



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NÚMERO 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”

TESIS DE POSGRADO
NÚMERO DE REGISTRO:

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE RAMA DE
ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA

TÍTULO:
“FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y SU
ASOCIACIÓN CON EL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD, RECURRENCIA Y
SUPERVIVENCIA GLOBAL”

PRESENTA:
DR. GAMALIEL DE JESÚS HERNÁNDEZ RAMÍREZ.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:
DR. CHRISTIAN MOCTEZUMA MEZA

CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. CHRISTIAN MOCTEZUMA MEZA.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL C.M.N. LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NUMERO 3.

DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO.

JEFE DE EDUCACIÓN EN SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL C.M.N LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NUMERO 3.

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ.

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL C.M.N LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NUMERO 3.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Christian Moctezuma Meza. Médico adscrito al servicio de Ginecología Oncológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad: Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los reyes Sánchez” del CMN La Raza.

Lugar de trabajo: Av. Vallejo esquina con calle Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg.

Azcapotzalco en la ciudad de México.

Telefono de oficina 57245900, Ext 23710

Correo electrónico: mocte26@hotmail.com

ALUMNO TESISISTA

Dr. Gamaliel de Jesús Hernández Ramírez. Médico Residente de 3er año de la especialidad de rama Oncología ginecológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad: Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los reyes Sánchez” del CMN La Raza.

Lugar de trabajo: Av. Vallejo esquina con calle Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg.

Azcapotzalco en la ciudad de México.

Telefono de oficina 57245900, Ext 23710

Correo electrónico: zurdock84@gmail.com

ÍNDICE

I.	RESUMEN	
II.	MARCO TEÓRICO	
III.	JUSTIFICACIÓN	
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
IV.	OBJETIVOS	
V.	HIPÓTESIS	
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS	
	a. DISEÑO.	
	b. TIEMPO.	
	c. LUGAR.	
	d. UNIVERSO DE ESTUDIO.	
	e. CRITERIOS DE SELECCIÓN.	
	f. MUESTREO	
	g. DEFINICIÓN DE VARIABLES	
VII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
VIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	
IX.	RECURSOS	
X.	RESULTADOS	
XI.	DISCUSIÓN	
XII.	CONSLUSIÓN	
XIII.	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	
XIV.	ANEXOS	

AGRADECIMEINTOS

A mi esposa Perla Karina Ibarra Avila. Mi compañera de vida. Mi complemento. Por tu amor invaluable y tu comprensión. Tus años a mi lado, siendo los últimos tres muy complicados, pero cada uno de ellos fortaleciendo nuestra unión. Gracias por tu paciencia infinita y tu bondad. TE AMO.

Resumen

“FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA Y SU ASOCIACION CON EL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD, RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL”

Antecedentes

El cáncer de mama es actualmente el cáncer más frecuente y el de mayor mortalidad entre las mujeres del mundo. El número de fallecimientos por esta causa se ha duplicado en los últimos 22 años. Se han establecido factores pronósticos que guardan relación con el comportamiento clínico de la enfermedad; clásicamente éstos factores se han dividido en tres categorías. La categoría I representan los de mayor evidencia para pronóstico a largo plazo de éstas pacientes; la categoría II que son factores biológicos y clínicos que han sido estudiados, pero que todavía se necesita información estadística más sólida para ser validados y finalmente la categoría III se encuentran aquellos factores que no han sido del todo estudiados o que no han demostrado su valor pronóstico / predictivo.

El cáncer de mama no es una afección con un pronóstico uniforme, ya que se presenta en un grupo de pacientes heterogéneo. Debido a la extraordinaria variabilidad de su evolución, es importante considerar y valorar de forma individualizada y en conjunto los factores pronósticos que puedan determinar una mejor o peor evolución. Es de gran interés identificar los factores que permiten predecir el comportamiento del tumor, interés acuciado por el advenimiento de terapias coadyuvantes así como al seguimiento de la evolución de dichas pacientes.

Objetivo.

Identificar la relación que existe entre los factores pronósticos y predictivos y el periodo libre de enfermedad, recurrencia y supervivencia global en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el año 2009 con un seguimiento a 5 años en el hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los reyes Sánchez” del CMN La Raza.

Material y Métodos.

Estudio transversal, retrospectivo, retrolectivo y analítico realizado UMAE No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, en pacientes con cáncer de mama etapa clínica IA a IIIC y tratamiento completo durante el periodo 2009-2014. Para el análisis de información se utilizará test de Fischer y Student para estudiar la asociación entre variables cualitativas y numéricas respectivamente así como análisis univariado para expresar frecuencias simples y porcentajes y bivariado para la obtención de riesgos y elaboración de tablas y graficas de sobrevida.

MARCO TEORICO

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en la mujer. El riesgo de cáncer de mama invasor se incrementa con la edad, como lo reporta la Sociedad Americana del Cáncer de Estados Unidos, que es de un caso por cada 206 mujeres (del nacimiento a los 39 años de edad), de 1 en 27 (de los 40 a 59 años), de 1 en 29 (de los 60 a 69 años) y de 1 en 15 (de los 70 años en adelante) con un riesgo global de 12.08% durante toda la vida (1 de cada 8 mujeres).(1)

En México, a partir del año 2006, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 se registraron 5,113 defunciones, con una tasa de mortalidad de 10.1 fallecimientos por 100 mil mujeres, lo que hace un total de 13,648 nuevos casos. (2,3)

El registro de cáncer de mama en las mujeres mexicanas es menor que las mujeres estadounidenses y europeas, con una edad media de 51 años. (Rango de 20-63años). (4)

Es importante contar con procedimientos de tamizaje ya que la mamografía detecta estadios tempranos de la enfermedad y favoreciendo un manejo oportuno, así como la identificación de factores pronósticos para seleccionar a las pacientes con mejor y peor pronóstico y de acuerdo a ello impactar sobre la supervivencia y periodo libre de enfermedad.

