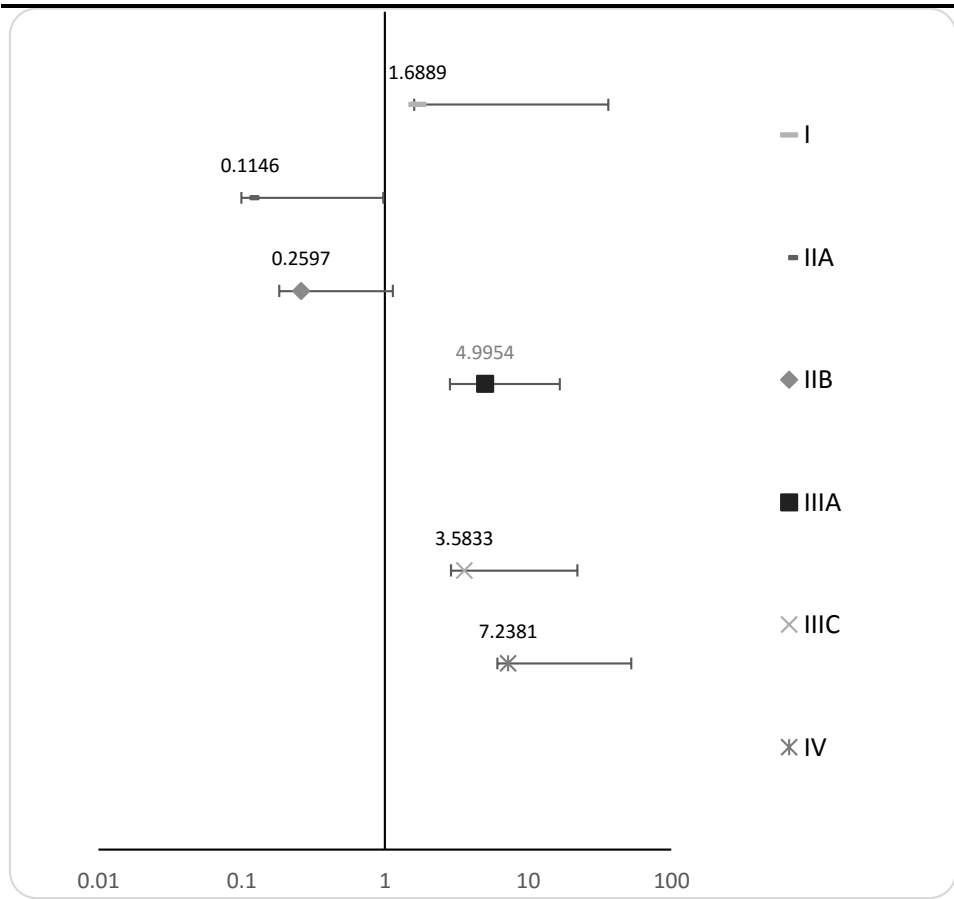
Las lesiones más comunes fueron asociadas al Carcinoma Ductal infiltrante para grado I (6.41%, $p = 0.3874$, RR 0.4592 IC 0.1092 - 1.9317), para el grado II una prevalencia aumentada (45.2%, $p = 0.2226$, RR 0.8135 IC 0.5806 - 1.1398) y para el Grado III (32.38%, $p = 0.0076$, RR 0.4995 IC 0.2834 - 0.8804) una prevalencia de eventos aún más común que con otras lesiones en este grado para CLI (4.76%, $p = 0.0111$, RR 6.4665 IC 0.9484 - 44.0915) o variantes combinadas como CDI + CIS (23.81%, $p = 0.8048$, RR 1.2421 IC 0.5676 - 2.7181).

