



11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
DIRECCIÓN CORPORATIVA DE ADMINISTRACIÓN
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE

**MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA DETECCIÓN
DE NEOPLASIAS MAMARIAS MALIGNAS**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER
EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PRESENTA
DR. EFREN NARANJO RAMIREZ

TUTOR
DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA

ASESORES
DR. ROBERTO LONDAIZ GÓMEZ
DR. ISMAEL MADRIGAL GARCÍA
DRA. MARTHA LAURA CRUZ ISLAS



PEMEX

MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JAIME ELOY ESTEBAN BAZ
DIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE



DR. ADOLFO ESQUIVEL VILLARREAL
SUBDIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ.

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION HCN

DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA.

JEFE DE GINECOOBSTETRICIA HCN



INDICE

Página	
I.-Antecedentes	7
II- Planteamiento y justificación del problema	30
III.-Hipótesis	31
IV.- Objetivo	32
General	32
Específicos	32
V.- Material y métodos	33
A. Universo de trabajo	34
B. Tipo de estudio	34
C. Descripción de variables	35
1.- Cuantitativas	35
2.- Cualitativas	35
E. Selección de la muestra	36
1.- Tamaño de la muestra	36
2.- Grupos de estudio	36
3.- Criterios de inclusión	36
4.- Criterios de exclusión	36
F. Técnica de muestreo	37
G.- Registro y recolección de datos	37
H.- Recursos	38

I.- Análisis estadístico	38
J.- Resultados	39
k.- Discusión	47
L.- Conclusión	48
M.- Cronograma de actividades	50
VI.- Consideraciones éticas	51
VII.- Referencias Bibliográficas	52
VIII.- Anexo	54

DEDICATORIA

A mi esposa Caro, por amarme, comprenderme y apoyarme en todos mis proyectos, ¡gracias mamita por estar a mi lado .

A mi hijo Ulises, por que con su llegada cambio mi vida de manera radical, y por ser la fuerza que me impulsa a ser mejor día con día.

A mi padre, por tener empeño en mi educación y por esforzarse arduamente para lograr de nosotros ser hombres de bien.

A mi madre, la mujer de hierro, la incansable, a quien agradeceré toda mi vida su preocupación y desvelo por darme lo mejor.

A mis hermanos y hermana, por ser un ejemplo a seguir y por ser parte de mi GRAN FAMILIA.

AGRADECIMIENTOS

A Lety por ser mi segunda madre, gracias por tu apoyo y comprensión.

Tío Alfonso, gracias por tenderme la mano cuando lo necesite.

A mis maestros por dar lo mejor de si para mi aprendizaje, en especial al Dr. Jorge Zepeda Zaragoza, por formar hombres y médicos capaces de enfrentar al mundo. Mil gracias por la oportunidad que me brindo de integrar su grupo de residentes.

Al Dr. Edgardo Bustillos Alamilla, Dr. Ismael Madrigal, Dr. Joel Castro Melgarejo gracias por sus enseñanzas y apoyo.

Al Dr. Marco A. López Salas por su compañerismo y confianza

Al Dr. Manuel Amezcua por aquellas guardias de terror y las comilonas de los domingos. Gracias por ser un buen maestro y amigo.

Al Dr. Otoniel y Dra. Medina por ser residentes de ejemplo.

A mis compañeros residentes (Yoazin, Meño, Kar, Sharis, Marcel Desaili, Gorda, Cyborg, Ilos, Barrera) por compartir sus conocimientos y por mantener vivo mi espíritu de lucha.

A todos los que ya no están, gracias !!!!!!!!!!!

I.- ANTECEDENTES

El cáncer mamario representa un desafío en materia de salud pública en todos los países del mundo. En México, esta enfermedad constituye la segunda causa de muerte por cáncer en la población femenina. En el 2001 se notificaron 3,546 muertes por esta causa, lo que corresponde a una tasa estandarizada de mortalidad de 149 defunciones por cada 100,000 mujeres de 25 años de edad y más. Esto significa que diariamente mueren 10 mexicanas por cáncer mamario.

Algunas premisas en el panorama mundial son muy importantes a considerar, ya que el cáncer de mama ocupa:

- a) Quinto lugar como causa de muerte general.
- b) Primer lugar como causa de muerte en mujeres.
- c) 1.05 millones de mujeres mueren cada año.
- d) Tasa de letalidad alrededor del 36%.

En México, el grupo de mujeres de 25 años o más se encuentra en un momento demográfico de franca expansión. Según proyecciones de CONAPO, en el año 2000 había 23.9 millones de mujeres en este grupo de edad y se estima que para el año 2020 este grupo alcanzara los 38.8 millones; es decir casi un tercio de la población total. Al considerar además el número de mujeres de

15 a 24 años, el volumen de la población femenina de 15 años o más en nuestro país ascendió a casi 34 millones en el año 2000.

Durante la última década, la tasa de mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9% (de 13.06 en 1990 a 14.49 en el año 2000, por cada 100 000 mujeres de 25 años y más); no obstante que la tasa puede considerarse como baja en comparación con la que presentan otros países de la región, el incremento real en el número de defunciones fue de 56.1% en este periodo (de 2214 muertes en 1990 a 3455 en el año 2000), debido a la expansión de este grupo poblacional. El grupo de edad con mayor número de defunciones es el de 45 a 54 años, no obstante debe destacarse que el grupo de 35 a 44 años presentan un número cercano al del grupo anterior, lo que demuestra una tendencia de las mujeres mexicanas a presentar cáncer de mama y a morir por esta causa, a una edad más temprana, con el consecuente impacto social que esto implica.

Al analizar la distribución de las mujeres que fallecieron por cáncer mamario en el año 2000, según situación de derechohabencia a alguna institución de seguridad social al momento de morir es la siguiente: Más de la mitad pertenece al IMSS, 10.6 % eran derechohabientes del ISSSTE, 1.3 derechohabientes de PEMEX y 28.3% no tenían servicio médico.

La distribución de casos nuevos de cáncer mamario por grupos de edad, muestra también un comportamiento particular que se

debe considerar como referencia para la toma de decisiones en cuanto a la detección temprana. En 1999, el grupo de edad que presento la cifra mas elevada fue el de 45 a 49 años, seguido por el de 40 a 44; sin embargo llama la atención que el grupo de 35 a 39 años es casi equivalente al de 55 a 59 , y es superior a los grupo de 60 a 64 y 65 a 69 años ; es decir , desde los 35 años se aprecia un aumento significativo en el numero de casos de esta neoplasia maligna y el 41. 3% del total de los casos nuevos ocurrieron en mujeres menores de 50 años.