Los factores pronósticos son cualquier característica del tumor o del paciente que puede usarse para predecir la historia natural de la neoplasia y por ende del periodo libre de enfermedad, recidiva y sobrevida de las pacientes. Los factores predictivos indican la respuesta a una terapia en especial. (5)

En 1999 el Colegio Americano de Patólogos estableció la categorización de los factores pronósticos del cáncer de mama; de la siguiente manera:

- Categoría I: factores que han demostrado ser de importancia y pronóstico útil en el manejo clínico del paciente. (Tamaño tumoral, estado ganglionar, tipo histológico, grado histológico, recuento del número de mitosis y estado de los receptores hormonales).
- Categoría II: factores que habían sido ampliamente estudiados biológica y clínicamente, pero que todavía se necesita información estadística más sólida para ser validados. (Her2/neu, p53, invasión vascular o linfática, marcadores de proliferación (ki-67, MIB-i), análisis DNA (fracción de fase)).
- Categoría III: Otros factores no suficientemente estudiados para demostrar su valor pronóstico. (Ploidía de DNA, angiogénesis EGF, TGF- α , bcl-2, pS2 y catepsina D).(6)

TAMAÑO DEL TUMOR.

Se considera uno de los factores pronóstico más importante, tiene una asociación directa con la sobrevida y el estado ganglionar en la paciente. La evaluación precisa del tamaño tumoral es necesaria para estadificar correctamente al paciente. (6).

Se ha reportado que el 28% de estos carcinomas tienen metástasis ganglionares, aunque algunos autores las reportan en sólo 3 a 5%, se ha observado que cuando el tamaño del tumor aumentaba de 0.6 ha 1 cm también aumenta su incidencia hasta el 16 %. (5) Hurtado y colaboradores encontraron que las metástasis están presentes en el 26% de los tumores de 1 cm o menos de diámetro, comparado con el 78% en los que tiene más de 1 cm. (7).

Rosen y cols. encontraron sobrevida libre de enfermedad de 91% a los 10 años y 87 % a los 20 años para pacientes con carcinoma ductal o lobulillar infiltrante con tamaño del tumor ≤ 1 cm, por otro lado aquellos pacientes con tumores mayores tuvieron un periodo de sobrevida libre de enfermedad de 73% y 68% a los 10 y 20 años respectivamente. Por tanto, la indicación del tamaño debe ser obligatoria en los informes anatomopatológicos de patología quirúrgica mamaria. (8)

ESTADO GANGLIONAR.

Hay una correlación directa entre la supervivencia de cáncer de mama y el número de ganglios axilares afectados.(9)

El estado ganglionar axilar ha demostrado repetidamente ser el mejor indicador único para predecir la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad (6).

El pronóstico disminuye a medida que el número de tumores positivos los ganglios linfáticos aumenta. (10)

Las investigaciones dirigidas a dilucidar esta cuestión indican que se deben obtener al menos 10 ganglios de la axila para definir el estado ganglionar, especialmente si este resulta negativo. (11)

La evaluación clínica del estado ganglionar, se evalúa en la clasificación TNM, sin embargo ésta no es fiable, ya que hay cambios benignos con ganglios palpables, así como ganglios no palpables, asociados con procesos malignos con micrometástasis a este nivel. (12) Así, el examen histológico de los ganglios linfáticos extirpados de la axila debe llevarse a cabo en todos los pacientes con cáncer primario de mama invasivo operable. (13)

TIPO HISTOLOGICO.

El diagnóstico del cáncer se realiza mediante el examen anatomopatológico. La clasificación y nomenclatura de las neoplasias se ha desarrollado a partir de la observación morfológica histológica. De forma empírica, el nombre dado a un tumor conlleva información acerca del origen celular.

Según Rosai en las variantes morfológicas de CDI con un pronóstico más favorable son:

- Carcinoma Tubular (< 2 % al 5 % de todos los cáncer de mama (CM)).
- Carcinoma Cribiforme.
- Carcinoma Medular “Típico” (< 5 al 7 % de todos los CM).
- Carcinoma Mucinoso o Coloide Puro (<2 al 4 % de todos los CM).
- Carcinoma Papilar (0,3 al 1,5 % de todos los CM).
- Carcinoma Adenoide Quístico (<0,1 % de todos los CM).
- Carcinoma Secretor (o Juvenil).

Las variantes morfológicas asociadas a un pronóstico muy malo son:

- Carcinoma de células en anillo de sello.
- Carcinoma inflamatorio. (15)

GRADO HISTOLÓGICO.

El grado del tumor es una clasificación basada en el grado de diferenciación del tejido tumoral. Varios sistemas de clasificación se utilizan en diferentes instituciones, con la mayoría basados en tales factores como el patrón de crecimiento, el número de figuras mitóticas, y grado de atipia nuclear. (14)

El método de gradificación histológica se debe reportar en el informe histopatológico, actualmente el más recomendado es el sistema de Scarff-Bloom-Richardson. Elston en un intento de mejorar el aspecto objetivo del sistema de graduación, propuso una modificación del método de Bloom y Richardson y señaló que la graduación sólo se podía realizar en carcinomas ductales infiltrantes y no en los tipos especiales (carcinoma coloide, medular, etc). (6,7). Esta gradación consta de los siguientes parámetros: Formación de túbulos, grado nuclear y número de mitosis. En base a lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor de nueve. Los tumores con calificación de 3 hasta 5 son bien diferenciados (grado 1), aquellos con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grado 2) y los que obtienen calificación 8 y 9 son poco diferenciados (grado 3). El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta. El sistema de graduación se encuentra en un proceso evolutivo y no se ha llegado todavía al sistema ideal. Como regla, los carcinomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los de alto grado. (5,7)

PERMEACIÓN LINFOVASCULAR

Los émbolos tumorales dentro de los vasos linfáticos predicen recurrencia local y reducción en la supervivencia global. (6)

Los émbolos tumorales linfáticos se encuentran en 10 a 15% de las pacientes con ganglios negativos, algunos estudios han demostrado pronóstico desfavorable en estas pacientes, especialmente en aquellas clasificadas como T1N0M0. Los espacios linfáticos deben distinguirse de los espacios vacíos que se observan alrededor de las células neoplásicas y que son artefactos de contracción del tejido fibroconectivo. Los émbolos tumorales deben observarse dentro o adosados a canales vasculares delineados por una sola capa de células endoteliales y sin presencia de músculo liso o elástico. (5)

El Colegio Americano de Patólogos, recomienda que no es necesario distinguir canales linfáticos de los vasos sanguíneos. Estos casos deben ser clasificados simplemente como invasión vascular. (6)

Se define a la permeación vascular como la penetración de células neoplásicas en la luz de un vaso arterial o venoso. Estas estructuras vasculares se pueden distinguir por la presencia de una pared de músculo liso con soporte de fibras elásticas, en algunas ocasiones se deben utilizar tinciones de histoquímica para fibras elásticas, ya que es importante definir la presencia de una verdadera permeación vascular. Las metástasis viscerales de cáncer de mama se han observado en 67% de los pacientes con invasión vascular en comparación con solo el 35 % de los pacientes sin ella. Así también las recurrencias son más frecuentes en pacientes con invasión vascular. (5)

JUSTIFICACION.