Gráfica 04



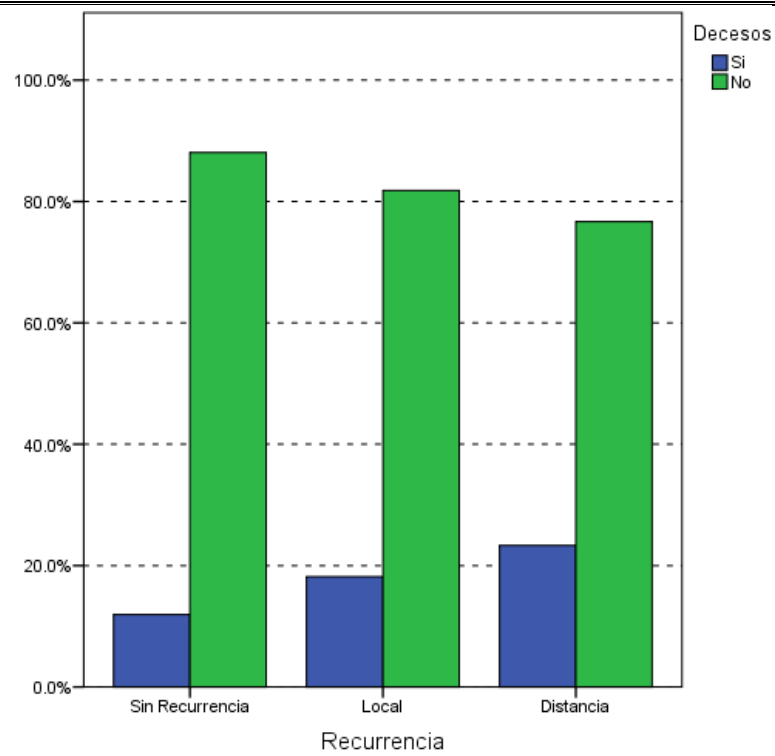
Proporción de recurrencia según el estadio.

Gráfica 05



Coefficiente de Momios para observar recurrencia a distancia (Derechas + probable) según el estadio de los pacientes

Gráfica 06



Proporción de decesos de acuerdo a la recurrencia de la lesión

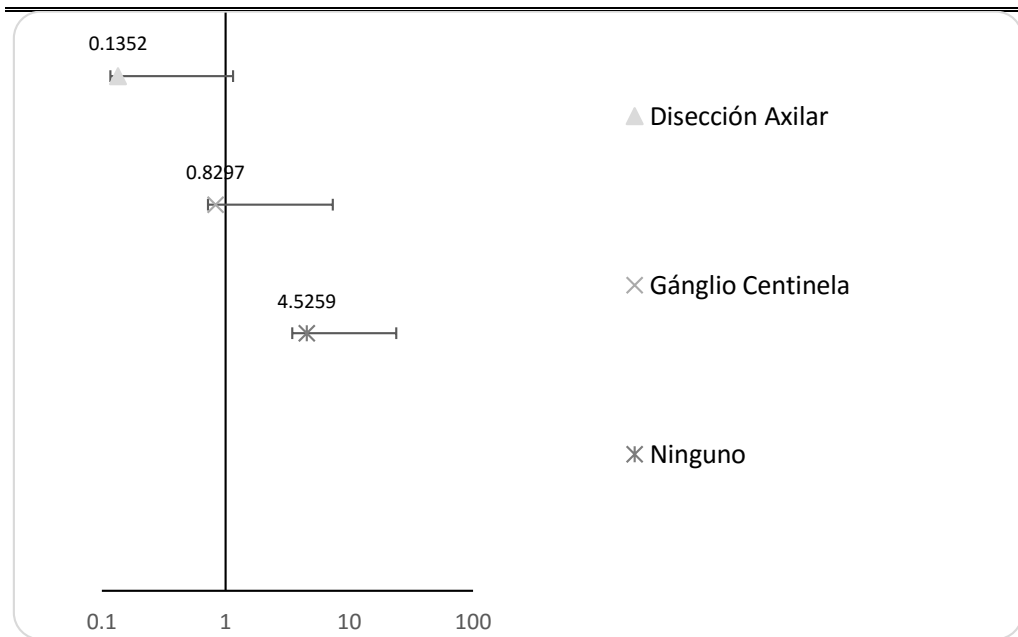
Tabla 03

Cirugías realizadas

Procedimiento	Sin Recurrencia		Local		Distancia	
	NO	%	NO	%	NO	%
Mastectomía	79	25.80%	2	18.20%	2	7.10%
Cx Conservadora de Mama	216	70.60%	8	72.70%	22	78.60%
Ampliación de Bordes	11	3.60%	1	9.10%	4	14.30%
P value				0.849		0.333

