



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

**Benemérito Hospital General con Especialidades
“Juan María De Salvatierra”**

**“TASA DE RECIDIVA DE CÁNCER DE MAMA Y FACTORES ASOCIADOS EN
PACIENTES SOMETIDAS A CIRUGÍA CONSERVADORA”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DRA. IVONNE ANAHI GERARDO TOLEDO

ASESORES DE TESIS:

ASESORES GENERALES: DR. JOSÉ ADÁN RIVERA ROJAS.

DR. JORGE ENRIQUE BARRÓN REYES.

ASESOR METODOLÓGICO: DRA. ANDREA SOCORRO ÁLVAREZ VILLASEÑOR.

LA PAZ, BAJA CALIFORNIA SUR

AGOSTO-2021



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.

**BENÉMERITO HOSPITAL GENERAL CON ESPECIALIDADES
“JUAN MARIA DE SALVATIERRA”.**

**TESIS DE POSGRADO
“TASA DE RECIDIVA DE CÁNCER DE MAMA Y FACTORES ASOCIADOS EN
PACIENTES SOMETIDAS A CIRUGÍA CONSERVADORA”**

PRESENTA

DRA. IVONNE ANAHI GERARDO TOLEDO
R4 DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. CARLOS ARRIOLA ISAIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. JOSÉ ADÁN RIVERA ROJAS
ASESOR GENERAL

DR. JORGE ENRIQUE BARRÓN REYES
ASESOR GENERAL

DRA. ANDREA SOCORRO ÁLVAREZ VILLASEÑOR
ASESOR METODOLÓGICO

DR. EDUARDO ALTAMIRANO ÁLVAREZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN,
CALIDAD Y CAPACITACIÓN

DR. ABRAHAM OSBALDO ARVIZU MONTIJO
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA Y CALIDAD ESTATAL

AGRADECIMIENTOS

El principal agradecimiento a Dios quién me ha guiado y me ha dado la fortaleza para seguir adelante.

A mi familia por su comprensión y estímulo constante, además su apoyo incondicional a lo largo de mis estudios.

A mis compañeros de residencia en especial a Felipe y Sulei por acompañarme en este camino y por todos los buenos y malos momentos vividos juntos.

Y a todas las personas que de una y otra forma me apoyaron en la realización de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

Tema	Página
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
MARCO TEÓRICO	10
JUSTIFICACIÓN	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
HIPÓTESIS	23
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	29
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFÍA	45
ANEXOS	49

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
ALND	Ganglios Linfáticos Axilares
BCT	Tratamiento Conservador del Cáncer de Mama
DCIS	Incidental de Carcinoma Ductal <i>in Situ</i>
RP	Receptores de Progesterona
RE	Receptores de Estrógenos
RL	Recurrencia Local
NSM	Mastectomías con Conservación del Pezón

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla 1	Características demográficas y antecedentes obstétricos de las pacientes	30
Tabla 2	Estadio del tumor y sus características histológicas e inmunohistoquímicas	32
Tabla 3	Tiempo libre de enfermedad y de seguimiento de las pacientes	34
Tabla 4	Análisis de recaídas con método de Kaplan Meier por estadio	36
Tabla 5	Análisis de recaídas con método de Kaplan Meier por perfil inmunohistoquímico, márgenes libres y tratamiento complementario	38
Tabla 6	Resultados del modelo de riesgos proporcionales de Cox (análisis multivariado) para la identificación de factores independientemente asociados a recaída	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
Figura 1	Mamoplastía de rotación glandular	14
Figura 2	Mamoplastia de rotación dermoglandular	15
Figura 3	Mamoplastia de reducción adaptada al tumor	15
Figura 4	Colgajo de avance lateral	16
Figura 5	Colgajo toracoepigástrico	16
Figura 6	Antecedentes patológicos de importancia entre las pacientes.	31
Figura 7	Tratamiento complementario ofrecido a las pacientes.	33
Figura 8	Tasa de recidiva de las pacientes con cáncer de mama.	33
Figura 9	Curva Kaplan-Meier de recurrencia del tumor.	34
Figura 10	Sitios de recurrencia del cáncer de mama.	35
Figura 11	Curva Kaplan – Meier para recaídas y periodo libre de enfermedad en pacientes N1 <i>versus</i> N0.	36
Figura 12	Curva Kaplan – Meier para recaídas y periodo libre de enfermedad por subtipo histológico de los pacientes.	37
Figura 13	Curva Kaplan – Meier para recaídas y periodo libre de enfermedad por positividad de receptores de progesterona	39
Figura 14	Curva Kaplan – Meier para recaídas y periodo libre de enfermedad por positividad de receptores de estrógenos	39
Figura 15	Curva Kaplan – Meier para recaídas y periodo libre de enfermedad en tumores triple negativos y no	40

RESUMEN

"TASA DE RECIDIVA DE CÁNCER DE MAMA Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES SOMETIDAS A CIRUGÍA CONSERVADORA"

Introducción. La cirugía conservadora ha demostrado ser curativa en estadios tempranos de cáncer de mama. Pero, se ignora con precisión qué pacientes podrían tener recidiva.

Objetivo. Estimar la tasa de recidiva de cáncer de mama y determinar factores asociados en pacientes sometidas a cirugía conservadora.

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional, de cohorte, retrospectivo en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos sometidos a cirugía conservadora. A partir del expediente se obtuvo: edad, gestas, edad de la menarca, antecedente familiar de cáncer de mama, estadio, subtipo histológico, positividad para receptores de estrógenos, progesterona y para Her2, márgenes libres de enfermedad, tiempo de seguimiento, recidiva, periodo libre de enfermedad, estatus vital. Con esta información, se realizó un análisis estadístico para estimar la tasa de recidiva, el periodo libre de enfermedad e identificar factores asociados con recidiva.

Resultados. Se incluyeron 53 pacientes con cáncer de mama de edad media 51.0 ± 9.4 años. El subtipo histopatológico frecuente fue ductal en 92.5% de los casos. El 90.6% eran positivos para receptores de estrógenos, el 90.6% eran positivos para receptores de progesterona; el 13.2% eran positivos para Her-2 y el 5.7% triple negativos. La recurrencia fue local en 28.6% de las mujeres y regional en 71.4%. Mediante análisis bivariado, se asociaron con recurrencia y menor tiempo libre de enfermedad cualquier estadio (T1 o T2) con ganglios linfáticos positivos (N1) [$p=0.005$], las pacientes negativas para receptores de progesterona ($p<0.001$) y estrógenos ($p=0.045$); con tumores triple negativos ($p<0.001$) y que recibieron quimioterapia ($p<0.001$).

Conclusiones: La tasa de recidiva en las pacientes del Benemérito Hospital General Juan María Salvatierra fue baja y los factores independientemente asociados con recaída fueron tener un tumor triple negativo y recibir quimioterapia.

Palabras clave: cáncer de mama, cirugía conservadora, recidiva, factores pronóstico.

ABSTRACT

"BREAST CANCER RECURRENCE RATE AND ASSOCIATED FACTORS IN PATIENTS UNDER CONSERVATIVE SURGERY"

Introduction. Conservative surgery has been shown to be curative in early stages of breast cancer. But, it is precisely unknown which patients could have a relapse.

Objective. Estimate the recurrence rate of breast cancer and determine associated factors in patients undergoing conservative surgery.

Material and methods. An observational, cohort, retrospective study was conducted in patients with early-stage breast cancer undergoing conservative surgery. From the file, the following were obtained: age, pregnancy, age at menarche, family history of breast cancer, stage, histological subtype, positivity for estrogen, progesterone and Her2 receptors, disease-free margins, follow-up time, recurrence, disease-free period, vital status. With this information, a statistical analysis was performed to estimate the recurrence rate, the disease-free period, and identify factors associated with recurrence.

Results. 53 patients with breast cancer with a mean age of 51.0 ± 9.4 years were included. The frequent histopathological subtype was ductal in 92.5% of the cases. 90.6% were positive for estrogen receptors, 90.6% were positive for progesterone receptors; 13.2% were positive for Her-2 and, 5.7% triple negative. Recurrence was local in 28.6% of the women and regional in 71.4%. By bivariate analysis, any stage (T1 or T2) with positive lymph nodes (N1) [$p = 0.005$], patients negative for progesterone receptors ($p < 0.001$) and estrogens ($p < 0.005$) were associated with recurrence and shorter disease-free time. = 0.045); with triple negative tumors ($p < 0.001$) and who received chemotherapy ($p < 0.001$).

Conclusions: The recurrence rate in the patients of Benemérito Juan María Salvatierra General Hospital was low and the factors independently associated with relapse were having a triple negative tumor and receiving chemotherapy.

Key words: breast cancer, conservative surgery, recurrence, prognostic factors.

MARCO TEÓRICO

Definición y epidemiología de cáncer de mama

El cáncer de mama es el crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios, tiene la capacidad de diseminarse y es uno de los cánceres más frecuentes en las mujeres. Se estima que cada año se diagnostican 2,261,419 casos nuevos de cáncer de mama en todo el mundo, lo que representa el 11.7% de todos los cánceres diagnosticados (1,2). A nivel mundial, el cáncer de mama ocupa el quinto lugar entre las principales causas de muerte (627,000 muertes, 6.6%) y es uno de los tres tipos de cáncer más frecuentes junto con el de pulmón y colorrectal (5–8).

En México el número de casos nuevos de cáncer de mama en mujeres fue de 29,929 en el 2020 lo que representó un 15.3% de todos los cánceres diagnosticados. Constituye la principal causa de morbilidad hospitalaria por tumores malignos entre la población de 20 años y más, con 24 de cada 100 egresos hospitalarios para este grupo de edad. Según sexo, en las mujeres, estos tumores malignos representan 37 de cada 100 egresos y en los hombres, 1 de cada 100 egresos (3,4).

