



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POSGRADO

“Correlación de factores predictores de riesgo y su impacto en la sobrevida libre de progresión y mortalidad de pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ, sometidas a cirugía conservadora de mama en el hospital central norte de Pemex de enero de 2010 a junio 2015”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Especialidad en Cirugía General

PRESENTA:

Dr. Erick Roberto Julián Patricio Díaz Rico

TUTOR:

Dr. Daniel Sánchez Ávila

Jefe servicio de Oncología Quirúrgica

Hospital Central Norte PEMEX

ASESOR ESTADÍSTICO:

Dr. Jerónimo Rafael Rodríguez Cid

Médico adscrito al servicio de Oncología Médica

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias / Hospital Médica Sur

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



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.

MARCO TEÓRICO

Desde la introducción de la mastografía como método de tamizaje en México en 2003 (1), el carcinoma ductal in situ ha pasado de ser una patología rara a formar el 20-30% de los cánceres de mama detectados por mastografía (2)

En México en 2018 el cáncer de mama continúa siendo el más frecuente en el sexo femenino y de manera global, representado el 26% y 14.3% respectivamente, mientras que en mortalidad ocupa el segundo lugar con el 8.2% de todas las muertes por cáncer (3)

Con la detección temprana de estos tumores, y como ha sido reportado en la literatura, el manejo óptimo en pacientes seleccionados es actualmente la cirugía conservadora de mama, ya que presenta una baja tasa de recurrencia local y presenta un impacto positivo en la sobrevida global (4).

Metaanálisis actuales han demostrado que si bien no existe una diferencia estadística en la sobrevida global entre la cirugía conservadora de mama y la mastectomía (5), el impacto en la calidad de vida e impacto psicosocial de la paciente es evidente en la preservación de la mama

Tomando esto en cuenta, la selección de los pacientes candidatos a este tratamiento debe ser adecuada en pro de obtener los mejores resultados, los cuales han sido reportados en la literatura internacional logrando tasas tan altas en supervivencia global de hasta 97% a 5 años (6) y de sobrevida libre de progresión del 2-3% a 5 años. (4)

PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación

¿Son los tiempos de recurrencia de la enfermedad y la sobrevida global de nuestros pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ, tratados con cirugía conservadora de mama comparables con los reportados en la literatura?

Justificación

Justificación epidemiológica

En el Hospital Central Norte de PEMEX la patología oncológica de mama es la más frecuente dentro del espectro del manejo del cáncer, los programas de screening implementados nos permiten detectar etapas clínicas tempranas lo que aumenta el número de pacientes candidatos al manejo quirúrgico conservador.

Justificación científica

A nivel mundial se encuentran establecidas y ampliamente aceptadas las tasas de recurrencia y sobrevida de los pacientes sometidos a cirugía conservadora de mama, así como del análisis de los factores que intervienen de forma directa o indirecta en el desenlace de los pacientes.

Estudios multicéntricos han reportado tasas de recurrencia y sobrevida muy prometedoras, con programas de salud y detección temprana que permiten una amplia gama de tratamientos, nuestra población con diversas comorbilidades, recursos y acceso a la salud debe ser evaluada de forma independiente y comparar la evolución de los mismos comparados con la literatura internacional en pro de la optimización del tratamiento

En nuestra institución, como en cualquier centro de tercer nivel con manejo de la patología quirúrgica oncológica, la autoevaluación y la autocrítica son fundamentales para el constante mejoramiento de los procesos y terapéuticas médicas, el apego a normas internacionales y consensos médicos, funge como base para la adecuada toma de decisiones y correcta elección del tratamiento quirúrgico definitivo utilizado, por lo que el análisis de resultados que se han obtenido tras años de experiencia es clave para sustentar el éxito de los tratamientos establecidos o identificar puntos críticos que puedan conllevar al fracaso del mismo e implementar mejoras para obtener los mejores resultados en cada uno de nuestros pacientes

En el estudio se busca identificar el resultado del manejo establecido y la repercusión del mismo en el desenlace final de los pacientes estudiados, mediante una revisión sistemática del expediente clínico, sin el perjuicio del mismo y con la intención de mejorar su tratamiento

Justificación académica

Obtener el diploma en la especialidad de cirugía general

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

Si las pacientes con carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora de mama presentan comorbilidades, retraso en el tratamiento o variantes histológicas, entonces se verá disminuida la sobrevida libre de progresión, con una incidencia mayor al 10% de recurrencia de la enfermedad y disminución en la sobrevida global.