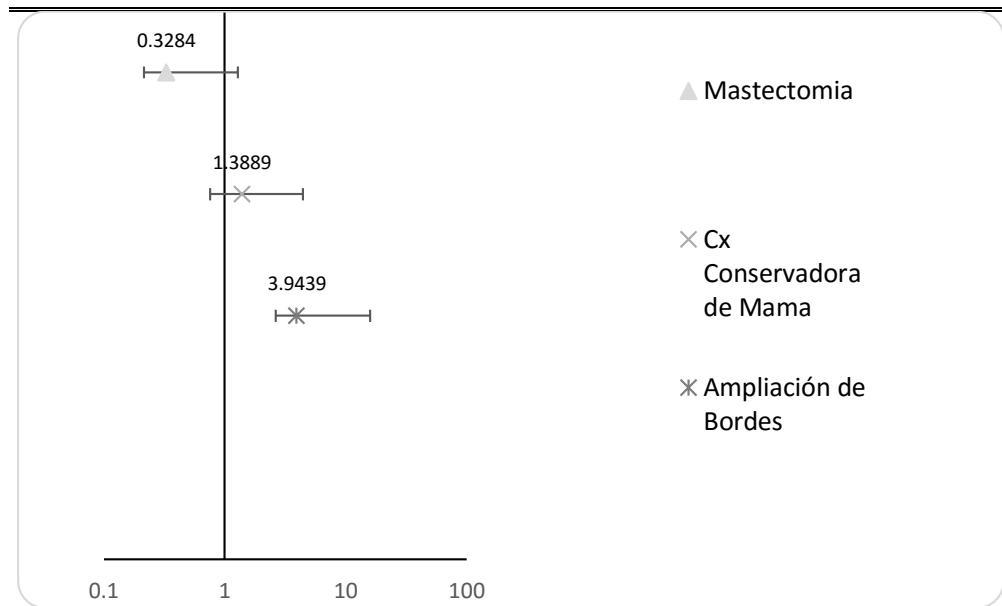
Distribución de Procedimientos realizados e incidencia de recurrencias. Se observa que la distribución de recurrencia a distancia y recurrencia local es similar al resto de las proporciones, esto indica que se aparecen con la misma probabilidad (lo cual no es deseado) lo ideal es que fueran significativas, indicando un patrón que se arregla con la indicación quirúrgica. Pero en este caso la cirugía conservadora de mama es la que se realiza más pero también tiene mayores índices de recurrencia.

Gráfica 07



Coeficiente de Momios para observar (Derecha = más probable) recurrencia de lesiones a Distancia

Gráfica 08



Coefficiente de Momios para observar (Derecha = más probable) recurrencia de lesiones a Distancia

Para el tratamiento farmacológico de estos pacientes, el medicamento administrado más común fue el Tamoxifeno (62.0%), seguido de Herceptin (13.4%), sólo en 6 (1.8%) casos se usaron en combinación y en 5 (1.5%) casos se usó Anastrozol.

De manera consecuente se procedió a establecer un análisis de patrón, primeramente se buscó la incidencia de recurrencia a distancia de la enfermedad de acuerdo al estadio encontrando. Para el estadio IIA (3.33%, $p=0.0089$, ODD 0.1146 IC 0.8562 - 0.0153) una prevalencia más alta de recurrencia, de igual forma el IIB (10%, $p=0.0192$, ODD 0.2597 IC 0.8775 - 0.0769) presento una elevada incidencia de recurrencia, el estadio IIIC sería el menos asociado (6.67%, $p=0.1532$, ODD 3.5833 IC 18.5928 - 0.6906) a recurrencia a distancia.

En el caso de recurrencia de enfermedad local, de nuevo aparecen el estadio IIA (8.33%, $p=0.3109$, ODD 0.3022 IC 2.3811 - 0.0384) y IIB (16.67%, $p=0.5201$, ODD 0.4674 IC 2.1752 - 0.1004) como los grupos con mayores índices.

En cuanto al tipo de cirugía la Mastectomía Radical presentó una incidencia (7.14%, $p=0.0354$, ODD 0.2241 IC 0.052 - 0.9652) de recurrencia a distancia menor al resto de los procedimientos, y de manera proporcional, aumento en la incidencia de casos libres de recurrencia (25.82%, $p=0.03$, ODD 3.0452 IC 1.0491 - 8.8396) una en comparación con los demás procedimientos.