Signos y síntomas

El síntoma más común del cáncer de mama es un nuevo bulto o masa. Una masa dura e indolora que tiene bordes irregulares tiene más probabilidades de ser cáncer, pero los cánceres de mama pueden ser sensibles, blandos o redondos. Incluso pueden ser dolorosos (9,10).

Otros posibles síntomas del cáncer de mama incluyen:

- Crecimiento mamario en algunas y otras no tienen crecimiento mamario
- Piel en cáscara de naranja
- Dolor mamario o en pezón
- Retracción del pezón (girando hacia adentro)
- Enrojecimiento, descamación o engrosamiento de la piel de mama o pezón,
- Secreción del pezón (que no sea la leche materna)
- Adenopatías axilares, supraclaviculares (9,11).

Diagnóstico y estadificación de cáncer de mama

El cáncer de mama puede ser detectado y tratado a tiempo. La mayoría de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en etapas iniciales (I y II), si reciben tratamiento, tienen un buen pronóstico, con tasas de supervivencia a 5 años del 80% al 90%. Lamentablemente, en muchos de los países en América Latina y el Caribe las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama en etapas tardías. El desafío para reducir la mortalidad por cáncer de mama, especialmente en ámbitos con recursos limitados, consiste en implementar, mantener programas de educación y detección precoz (12,13).

Estadificación del cáncer de mama

Para la estadificación del cáncer de mama se asigna el estadio del cáncer combinando las clasificaciones T, N y M (tumor, nodo, metástasis) el grado del tumor y los resultados de las pruebas de ER/PR y HER2 (14–16).

- **Estadio 0:** el estadio cero (0) describe una enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. También se denomina cáncer no invasivo (Tis, N0, M0) (14–16).
- **Estadio IA:** el tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos (T1, N0, M0) (14–16).
- **Estadio IB:** el cáncer se ha diseminado solo a los ganglios linfáticos y mide más de 0.2 mm, pero menos de 2 mm. No hay evidencia de tumor en la mama o el tumor en la mama mide 20 mm o menos (T0 o T1, N1, M0) (14–16).
- **Estadio IIA:** cualquiera de estas condiciones:
 - No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares. No se ha diseminado a partes distantes del cuerpo. (T0, N1, M0)
 - El tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T1, N1, M0).

- El tumor mide más de 20 mm, pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T2, N0, M0) (14–16).
- **Estadio IIB:** cualquiera de estas condiciones:
 - El tumor mide más de 20 mm, pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T2, N1, M0).
 - El tumor mide más de 50 mm, pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T3, N0, M0) (14–16).
- **Estadio IIIA:** el cáncer de cualquier tamaño se ha diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios linfáticos mamaros internos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T0, T1, T2 o T3, N2, M0). El estadio IIIA también puede ser un tumor mayor que 50 mm que se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T3, N1, M0) (14–16).
- **Estadio IIIB:** el tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama o se diagnostica como cáncer inflamatorio de mama. Es posible que se haya diseminado o no a un máximo de 9 ganglios linfáticos mamaros internos o axilares. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4; N0, N1 o N2; M0) (14–16).
- **Estadio IIIC:** tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares, los ganglios linfáticos mamaros internos o los ganglios linfáticos debajo de la clavícula. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, N3, M0) (14–16).
- **Estadio IV (metastásico):** el tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica (cualquier T, cualquier N, M1). Se observa cáncer metastásico al momento del primer diagnóstico de cáncer en alrededor del 5 % al 6 % de los casos. Esto se llama cáncer de mama metastásico *de novo*. Con mayor frecuencia, el cáncer de mama metastásico se detecta después de un diagnóstico previo del cáncer de mama en estadio temprano(14–16).
- **Recurrente:** el cáncer recurrente es el cáncer que reaparece después del tratamiento y puede describirse como local, regional o distante. Si el cáncer regresa, se realizará otra serie de pruebas para obtener información sobre el alcance de la recurrencia. Esas pruebas y exploraciones a menudo son similares a aquellas que se realizan al momento del diagnóstico original (14–16).

3. Tratamiento conservador de cáncer de mama

El tratamiento conservador del cáncer de mama (BCT) consiste en un procedimiento conservador del seno (cuadrantectomía alternativa, lumpectomía o escisión amplia de tumor), procedimiento diagnóstico y terapéutico en los ganglios linfáticos axilares (ALND, SLNB) y radioterapia posoperatoria adyuvante. Algunas ventajas sobre la mastectomía radical es que tiene menos complicaciones posoperatorias, mejor efecto cosmético, y mejora significativamente la calidad de vida de la paciente (17)(18).

Cuando la mama que contiene cáncer es tratada por mastectomía, los problemas de multifocalidad y multicentricidad de la enfermedad se eliminan mediante la extirpación del pecho entero. Sin embargo, cuando se realiza la conservación de la mama, se presume que el cáncer residual puede estar presente posoperatoriamente en la mama y puede esterilizarse con radiación posoperatoria. Según los estándares actuales, la radioterapia es un procedimiento prerrequisito después de BCT. El éxito de la radiación en la erradicación del tumor residual depende en parte del volumen de los residuos dentro de la mama, por lo que es necesario que el generador de imágenes determine con la precisión posible, la extensión de la enfermedad (17,18).

Después del tratamiento, la mama se monitorea para detectar el tumor recurrente, si ocurre, en la etapa más temprana posible. Mientras que el objetivo tanto de la mastectomía como de la conservación es curar, la conservación también considera el resultado cosmético (17,18).

Indicaciones para el tratamiento conservador

El tratamiento conservador se aplica para los casos de cáncer de mama en etapas T1N0M0, T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0. En Europa, los pacientes elegibles son aquellos con tumores de hasta 3 cm, en los EE. UU., De hasta 5 cm. La condición más importante para poder realizar la BCT es el consentimiento del paciente y ausencia de contraindicaciones. Las contradicciones incluyen cáncer multicéntrico (pero no multifocal), radioterapia mamaria precoz, incapacidad para realizar una disección total del tumor, incapacidad para lograr un efecto cosmético aceptable, falta de consentimiento de la paciente, enfermedad del tejido conjuntivo (19–21).

Técnicas quirúrgicas:

Existen cinco principios principales sobre el tratamiento conservador del cáncer de mama. Estos principios fundamentales son (22):

- BCT-rotación glandular
- BCT-rotación dermoglandular
- BCT-mamoplastia de reducción tumoral adaptada
- BCT avance de la pared torácica lateral
- BCT-colgajo toraco epigástrico.

Mamoplastía de rotación glandular:

En los casos de segmentectomía sin resección cutánea, el defecto glandular se aproxima fácilmente mediante la movilización de colgajos glandulares. Para la segmentectomía estándar se realiza una incisión directamente sobre el área a extirpar. Para las lesiones en la parte superior del pecho, las incisiones siguen las líneas de Langer. La piel se socava en la región afectada, separando la glándula de la piel. Solo después de la resección de un segmento y después de aproximar el tejido, se realiza una mayor movilización de la piel en las áreas retraídas de la piel. Esto minimiza la movilización extensa que tiene un impacto en las posibilidades de vigilancia posquirúrgica a largo plazo para detectar la recidiva (Figura 1) (22).

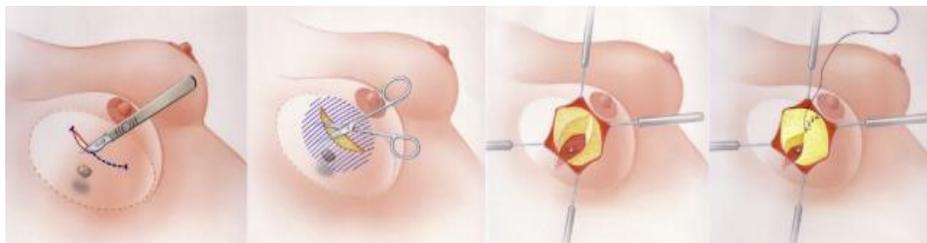


Figura 1. Mamoplastía de rotación glandular (22).

Mamoplastia de rotación dermoglandular:

Una limitación de las escisiones de la piel del cuadrante interno superior o inferior del seno es que puede producirse un desplazamiento hacia arriba o hacia abajo del complejo pezón-areola cuando se extrae demasiada piel por encima o por debajo del pezón. La resección de la piel se realiza en orientación radial. Para evitar la “deformación del pico de las aves”, la rotación dermoglandular ya que la mastopexia adaptada al tumor es una técnica adecuada para prevenir deformidades mamarias en el cuadrante inferior interno de la mama y la localización inferior a las 6 en punto (Figura 2) (22).

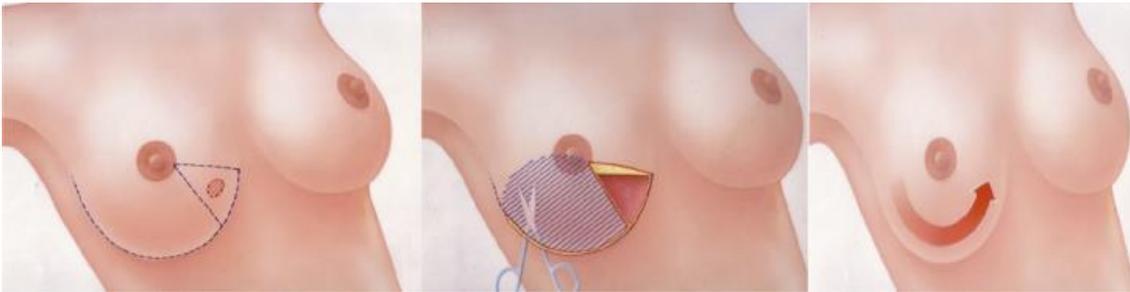


Figura 2. Mamoplastia de rotación dermoglandular (22).