El plan estratégico de salud reproductiva considera líneas de acción prioritarias, detectadas en la consulta popular en esta materia y que contribuirán al mejoramiento de los niveles de bienestar de las mujeres mexicanas, por lo que, en congruencia con el Programa Nacional de Salud 2001-2006 , en la estrategia sustantiva que se refiere a " enfrentar los problemas emergentes mediante la definición explicita de prioridades" , se presenta el programa de Acción para la prevención y control del Cáncer mamario.¹

Desde el punto de vista fisiológico, la mama de todos los mamíferos conocidos tiene como misión fundamental, a diferencia de las otras especies animales, la de secretar leche para alimentar a la cría hasta que ésta pueda hacerla por si sola.

La mama adulta esta situada entre la segunda y sexta costilla en el eje vertical y entre la línea esternal y la línea medioaxilar en el

eje horizontal. Como término medio la mama tiene un diámetro de 10 a 12 cm., siendo su grosor promedio de 5 a 7 cm. El tejido de la mama se proyecta también hacia la axila, formando la cola axilar de Spence. La mama está compuesta por tres tejidos principales: piel, tejido celular subcutáneo y tejido mamario formado por parénquima y estroma. El parénquima se divide en 15-20 segmentos que convergen en el pezón en una disposición radial. Se abren al pezón entre 5 a 10 conductos colectores mayores; en cada conducto drena un lóbulo formado por 20 a 40 lobulillos, cada lobulillo consta de 10 a 100 alvéolos. El principal aporte sanguíneo de la mama proviene de las arterias torácicas laterales y mamaria interna. El drenaje linfático es unidireccional desde la superficie hasta los plexos linfáticos profundos, el flujo se mueve hacia los ganglios axilares hasta en un 97% y hacia los de la mamaria interna en un 3%.

Los factores de riesgo conocidos asociados al cáncer de mama son múltiples. No obstante, alrededor del 50% de las mujeres que desarrollan la enfermedad no tienen factores de riesgo identificables, aparte del hecho de ser mujeres y envejecer. Es claro que la etiología es desconocida, pero se conocen algunos factores predisponentes.

A. Factores genéticos y familiares.

La neoplasia aparece en una paciente con uno o más familiares de primer o segundo grado afectados (abuelas, tías, madre) al parecer por mutaciones del BRCA-2 y del gen supresor tumoral P53.

B. Sexo.

El 99% de los cánceres de mama aparecen en mujeres.

C. Niveles hormonales.

El establecimiento de ciclos ovulatorios regulares presenta una fuerte asociación con el riesgo de aparición de esta patología.

D. Edad.

El factor de riesgo más importante que aumenta rápidamente durante los 10 años de actividad sexual de la mujer. Después de la menopausia la frecuencia se incrementa aunque con menos rapidez.

E. Menarquia precoz y menopausia tardía.

Ello se explica por una actividad ovárica más prolongada en estas mujeres.

F. Paridad y edad del primer embarazo.

Las mujeres nulípara tienen mayor riesgo. Por otro lado, en cuanto menores la edad a la que se tiene el primer embarazo a término es menor el riesgo.

G. Lactancia materna.

Algunos estudios sugieren que la lactancia materna prolongada reduce el riesgo de cáncer de mama en la premenopáusica.

H. Administración de hormonas exógenos.

La TRH a base de estrógenos muestran pequeños aumentos estadísticamente significativos del riesgo, directamente proporcionales a la duración del consumo.

I. Factores dietéticos.

Clásicamente se ha hablado del consumo de grasa y alcohol como factor de riesgo para esta enfermedad.

J. Factores ambientales.

La exposición a radiaciones ionizantes aumenta el riesgo de cáncer de mama; que es mayor cuanto más temprana sea la edad de exposición, existiendo un largo periodo de latencia. El tabaco aumenta el riesgo o incluso algunos trabajos describen el aumento de la agresividad del tumor.²

Reducir el impacto de esta enfermedad y sus consecuencias , exige llevar a cabo diversas actuaciones de forma paralela, entre ellas promover estilos de vida saludables , lo que afecta de forma central el abandono del habito de fumar; desarrollar programas de detección precoz impulsando la participación de las mujeres en los mismos, completar una red de asistencia ágil que complete diagnostico, tratamiento , adaptación , apoyo y , en su caso, cuidados paliativos a las mujeres .

DIAGNOSTICO

Se debe de realizar historia clínica completa y exploración de glándulas mamarias.

1) INTERROGATORIO DIRIGIDO: Deberá recordarse que la sintomatología cambia de acuerdo a la localización, ubicación y los sitios de invasión de la neoplasia.

2) EXPLORACION FISICA: Debe de incluirse el peso corporal para detectar obesidad.

- ❖ Inspección.- Para la inspección de las mamas se sugiere que la paciente se coloque frente al explorador sentada, descubierta del tórax y brazos, estos deben de estar colgantes en una primera parte y en una segunda deben elevarse para contraer los músculos pectorales. El observador debe buscar lo relacionado con la forma de las mamas, el volumen, la simetría y la superficie de la piel.

Otros aspectos a observar durante la exploración física son:

- Umbilicación del pezón
- Cambios en la dirección del pezón.
- Retracción de la piel.

- Presencia de piel de naranja.
 - Enrojecimiento o coloración cutánea.
 - Ulceración o edema de la piel.
 - Salida espontánea o provocada de secreción del pezón.
 - Aumento de la red venosa superficial.
- ❖ Palpación.- La palpación de ambas mamas permite detectar la existencia de patología mamaria, se debe realizar en las glándulas mamarias, los huecos axilares y los supraclaviculares. Los 2 cuadrantes superiores externos, son los lugares de mayor frecuencia del cáncer de mama, siendo un 43% en el lado derecho y de un 35% en el lado izquierdo.

Al hablar de simultaneidad, es raro que se presenten al mismo tiempo tanto en el lado derecho como en el izquierdo; si se encuentra un tumor bilateral, es muy probable que uno sea metástasis del otro.

3) MAMOGRAFÍA: Se realiza como estudio inicial o complemento de estudios bioquímicos en búsqueda de lesiones mamarias malignas. El Colegio Americano de Radiólogos elaboro El BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) actualmente en su tercera edición. El comité de expertos que desarrollo el BIRADS incluyo la representación de diversos grupos como el Center For Disease (CDC) , Food and Drugs Administration (FDA) , American Medical Association (AMA) , American Collage of súrgeons (ACS) , Collage of American Pathologist (CAP) .