El cáncer de mama es el proceso tumoral maligno más frecuente en las mujeres y sigue constituyendo una verdadera amenaza para la salud en el mundo occidental. Actualmente es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer y la primera en una franja de edad entre los 40 y los 44 años.

Conocer el pronóstico de estas pacientes permite, entre otras cosas, elegir la terapéutica más apropiada, evaluar la eficacia del tratamiento, informar al paciente o a sus familiares la posible evolución, y manejar racionalmente las eventuales complicaciones o recurrencias que puedan aparecer en el curso de la enfermedad.

Hemos observado que los tratamientos, locales y sistémicos obtienen resultados dispares. Uno de los problemas más difíciles de resolver en el cáncer de mama es lograr predecir el pronóstico individual de cada enferma. Algunas mujeres mueren como resultado de una enfermedad metastásica a pesar de tener ganglios axilares negativos y otro subgrupo de mujeres sobrevive largo tiempo a pesar de tener ganglios axilares positivos en el momento de la presentación inicial. El tratamiento loco-regional de las enfermas con ganglios axilares negativos produce una tasa de curaciones del 70 %, y añadiendo la terapia adyuvante sobreviven un 8 % más de estas mujeres.

En las pacientes de nuestro hospital no se ha realizado un estudio que nos permita conocer cuáles son los factores pronósticos y la relación que existe entre éstos y el comportamiento de la enfermedad.

Este trabajo nos permitirá en primer lugar identificar los factores pronósticos presentes en nuestra población hospitalaria, su asociación que existe con el comportamiento de la enfermedad, es decir, cuantas están recurriendo y por qué, cuánto es el tiempo de recurrencia, es temprana, es tardía. Qué características clínico patológicas reúnen los tumores con mayor predilección de recaída a un órgano determinado. En otras palabras nos permitirá identificar a las pacientes en base a sus factores pronósticos que son más susceptibles de recaída, de esta forma enfocarnos en pacientes de riesgo, y que ello nos permita optimizar recursos diagnósticos en estas pacientes, y no en aquellas con bajo o nulo riesgo de recurrencia. Con ello impactamos de forma directa el periodo libre de enfermedad, así como la supervivencia global de nuestras pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y compleja. Representa la neoplasia más común entre las mujeres en todo el mundo, pues comprende el 16% de todos los cánceres femeninos. Su alta prevalencia y su edad de presentación hacen de esta enfermedad un importante problema de salud pública.

La evidencia global señala que 55% de los nuevos casos provienen de países en vías de desarrollo donde la letalidad por la enfermedad es mayor, pues representa alrededor del 68% de las muertes por esta enfermedad.

En México, el cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por tumores malignos entre las mujeres, y constituye la segunda causa de muerte en la población femenina de 30-54 años.

El riesgo de cáncer de mama invasor se incrementa con la edad, sin embargo, la relación de la edad con la supervivencia no está bien definida. Se ha observado que las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen patrones biológicos de comportamiento más agresivos.

En promedio, las mujeres mexicanas desarrollan cáncer de mama una década antes que las europeas o estadounidenses (51 contra 63 años), en parte debido a la estructura de la pirámide poblacional en la que predomina un mayor porcentaje de población joven.

Si bien la estadificación clínica del cáncer de mama representa una parte integral estándar de la evaluación inicial de una enferma, la confirmación histopatológica es obligatoria para la estadificación, el tratamiento y el pronóstico precisos.

Actualmente el mejor indicador pronóstico en pacientes con carcinoma de mama en estadios tempranos es la presencia o ausencia de tumor metastásico en ganglios linfáticos axilares. El tamaño tumoral se ha asociado con sobrevida y es un factor independiente del estado de los ganglios; ambos son los parámetros que señalan a grupos para tratamiento adyuvante, pero no precisan que pacientes presentarán recurrencia, es por este motivo la importancia e interés en la búsqueda de características biológicas del tumor que identifiquen a dichos grupos.

El prospecto de vida podría mejorar con terapia adyuvante, dicha terapia de manera ideal debería restringirse a pacientes con factores de riesgo para recurrencia o muerte de la enfermedad.

Hasta la fecha desafortunadamente no contamos con factores biológicos pronósticos y/o predictivos que identifiquen, con precisión quienes morirán o responderán a la terapia.

En la actualidad existe un gran interés por lograr identificar aquellos factores pronósticos que nos permitan seleccionar a las enfermas de cáncer de mama, de forma precisa, para que se beneficien al máximo de la terapia adyuvante. Tales factores permiten predecir el comportamiento clínico de la enfermedad, y establecer periodos de sobrevida y tiempo libre de enfermedad que puede llegar a tener una paciente.

Sin embargo, en nuestro hospital no contamos con datos que nos permita identificar el número de pacientes que han sido sometidas a la identificación de los factores pronósticos, ni los resultados de éstos, desconocemos el comportamiento de la enfermedad en relación a esos factores.

¿Cuál es la relación de los factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama con el comportamiento clínico de la enfermedad en las paciente con cáncer de mama tratadas en Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del CMN La Raza.?

OBJETIVOS

Objetivo general.

Identificar los factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama y su asociación con el periodo libre de enfermedad, recurrencia y supervivencia global en pacientes diagnosticadas en 2009 con un periodo de vigilancia de 5 años en el Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 del CMN La Raza.