Mamoplastia de reducción adaptada al tumor:

Cuando el volumen mamario lo permite (Copa B o mayor), es realizar una mamoplastia remodeladora. Las resecciones del polo inferior causan más deformidades que las resecciones en los cuadrantes superiores y son imposibles de prevenir con las técnicas unilaterales simples. Algunos pacientes desarrollan una deformidad mayor que se presenta con un aspecto característico de “pico de pájaro”, causado por la retracción de la piel del polo inferior con llenado insuficiente y apuntando hacia abajo del pezón. La mamoplastia de reducción adaptada al tumor evita la deformación del pico de estas aves y permite la resección de tumores de todas las localizaciones de la mama (Figura 3) (22).



Figura 3. Mamoplastia de reducción adaptada al tumor (22).

Colgajo de avance lateral:

Esta técnica fue desarrollada por el autor para reconstruir defectos laterales de la mama mediante la movilización de tejido de la parte lateral del M. latissimus dorsi que está unido a la interfaz de resección glandular (Figura 4) (22).



Figura 4. Colgajo de avance lateral (22).

Colgajo toracoepigástrico y otras técnicas:

Para las pacientes con cáncer de mama localizado en el cuadrante inferior interno que necesitan una resección de piel más grande, se puede utilizar un pequeño colgaj o toracoepigástrico (Figura 5) para reconstruir adecuadamente el defecto de resección. En la mayoría de los pacientes, una rotación dermoglandular (22).

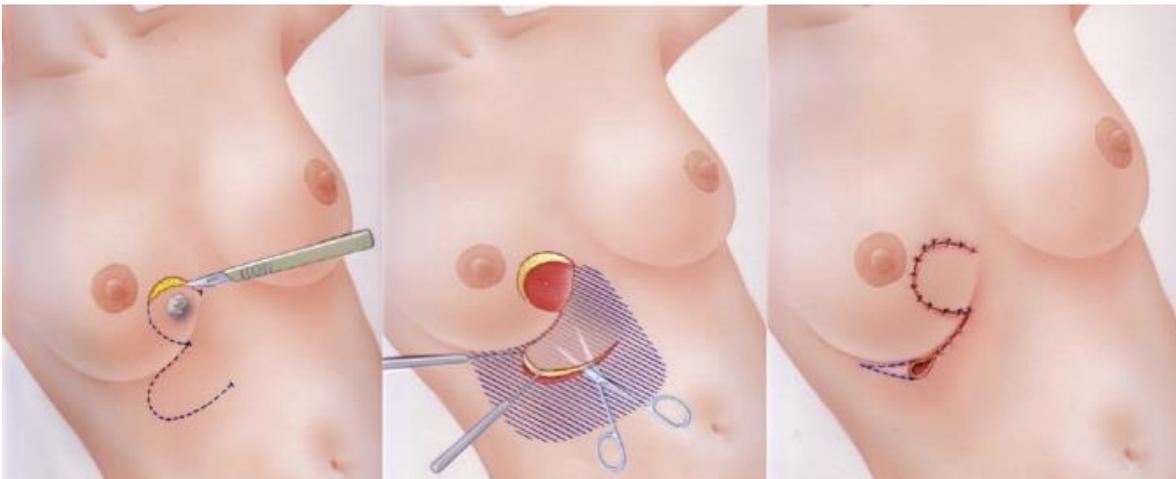


Figura 5. Colgajo toracoepigástrico (22).

Tasa de recidiva

En la cirugía conservadora, el riesgo de recidiva local es del 1% al año y del 10% a los 10 años. Los factores que incrementan el riesgo de recidiva son la multicentralidad y la multifocalidad, un grado de diferenciación histológica III, la invasión linfática intratumoral y el que la resección no sea completa, tenga márgenes positivos o el margen libre sea escaso (inferior a 5 mm), por lo que al ampliar este margen se consigue un buen control locorregional, superior a los resultados de la aplicación de una dosis suficiente de radioterapia (23,24).

Factores asociados a recidiva

Los factores de riesgo de recurrencia después de BCT pueden dividirse en tres grupos; los relacionados con el paciente, el tumor o el tratamiento (19).

1. Los factores más importantes relacionados con el paciente incluyen la edad joven (menos de 35-40 años) y la predisposición genética, principalmente la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2(25).
2. El riesgo relacionado con el tumor principal está relacionado con el tamaño de los márgenes de resección. El tamaño del tumor y la afectación de los ganglios linfáticos no son factores pronósticos de recidiva local, sino más bien de recidiva a distancia(26).
3. Otros factores asociados incluyen la baja, subtipo histológico, y marcadores tumorales como la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y Her2(27,28).

Estudios originales previos sobre tasa de recidiva en pacientes con de cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora

A continuación, se presentan algunos estudios que se encontraron en la literatura sobre tasa de recidiva en pacientes con de cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y los factores asociados a la recidiva.

Montagna y cols. evaluaron los factores asociados a recurrencia loco-regional en pacientes con cáncer de mama. Incluyeron 269 pacientes con recurrencia local y loco-regional. Encontraron que la recidiva en pacientes positivos para RE fue de 9%; en pacientes con RP positivos fue de 22% y en pacientes

positivos a Her-2 fue de 4%. Las pacientes con cáncer de mama triple negativo experimentaron un mayor riesgo de recaída posterior (HR 2.87 [1.67–4.91]) y muerte (HR 2.00 [1,25–3,19]). Por lo tanto, el perfil de expresión de receptores de estrógenos, progesterona y Her2 son factores pronósticos en cáncer de mama(28).

Manning y cols. (2016) evaluaron mastectomías conservadoras para el cáncer de mama y cirugía para reducir el riesgo. Se realizaron 728 mastectomías con conservación del pezón (NSM) en 413 pacientes. De 728 NSM realizadas, 177 (24.3%) tenían una mutación de la línea germinal BRCA1 o BRCA2. Hubo un hallazgo incidental de carcinoma ductal in situ (DCIS) o carcinoma invasivo en 22 (4.8%) y 8 (1.7%) de 459 NSM profilácticos, respectivamente. Además, se encontró carcinoma invasivo inesperado en 17 de 98 NSM terapéuticos (17.3%) realizados para DCIS. Con una mediana de seguimiento de 49 meses, no se conocieron casos de recurrencia local y solo un caso de recurrencia regional. Los pacientes que requieren mastectomía por cáncer de mama o reducción del riesgo ahora pueden beneficiarse de técnicas de mastectomía conservadoras como NSM, lo que resulta en una mejora estética y, posiblemente, un impacto psicológico reducido (29).

Ángel y cols. (2014) evaluaron en un estudio de cohorte retrospectivo la mortalidad y recaída en pacientes con cáncer de mama infiltrante sometidas a cirugía conservadora. Se incluyeron 358 pacientes, edad promedio de 53 años y estados tumorales tempranos en su mayoría. Con mediana de seguimiento de cuatro años, se presentaron 40 recaídas entre locales, regionales y sistémicas con una tasa de recaída de 2.6 recaídas por 100 pacientes/año. Se presentó un mayor porcentaje de recaídas en estado clínico avanzado ($p=0.022$), tamaño tumoral mayor de 2 centímetros ($p=0.02$) y a mayor número de ganglios comprometidos en el vaciamiento axilar ($p=0.004$). La tasa de mortalidad fue 1.2 muertes por 100 pacientes/año. Los márgenes positivos se relacionaron con estado clínico avanzado ($p=0.010$) y las pacientes con márgenes positivos que recibieron manejo no quirúrgico presentaron un porcentaje mayor de recaída, comparado con las llevadas a cirugía ($p=0.023$). Esta diferencia se conservó al comparar manejo quirúrgico con no quirúrgico en márgenes positivos invasivos ($p=0.037$). Por tanto, los autores concluyeron que el estado clínico avanzado, se relacionó con márgenes positivos y recaída tumoral. El compromiso ganglionar axilar y el manejo no quirúrgico de los márgenes positivos determinaron un mayor porcentaje de recaída (30).

Hernandez y cols. (2012) realizaron un análisis de largo plazo del comportamiento de la cirugía conservadora del cáncer de mama en un estudio retrospectivo longitudinal. Se incluyeron 77 pacientes, el grupo de edad 40 a 59 años fue el predominante para 67.6%. Solo el 10.4% de las pacientes tuvieron antecedentes de primera línea positivos de cáncer de mama. La etapa clínica predominante fue la etapa IIA con un 54.6%. No se tuvo ningún caso en etapa 0, IIIC, IV. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante para un 84.4%. En cuanto a la localización del tumor, la mama izquierda fue la más comprometida en el 57.1 %. Respecto a la localización por cuadrantes, encontramos que el tumor se localizó con mayor frecuencia en el cuadrante supero-externo (67.5%). Estas localizaciones están más relacionadas con la presencia de ganglios para un 44.2 % y 48 % respectivamente. Solo el 6.4 % de las pacientes usaron quimioterapia neoadyuvante y el 85.7% la usaron como tratamiento adyuvante. Se encontró que el sitio de localización más frecuente de recaídas fue el ganglionar para un 14.3%, seguido por la mama contralateral, pulmón y ósea para un 3.9% respectivamente. En cuanto a la relación de las recaídas con el tamaño del tumor, se observó que las metástasis eran más frecuentes cuando el tumor era mayor de 2.1 cm. La supervivencia global para nuestras pacientes fue de un 95 % a los 5 años, el intervalo libre de recidiva fue de un 87.5%. Se concluyó que los resultados difieren de los encontrados en los estudios a nivel mundial(31).