Este documento constituye una clasificación pronostica de las lesiones y desarrolla los siguientes aspectos:

BIRADS 0.- Estudio insuficiente o técnicamente deficiente.

BIRADS 1.- Mama normal.

BIRADS 2.- Hallazgos benignos.

BIRADS 3.- Hallazgos probablemente benignos. Se recomienda un intervalo de seguimiento en breve.

BIRADS 4.- Alteraciones sospechosas: Debería plantearse biopsia por marcaje.

BIRADS 5.- Altamente sugestiva de malignidad y deben tomarse las medidas oportunas. Estas lesiones tienen una alta probabilidad de ser cáncer.

La categorización de las lesiones por el sistema BIRADS es útil, ya que tiene una especificidad del 2% en la categoría 3 y una

sensibilidad del 34-40% para la categoría 4 y del 81-97% para la categoría 5.³

Los hallazgos mamográficos con valor predictivo más alto de malignidad son:

- 1.- Margen especulado.
- 2.- Forma irregular.
- 3.- Microcalcificaciones de morfología irregular.
- 4.- Distribución lineal o segmentaria.

4) **ULTRASONIDO:** Método diagnóstico que emplea equipo de alta resolución con transductores de alta frecuencia. Se utiliza para distinguir los tumores sólidos de los líquidos en el estudio de alteraciones mamarias en mujeres menores de 35 años.

5) **RESONANCIA MAGNÉTICA:** Procedimiento seguro que genera una imagen al medir la respuesta de componentes tisulares a un campo magnético. Puede detectar anomalías en pacientes en cuya mastografía, ultrasonido y examen físico no fueron definitivos; y a diferencia de la mastografía la resonancia magnética no es limitada por la presencia de cicatrices quirúrgicas.

6) PAPANICOLAOU DE SECRECIÓN.

7) BIOPSIA: Es el procedimiento utilizado para analizar una muestra microscópicamente de tejido de secreción de la mama.

Tipos de biopsia

- ❖ Por punción-aspiración con aguja fina.
- ❖ Biopsia por excisión.
- ❖ Biopsia incisional.
- ❖ Biopsia por corte con aguja de Trucut.⁴

8) MARCADORES BIOQUIMICOS: La generalización de los programas colectivos de *screening* o cribaje, por parte de las autoridades sanitarias, hacia la población femenina, en las edades consideradas de riesgo se ha incrementado con el propósito de disminuir la morbi-mortalidad y de aminorar los altos costos que las instituciones de salud tienen en instituir tratamientos e incapacidades. Se han creado marcadores bioquímicos como **BIODECAN**, un novedoso análisis creado por Gabriel Pulido Cejudo para determinar la sensibilidad de la mujer a desarrollar cáncer de mama y que se basa en los anticuerpos

monoclonales que reconocen a dos enzimas que se encuentran aumentadas a nivel sanguíneo en pacientes con riesgo de cáncer de mama. Según la intensidad en que ambas se manifiesten, con un número entre cero y mil 200 se dictamina si la probabilidad es alta, media o baja. La secretaria de salud (SSA) inició la fase de experimentación entre 35 000 mujeres de Tamaulipas, Veracruz y Durango – estados con alta incidencia de cáncer mamario - y 5 mil empleadas de PEMEX.

El margen de error de BIODECAN en los cálculos de los laboratorios Columbia es de 11% o lo que es mismo; existe una entre 10 posibilidades de que la prueba marque erróneamente una propensión alta, media o baja de desarrollar la patología. En el caso de que las personas cuyos resultados son negativos hay un 20% de posibilidades de que si tengan tendencia sin que la prueba lo detecte.

La idea global es economizar las medidas preventivas practicando mamografías solo a mujeres cuyo resultado de BIODECAN lo justifique. Las listas para las mamografías en instituciones públicas son especialmente largas, lo que ha llevado a una espera de meses que puede derivar en metástasis o incluso muerte. El diagnóstico de BIODECAN, en cambio tarda solo una semana.

SOPORTE CIENTIFICO.

La identificación y caracterización de factores celulares postgenómicos que responden a estímulos hormonales identificados como factores de riesgo y que están asociados a la génesis y progresión de neoplasias malignas son cruciales para la prevención de enfermedades estrógeno dependiente como lo es mayoritariamente el cáncer de mama; este efecto logra ser cuantificado en biopsias, piezas quirúrgicas o fluidos biológicos. Los factores celulares estrógeno dependientes pueden ser utilizados como marcadores cuantitativos en etapas tempranas del desarrollo del cáncer de mama.

Uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo del cáncer de mama es la exposición prolongada a estrógeno y otros derivados esteroides.

Dentro de las rutas metabólicas relacionadas con la acción del estrógeno, se ha descrito que su acción sobre el ciclo celular se ejerce a través de receptores nucleares específicos conocidos como receptores de estrógeno alfa y beta. El receptor alfa fue inicialmente clonado y secuenciado a partir de un carcinoma de mama humano y una década después se identificó la forma beta. Aunque desde entonces, se han caracterizado otras variantes de estos receptores.

El receptor alfa se encuentra localizado en el cromosoma 6q21.1 y el beta en el cromosoma 14q 22-24, pudiendo coexistir en la misma célula y tejido.. La estructura funcional de los receptores les permite actuar como transductores de la señal hormonal ya que sufren una conformación especial. Ambos poseen un sitio de unión | complejo hormona-receptor a secuencias específicas de ADN , estimulando la producción de ARN mensajeros específicos (proceso de transcripción) y por ende la síntesis de proteínas cuya acción en las células mamarias es, entre otras cosas , el de regular su ciclo celular y por lo tanto su velocidad de crecimiento. Cabe mencionar también que durante el ciclo de estrógenos existen procesos de autorregulación aumento o disminuyendo la concentración de sus receptores y liberación de estrógeno, respuesta inducida por las propias necesidades del organismo para contrarrestar el efecto proliferativo de este derivado esteroide. Así podemos concluir que el cáncer de mama es el resultado de la ruptura entre el balance de los factores que inhiben o exacerbaban la acción proliferativa de los estrógenos.