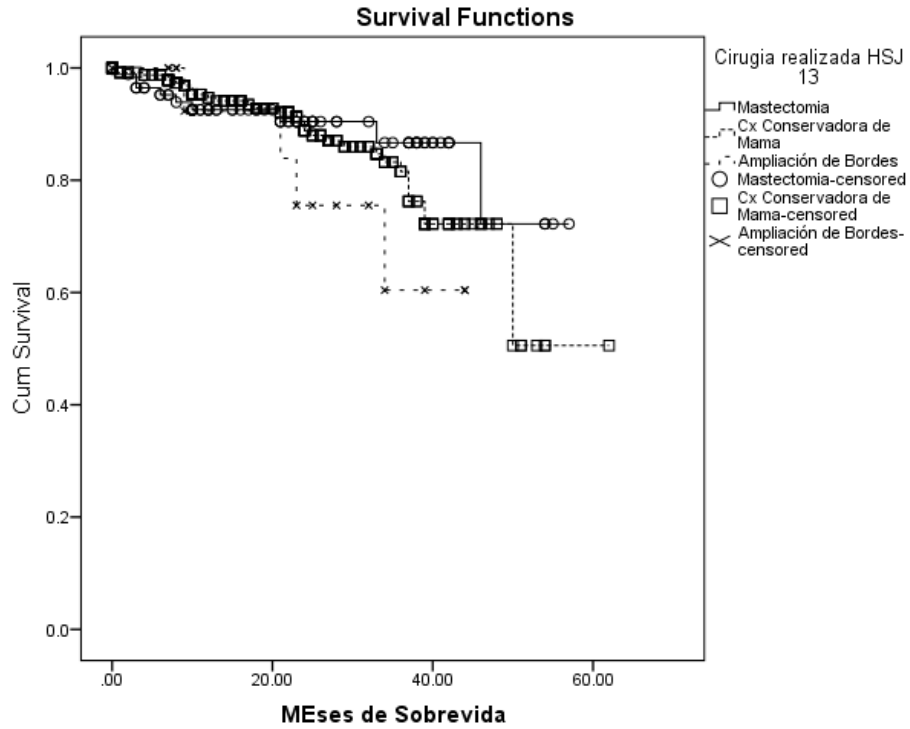
Para la cirugía conservadora, la probabilidad de recurrencia a distancia fue proporcionalmente elevada (78.57%, $p=0.5137$, ODD 1.5223 IC 0.5979 - 3.8757).

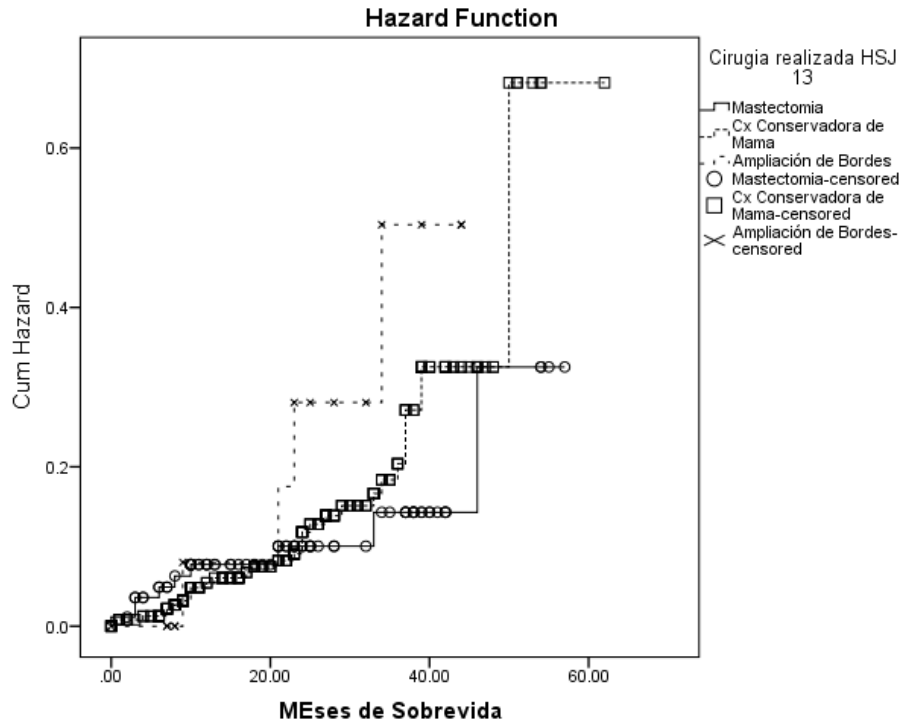
En cuanto a los reportes de patología, el carcinoma inflamatorio tendría la más alta incidencia proporcionalmente de recurrencia local (18.18%, $p=0.0433$, ODD 8.0494 IC 1.5165 - 42.7248), seguido el Carcinoma in Situ (9.09%, $p=0.15$, ODD 8.275 IC 0.8466 - 80.8874) observado en mayor proporción. Para recurrencia a distancia se observó de nuevo el Carcinoma Inflamatorio (10%, $p=0.0604$, ODD 4.2778 IC 1.0719 - 17.0717) con una proporción más alta que los demás grupos.