Martínez-Ramos y cols. (2012) evaluaron la relación del tamaño tumoral con la recidiva tras cirugía conservadora en el cáncer de mama en estadio tumoral T1-T2 en un estudio retrospectivo, con base poblacional. Se evaluaron 410 pacientes con promedio de 6.8% de recurrencias locales. En el análisis univariado sólo el tamaño tumoral y la afectación ganglionar demostraron diferencias significativas. En el análisis multivariado los factores pronóstico independientes fueron: la cirugía conservadora (HR 4.62; IC95% 1.12-16.82), el número de ganglios linfáticos positivos (HR 1.07; IC 95% 1.01-1.17) y el tamaño del tumor en milímetros (HR 1.02; IC 95% 1.01-1.06). Se concluyó que la recurrencia local postcirugía conservadora de mama es mayor en tumores de más de 2 cm. Aunque el tamaño del tumor no debería ser una contraindicación para esta cirugía sí deben tomarse en cuenta como un factor de riesgo(32).

Randy y cols. (2011) evaluaron la recurrencia local después de la cirugía conservadora de mama en análisis multivariable de los factores de riesgo y el impacto de la juventud. Se estudiaron 3,064 pacientes, la edad media en el momento de la cirugía fue de 61 años (rango, 21-98); 175 (5.6%) pacientes tenían menos de 40 años; 492 (15,7%) tenían entre 40 y 49 años; 761 (24,3%) tenían entre

50 y 59 años; 801 (25,6%) tenían entre 60 y 69 años; y 902 (28,8%) tenían más de 70 años. Un total de 212 pacientes (6,8%) desarrollaron recurrencia local (RL) a una media de 4.5 (rango, 0,1-14,4) años después de la BCS. El seguimiento medio fue de 8.9 (rango, 0-20,2) años. La tasa de supervivencia libre de LR a 5 años fue del 94.9%. Las frecuencias de LR por grupo de edad fueron: <40 años — 11.4%; 40 a 49 años: 5.7%; 50 a 59 años: 6.2%; 60 a 69 años: 7.6%; 70 años o más: 6.2%. Las tasas de supervivencia sin LR a 5 años para estos grupos de edad fueron del 90.5%, 95.4%, 95.5%, 95.4% y 94.7%, respectivamente (P=0.09, prueba de rango logarítmico). En el análisis univariable, los pacientes <40 años tenían casi el doble de probabilidades de experimentar LR (índice de riesgo (HR), 1.81; P = 0.012). El análisis multivariable de pacientes con datos completos (n = 2,122) demostró que la edad <40 años y la positividad de los ganglios se asociaron con un mayor riesgo de RL, mientras que la positividad de RE y la radioterapia se asociaron con un riesgo menor. Se concluyó que los factores de riesgo de recidiva después de BCS incluyen edad <40 años, positividad de ganglios, negatividad de ER y ausencia de radioterapia adyuvante (33).

Con la información mencionada de las diferentes publicaciones, la cirugía conservadora de mama se acepta como una buena opción de tratamiento para el cáncer en estadios iniciales y puede considerarse, hoy en día, el patrón de referencia del tratamiento de este tipo de tumores. sin embargo, existe una serie de factores asociados que podrían estar relacionados con la mayor tasa de recurrencia tras este tipo de cirugía y que es necesario considerar en el momento de plantear uno u otro tipo de abordaje quirúrgico.

Por esta razón es de suma importancia tener estadísticas oficiales e identificar factores significativamente asociados a recidiva.

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e Impacto: Se estima que anualmente se diagnostican alrededor de 2 millones de casos nuevos en el mundo. En nuestro país tan solo en el 2020 se registraron 29 mil casos aproximados que representan el 15.3% en población mayor a los 20 años, con una prevalencia 37 de cada 100 personas.

Trascendencia: Realizar este estudio ayudará a saber qué tan efectiva y útil es la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama que son sometidas a este procedimiento en el Hospital General Juan María de Salvatierra de la Paz, Baja California Sur. Los resultados ayudarán a saber si los resultados logrados en nuestro hospital son los esperados en términos de tasa de recidiva y que han sido reportados en otros hospitales nacionales o internacionales. De esta manera se podrá saber si se requieren implementar nuevas medidas terapéuticas para mejorar el pronóstico de los pacientes. Además, dado que se pretende identificar qué factores se asocian a recidiva, en la atención de futuras pacientes se podrían identificar a aquellas con alto riesgo de recidiva que pudiesen beneficiarse de alguna terapia complementaria a la cirugía.

Factibilidad: Fue factible llevar a cabo el presente proyecto porque, no se requirieron de recursos adicionales a los ya destinados a la atención de los pacientes, sólo se requerirá material e información general. Además, se tenía la capacidad técnica para realizarlo y volumen suficiente de pacientes por ser el Benemérito Hospital General Juan María de Salvatierra de la Paz, Baja California Sur.

Vulnerabilidad: El presente estudio fue fácil de realizar porque basta con revisar la información de las pacientes, positividad para receptores de estrógenos, positividad para receptores de progesterona, positividad para Her2, márgenes libres de enfermedad, tiempo de seguimiento, recidiva, periodo libre de enfermedad, tiempo de seguimiento, estatus vital y las demás variables para responder a la pregunta de investigación y los objetivos del proyecto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una de las neoplasias mas frecuentes en México y el mundo, se asocia con una elevada mortalidad y deteriora importantemente la calidad de vida de quienes sobreviven(34).

Aunque la detección del cáncer de mama en etapas tempranas es lo mas deseable e ideal porque mejora el pronóstico(20), no todas las pacientes sometidas a cirugía conservadora quedan curadas, sino que una proporción no despreciable (alrededor del 5% según reportes previos) tienen recidiva de la enfermedad(33).

Sin embargo, en algunos estudios la tasa de recidiva es tan baja como 0.5 – 1.5%; no obstante, tal tasa es variable entre estudios(35). Por lo que, es de interés de este estudio estimar la tasa de recidiva de cáncer de mama en pacientes sometidas a cirugía conservadora en el Benemérito Hospital General Juan María de Salvatierra de la Paz, Baja California Sur.

Pero además, dado que conocer los factores que predicen recurrencia podría ayudar saber qué pacientes tienen alta probabilidad de recurrencia de enfermedad, es de interés de este estudio identificar factores pronósticos de recurrencia en pacientes sometidas a cirugía conservadora. Por tanto, en el presente proyecto se plantea la siguiente:

Pregunta de investigación

¿Cuál es la tasa de recidiva de cáncer de mama y sus factores asociados en pacientes sometidas a cirugía conservadora?

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

La tasa de recidiva de cáncer de mama a 3 y 5 años en pacientes sometidas a cirugía conservadora es inferior a 5.1%.

Hipótesis nula

La tasa de recidiva de cáncer de mama a 3 y 5 años en pacientes sometidas a cirugía conservadora es superior a 5.1%.

OBJETIVOS

General:

Estimar la tasa de recidiva de cáncer de mama y determinar factores asociados en pacientes sometidas a cirugía conservadora en el Hospital....

Específicos:

1. Describir las características demográficas y antecedentes obstétricos de importancia.
2. Conocer el estadio del tumor y sus características histológicas e inmunohistoquímicas (subtipo histológico, positividad para receptores de estrógenos, progesterona y Her2).
3. Determinar si se encontraron márgenes libres de enfermedad y el tiempo de seguimiento.
4. Estimar la tasa de recidiva y el periodo libre de enfermedad.
5. Determinar los factores significativamente asociados a recidiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio observacional, de cohorte, retrospectivo.

Universo de estudio

Pacientes con cáncer de mama estadios T1 – T2N1M0 sometidas a cirugía conservadora en el Benemérito Hospital General Juan María de Salvatierra de La Paz, Baja California Sur.

Periodo del estudio

Enero de 2014- Enero de 2020.

Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula de estudios de prevalencia para poblaciones infinitas, considerando un intervalo de confianza de 95%, con una tasa de recidiva esperada a 5 años de 5.1% de acuerdo con un estudio previo de Randy y cols. (33) con un margen de error de 5%. La fórmula se presenta a continuación:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (p \cdot q)}{d^2}$$

donde,

$Z_{\alpha/2}$ = Puntuación Z de una distribución normal a $\alpha/2 = 1.96$

$p = 1.5\%$

$q = 100 - p = 98.5\%$

$d = \text{margen de error} = 5\%$

n=55 participantes

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes femeninos mayores de 18 años
- Con diagnóstico de cáncer de mama estadios T1N0M0, T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0
- Sometidas a cirugía conservadora en el Benemérito Hospital General Juan María de Salvatierra de La Paz, Baja California Sur.

Criterios de exclusión

- Pacientes que fueron operadas en otro hospital
- Pacientes que tengan mas de 1 año sin acudir a consulta

Criterios de eliminación

- Pacientes con información incompleta.
- Pacientes no localizables para actualizar su estatus vital

Descripción del estudio

1. Este protocolo fue sometido a aprobación por los Comités de Bioética e Investigación en Salud.
2. Tras la autorización, se revisarán los expedientes de las paciente que cumplieron criterios de selección para obtener la siguiente información de interés: Edad, gestas, edad de la menarca, antecedente familiar de cáncer de mama, estadio, subtipo histológico, positividad para receptores de estrógenos, positividad para receptores de progesterona, positividad para Her2, márgenes libres de enfermedad, tiempo de seguimiento, recidiva, periodo libre de enfermedad, tiempo de seguimiento, estatus vital.
3. También, se hizo una llamada a todas las pacientes que tengan mas de 6 meses de su última cita para actualizar su información, verificar si han tenido recaída o se encuentran vivas.

4. Finalmente, los datos fueron capturados en SPSS y se realizó el análisis estadístico para obtener resultados del proyecto de investigación.