Objetivos Específicos:

- Conocer factores histopatológicos del tumor (tamaño, tipo y grado histológico, estado ganglionar y permeación linfovascular) de las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital de Gineco-obstetricia NO. 3.
- Conocer el tiempo de recurrencia en temprana o tardía y su relación con los factores pronósticos estudiados.
- Identificar el sitio de recurrencia y su relación con los factores pronósticos estudiados.
- Determinar el periodo libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años y su probable asociación con los factores pronósticos estudiados.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La presencia de los factores pronósticos adversos de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama se encuentra directamente relacionado con menor periodo libre de enfermedad y menor supervivencia global.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Por el diseño de estudio: Transversal.

Por la recolección de información: Retrospectivo y retrolectivo.

Por análisis de la información: Analítico.

GRUPO DE ESTUDIO:

Tiempo: El estudio se realizará durante los meses de Septiembre de 2015 a agosto de 2016.

Lugar: Servicio de oncología de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia 3 del IMSS del CMN LA RAZA “Dr. Víctor Manuel Espinosa De los Reyes Sánchez”.

Universo de Estudio: Participaran las pacientes que hayan sido diagnosticadas con cáncer de mama durante el año 2009 etapa clínica IA a IIIC que hayan recibido tratamiento completo en el servicio de oncología ginecológica de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No.3 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Persona: Paciente con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron tratamiento completo y multimodal en el servicio de oncología ginecológica durante el periodo 2009-2014.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con cáncer de mama etapa clínica IA - IIIC que se hayan confirmado por estudio histopatológico.
- Pacientes que hayan recibido manejo estándar completo de acuerdo a la etapa clínica correspondiente.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con expedientes o información incompleta.
- Paciente sin reporte histopatológico.
- Pacientes referidas de otras unidades a las cuales se les haya iniciado manejo fuera de este hospital.
- Pacientes que no recibieron tratamiento completo acorde a su etapa clínica ya sea por extemporaneidad o comorbilidad o falta del medicamento.
- Ausencia de segunda neoplasia primaria.

Muestreo:

Para el presente estudio se realizó un muestreo no probabilístico, no aleatorizado consecutivo de todas las pacientes que fueron diagnosticadas durante enero a diciembre de 2009 y seguidas durante un periodo de 5 años y que hayan cumplido los criterios de inclusión.

DEFINICION DE VARIABLES.

Variable independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Tipo histológico	Organización de la arquitectura citológica anormal del tejido, caracterizado por alteración en el patrón estructural y de crecimiento.	Se tomará el tipo histológico del reporte de patología de cada paciente.	Ductal Lobulillar Alveolar Apocrino Clásico Coloide Comedo Cribiforme Metaplásico Micropapilar	Cualitativa Nominal
Estado ganglionar	Se refiere a la presencia o ausencia de enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos axilares cuantificados de acuerdo al pTNM.	Se obtendrá de acuerdo al reporte de patología de cada paciente.	N0 : 0 ganglios. N1: 1-3 ganlgios N2: 4-9 ganglios N3: > 10 ganglios	Cualitativa Nominal
Tamaño tumoral	Medida microscópica del tumor reportado en centímetros en el reporte histopatológico de acuerdo al diámetro mayor de éste.	Se obtendrá de acuerdo al reporte de patología de cada paciente.	0-2 cm >2 - <5 cm > 5 cm	Cualitativa Nominal
Grado histológico	Sistema de basado en el grado de diferenciación de las células tumorales, basados en el patrón de crecimiento, formación de túbulos, el número de mitosis y grado de atipia nuclear por exploración microscópica.	Se obtendrá de acuerdo al reporte de patología de cada paciente.	Grado 1 Grado 2 Grado 3	Cualitativa Nominal
Permeación linfovascular	Invasión o presencia de células neoplásicas	Se obtendrá de acuerdo al reporte de	Presente	Cualitativa Nominal

	o émbolos de éstas en los vasos linfáticos o sanguíneos, o ambas en el área peritumoral.	patología de cada paciente.	Ausente	
--	--	-----------------------------	---------	--

Variable dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Recurrencia/Recaída	Reaparición de la enfermedad una vez concluido el tratamiento.	Reaparición de la enfermedad por estudios de extensión a la paciente realizados durante su seguimiento por 5 años.	Si No	Cualitativa Nominal
Recaída temprana	Reaparición de la enfermedad antes de 2 años de concluido el tratamiento.	Reaparición de la enfermedad antes de los 2 años de concluido el tratamiento por estudios de extensión solicitados durante su seguimiento.	Si No	Cualitativa Nominal
Recaída tardía	Reaparición de la enfermedad después de 2 años de concluido el tratamiento.	Reaparición de la enfermedad después de 2 años de concluido el tratamiento por estudios de extensión solicitados durante su seguimiento.	Si No	Cualitativa Nominal
Recaída locoregional	Reaparición de la enfermedad a nivel de cicatriz de mastectomía, tejido subcutáneo, área de colgajos de piel, ganglios axilares, infra y supraclavicular.	Reaparición de la enfermedad corroborada por estudio histopatológico de cicatriz de mastectomía, tejido subcutáneo, área de colgajos de piel, ganglios axilares, infra y supraclavicular.	Si No	Cualitativa Nominal

Recaída locoregional	Reaparición de la enfermedad a nivel de cicatriz de mastectomía, tejido subcutáneo, área de colgajos de piel, ganglios axilares, infra y supraclavicular.	Reaparición de la enfermedad corroborada por estudio histopatológico de cicatriz de mastectomía, tejido subcutáneo, área de colgajos de piel, ganglios axilares, infra y supraclavicular.	Si No	Cualitativa Nominal
Recaída sistémica.	Reaparición de la enfermedad a distancia incluyendo Hueso, hígado, pulmón, cerebro entre otros.	Reaparición de la enfermedad evidenciado por estudios de extensión (USG, TAC, GGO) solicitados durante su seguimiento.	Si 1.Hueso 2.Hígado 3.Pulmón 4.Cerebro No	Cualitativa Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la paciente al día actual o con referencia a algún evento.	Se registró la edad, de acuerdo al momento en que se realizó el diagnóstico de cáncer mamario.	Edad en años	Cuantitativa Ordinal
Intervalo libre de enfermedad	Periodo de tiempo a partir de finalizado el tratamiento en el que el paciente se mantiene sin enfermedad clínica, radiológica o bioquímica hasta la reaparición de la enfermedad o la muerte de la paciente.	Tiempo medido en meses una vez concluido el tratamiento hasta la reaparición de la enfermedad o la muerte de la paciente acorde a la última nota del expediente clínico.	Meses	Cuantitativa Ordinal
Supervivencia global a 5 años	Grupo de pacientes que viven un	Estado de salud medido a los 5 años de	Vivo Muerto	Cualitativa Nominal

	determinado tiempo después de que se les diagnosticó una enfermedad en un período determinado de tiempo.	diagnosticada la enfermedad.		
--	--	------------------------------	--	--