Hipótesis nula

No existe una diferencia en la sobrevida libre de progresión ni mortalidad entre los pacientes tratados con cirugía conservadora de mama en el Hospital Central Norte de Pemex y lo reportado en la literatura

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar la correlación entre los factores predictores de riesgo y su impacto en la sobrevida libre de progresión y mortalidad de pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ, sometidas a cirugía conservadora de mama en el HCN Pemex norte de enero de 2010 a junio 2015.

Objetivos específicos

- Identificar factores de riesgo que se asocien con el aumento en la tasa de recurrencia de la enfermedad
- Identificar factores de riesgo que se asocien con una disminución en la sobrevida global del paciente
- Comparar tasa de recurrencia de la enfermedad comparada con la reportada en la literatura
- Compara la sobrevida global comparada con la reportada en la literatura

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Observacional / Analítico / Longitudinal / Retrospectivo

Periodo de captación de la información

Análisis retrospectivo recolectado en el periodo de enero 2010 a junio 2015

Evolución del fenómeno de estudio

Observacional / Analítico / Longitudinal / Retrospectivo

Periodo de captación de la información

Pacientes con diagnóstico de Carcinoma Ductal in Situ de mama, sometidos a cirugía conservadora de mama en el hospital central norte de petróleos mexicanos en el periodo de enero 2010 a junio 2015

Criterios de inclusión

- Pacientes derechohabientes de petróleos mexicanos
- Pacientes con edad > 18 años y < de 60 años
- Sexo femenino
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ
- Pacientes con lesión menor a 5 cm al momento de la cirugía
- Pacientes tratadas con cirugía conservadora de mama
- Paciente con reporte histopatológico con resultado de bordes negativos
- Se podrán incluir pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica u obesidad

Criterios de exclusión

- Pacientes con segundo primario al momento del diagnóstico
- Paciente con reporte histopatológico con resultado de bordes positivos (menor a 1 mm)
- Pacientes con enfermedad auto inmune
- Pacientes carcinoma ductal in situ con variante histológica tipo comedo
- Paciente con cirugía previa de mama por patología benigna

Criterios de eliminación

- Paciente sin información adecuada en expediente electrónico
- Paciente que abandonen seguimiento mayor a un año

- Paciente que desarrollen segundo primario durante el seguimiento

Cálculo de la muestra

$$n = \frac{N\sigma^2 Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2 Z^2}$$

Población: 50

Muestra: 48

IC: 95 %

Tipo de muestreo

Determinístico intencional

Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN
Edad	Años de vida cumplidos al momento del diagnóstico	Años	Cuantitativa Continua
Talla	Estatura	Centímetros	Cuantitativa Discreta
Peso	Volumen corporal	Kilogramos	Cuantitativa Continua
IMC	Peso del paciente en relación a su altura al momento del diagnóstico	Peso/talla ²	Cuantitativa Discreta
Diabetes mellitus	Presencia de la enfermedad al momento del diagnóstico	1/2	Cualitativa Binaria
Hipertensión arterial sistémica	Presencia de la enfermedad al momento del diagnóstico	1/2	Cualitativa Binaria

Recurrencia de la enfermedad	Presencia de recurrencia de la enfermedad posterior al tratamiento quirúrgico	1/2	Cualitativa Binaria
Tiempo de la recurrencia	Tiempo transcurrido entre la cirugía y la recurrencia de la enfermedad	Días	Cualitativa Continua
Sobrevida del paciente	Estatus de vida/muerte asociado a la enfermedad posterior al manejo quirúrgico	1/2	Cualitativa Binaria
Tiempo de sobrevida	Tiempo transcurrido entre la cirugía y la muerte del paciente asociada a la enfermedad	Días	Cualitativa Continua
Tamaño tumoral	Tamaño del tumor al momento del diagnóstico	< 2 Cm / 2 – 5 cm	Cualitativa Binaria
Receptores estrogénicos	Presencia de receptores estrogénicos del tumor	1/2	Cualitativa Binaria
Histología tumoral	Variante histopatológica de la lesión al momento del diagnóstico	Tipo histológico	Cualitativa Nominal
Permeación vascular linfática	Característica de la lesión al momento del diagnóstico	Característica histológica	Cualitativa Binaria
Retraso en tratamiento definitivo	Cantidad de tiempo que transcurre entre el diagnóstico a la cirugía	Días	Cualitativa Continua