Definición y operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

Variable	Definición	Categoría	Tipo de Variable	A. Estadístico
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento.	Años	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Gestas	Número de embarazos que ha tenido la paciente	Eventos	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Menarca	Edad a la que paciente tuvo su primera menstruación	Años	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Estadio	Clasificación de la neoplasia de acuerdo al tamaño y extensión del cáncer	T1N0M0 T1N1M0 T2N0M0 T2N1M0	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Subtipo histológico	Clase histopatológica de cáncer de mama, de acuerdo al análisis microscópico histológico.	Carcinoma ductal infiltrante Lobulillar Otro	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Positividad para receptores de estrógenos	Presencia de expresión de receptores de estrógenos (ER) en las pacientes con cáncer de mama identificada por inmunohistoquímica	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Positividad para receptores de progesterona	Presencia de expresión de receptores de progesterona (PR) en las pacientes con cáncer de mama identificada por inmunohistoquímica	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes

Postividad para Her2	Presencia de expresión de Her2 en las pacientes con cáncer de mama identificada por inmunohistoquímica	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Márgenes libres	Reporte histopatológico de que los márgenes quirúrgicos fueron libres de enfermedad	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Tiempo de seguimiento	Tiempo que se ha dado seguimiento a una paciente desde el diagnóstico hasta la última consulta o momento de la llamada telefónica.	Meses	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Recidiva	Recaída o recurrencia del tumor mamario posterior a la extirpación del tumor primario.	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Periodo libre de enfermedad	Tiempo que una paciente sobrevive sin signos de la enfermedad después del tratamiento.	Meses	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Estatus vital	Situación vital o fallecimiento de la paciente a consecuencia del cáncer de mama.	Vivo Muerto	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se sometió a evaluación por el Comité Local de ética en Investigación en salud para su valoración y aceptación.

Obtuvo el número de registro: 066-066-2021.

Se tomó en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **con riesgo mínimo** puesto que se obtuvo información de registros electrónicos y se hizo una llamada a las pacientes.

Este proyecto también se apegó a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964.). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicitó dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos, en el cual se realizó el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar.

Se estimó la tasa de recidiva por 100 casos; y se comparó las características de las pacientes con y sin recidiva tumoral. El análisis inferencial se realizó con la prueba t de Student para comparar características cuantitativas entre pacientes con y sin recidiva y con la prueba Chi-cuadrada para determinar si existieron diferencias significativas en variables cualitativas entre pacientes con y sin recidiva.

Se realizó un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y la prueba de Log-Rank (análisis bivariado). El análisis multivariado se realizó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox (Método hacia atrás: de Wald). Las variables con valor de $p < 0.2$ en el análisis bivariado se introdujeron en el modelo multivariado.

Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos materiales:

- Se requiere de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.
- Se necesita acceso a expedientes de las pacientes.

Recursos humanos:

- Tesista: Ivonne Anahí Gerardo Toledo. Residente de Ginecología y Obstetricia.
- Directores de Tesis: Dr. José Adán Rivera Rojas y Dr. Jorge Enrique Barrón Reyes.
- Asesor Metodológico: Dra. Andrea Socorro Álvarez Villaseñor.

Recursos financieros:

La papelería fue proporcionada por los investigadores y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente.

Factibilidad:

Este estudio se pudo llevar a cabo porque se tuvo el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requirió de inversión mínima, y se tenía la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

RESULTADOS

Características demográficas y antecedentes obstétricos de las pacientes

En el presente estudio se incluyeron un total de 53 pacientes femeninas de edad media 51.0 ± 9.4 años; la edad mínima de las pacientes fue 34 años y la máxima 77 años. La edad media de la menarca fue 12.7 ± 1.5 años (rango 8-16 años). Tuvieron menarca temprana el 44.1% de las pacientes. La media de gestas fue 2.9 ± 1.8 eventos; el 5.3% eran nulíparas, el 15.8% eran primíparas, el 23.7% secundíparas y el restante 55.2% eran multíparas [Tabla 1].

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes obstétricos de las pacientes

Característica	Valores*
Edad (años)	51.0 ± 9.4
≥ 50 años	50.9(27)
< 50 años	49.1(26)
Edad de la menarca (años)	12.7 ± 1.5
< 13 años (temprana)	45.3(24)
≥ 13 años	54.7(29)
Gestas (eventos)	2.9 ± 1.8
Nulíparas	5.3(2)
Primíparas	15.8(6)
Secundíparas	23.7(9)
Multíparas	55.2(21)

*Variables cuantitativas expresadas como media \pm SD; variables cualitativas expresadas como %(n).

Antecedentes patológicos de importancia de las pacientes

Se identificó la frecuencia de antecedentes patológicos de importancia de las pacientes encontrando que, el 27.5% tenía antecedentes de cáncer en la familia, el 3.8% de las pacientes fumaba, el 7.5% ingerían alcohol [Figura 6].

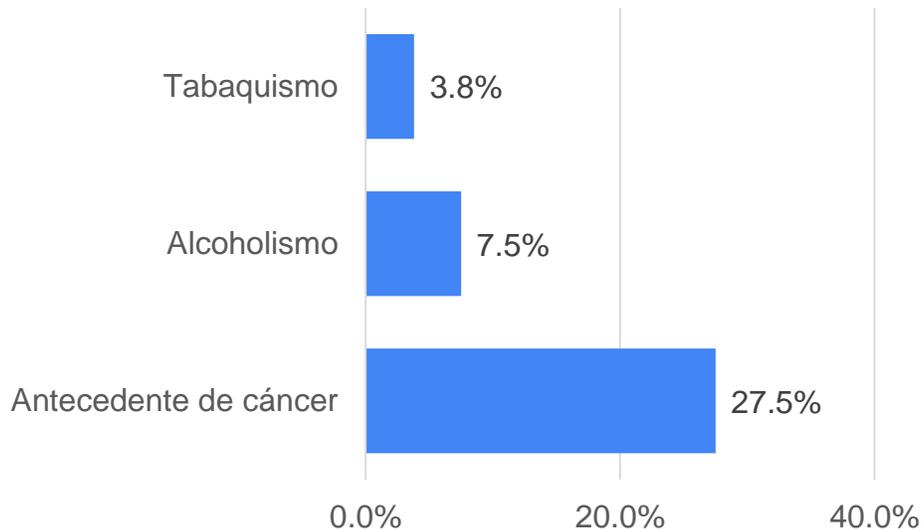


Figura 6. Antecedentes patológicos de importancia entre las pacientes.

Estadio del tumor y sus características histológicas e inmunohistoquímicas

También, se identificaron el estadio del tumor y sus características histológicas e inmunohistoquímicas.

El subtipo histopatológico fue ductal en 92.5% de los casos, lobulillar en 3.8% o de otro subtipo en 3.8% de los casos. El estadio del tumor era T1N0M0 en 58.5% de las pacientes, T1N1M0 en 9.4%, T2N0M0 en 30.2% de los pacientes y en T2N1M0 en 1.9% de los pacientes [Tabla 2]. Al evaluar por inmunohistoquímica las características del tumor se encontró que el 90.6% eran positivos para receptores de estrógenos, el 90.6% eran positivos para receptores de progesterona; el 13.2% eran positivos para Her-2 y el 5.7% triple negativos [Tabla 2].

El 81.1% eran de subtipo luminal A y el 11.3% luminal B. Tuvieron márgenes libres de enfermedad el 84.3% al momento de la cirugía [Tabla 2].

Tabla 2. Estadio del tumor y sus características histológicas e inmunohistoquímicas

Característica	Valores*
Subtipo histológico	
Ductal	50.9(27)
Lobulillar	49.1(26)
Otro	49.1(26)
Estadio del tumor	
T1N0M0	45.3(24)
T1N1M0	54.7(29)
T2N0M0	49.1(26)
T2N1M0	5.3(2)
Resultado inmunohistoquímico	
Positividad a receptores de progesterona	90.6(48)
Positividad a receptores de estrógenos	90.6(48)
Positividad a Her-2	13.2(7)
Triple negativo	5.7(3)
Subtipo luminal	
A	81.1(43)
B	11.3(6)
Márgenes libres	84.3(43)

*Variables cualitativas expresadas como %(n).

Tratamiento adicional a cirugía, tasa de recidiva y tiempo libre de enfermedad

Además de la cirugía, el 32.1% de las pacientes recibieron quimioterapia(n=17), el 83% radioterapia (n=44) y el 62.3% hormonoterapia(n=33)[Figura 7]. La tasa de recidiva de cáncer de mama fue de 13.2%(n=7) [Figura 8].

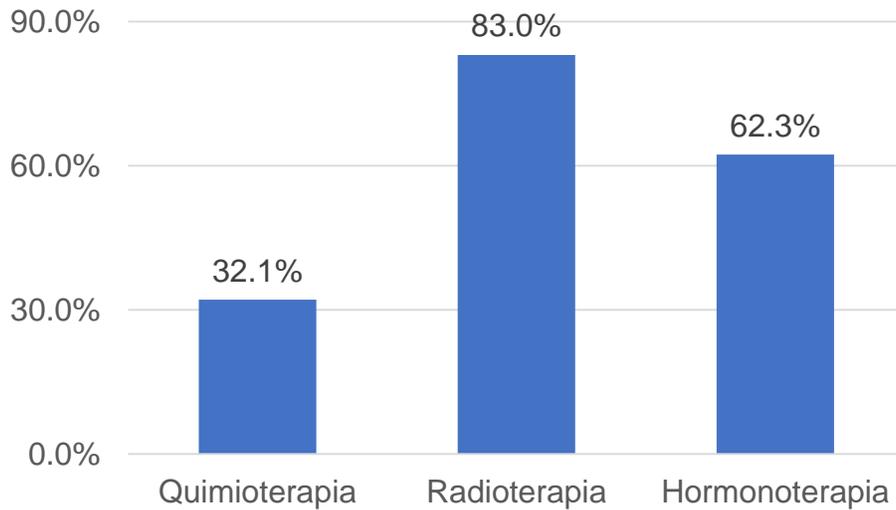


Figura 7. Tratamiento complementario ofrecido a las pacientes.