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez realizado y aceptado el protocolo se procederá a acudir al servicio de patología del Hospital de Ginecología N° 3, en donde se solicitarán los registros de todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante el año 2009, posteriormente se acudirán a Archivo clínico para solicitar los expedientes de las pacientes, una vez obtenidos se procederá a obtener la información de todas las variables necesarias para el estudio, serán registradas en una base de datos en Excel y posteriormente analizadas en el paquete estadístico SPSS v.21 para su presentación final.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO Y PROCESAMIENTO DE DATOS

ANALISIS ESTADISTICO:

La recolección de la información del expediente clínico se realizará por una base de datos de Microsoft Access - Systime MDN. Windows 10. Se aplicará el programa de SPSS 9.0. Para el análisis de la significación estadística se utilizará el test de Chi cuadrado y el test de Fischer para estudiar la asociación entre las variables cualitativas. Se utilizará también el test de Student para la comparación de medias de las variables numéricas.

Análisis univariado: Se expresará a través de frecuencias simples y porcentajes, así como medidas de tendencia central (media y mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, percentiles)

Análisis bivariado: Se expresará a través de la obtención de riesgos y elaboración de tablas y gráficas de supervivencia expresadas a través de gráficos de Kaplan Meyer.

CONSIDERACIONES ETICAS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. El presente estudio se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de investigación el cual se realizara bajo el criterio de revisión de expedientes clínicos de manera retrospectiva por lo que no es indispensable un consentimiento informado para la realización del mismo ya que no involucra sujetos de investigación como en un diseño experimental, siguiendo los lineamientos del investigador de acuerdo a la Ley General de Salud en su título sexto, artículos 116, 117, 118, 119, y 120. Investigación con riesgo menor al mínimo por que no se realizará ninguna intervención.

El presente estudio se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de investigación el cual se realizara bajo el criterio de revisión de expedientes clínicos de manera retrospectiva por lo que no es indispensable un consentimiento informado para la realización del mismo ya que no involucra sujetos de investigación como en un diseño experimental, siguiendo los lineamientos del investigador de acuerdo a la Ley General de Salud en su título sexto, artículos 116, 117, 118, 119, y 120. Investigación con riesgo menor al mínimo por que no se realizará ninguna intervención.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

No se requiere ya que se trata de un estudio observacional y retrospectivo.

ADMINISTRACION DEL PROYECTO

Recursos Humanos.

Tesista e investigador responsable.

Factibilidad: Es factible ya que se cuenta con toda la infraestructura necesaria para la realización del proyecto.

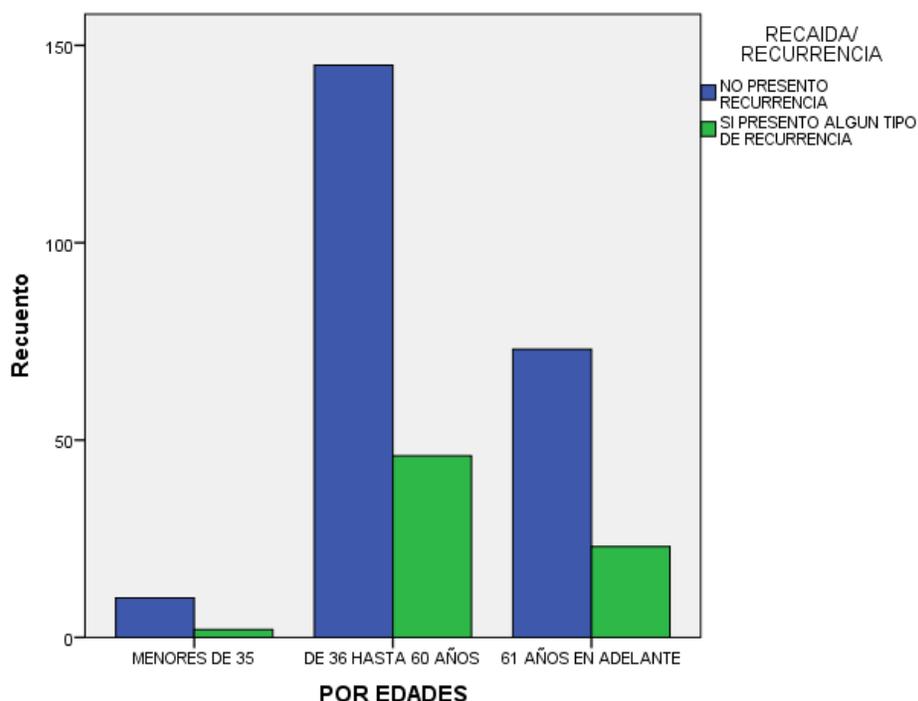
Recursos físicos y materiales.

Los recursos materiales corren a cargo del tesista.

RESULTADOS

En nuestras pacientes con cáncer de mama estudiadas en el periodo 2009-2014 del HGO3 CMN La Raza se reporta que la media de edad es de 55.2 años (Desv. 12.1 años). Se analizaron los factores pronósticos como edad, tamaño tumoral, estado ganglionar, tipo histológico y permeacion linfovascular. Con respecto a la edad se distribuyó en tres grupos etarios el primero en pacientes con igual o menor de 35 años representado por un 4%, el segundo grupo de 36- 60 años siendo el grupo mas numeroso con 63.9% y el tercer grupo de 61 años o más representado el 32.1%de la población estudiada. A cinco años de seguimiento el 89% estaban vivas y un 11% fallecieron. De estas últimas el porcentaje de mortalidad fue casi similar en un 8.3%(<35 años), 10.9%(36-60años) y 11.5% (>60años).