Neoadyuvancia	Tratamiento previo de la enfermedad antes de la cirugía	1/2	Cualitativa Binaria
Radioterapia adyuvante	Tratamiento posterior a la cirugía	1/2	Cualitativa Binaria
Quimioterapia adyuvante	Tratamiento posterior a la cirugía	1/2	Cualitativa Binaria
Retraso en tratamiento adyuvante	Cantidad de tiempo que transcurre entre la cirugía y el inicio de la terapia adyuvante	Días	Cualitativa Continua

Metodología

Recolección de datos mediante revisión únicamente del expediente electrónico, posteriormente se realizó un análisis en tres partes:

- Análisis descriptivo de las variables mediante medidas de tendencia central (media, mediana, moda, promedio) para descripción del grupo de estudio para confirmar una distribución normal.
- Análisis bivariado exploratorio para identificar asociaciones
- Análisis de regresión logística multivariable

METODOLOGÍA

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos mediante medidas de tendencia central (media, mediana, moda y promedio), se realizó un análisis bivariado exploratorio para identificar posibles asociaciones entre las variables dependientes (recurrencia y mortalidad) y las variables independientes para identificar asociaciones.

Se realizó un análisis multivariable para identificar aquellas variables que mostraron una significancia en el análisis bivariado, para ajustar por posibles confusores, identificando tres como (DM, estrogénos (-) y edad mayor a 60 años) como significativas, los resultados se resumieron como medias, proporciones y sus diferencias con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo, y para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statics versión 20

AMBITO ÉTICO

El presente trabajo de investigación se realizó con base en los lineamientos de la declaración de Helsinki:

I. Principios básicos.

- a. La investigación biomédica en seres humanos debe atenerse a principios científicos generalmente aceptados y debe basarse tanto en experimentos de laboratorio y con animales, realizados en forma adecuada, como en un conocimiento profundo de la literatura científica pertinente.
- b. El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos deben formularse claramente en un protocolo experimental que debe enviarse a un comité independiente debidamente designado para su consideración, observaciones y consejos. Dicho comité debe ajustarse a las leyes y regulaciones del país en que se lleva a cabo la investigación.
- c. La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un profesional médico competente en los aspectos clínicos. La responsabilidad por el ser humano debe siempre recaer sobre una persona médicamente calificada, nunca sobre el individuo sujeto a la investigación, aunque él haya otorgado su consentimiento.
- d. La investigación biomédica en seres humanos no puede realizarse legítimamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para la persona que toma parte en ella.
- e. Todo proyecto de investigación biomédica en seres humanos debe ir precedido de una minuciosa evaluación de los riesgos predecibles en comparación con los beneficios previsibles para el participante o para otros. La preocupación por el interés del individuo debe siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- f. Siempre debe respetarse el derecho del participante en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse todas las precauciones del caso para respetar la vida privada del participante y para reducir al mínimo el impacto del estudio en la integridad física y mental del participante y en su personalidad.
- g. Los médicos deben abstenerse de emprender proyectos de investigación en seres humanos a menos que tengan la certeza de que los peligros que entrañan se consideran previsibles. Los médicos deben interrumpir toda investigación si se determina que los peligros sobrepasan los posibles beneficios.
- h. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los resultados. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan

a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

- i. En toda investigación en seres humanos, se debe dar a cada posible participante suficiente información sobre los objetivos, métodos, beneficios previstos y posibles peligros del estudio y las molestias que puede acarrear. Se le debe informar que es libre de abstenerse de participar en el estudio y que es libre de revocar en cualquier momento el consentimiento que ha otorgado para participar.
 - j. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe ser especialmente cuidadoso para darse cuenta si en el participante se ha formado una condición de dependencia con él o si consiente bajo coacción. En ese caso el consentimiento informado debe obtenerlo un médico que no tome parte en la investigación y que tenga completa independencia de esa relación oficial.
 - k. En el caso de incapacidad legal, el consentimiento informado debe obtenerse del tutor legal de conformidad con la legislación nacional. Cuando la incapacidad física o mental hacen imposible obtener un consentimiento informado, o cuando el participante es menor de edad, un permiso otorgado por un pariente responsable reemplaza al del participante de conformidad con la legislación nacional. Cuando el menor de edad está de hecho capacitado para otorgar su consentimiento, debe obtenerse además del consentimiento por parte del menor, el consentimiento otorgado por su tutor legal.
 - l. El protocolo de investigación debe siempre contener una declaración de las consideraciones éticas que van aparejadas y debe indicar que se cumple con los principios enunciados en la presente Declaración.
- II. Investigación médica combinada con atención profesional (Investigación clínica).
- a. En el tratamiento de la persona enferma, el médico debe tener la libertad de usar un nuevo método diagnóstico y terapéutico, si a su juicio ofrece la esperanza de salvar una vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
 - b. Los posibles beneficios, peligros y molestias de un nuevo método deben compararse con las ventajas de los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles.
 - c. En cualquier investigación médica, a todos los pacientes --incluidos aquéllos de un grupo de control, si los hay--se les debe garantizar el mejor método diagnóstico y terapéutico probado.
 - d. La negativa del paciente a participar en un estudio no debe nunca interferir en la relación médico-paciente.
 - e. Si el médico considera esencial no obtener el consentimiento informado del individuo, él debe estipular las razones específicas de esta decisión en el protocolo que se enviará al comité independiente.
 - f. El médico puede combinar la investigación médica con la atención profesional, con el propósito de adquirir nuevos conocimientos, sólo en la medida en que la