Con base en lo anterior, el grupo de investigadores se enfocó desde 1990, en la búsqueda de bio-marcadores celulares, identificando la actividad de un complejo peptídico entre dos enzimas. Este complejo enzimático compuesto por la NDP cinasa (EC 2.7.4.6) y la leucina Amino (LA) peptidasa (EC 3.4.11) juega un papel primordial en el origen del cáncer mamario estrógeno

dependiente. Es probable que funcione exacerbando la unión del complejo estrógeno-receptor a secuencias de ADN cuyos resultados en el proceso de transcripción promuevan una reducción en el ciclo celular de las células blanco, a través de una familia de proteínas denominadas ciclinas. En el caso de cáncer de mama el complejo enzimático estrógeno-dependiente se encuentra aumentado por la sobreexpresión de las dos enzimas. Esta alteración concuerda con una estimulación estrógenica sostenida conducente a una proliferación y crecimiento tumoral mamario. En condiciones normales, sin embargo cada una de las enzimas que conforma este complejo realizan su propia función, sin bloquearse entre ellas ni aumentar su actividad original.

El mismo grupo demostró que la concentración del complejo peptídico se encontraba significativamente aumentada tanto en el tejido tumoral como en el plasma de las mujeres con cáncer de mama. Esto les llevó a desarrollar dos anticuerpos monoclonales específicos que pudieran ser utilizados para evaluar y medir esta actividad. Los anticuerpos monoclonales son Interstron I (Mab 4^a12) dirigido a la enzima LA-peptidasa y el Interstron II (Mab 7B6) específico para la NDP-cinasa.⁵

Ambos anticuerpos fueron producidos en hibridomas de las líneas celulares 4^a12 (ATCC 116234) y 7B6 (IDAC 230300-1) respectivamente de células de bazo de ratones inmunizados

fusionados con células de mieloma. Los anticuerpos monoclonales no son inhibitorios de la actividad enzimática por lo que pueden ser utilizados en la cuantificación inmuno-analítica de las enzimas en sangre periférica y en las células de tejido mamario.

Con la disponibilidad de estos anticuerpos los investigadores desarrollaron un método serológico de inmunocaptura acoplado, que permite cuantificar la concentración simultánea de las 2 enzimas en muestras de plasma lo que se utiliza como una prueba para la detección oportuna de mujeres con probabilidad de padecer cáncer de mama estrógeno-dependiente.⁶

La línea de corte óptima se calculó mediante curvas ROC (Receiving Operating Characteristics) y fue de 990 UJPA +/- 20 UJPA. Con base en este punto de corte se estableció la sensibilidad del método en 88.9%, especificidad de 69.8%, valor predictivo positivo del 55.1% y valor predictivo negativo del 93.5%.

Ante la posibilidad de la existencia de valores sobrepuestos, así como del riesgo de categorizar los resultados en totalmente positivos o negativos por las consecuencias psicológicas que pudieran ocasionar a las pacientes, ya que se pueden presentar casos falsos positivos o falsos negativos, el grupo de investigadores estratificó los resultados buscando el o los puntos de corte más estables.

Es así que, de manera conservadora se establecieron tres grupos de riesgo : mujeres con alta probabilidad de padecer cáncer de mama o de alto riesgo (> de 1200 UJPA), mujeres con baja probabilidad de padecer cáncer de mama o de bajo riesgo (< 800 UJPA) , quedando una zona de mujeres con probabilidad moderada de padecer cáncer de mama o de riesgo moderado (>801 y < 1200 UJPA) . Considerando estos grupos, se cálculo la sensibilidad y especificidad entre las mujeres de alto riesgo con solamente las mujeres de bajo riesgo (>1200 UJPA Vs < 800 UJPA) así la sensibilidad encontrada fue del 94% y la especificidad del 82%. De tal manera que con esta prueba es factible diferenciar a la mujer con alto riesgo de padecer cáncer de la que no la tiene. Al grupo de riesgo se recomienda que se le realicen estudios exhaustivos para confirmar el diagnóstico o buscar otra patología que sea dependiente de estrógenos como el cáncer de ovario o cáncer de endometrio, o bien que se realice una vigilancia estrecha pues pudiera tratarse de una etapa incipiente del cáncer (a nivel celular) no identificable aún por la mastografía.

METODOLOGIA

La prueba se realiza con una muestra obtenida al extraer 7 ml de sangre o punción venosa dentro de un tubo que contiene una solución anticoagulante ACD/A a base de citrato trisodico 22 g/l , ácido cítrico 8 g/l y dextrosa 24.5g/l . Se transporta a temperatura ambiente (no más de 25 ° C) al centro de lectura BIODECAN en no más de 72 horas. La prueba se lleva a cabo según se observa en el diagrama siguiente, mediante el uso de un equipo de lectura que incluye un dispositivo para espectrofluorometría. Los valores obtenidos estandarizados se reportan en unidades UJPA.

- 1.- Matriz para fijar una IgG de gran tamaño.
- 2.- Inmovilización de Interstrion
- 3.- Bloqueo de los sitios libres
- 4.- Se adiciona plasma de la paciente y se forma un complejo antígeno-anticuerpo con el interstron
- 5.- Se adiciona el Interstron II y se une al complejo ligado
- 6.- Se adiciona Buffer estabilizador de detección y se determina en forma cuantitativa la concentración del complejo
- 7.- Reactivo para lograr expresión en fluorometría
- 8.- Modelo matemático conversor a UJPA

LINEAMIENTOS CLINICOS

BIODECAN en rango elevado (> 1200 UJPA) realizar mamografía

Deberá practicarse BIODECAN a los 6 meses para un seguimiento y vigilancia estrechos. De acuerdo a los resultados proceder con las mismas opciones de diagnóstico y tratamiento que se aluden.

BIODECAN en rango intermedio (800-1200 UJPA) se deberá realizar una exploración clínica completa, así como la evaluación de factores de riesgo.

Si en la evaluación se detectan signos o síntomas que sugieran patología mamaria deberá sugerirse la realización de mastografía.

Si se confirma el proceso maligno, se aconseja iniciar con el tratamiento y seguimiento convencional que indique el médico y a su elección el apoyo de especialistas.

BIODECAN en rango normal (< 800 UJPA) se deberá realizar una exploración clínica completa así como la evaluación de factores de riesgo.⁷

Si en la evaluación se detectan signos o síntomas que sugieran patología mamaria deberá realizarse mamografía.

Si se observan imágenes compatibles con cáncer de mama se sugiere referir a la paciente con especialistas para tratar de confirmar o descartar un proceso maligno mediante biopsia.

TRATAMIENTO

Las decisiones terapéuticas del cáncer de mama se deben de formular de acuerdo con las categorías el sistema de clasificación, condiciones generales de salud de la paciente, estadios de la enfermedad, estado hormonal de la mujer, recursos y materiales con que se cuente. Considerando la voluntad y libre decisión de la paciente.