En el Análisis Multivariado No se observó que el Gen HER2/neu generara alguna distribución importante o característica para recurrencia ($p=0.465$), o Decesos ($p=0.390$) en la muestra.

La sobrevida de acuerdo a recurrencia se analizó de acuerdo al tipo de cirugía realizada teniendo para cirugía con ampliación de bordes una sobrevida del 56.3% ($p=0.094$) a 34 meses posteriores al diagnóstico, en la cirugía conservadora un 52.5% ($p=0.373$) de sobrevida a los 50.7 meses, y para la mastectomía un 70.0% ($p=0.174$) de sobrevida a los 46 meses.

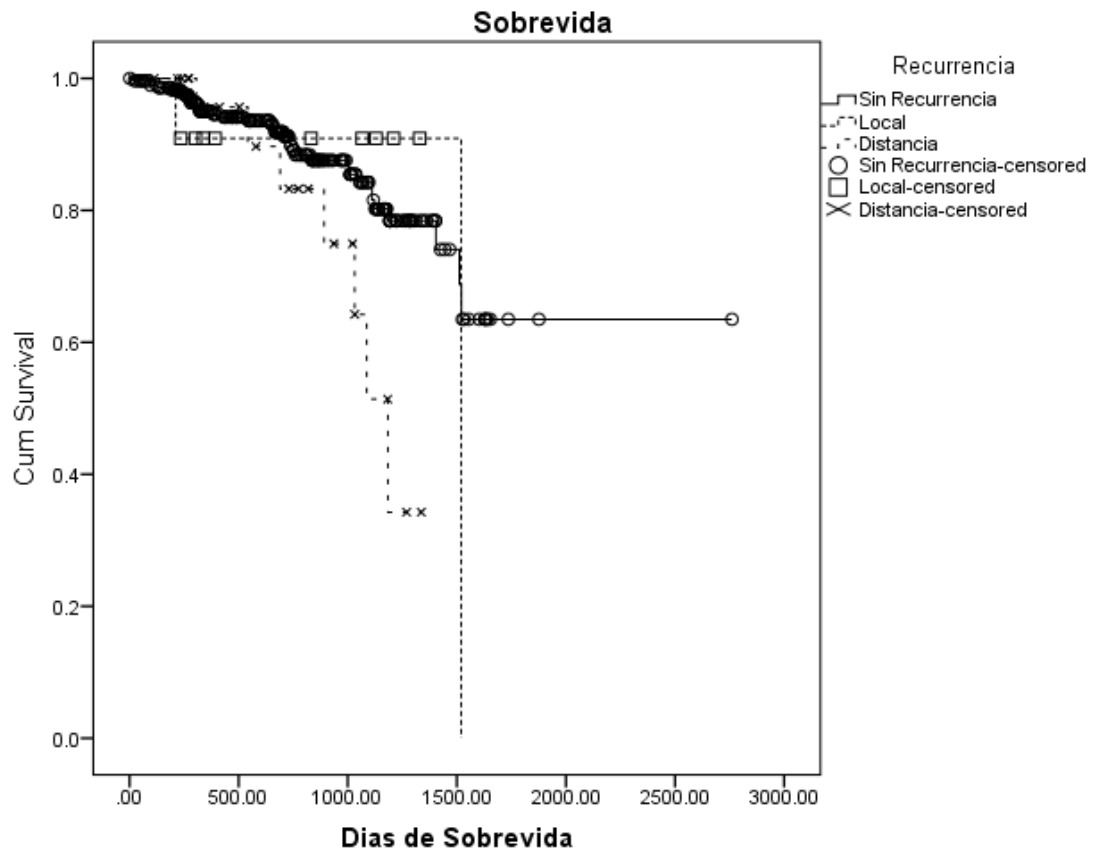
Gráfica 09

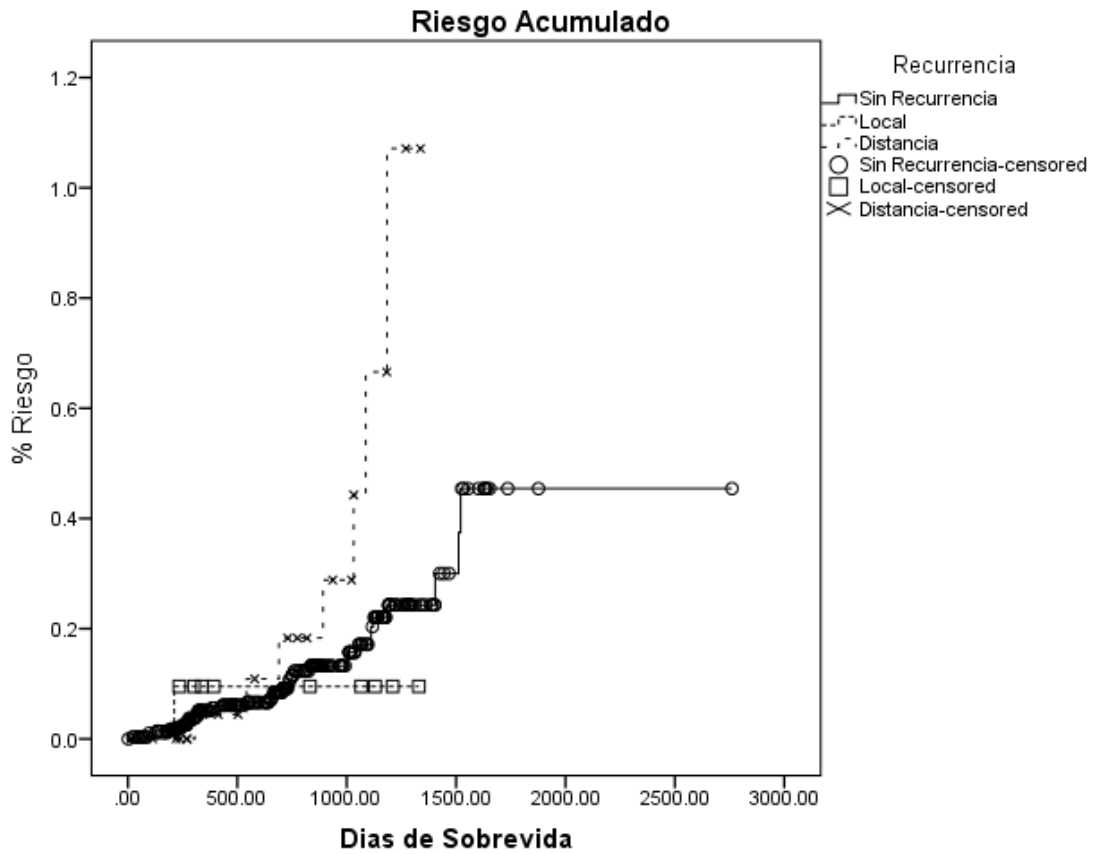




Curvas de sobrevida. Log Rank Mastectomía $p=0.174$, Cx Conservadora de Mama $p=0.459$, Ampliación de Bordes $p=0.152$

Gráfica 10





Curvas de sobrevida. Log Rank Sin recurrencia $p=0.029$, Local $p=0.737$, Ampliación de Bordes $p=0.172$

11.0 Discusión

Como parte de nuestro objetivo primario pudimos determinar la sobrevida de nuestra población que fue de 55.8% hasta un seguimiento de 4 años, siendo muy similar a la reportada en México en otros estudios (59%).