investigación médica se justifique por su posible valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

III. Investigación biomédica no terapéutica en seres humanos (Investigación biomédica no clínica)

- a. En la aplicación puramente científica de la investigación médica realizada en un ser humano, es el deber del médico ser el protector de la vida y de la salud de esa persona en la cual se lleva a cabo la investigación biomédica.
- b. Los participantes deben ser voluntarios, ya sea personas sanas o pacientes cuyas enfermedades no se relacionen con el diseño experimental.
- c. El investigador o el equipo investigador debe interrumpir la investigación si a su juicio continuar realizándola puede ser perjudicial para la persona.
- d. En la investigación en seres humanos, el interés de la ciencia y de la sociedad nunca debe tener prioridad sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar de la persona.

Asimismo, con base a lo estipulado en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Título V, capítulo único, Arts. 96--103) y su Reglamento, la Norma Oficial Mexicana PROYNOM--012--SSA3--2007, y el Código Ético para el Personal Académico del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, presentado en 2005 y revisado en 2007; aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Central Norte Pemex

-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

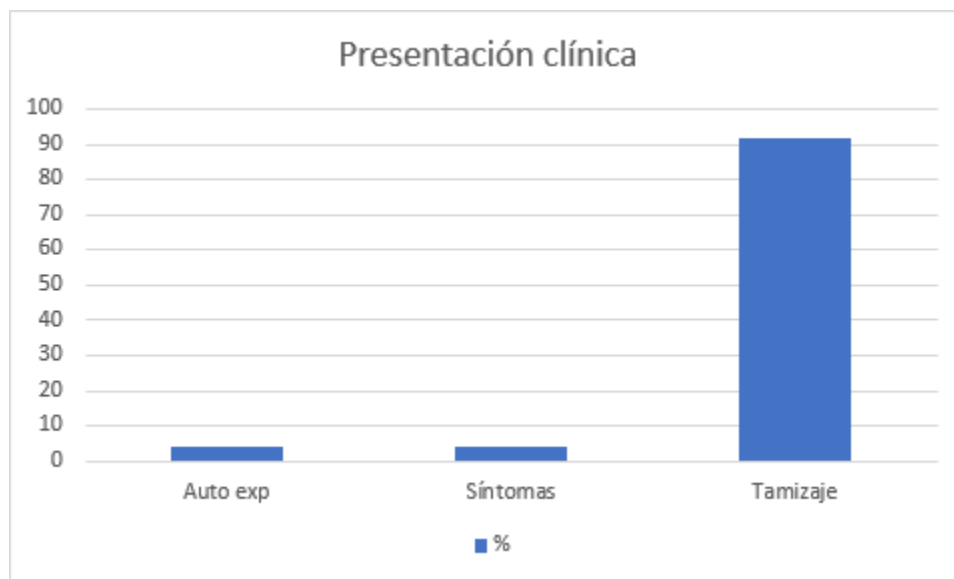
RESULTADOS

Se analizó la información de 48 pacientes para evaluar los factores predictores de riesgo y su impacto en la sobrevida libre de progresión y la mortalidad.

Se evaluó el método por el cual el paciente acudió a valoración médica, encontrando el tamizaje como el principal motivo de consulta (44) 91.7%, mientras que la autoexploración y los síntomas como dolor mamario se presentaron únicamente en (2) 4.2% cada uno.