El manejo del cáncer mamario es multidisciplinario por lo que se requiere la intervención de diversos especialistas

El tratamiento de elección del cáncer de mama incluye una combinación de cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia basado tanto en el tipo de cáncer detectado como en el estadio del tumor identificado. De ellos, la cirugía y la radioterapia tienen una acción local o locorregional. En la quimioterapia y la hormonoterapia la acción es sistémica.

El comité Americano Conjunto sobre el cáncer (AJCC) ha designado las etapas o estadios mediante la clasificación TNM,; donde T= tumor ,N= nódulo y M= metástasis.

Existen 4 grados de acuerdo a la siguiente tabla.

T tumor primario

Tx tumor primario no puede ser evaluado

TO No hay evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ (carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ o enfermedad de Páge de pezón sin tumor que lo acompañe.

T1 Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión

T2 Tumor de más de 2 cm pero no más de 5 cm en su mayor dimensión

T3 Tumor mayor de 5 cm en su mayor dimensión

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel

N Ganglios linfáticos regionales

Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

NO No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis a ganglio o ganglio linfáticos axilares regionales ipsilaterales móviles

N2 Metástasis a ganglio o ganglio linfáticos ipsilaterales unidos entre sí o a otras estructuras

N3 Metástasis a ganglio o ganglio linfáticos mamarios internos ipsilaterales

MO Metástasis distante

MX No se puede evaluar la presencia de metástasis distante

MO No hay metástasis a distancia

M1 Presencia de metástasis distante a ganglios linfáticos (incluye metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales)⁸

Nota: la pared torácica incluye costillas, músculos intercostales y el músculo serrato mayor pero no los músculos pectorales.

El tratamiento quirúrgico debe de ser realizado por personal médico especializado con experiencia en manejo de cirugía oncológica, se debe contar con la infraestructura necesaria para brindar una atención integral.

Los diferentes tratamientos quirúrgicos son:

- Conservador
- Radical curativo
- Reconstructivo

Estos pueden requerir una combinación de esquemas terapéuticos complementarios

- Radioterapia (complementaria o paliativa)
- Quimioterapia (neoadyuvante, adyuvante y paliativa)
- Hormonoterapia (adyuvante y paliativa)

II.- JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una enfermedad que no escapa de la población petrolera, y que a pesar de las medidas de prevención instaladas para abatir la incidencia de esta enfermedad, en el año 2000, el 1.3% de su derechohabiente falleció por esta patología.

La distribución de casos nuevos de cáncer mamario por grupos de edad, muestra también un comportamiento particular que se debe considerar como referencia para la toma de decisiones en cuanto a la detección temprana. En 1999, el grupo de edad que presento la cifra mas elevada fue el de 45 a 49 años, seguido por el de 40 a 44; sin embargo llama la atención que el grupo de 35 a 39 años es casi equivalente al de 55 a 59, y es superior a los grupo de 60 a 64 y 65 a 69 años; es decir, desde los 35 años se aprecia un aumento significativo en el numero de casos de esta neoplasia maligna y el 41.3% del total de los casos nuevos ocurrieron en mujeres menores de 50 años.

Es prioritario para la subdirección de servicios médicos de Petróleos Mexicanos, encontrar pruebas de tamizaje sensibles en la detección de lesiones mamarias malignas; que reduzcan los costos de los programas de prevención del cáncer mamario y que tengan mayor fluidez para su realización y por consiguiente mayor rapidez en el reporte de resultados.

III.- HIPOTESIS

El BIODECAN un marcador bioquímico con mayor sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones mamarias malignas.

NULIDAD.

El BIODECAN es un marcador bioquímico de menor sensibilidad en búsqueda de lesiones mamarias malignas.

IV.- OBJETIVOS.

Objetivo General

Demostrar la sensibilidad y especificidad del BIODECAN en el estudio de lesiones mamarias malignas como método de screening.

Objetivos específicos.

1. Seleccionar pacientes a las que se les haya tomado muestra para determinación de BIODECAN con niveles entre 800 y 1200 UJPA.
2. Seleccionar pacientes a las que se les haya tomado muestra para BIODECAN con niveles menos de 800 UJPA.
3. Seleccionar a las pacientes con mamografía cuyo BIRADS sea IV o V, y realizar toma de biopsia por aspiración con aguja fina.
4. Determinar la sensibilidad y especificidad del BIODECAN en el grupo de estudio utilizando como estándar de oro el estudio histopatológico, comparando los resultados con el grupo control.

V.-MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de 250 pacientes derechohabientes de PEMEX durante un periodo de 6 meses comprendido entre noviembre del 2003 a abril del 2004

A 200 Pacientes que durante el interrogatorio y la exploración física tuvieron factores de riesgo para cáncer mamario se extrajeron en oficinas centrales de PEMEX 7 ml de sangre venosa periférica la cual se vierte en tubo con una solución anticoagulante ACD/A a base de citrato trisodico 22 g/l , ácido cítrico 8 g/l y dextrosa 24.5g/l . Se transporta a temperatura ambiente (no más de 25 ° C) al centro de lectura BIODECAN en no más de 72 horas en búsqueda del complejo enzimático compuesto por la NDP cinasa (EC 2.7.4.6) y la leucina Amino (LA) peptidasa Los valores obtenidos se reportaron entre 800 y 1200 UJPA. Se tomaron a estas 200 pacientes mamografías bilaterales en el servicio de radiología e imagen del HCN PEMEX reportándose del 0 al 5 según la clasificación BIRADS y solo las pacientes con mamografía cuyo reporte BIRADS sea 4 ó 5 fue sujeta a toma de biopsia por aspiración con aguja fina.

A 50 pacientes que durante el interrogatorio y la exploración física tuvieron factores de riesgo para cáncer mamario fueron sujetas en oficinas centrales a determinación a BIODECAN con resultados

entre 0 y > de 800 UJPA y que por protocolo de síndrome climatérico en el HCN se les realizó mamografía bilateral en el servicio de radiología e imagen del HCN la cual se reportó según la clasificación BIRADS del 0 al 5. Se tomaron biopsia por aspiración con aguja fina a pacientes con BIRADS 4 o 5

Se estudiaron diferentes variables entre ellas edad, antecedentes heredofamiliares, tabaquismo, enfermedad fibroquística mamaria, menopausia, terapia hormonal de reemplazo y lactancia.