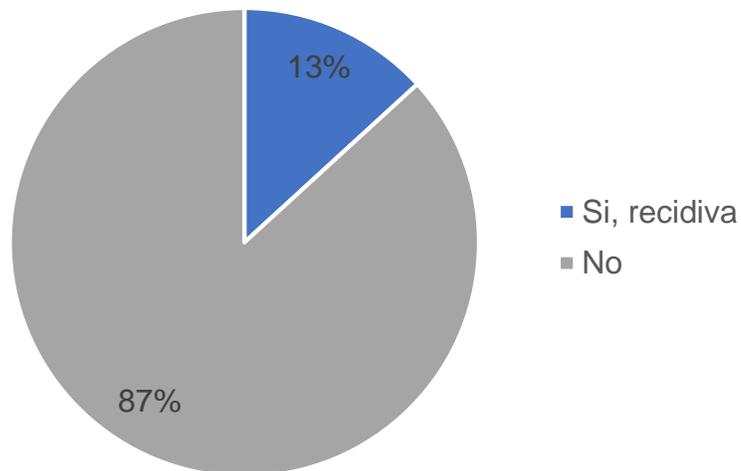


Figura 8. Tasa de recidiva de las pacientes con cáncer de mama.

El tiempo medio libre de enfermedad (desde la cirugía hasta la recaída) fue de 30.6 ± 24.8 meses y el tiempo medio de seguimiento en las que recayeron fue de 45.6 ± 36.9 meses. Una paciente recayó a los 7 meses, otra a los 13 meses, otra a los 15 meses, otra a los 16 meses, otra a los 35 meses, otra a los 56 meses y una a los 72 meses [Figura 9]. Mientras que en los que no recayeron el tiempo medio de seguimiento fue de 41.8 ± 20.0 meses [Tabla 3].

Tabla 3. Tiempo libre de enfermedad y de seguimiento de las pacientes	
Característica	Valores
Tiempo libre de enfermedad (meses)	30.6 ± 24.8
Tiempo de seguimiento global de quienes recayeron (meses)	45.6 ± 36.9
Tiempo de seguimiento global de quienes no recayeron (meses)	41.8 ± 20.0

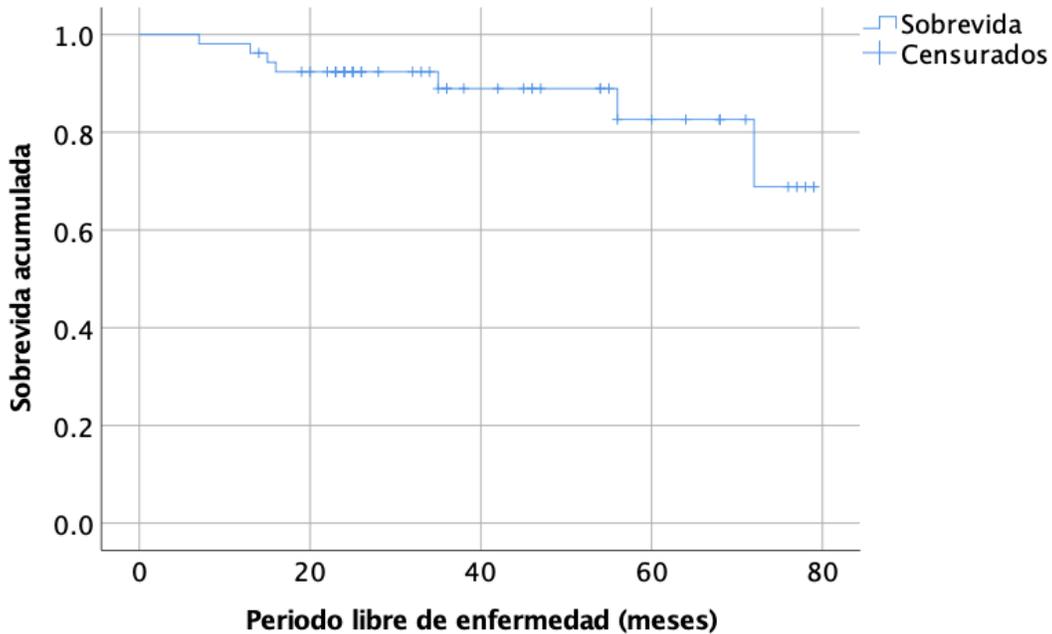


Figura 9. Curva Kaplan-Meier de recurrencia del tumor.

La recurrencia del cáncer de mama fue local en el 28.6% de las mujeres que recayeron (n=2) y regional en 71.4% (n=5)[Figura 10].

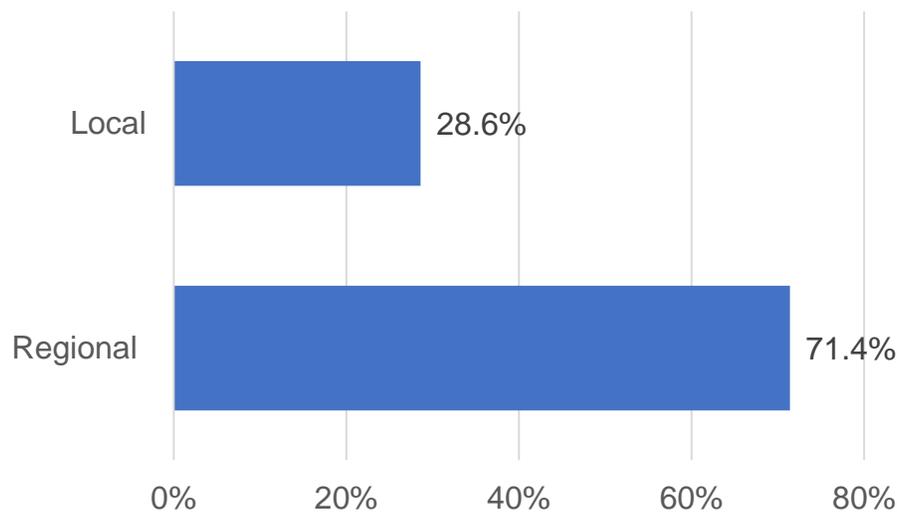


Figura 10. Sitios de recurrencia del cáncer de mama.

Factores asociados a recidiva de cáncer de mama en análisis bivariado

También, tratamos de identificar los factores asociados a recidiva de cáncer de mama mediante la prueba de log-rank (análisis bivariado).

Primero, se evaluó la influencia del estadio sobre las recaídas introduciendo todos los estadios por separado, encontrando que el tiempo medio hasta la recurrencia (o último seguimiento sin recurrencia) fue de 72.8 meses (IC95% 66.3- 79.3) en las pacientes con estadio T1N0M0, fue 22.2 meses (IC95% 15.5- 28.9) en las pacientes con estadio T1N1M0, fue 70.7 meses (IC95% 60.4-81.0) en las pacientes T2N0M0 y de 13.0 meses (IC95% 13-13.0) [p<0.001; [Tabla 4].

Dado que, fueron las pacientes con N1 las que tuvieron menor tiempo hasta la recurrencia realizamos el análisis comparando los pacientes N1 versus N0 independientemente del tamaño del tumor encontrando que en los pacientes N1 el tiempo medio hasta la recaída fue 20.7 meses (IC95% 14.5-

26.8) y en los pacientes con N0 fue de 72.2 (IC95% 66.6- 77.7) meses (p=0.005, prueba de log Rak) [Figura 11].

Tabla 4. Análisis de recaídas con método de Kaplan Meier por estadio				
Estadio	Media	IC95%		Valor de p*
		Inferior	Superior	
T1N0M0	72.8	66.3	79.3	<0.001
T1N1M0	22.2	15.5	28.9	
T2N0M0	70.7	60.4	81.0	
T2N1M0	13.0	13.0	13.0	

*Prueba de log-rank

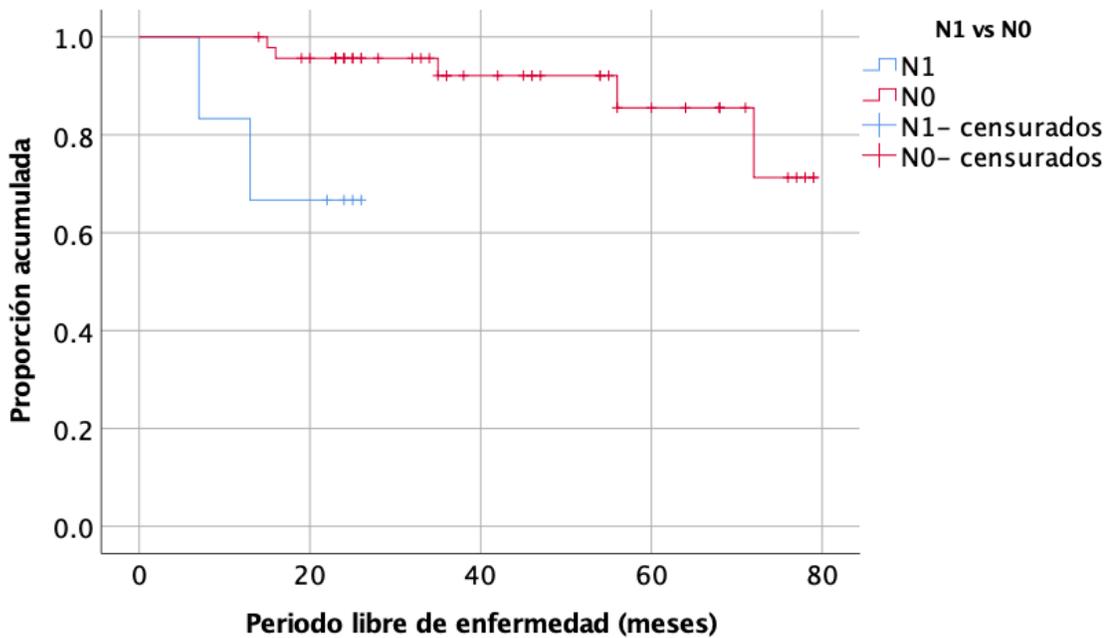


Figura 11. Curva Kaplan – Meier para recaídas y periodo libre de enfermedad en pacientes N1 versus N0.