Estamos por arriba de la sobrevida reportada en la literatura mundial para países no desarrollados como el nuestro (12-38%), sin embargo, estamos por debajo de países desarrollados (82-89%).

Fue interesante encontrar que existe una buena detección en nuestro medio, ya que 56.9% de las pacientes se presentaron en estadios tempranos, comparado con 42% de lo reportado en otros estudios en México, y 43.1% vs 58% en nuestro estudio y lo reportado en México respectivamente.

Sin embargo estamos por debajo de países desarrollados como EEUU que sólo 16-20% se presenta en estadios avanzados.

Se encontró que hasta 88.3% de las pacientes se encontraron libres de recurrencia durante el seguimiento, siendo la sobrevida de estas pacientes de 65.2% a 50 meses de seguimiento.

No se encontró diferencia significativa en la sobrevida en cuanto al tipo de cirugía.

Como respuesta nuestros objetivos secundarios no encontramos una asociación significativa de la sobrevida respecto al estado de receptores hormonales en las pruebas.

Se determinó la prevalencia de HER2/neu, sin embargo no se encontró asociación para eventos de recurrencia o mortalidad significativos.

Conclusiones

Se necesita mejorar la detección de nuestra población para atender a las pacientes en estadios más tempranos, ya que el estadio al momento del diagnóstico sigue siendo determinante en la sobrevida.

12.0 Bibliografía

1. Granados García M, Arrieta Rodríguez O, Cantú de León D. *Oncología Y Cirugía: Bases Y Principios*. Vol 1a ed. México: Editorial El Manual Moderno; 2013.
2. Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Goss P, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol*. 2012 Aug;13(8):e335-43.
3. Cervantes CA, Botero MA. Average years of life lost due to breast and cervical cancer and the association with the marginalization index in Mexico in 2000 and 2010. *Cad Saude Publica*. 2014 May;30(5):1093-102.
4. Knaul F, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Breast Cancer in Mexico: A Pressing Priority. *Reprod Health Matters*. 2008 Nov;16(32):113-23.
5. Meneses-García A, Ruiz-Godoy LM, Beltrán-Ortega A, Sánchez-Cervantes F, Tapia-Conyer R, Mohar A. Main malignant neoplasms in Mexico and their geographic distribution, 1993-2002. *Rev Invest Clin*. 2012 Jul-Aug;64(4):322-9.
6. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres R, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Prognostic factors related to breast cancer survival. *Salud Publica Mex*. 2008 Mar-Apr;50(2):119-25.
7. Chavarri-Guerra Y, St Louis J, Mohar A, et al. Access to care issues adversely affect breast cancer patients in Mexico: Oncologists' perspective. *BMC Cancer*. 2014 Sep 9;14:658.
8. De la Vara-Salazar E, Suárez-López L, Angeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E. Breast cancer mortality trends in Mexico, 1980-2009. *Salud Publica Mex*. 2011 Sep-Oct;53(5):385-93.
9. Chen L, Anderson B, Li C, Linden H. Trends in 5-year survival rates among breast cancer patients by hormone receptor status and stage. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Oct;147(3):609-16.
10. Choi J, Kang S, Lee S, Bae Y. Androgen Receptor Expression Predicts Decreased Survival in Early Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug 22.
11. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe M, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cir Cir* 2008; 76 (1):87.93.
12. Arce-Salinas C, Lara-Medina FU, Alvarado-Miranda A, et al. Evaluation of breast cancer treatment at a tertiary-level institution with Popular Health Insurance in Mexico. *Rev Invest Clin*. 2012 Jan-Feb;64(1):9-16.