A.-UNIVERSO DE TRABAJO.

Todas las pacientes derechohabientes de PEMEX mayores de 25 años y más con factores de riesgo para contraer cáncer de mama y que se sometieron a toma de BIODECAN y/o mamografía y/o toma de biopsia.

B.- TIPO DE ESTUDIO.

Retrospectivo, transversal, observacional, comparativo.

C.- DESCRIPCION DE VARIABLES.

CUANTITATIVAS

- Edad
- Menarca
- Menopausia

CUALITATIVAS

- Lactancia materna
- Antecedentes heredofamiliares
- Terapia hormonal de reemplazo
- Antecedente de enfermedad fibroquística mamaria
- Tabaquismo

E.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA

1.- Tamaño de la muestra. Se revisaran un total de 250 pacientes. No se realizo cálculo de tamaño de muestra.

2.- Criterios de Selección:

De inclusión:

- Pacientes derechohabientes de PEMEX entre 25 y 60 años o más de edad.
- Sin antecedente de lesiones mamarias malignas.
- Consentimiento informado para toma de biopsia mamaria

De exclusión:

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- Mujeres recibiendo tratamiento con quicio, radio u hormonoterapia por enfermedad maligna.
- Pacientes con cáncer primario de mama.
- Pacientes con neoplasia dando metástasis a glándula mamaria
- Pacientes no derechohabientes de PEMEX.
- Pacientes que no tuvieran estudios completos.
- Pacientes que hayan fallecido durante el protocolo de estudio.

F.- TECNICA DE MUESTREO.

No se aleatorizo, se realizo la captación de pacientes de acuerdo a los resultados de BIODECAN para el grupo estudio y las pacientes del grupo control se captaron en la consulta de ginecología conforme acudieron a la misma.

G.- REGISTRO Y RECOLECCION DE DATOS.

La información obtenida se vació en la hoja de datos diseñada para este estudio. Se encuentra en el anexo de este documento

H.- RECURSOS

A.- Humanos.

- 1.- Residente de Ginecología y Obstetricia (autor de la tesis)
- 2.- Residentes de Ginecología de segundo y tercer año.
- 3.- Residentes de Imagenología y Radiología de primer año.

B.- Materiales

- 1.- Expedientes Clínicos
- 2.- Proceso de muestra sanguínea para determinación de BIODECAN, costo aproximado \$ 1000.00
- 3.- Toma de mamografías bilaterales con un costo aproximado de \$ 900.00
- 4.- Papel tamaño carta para realizar las hojas de recolección de datos
- 5.- Lápiz, goma
- 6.- Computadora de escritorio

I.- ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó prueba de Chi cuadrada para determinar la diferencia de las variables nominales entre los 2 grupos y t de Student para determinar la diferencia de las variables numéricas entre los mismos. Se determinó la sensibilidad y especificidad de la prueba con una tabla de 2x2.

J.- RESULTADOS.

La edad promedio en el grupo de estudio fue de 45.9 años, con una desviación estándar de 7.9. Para el grupo control, la edad osciló entre los 53.5 años con una desviación estándar de 6.5, no habiendo una diferencia significativa entre ambos grupos. La edad de presentación de la menarca en el primer grupo fue en promedio de 10.85 años, sin una diferencia significativa con el segundo grupo que fue de 11.24 años. La menopausia en ambos grupos se presentó en promedio a los 45 años.

El antecedente familiar de cáncer de mama en ambos grupos no fue significativo, para el primer grupo tuvo un porcentaje de presentación en 45 pacientes (23%) y para el grupo control solo en 11 paciente que representa el 22%.

El tabaquismo como factor predisponente, en el grupo en estudio se observó en 39 pacientes (17.5%), de manera contraria en el grupo control se observó en 14 pacientes que corresponde a un 28%, no encontrando una diferencia significativa entre ambos grupos

La presencia de mastopatía fibroquistica en el grupo en estudio fue de 35 pacientes (17.5%) y en el grupo control se observó en 12 pacientes que corresponde a un 4.2% no habiendo diferencia significativa

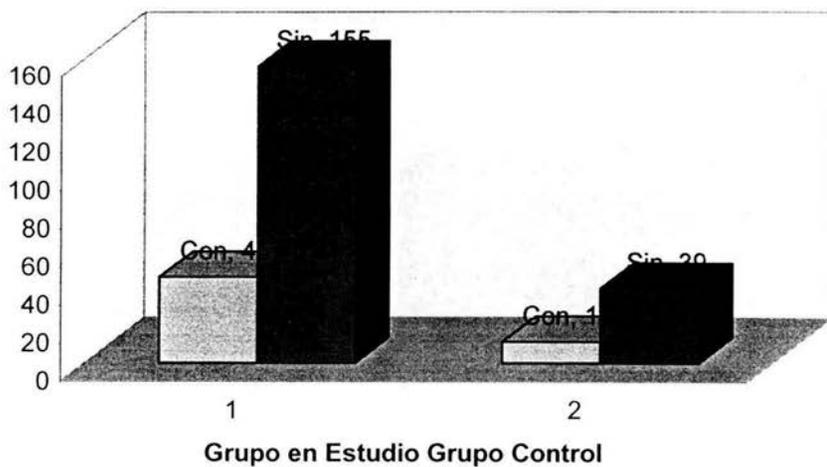
La practica de la lactancia materna en el primer grupo fue del 95.3% (187 pacientes), y para el grupo control en un 80% que corresponde a 40 pacientes sin diferencia significativa entre ambos grupos

En el grupo de estudio solo 7 pacientes tuvieron un BIRADS 4 , a las cuales se les tomó muestra para estudio histopatológico, de las cuales ninguna de ellas fue positiva a malignidad. En el grupo control 2 pacientes tuvieron un BIRADS 4, siendo también para ellas el estudio histopatológico negativo. Con lo anterior podemos aseverar que el BIODECAN tiene sensibilidad 77%, con una del especificidad 19%, con un valor predictivo positivo del 3% y un valor predictivo negativo del 96%.

No fue posible establecer el beneficio de realizar métodos de tamizaje en la detección de lesiones mamaria s malignas a las paciente de 25 -35 años ya que la muestra en ambos grupos no fue significativa.