La recurrencia o recaída se presentó en el 23.7% del total de las pacientes estudiadas, y conforme al grupo etario 2.8% (<35 años) 64.8% (36-60 años) y 32.4% (>60años). Grafico 1.



De las pacientes que recurrieron el 74.6% fue de forma sistémica y 26.5% regional. Su comportamiento en el grupo etario fue en la recurrencia sistémica : en <35 años 3.8%, el grupo de 36-60 años; 67.9% y en >60 años 28.3%. La recurrencia local no se presentó en el grupo de <35años, no así en el grupo de 36-60 y > 60 años con un 57.9% y 42.1% respectivamente. En el grafico No 2 se observa la distribución de la recurrencia conforme al órgano o sitio afectado observando que cerebro y la área locoregional son los sitios con mayor recurrencia presente nuestra población.

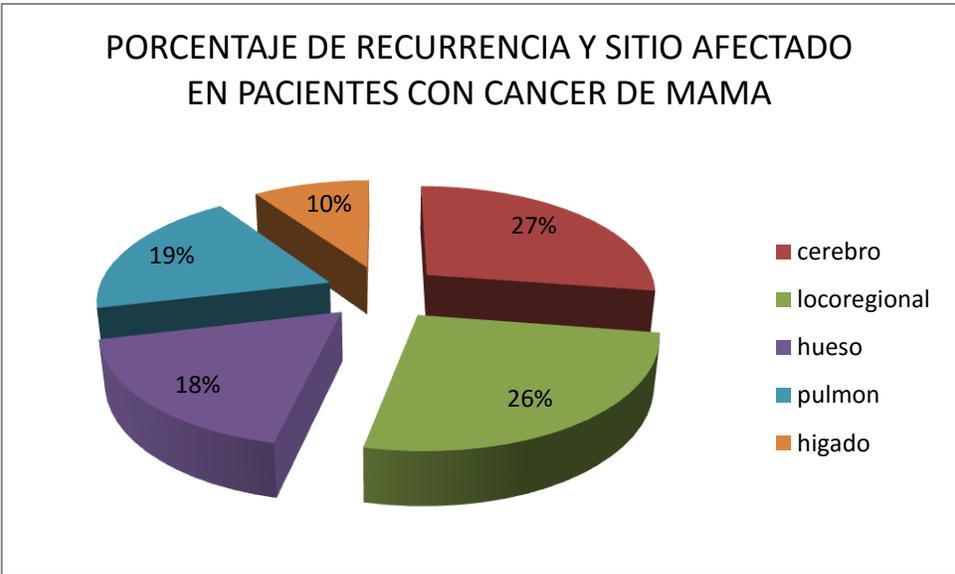
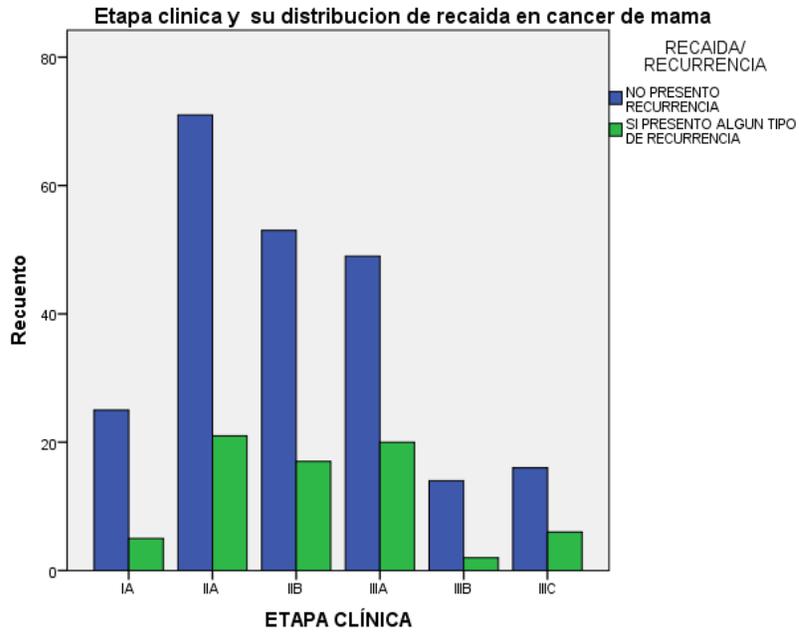


Grafico No2

De la población estudiada que recurrieron el 66.2% lo presento en forma tardía y un 33.7% de forma temprana. Por grupo etario la recurrencia tardía se presentó <35 años: 4.3%, el grupo de 36-60 años: 66% y de mayores de 60 años: 29.8%. La recurrencia temprana no se presentó en las pacientes menores de 35 años, en el grupo de 36-60 años: 62.5% y en mayores de 60 años: 37.5%.

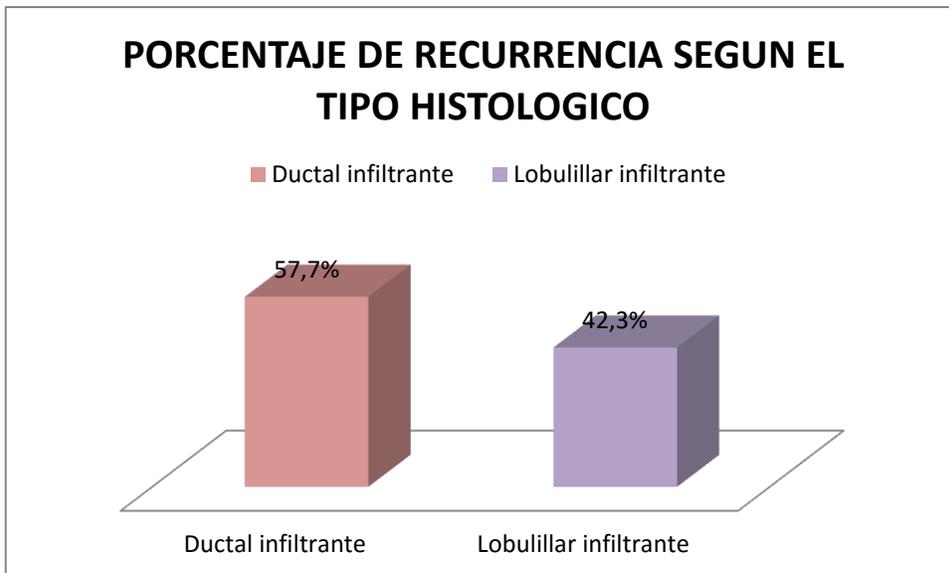
El periodo libre de enfermedad en nuestra población fue dividida en periodos de menores de 12 meses, de 13 a 24 meses y en mayores de 25 meses. Las pacientes que tuvieron recurrencia menor de 12 meses fue 34.7% , del grupo 13-24 meses la recurrencia fue en 38.8 % y un 23.6% de las que recurrieron lo hicieron a después de 25 meses. Lo que indica que el periodo de mayor recurrencia será en los dos primeros años (73.5%).