Segundo, se comparó la tasa de recidiva por subtipo histológico, encontrando una tasa de recidiva en las pacientes con carcinoma ductal de 14.3%, y de 0% para otros subtipos histológicos ($p=1.000$, exacta de Fisher). El tiempo libre de enfermedad en las pacientes con carcinoma ductal fue 39.2 ± 20.5 meses y en las patients con otro subtipo fue 54.0 ± 21.8 meses ($p=0.172$) [Figura 12].

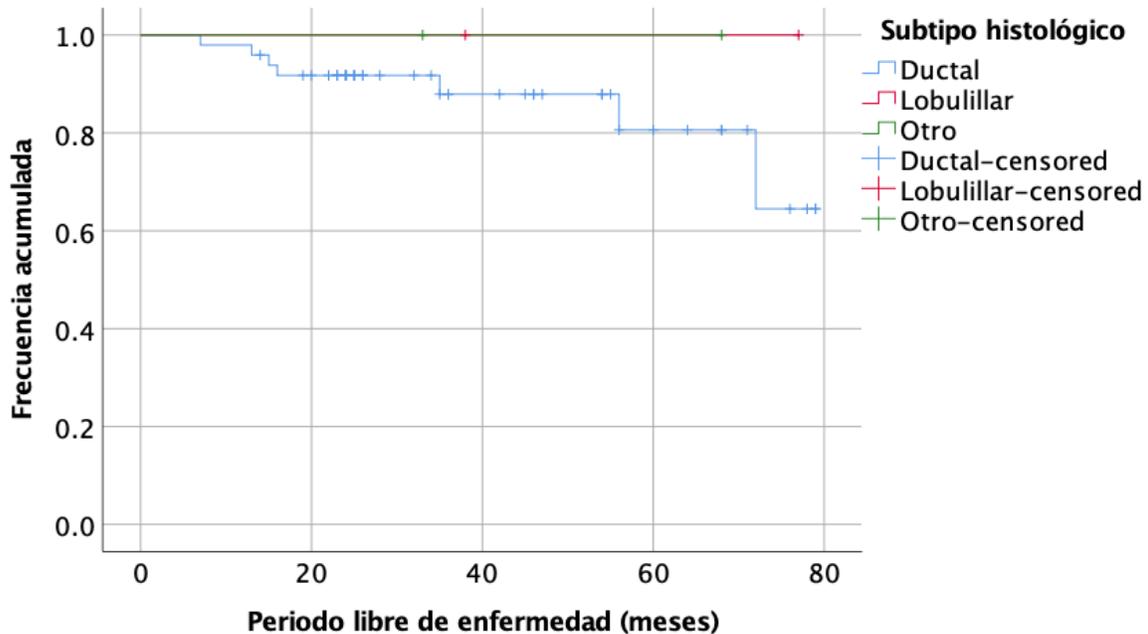


Figura 12. Curva Kaplan – Meier para recaídas y periodo libre de enfermedad por subtipo histológico de los pacientes.

También, se comparó el periodo libre de enfermedad por perfil inmunohistoquímico, encontrando que las pacientes negativas para receptores de progesterona y estrógenos tuvieron significativamente menor tiempo libre de enfermedad que los positivos para estos receptores hormonales ($p<0.001$ y 0.045 , respectivamente) [Tabla 5; Figuras 13 y 14]. También, las pacientes con tumores triple negativos tuvieron menor tiempo libre de enfermedad que los positivos para alguno de los otros marcadores [$p<0.001$; Figura 15]. La quimioterapia se asoció con menor tiempo libre de enfermedad ($p=0.012$). Pero otros factores no se asociaron con las recaídas [Tabla 6].

Tabla 5. Análisis de recaídas con método de Kaplan-Meier por perfil inmunohistoquímico, márgenes libres y tratamiento complementario

Tiempo libre de enfermedad				
Estadio	Media	IC95%		Valor de p*
		<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>	
Perfil inmunohistoquímico				
RP+				
RP-	73.7	68.8	78.6	<0.001
RE+	25.0	11.6	38.3	
RE-	71.8	66.1	77.6	0.045
Her2+	51.4	21.7	81.1	
Triple negativo	62.0	53.7	70.3	0.814
No Triple negativo	17.3	5.3	29.4	<0.001
Luminal B (vs A)	72.3	66.9	77.7	
	72.0	66.8	70.3	0.458
Márgenes libres				
Si	69.1	62.1	76.1	0.684
No	68.2	52.2	84.3	
Tratamiento complementario				
Quimioterapia	58.4	44.7	72.1	0.012
No Quimioterapia	75.6	71.2	80.1	
Radioterapia	-	-	-	
Hormonoterapia	69.9	63.0	77.1	0.904
Otras				
Tabaquismo	72.0	72.0	72.0	0.364
Alcoholismo	36.3	19.3	19.3	0.223
Menarca temprana	72.9	65.2	80.6	0.292
≥ 50 años	71.5	63.8	79.1	0.690

*Prueba de log-rank

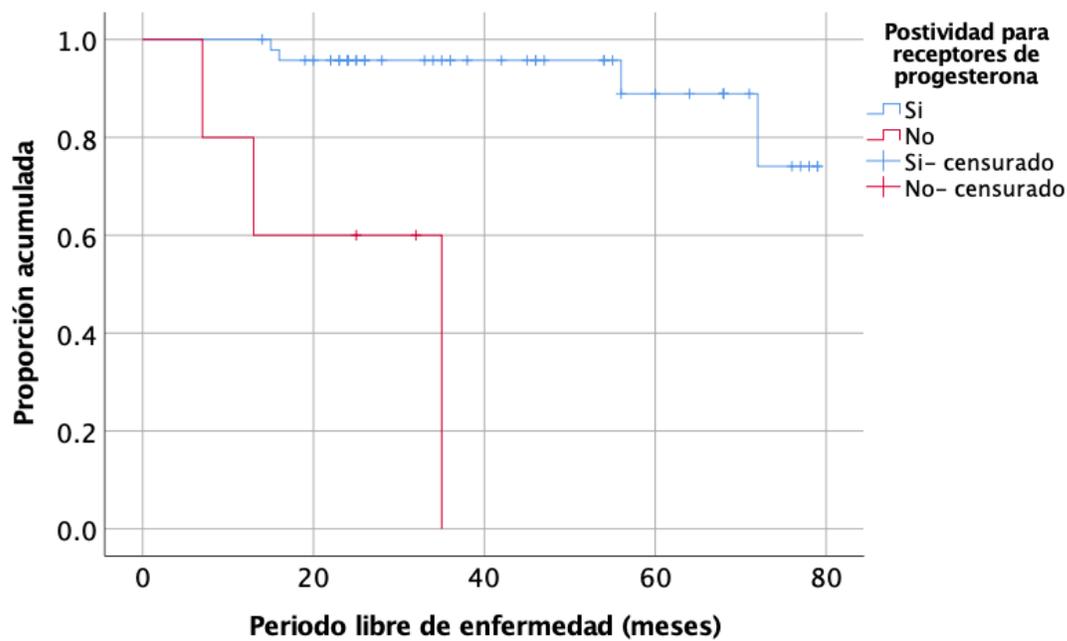


Figura 13. Curva Kaplan – Meier para recaídas y periodo libre de enfermedad por por positividad de receptores de progesterona ($p < 0.001$, prueba de log-rank).

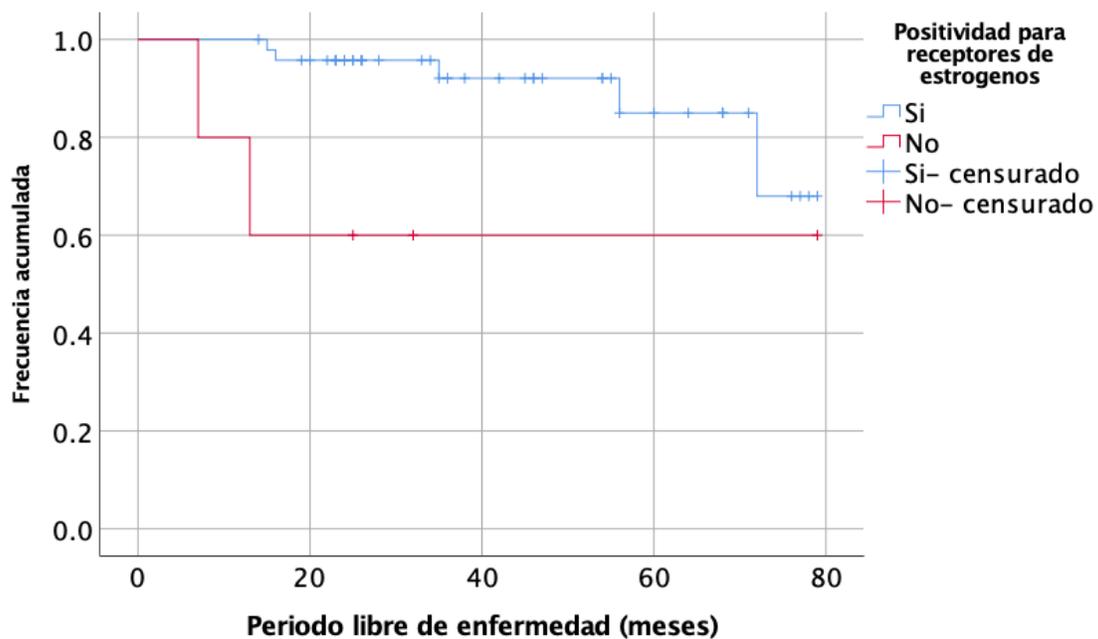


Figura 14. Curva Kaplan – Meier para recaídas y periodo libre de enfermedad por por positividad de receptores de estrógenos ($p = 0.045$, prueba de log-rank).