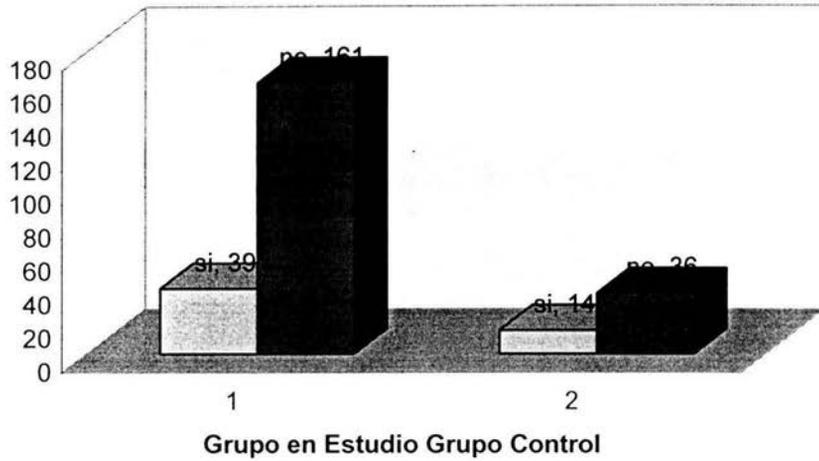
Antecedentes Heredofamiliares

P: No significativa



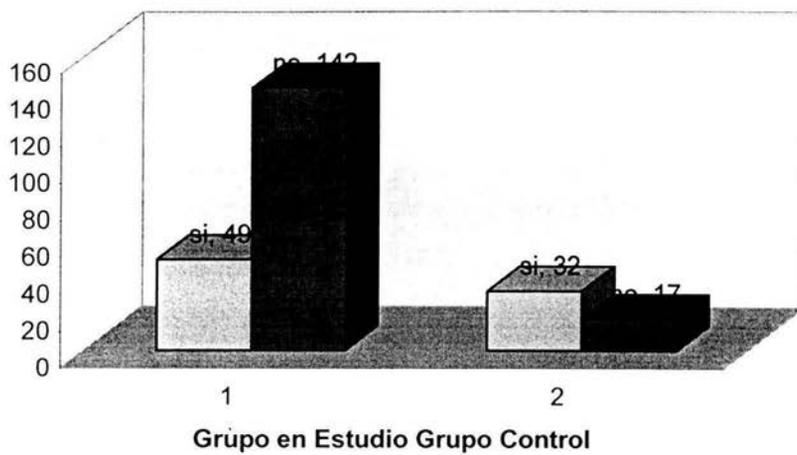
Tabaquismo

P: no significativa



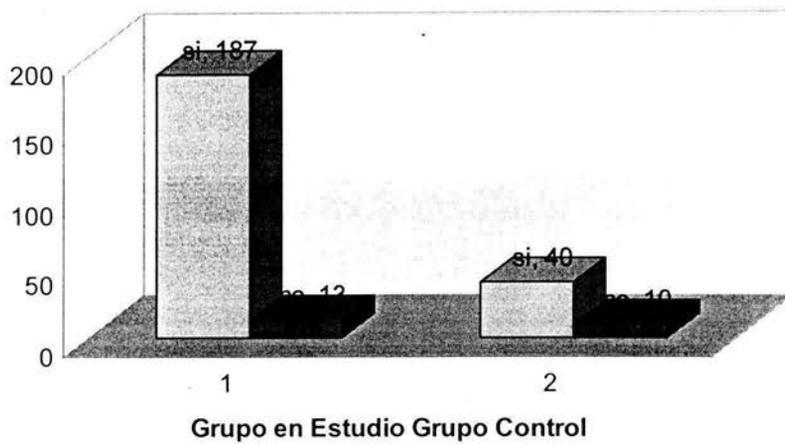
Terapia Hormonal de Reemplazo

P: no significativa



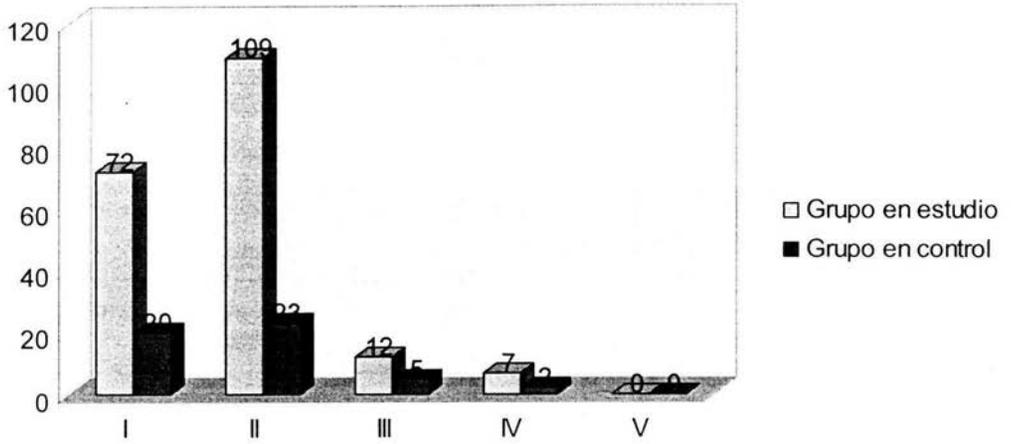
Lactancia

P: No significativa



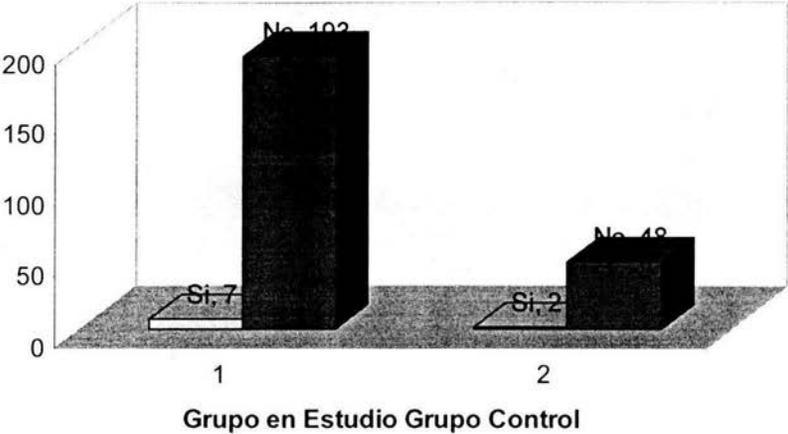
BIRADS

P: No significativa



Toma de Biopsia

P: No Significativa



K.- DISCUSION.