13. Bonifazi M, Franchi M, Rossi M, Zambelli A, Moja L, Zambon A, Corrao G, La Vecchia C, Zocchetti C, Negri E. Long term survival of HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab-based adjuvant regimen: a large cohort study from clinical practice. *Breast*. 2014 Oct;23(5):573-8.
14. Pérez-Michel LM1, González-Lizarraga M, Ornelas-Aguirre JM. Recurrence of breast cancer in women residing in northwestern Mexico. *Cir Cir*. 2009 May-Jun;77(3):179-85.
15. Llombart-Cussac A, Pivot X, Biganzoli L, Cortes-Funes H, Pritchard KI, Pierga JY, Smith I, Thomssen C, Srock S, Sampayo M, Cortes J. A prognostic factor index for overall survival in patients receiving first-line chemotherapy for HER2-negative advanced breast cancer: an analysis of the ATHENA trial. *Breast*. 2014 Oct;23(5):656-62.
16. Berghoff A, Ricken G, Fitzal F, et al. Co-overexpression of HER2/HER3 is a predictor of impaired survival in breast cancer patients. *Breast*. 2014 Oct;23(5):637-43.
17. Sun Y, Nie G, Wei Z, Lv Z, Liu X, Wang H. Luminal breast cancer classification according to proliferative indices: clinicopathological characteristics and short-term survival analysis. *Med Oncol*. 2014 Jul;31(7):55.
18. Gerson R, Serrano A, Villalobos A, et al. Biomarcadores en el pronóstico y respuesta al tratamiento en cáncer mamario. 2002;138.
19. Gerson R, Alban F, Villalobos A, Serrano A. Recurrencia y supervivencia en cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple-negativo. *Gac Med Mex* 2008; 144 (1).
20. Walsh P, Kelly M, McDevitt J, Comber H, Byrne J. Socioeconomic disparity in survival after breast cancer in Ireland: Observational study. *PLoS One*. 2014 Nov 5;9(11):e111729.
21. Dabakuyo TS, Arnaud A, Maingon P, Causeret S, Coudert B, Fumoleau P, Arnould L, Poillot ML, Arveux P, Crehange G, Bonnetain F. Impact of neoadjuvant chemotherapy on survival in breast cancer patients in daily practice: a population-based study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013 Sep;22(5):638-47.
22. Kantelhardt EJ, Zerche P, Mathewos A, Trocchi P, Addissie A, Aynalem A, Wondemagegnehu T, Ersumo T, Reeler A, Yonas B, Tinsae M, Gemechu T, Jemal A, Thomssen C, Stang A, Bogale S. Breast cancer survival in Ethiopia: a cohort study of 1,070 women. *Int J Cancer*. 2014 Aug 1;135(3):702-9.
23. Miller M, Ottesen RA, Niland JC, Kruper L, Chen SL, Vito C. Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct;21(10):3317-23.
24. Franco-Marina F, Lazcano-Ponce E, López-Carrillo L. Breast cancer mortality in Mexico: an age-period-cohort analysis. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 2:s157-64.

25. Holmes M, Adami H, Smedby K, et al. Aspirin intake and breast cancer survival - a nation-wide study using prospectively recorded data in Sweden. *BMC Cancer*. 2014 Jun 2;14:391.
26. Martínez PM, Flores TCB, Sánchez BC, Sánchez FE. Seguimiento en pacientes con cáncer de mama después del tratamiento multimodal. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76 (02).
27. Ricardo JM, Mustelier LR, Pérez J, Ferrer M, Romero LI. Supervivencia y seguimiento clínico de mujeres mastectomizadas durante una década. *MEDISAN* 2013; 17(9):4073

13.0 Anexos

13.1 Hoja de Recolección de Datos

La recolección de los datos se realizará en una hoja de Microsoft Excel 2013 de acuerdo a la definición operacional de las variables con los siguientes datos:

Hoja 1 de recolección de datos							
NOMBRE DE LA PACIENTE	EDAD	FECHA DE NACIMIENTO	TELEFONO	EDAD DE LA MENARQUIA	MENOPAUSIA	GLÁNDULA MAMARIA AFECTADA	FECHA DE DIAGNÓSTICO

Hoja 2 de recolección de datos							
TIPO HISTOLOGICO	TAMAÑO INICIAL DEL TUMOR EN MILIMETROS	cT	cN	cM	ESTADIO CLÍNICO	ESTADO DEL ER	ESTADO DEL PR

Hoja 3 de recolección de datos							
ESTADO DEL HER2	KI67%	CIRUGÍA EN LA GLANDULA MAMARIA	CIRUGIA EN LA AXILA	FECHA DE LA CIRUGÍA	TRATAMIENTO ENDOCRINO	QUIMIOTERAPIA	

Hoja 4 de recolección de datos							
TIPO DE QUIMIOTERAPIA	RADIOTERAPIA	FIN DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO	RECURRENCIA	FECHA DE RECURRENCIA	FECHA DE ULTIMA VISITA	ESTADO ACTUAL	