La distribución de la recurrencia en nuestra población por etapa clínica esta dividida en: IA: 7%, IIA:29.6%, IIB: 23.9% IIIA: 28.2% IIIB:2.8% y IIIC: 8.5%.



TIPO HISTOLOGICO

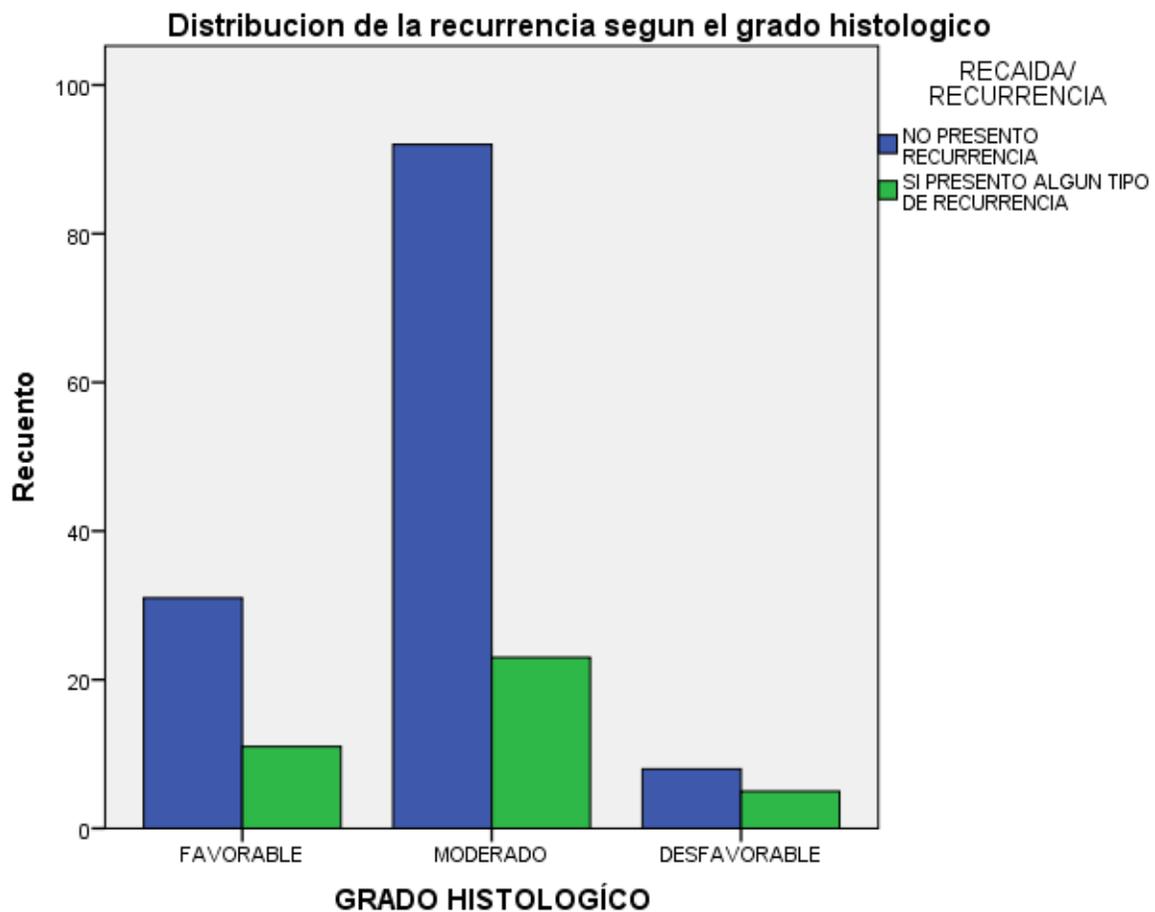
El tipo histológico infiltrante se dividió en dos grandes grupos el ductal que ocupó en nuestra población el 58.2% y el lobulillar 41.8%. de estos grupos el ductal tuvo una recurrencia del 57.7% y el lobulillar de 42.3%.