El cáncer mamario en todo el mundo sigue siendo un reto en materia de salud pública. En México, esta enfermedad sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en la población femenina. Lo cual se traduce en altos costos para la población enferma, así como para las instituciones de salud pública que destinan grandes cantidades de su presupuesto en tratamiento especializados.

Es importante seguir realizando medidas de prevención sobre el cáncer mamario, que nos permita disminuir la morbi-mortalidad de manera importante. La autoexploración mamaria, la realización de mamografías bilaterales a pacientes con factores de riesgo siguen siendo nuestras principales armas en la práctica clínica. Sin embargo es necesario crear otros métodos de tamizaje alternativos, como lo es la determinación de marcadores bioquímicos en búsqueda de neoplasias mamarias malignas. Con esto no queremos decir que se deben sustituir los métodos antes mencionados, más bien, la idea es crear un proyecto paralelo como método de *screening* hacia la detección de estas enfermedades posiblemente con un menor costo y con una mayor rapidez

L.- CONCLUSION

Se concluye con este estudio, que los marcadores bioquímicos como métodos de tamizaje en las lesiones mamarias malignas tienen una sensibilidad del 77%, cercano a los índices que reporta el laboratorio (88.9%). De manera contraria, la especificidad encontrada es baja, con tan solo 19%, comparado con lo descrito en la literatura.

Podemos asumir con lo anterior, que como prueba de tamizaje cumple su cometido, sin embargo, por la baja especificidad creemos necesario esperar los primeros reportes de estudios con una mayor muestra, para hacerlo comparativo y tener la certeza de lo encontrado en nuestro estudio.

Otro dato importante de mencionar es que las diferentes variables estudiadas, no se relacionaron con la presencia de alguna neoplasia maligna.

Por último tenemos es indispensable retomar el plan estratégico del programa nacional de salud 2001-2006, realizando una adecuada exploración física en busca de esta patología, apoyados en métodos de tamizaje con mayor sensibilidad y especificidad como lo es la mamografía.

Todo lo anterior debe de tener como base la PREVENCIÓN , principal factor para disminuir la tasa de mortalidad y mejorar los

niveles de bienestar en la mujeres mexicanas; haciendo mayor énfasis en el grupo donde se ha observado la persistencia en la incidencia, que es el de 40-50 años. Es necesario seguir apoyando los grupos de promoción y fomento a la salud, ya que de ellos depende en mayoría, que la población adopte estas estrategias, disminuyendo los costos de grandes hospitales requeridos a instalar tratamientos quirúrgicos, de radio y quimioterapia, o en su caso tratamientos paliativos.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

M.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	NOV 03	DIC 03	ENE 04	FEB 04	MAR 04	ABR 04
SELECCIÓN DE PACIENTES CON TOMA DE BIODECAN	X	X	X			
RECABAR RESULTADOS DE MAMOGRAFIA				X	X	
RECABAR RESULTADOS DE ESTUDIO HISTOPATOLOGICO						X

VI.- CONSIDERACIONES ETICAS

1.- Se le explica a la paciente sobre poder realizarse BIODECAN como método de tamizaje en la búsqueda de enfermedades mamarias malignas

2.- De ser positivo BIODECAN, se procede a realizar una mamografía bilateral

3.- Si la mamografía resultara sospechosa para la presencia de lesión mamaria maligna se procederá a realizar una biopsia por aspiración con aguja fina dirigida con aguja fina, tendiendo el riesgo de lesionar vasos sanguíneos, cursar con procesos infecciosos en el sitio de punción

4.- Todas las pacientes y familiares se encuentran de acuerdo a formar parte del protocolo de estudio.

XVII.-BIBLIOGRAFIA.

- 1- Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002 Para la prevención, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
- 2.- Disaia, Creasman . Oncología Ginecológica Clínica . Harcourt Brace 1999 , Madrid, España .
- 3.- Lombardia Prieto ,I , Rodríguez Prieto , Ma C. Carreira Gómez . La mama paso a paso . Ediciones Ergon. 2002 Madrid España
- 4.- Clínicas de Ginecología y Obstetricia , Oncológica Ginecológica para el medico de atención primaria. Volumen 4 2001 Mcgraw-Hill Interamericana.
5. - Nucleoside diphosphate kinase (NDPK/NM 23) and the waltz with multiple partners: Possible consequences in tumor metastasis. Royman D,William R, Van Blockstale DR, Slegger H,. Clin exp metastasis 2002 .19:465-76
6. - 23 Nucleoisde diphosphate kinase in human cancer. Hartsough MT, Sleeq PS. Bioenerg Biomembr 20000 Jun 32:301-
- 7.-Boletín Secretaría de salud. Consejo nacional de población. Secretaría de gobernación.Infavance2004-23
- 8.-Berek J. Hadáis E, Hillard P. Ginecología de Novak 12ª Ed. Interamericana 2000.pp1293

- 9.- Lambrou, NicholasC; Morse, Abrahamn N ;Wallach Edward E. The Johns Hopkins manual of Gynecology abd Obstetrics 2001. editorial Marban. Madrid España.
- 10.- Pirjo E, Rintala M. Low intensity exercise in healthy-weight women reduces risk breast cancer. Evidence based Haelthcare A scientific. Volume 8, number 2, abril 2004.
- 11.- Dorota G. Hormone replacement therapy increases breast cancer incidence and may increase breast cancer mortality in postmenopausal. Evidence based Haelthcare A scientific. Volume 8 ,number 1, March 2004.
- 12.-Blekelmans C, Seynaeve C.Regular screening of young women with BRCA1/2 genes can detect breast cancer . Evidence based Haelthcare A scientific. Volume6, Number 1, march 2002.
- 13.- Humphrey L,Helfand M. Mammografy screening reduces the risk of death from breast cancer in women aged 40-47 years-meta-analysis evidence based. Obstetrics & Ginecology. Volume 4. Number 4 . December 2002.
- 14.- Kathleen I. Pritchard . The role of hormone replacement therapy in women with previous diagnosis of breast cancer. Canadian Medical Association Journal. Volume 166.Number 8. April 2002.

VIII.- ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

EDAD:

DOMICILIO:

FECHA:

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

FAMILIARES CON ANTECEDENTES DE NEOPLASIAS

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

ESTADO CIVIL (CASADA, SOLTERA)

TABAQUISMO

ESCOLARIDAD

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS

MENARCA

RITMO

CONTROL DE LA FERTILIDAD

GESTAS

PARTOS

CESAREAS

ABORTOS

FACTORES DE RIESGO PARA PATOLOGIA MAMARIA

BIODECAN

MAMOGRAFIA

BIOPSIA