En el análisis bivariado mostro la presencia de hipertensión, diabetes, estrógenos negativos, necrosis, edad mayor a 60 años y el retraso en el inicio de la recurrencia, como factores predictivos de recurrencia

El análisis multivariado arrojó significancia en diabetes mellitus, la presencia de estrógenos y mayor edad, lo cual conlleva a un mayor riesgo de presentar recurrencia en el carcinoma ductal in situ, no se encontraron resultados significativos en la mortalidad.



Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	48	37	70	56.00	8.834
Talla	48	1	2	1.56	.071
Peso	48	52	82	64.17	7.988
IMC	48	18	36	26.28	3.772
Tiemporecurrencia	48	-42321	1186	-30792.50	18414.993
Tiemposobrevida	48	-42321	915	-39524.50	8559.749
Tamaño	40	0	4	1.64	.908
Tiempocirugia	48	7	120	50.42	26.807
Tiempoadyuvancia	48	-41929	125	-8511.00	16814.463
N válido (por lista)	40				

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Tiemporecurrencia	12	266	1186	746.17	342.107
Tiemposobrevida	2	915	915	915.00	.000

Tiempocirugia	48	7	120	50.42	26.807
Tiempoadyuvancia	38	8	125	40.63	29.199
N válido (por lista)	0				

Recurrencia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	12	25.0	25.0	25.0
	2	36	75.0	75.0	100.0
	Total	48	100.0	100.0	

Sobrevida

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	46	95.8	95.8	95.8
	2	2	4.2	4.2	100.0
	Total	48	100.0	100.0	

DISCUSIÓN

Se realizó un análisis bivariado el cual demostró que la presencia de hipertensión, diabetes, estrógenos negativos, necrosis y más de 60 años, así como el retraso en el inicio de la recurrencia, como factores predictivos de recurrencia, posteriormente se realizó un análisis multivariado el cual mostro únicamente significancia en diabetes mellitus, la presencia de estrógenos y mayor edad, lo cual conlleva a un mayor riesgo de presentar recurrencia en el carcinoma ductal in situ, no se encontraron resultados significativos en la mortalidad.

Los datos obtenidos, muestran que la presencia de estrógenos, la diabetes mellitus y la edad al diagnóstico pueden aumentar la recurrencia en aquellas pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama, debe considerarse que el tamaño de nuestra muestra es pequeño tomando en cuenta la población hospitalaria de Pemex y el tipo de estudio.

Sin embargo, resalta la necesidad de realizar una adecuada evaluación preoperatoria y la estrecha vigilancia posoperatoria.

CONCLUSIONES

Se logro identificar la correlación entre los factores predictores de riesgo y su impacto en la sobrevida libre de progresión, como diabetes mellitus, presencia de estrógenos y la edad avanzada, la cual es una constante dentro de los pacientes derechohabientes del Hospital Central Norte de Pemex, la mortalidad de pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ, sometidas a cirugía conservadora de mama no fue significativa ni se logró encontrar una asociación.

Los tiempos de recurrencia de la enfermedad y la sobrevida global de nuestros pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ, tratados con cirugía conservadora de mama no son comparables con los reportados en la literatura, nuestra recurrencia se encuentra en el 25% de los pacientes, mientras que en el resto de la literatura es aproximadamente del 2 a 5%.

Respecto a la hipótesis alterna, en aquellas pacientes con carcinoma ductal in situ sometidas a cirugía conservadora de mama que presentaron comorbilidades, como variante histológica, y edad avanzada, mostraron una disminución en la sobrevida libre de progresión, con una incidencia mayor al 25% comparado con el 10% que se había planteado, por lo que se deben analizar a detalle estas comorbilidades y tener un seguimiento más estrecho en estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Diario Oficial, 17 septiembre 2003
2. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al: Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. J Natl Cancer Inst 94:1546-1554, 2002
3. International Agency for Research on cancer, WHO, Globocan 2018
4. Matthijs V. Nijenhuis, Emiel J.Th. Rutgers, Who should not undergo breast conservation?, The Breast 22 (2013) S110 – S 114
5. Yan Chen, Lei Jiang, Bo Gao, Zhi-yuan Cheng, Jiaxin Jin, Ke-hu Yang, Survival and disease-free benefits with mastectomy versus breastconservation therapy for early breast cancer: a meta-analysis, Breast Cancer Res Treat (2016) 157:517–525