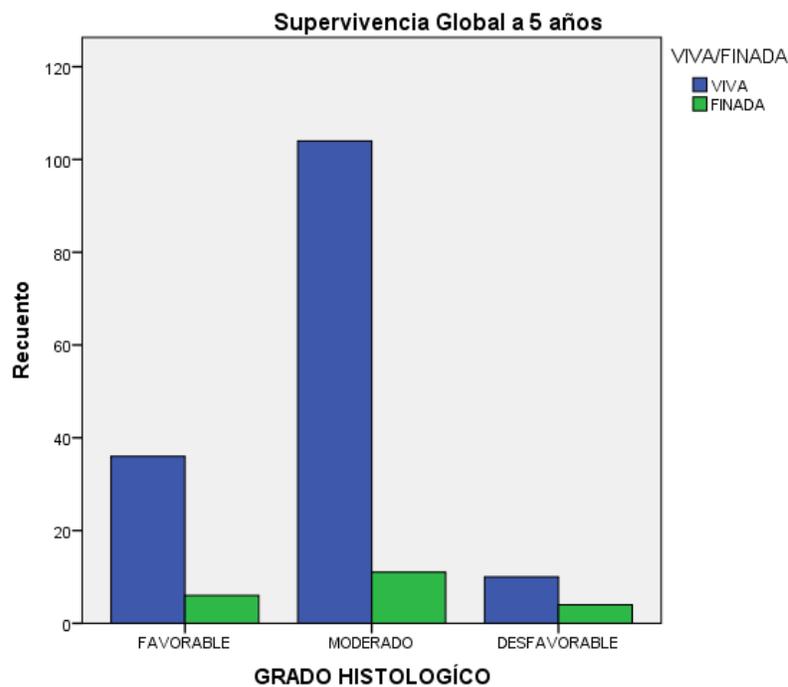
Las pacientes que recurrieron de forma sistémica fueron de 60.4% en el ductal y 39.6% en el infiltrante. En la recurrencia local el 52.6% se presentó en el ductal y 47.4% en el lobulillar. Su distribución según el sitio los carcinomas ductales recurrieron de forma más homogénea como primer lugar pulmón 25.5%, seguido de cerebro 23.2%, locoregional 23.2%, hueso y hígado 13.9% respectivamente. El lobulillar su mayor recurrencia fue cerebro 33.3%, locoregional 30%, hueso 23.3% y con menor recurrencia hacia pulmón 10% e hígado 3%. En ambos tipos histológicos la recurrencia tardía tuvo mayor prevalencia con un 61.7% en el ductal y un 38.3% en el lobulillar. De los carcinomas ductales que recurrieron el 72% lo hizo en los primeros 2 años. Los lobulillares que recurrieron en los 2 primeros años alcanzó cifras similares con un porcentaje de 73.3%. La mortalidad en la recurrencia de los carcinomas ductales fue alta ya que el 66.7% fallecieron en los primeros 5 años. A diferencia de los lobulillares que solo el 33.3% falleció en los 5 años de vigilancia.

GRADO HISTOLOGICO

El grado histológico fue dividido en los tres grupos Grado I o favorable, Grado II o moderado y grado III o desfavorable. De forma global el grado I presentó recurrencia en solo el 26.2%, el grado II recurrió en el 20% y el grado III en un 38.5%. Lo que apoya que el grado nuclear está relacionado con una mayor recurrencia.



En el GI que presentaron recurrencia fue sistémica en un 25.8% y local en un 33.3%. en le GII la recurrencia sistémica fue muy alta alcanzando hasta un 61.3% y la local 44% y en el G III la recurrencia sistémica fue de 12.9% y la local en un 22.2%. El tipo de recurrencia de acuerdo al tiempo si es tardía o temprana relacionada con el grado histológico nos indica que el 72.5% presento una recurrencia tardía y 27.5% temprana. De forma tardía el grado III recurrió en un 83.3%, le sigue el grado II con un 73.9% y el grado I presento una recurrencia de 63.6%. la supervivencia global a los 5 años para el grado I es de 85.7% , el 90.4% en el Grado II y el 71.4% en grado III. Lo que nos muestra que la mayor tasa de mortalidad está regida por el grado III ya que casi más de un cuarto (28.65) de las pacientes falleció a los 5 años.



PERMEACION LINFOVASCULAR

TAMAÑO TUMORAL

En nuestra poblacion la distribución por tamaño tumoral fue para T1 (tumor menor 2 cm) 23.1%, para T2 (>2 -5cm) 57.5%, para T3 (tumor >5cm) del 14% y para T4 (cualquier T con invasión a piel o pared torácica) del 5.4%.

BIBLIOGRAFIA

1. Robles J, Ruvalcaba E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(8):482-488.
2. <http://www.inegi.org.mx/Sistemas/temasV2/Default.spx?s=est&c=17484>.
3. Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/>
4. Rodríguez-Cuevas S, Franceschi D, Labastida S, et al. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European Countries. *American Cancer Society* 2001;91:863-868.
5. Pérez V, Vela T, Mora A, Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. *Cancerología* 3 2008;3: 7-17.
6. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D y cols. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists. Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 124: 966-78.
7. Hurtado G, Sánchez E, Miranda H, Mares J, y cols. Factores de pronóstico en cáncer de mama. *Gamo Vol. 3 Núm. 2, Abr-Jun 20*.
8. Bettelheim R, Penman HG, Thorton-Jones H and colls., Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 92: 771-777.
9. Bundred, N. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer treatment reviews* 2001; 27: 137-142.
10. De Boer M, van Dijk J, Bult P, y colaboradores. Breast Cancer Prognosis and Occult Lymph Node Metastases, Isolated Tumor. Cells, and Micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:410-425.
11. Domínguez M, Marcos M, Meiriño R y colaboradores. Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama temprano. *ANALES Sis San Navarra* 2001, Vol. 24, Suplemento 1.
12. Elston C, Ellis I, Pinder S. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Critical Reviews in Oncology:Hematology* 31 (1999) 209-223.
13. Rampaul S†, Pinder S, Elston C, y colaboradores. Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: The Nottingham Breast Team. *EJSO* 2001; 27: 229-238.
14. Mirza A, Mirza Q, Vlastos G, y colaboradores. Prognostic Factors in Node-Negative Breast Cancer A Review of Studies With Sample Size More Than 200 and Follow-Up More Than 5 Years. *ANNALS OF SURGERY* Vol. 235, No. 1, 10-26.
15. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed. St Louis, MO, Mosby, 1996. p. 1623-1626.
16. Cianfrocca M, Goldstein L. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist* 2004;9:606-616.
17. Weigel M, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: 245-262.
18. Mitra I, Redkar AA, Badwe RA. Prognosis of breast cancer: Evidence for interaction between c-erb-b2 overexpression and number of involved axillary lymph nodes. *J Surg Oncol* 1995; 60:106-111.
19. Ramírez Ricardo, Supervivencia y seguimiento clínico de mujeres mastectomizadas durante una década, *MEDISAN* 2013; 17(9):4073
20. Flores Luna, Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama, *Salud Pública de México / vol. 50, no. 2, pp119-124, Marzo-Abril de 2008*

ANEXOS

ETAPIFICACION CLINICA DE CANCER DE MAMA TNM

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1