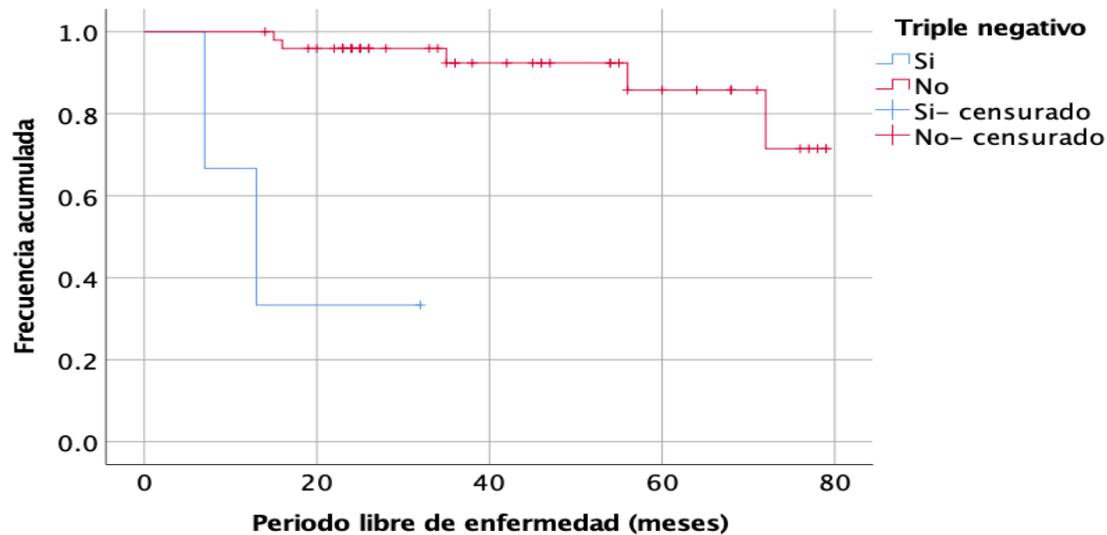


Figura 15. Curva Kaplan – Meier para recaídas y periodo libre de enfermedad en tumores triple negativos y no ($p < 0.001$, prueba de log-rank).

Factores independientemente asociados a recidiva de cáncer de mama

Para identificar los factores independientemente asociados a recidiva de cáncer de mama se realizó un análisis multivariado mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, introduciendo aquellos factores con un valor de $p < 0.2$ en el análisis bivariado.

Encontramos que, los factores independientemente asociados con recaída o recurrencia fueron tener un tumor triple negativo $ORa = 51.8$ ($IC95\% 4.9 - 548.4$, $p = 0.001$) y recibir quimioterapia $ORa = 8.0$ ($IC95\% 1.4 - 46.1$, $p = 0.020$) [Tabla 6].

Tabla 6. Resultados del modelo de riesgos proporcionales de Cox (análisis multivariado) para la identificación de factores independientemente asociados a recaída

Variable	B	ORa	IC95%		Valor de p^*
			Límite inferior	Límite superior	
Triple negativo	3.948	51.8	4.9	548.4	0.001
Quimioterapia	2.082	8.0	1.4	46.1	0.020

*Modelo -2LL, con tasa de probabilidad y Chi-cuadrada total

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el tumor ginecológico más frecuente en México y uno de los más frecuentes alrededor del mundo; por lo que es fundamental ofrecer un tratamiento adecuado e identificar los factores asociados con recurrencia para ofrecer a las pacientes el mejor tratamiento y cuidados disponibles para mejorar su pronóstico(36). En el presente estudio, estimamos la tasa de recidiva de cáncer de mama y buscamos sus factores asociados en pacientes sometidas a cirugía conservadora en el Benemérito Hospital General Juan María de Salvatierra de La Paz, Baja California Sur. Encontramos algunos hallazgos que a continuación se analizan.

Primero, las pacientes incluidas presentaban algunas características de riesgo para cáncer de mama como menarca temprana en casi la mitad de las pacientes, nuliparidad solo el 5.3%, tabaquismo el 3.8% y antecedente familiar de cáncer una cuarta parte de ellas. Estos hallazgos son concordantes con lo reportado en la literatura, ya que se ha reportado consistentemente que una edad temprana de la menarca se asocia con mayor riesgo de cáncer de mama, de manera similar la nuliparidad, el tabaquismo y los antecedentes familiares de algunos tipos de cáncer como el de mama, ovario y próstata(37–39).

Segundo, el subtipo histopatológico ductal fue el más frecuente y se encontró en poco más de 9 de cada 10 casos, el lobulillar fue poco frecuente y otros también. Ello concuerda con lo reportado en la literatura, en donde se ha reportado que el subtipo más común es el ductal que se encuentra presente en 50-80% de las pacientes y el resto son lobulillares o de tipos más raros(40). De manera similar a nuestro estudio el 84.4% de los casos de tumores mamarios fueron ductales en el estudio de Hernandez y cols. y el restante de otros subtipos(31).

Tercero, en relación con la tasa de recidiva, encontramos que durante el seguimiento el 13.4% de las pacientes tuvieron recurrencia; esta cifra es similar a la reportada en la literatura. Por ejemplo, Montagna y cols. reportaron una sobrevida de 4-22% en pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía

conservadora, siendo de 4% en las positivas a Her2, de 9% en las positivas a receptores de estrógenos y de 22% en las positivas a receptores de progesterona(28). De manera similar, Hernández y cols. reportaron a 5 años una tasa de recaída en sus pacientes de 12.5% y de 20% a 10 años(31). Por su parte, Ángel y cols. reportaron una tasa de recaída de 9.3% (siendo local el 4.2% y locorregional el 5.1%)(30) y Randy y cols. reportaron una tasa de recaída local de 6.8% (33); mientras que en nuestro estudio el 3.8% tuvieron caída local y el 9.4% locorregional. Ahora bien, al identificar el momento de la recaída, la mayoría se presentaron en los primeros 24 meses (4 de 7 recaídas; 57.1%), lo cual coincide con lo reportado por Ángel y cols. quienes reportaron que el 68.2% de las pacientes recayeron en los 24 meses posteriores a la cirugía(30). Por tanto, la tasa de recidiva encontrada en nuestro estudio y el sitio de recurrencia es similar a la reportada en la literatura.

Cuarto, al identificar los factores asociados a recaída encontramos por análisis bivariado que la presencia de ganglios linfáticos positivos (N1), la negatividad para receptores de estrógenos, para receptores de progesterona, los tumores triple negativos y recibir quimioterapia adyuvante se asociaron significativamente con recaída, y de estos solo los tumores triple negativos y recibir quimioterapia adyuvante se asociaron de forma independiente con recurrencia; aunque factores como el subtipo luminal B, los márgenes libres y la edad no se asociaron. En la literatura se ha reportado que estas características se asocian con peor pronóstico en pacientes con cáncer de mama. Cavaliere y Orecchia reportaron que los factores independientemente asociados con recurrencia local fueron la afectación linfática basal, los márgenes, el estadio tumoral y el perfil de receptores hormonales, hallazgos similares en parte a los nuestros(26). De manera similar a nuestro estudio, Montagna y cols. encontraron que las pacientes con cáncer de mama triple negativo experimentaron un mayor riesgo de recaída posterior (HR 2.87 [1.67–4.91])(28). Por su parte Martínez-Ramos y cols. (2012) encontraron que el número de ganglios linfáticos positivos y el tamaño del tumor fueron predictores de recaída(32). Randy y cols. por otro lado, encontraron que la edad menor a 40 años se asoció con mayor riesgo de recaída (pero no en nuestro estudio); aunque si encontraron que la positividad de ganglios, negatividad de receptores de estrógenos y la ausencia de radioterapia adyuvante se asociaron con recidiva (33).

Este estudio tiene como principales debilidades el ser un estudio unicéntrico, de un tamaño de muestra modesto, y que es un estudio retrospectivo cuya información se obtuvo a partir de registros de los expedientes.

Sin embargo, nuestro estudio provee evidencia de que son buenos los resultados logrados en las pacientes con cáncer de mama del Benemérito Hospital General Juan María de Salvatierra de La Paz, Baja California Sur; y encontramos los factores significativamente asociados a recaída entre nuestras pacientes, que nos permitirán tomar decisiones adecuadas para el beneficio de nuestras pacientes.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que la cirugía conservadora realizada en el Benemérito Hospital General Juan María de Salvatierra de La Paz, Baja California Sur es un procedimiento seguro. Además, la tasa de recidiva entre las pacientes tratadas con cirugía conservadora y terapias complementarias es similar a la reportada en la literatura mundial.

Por análisis bivariado, los factores significativamente asociados a recidiva en pacientes con cáncer de mama fueron la presencia de ganglios linfáticos positivos (N1), la negatividad para receptores de estrógenos, para receptores de progesterona, los tumores triple negativos y recibir quimioterapia adyuvante.

Los factores independientemente asociados a recidiva en pacientes con cáncer de mama fueron los tumores triple negativos y recibir quimioterapia adyuvante.

Recomendamos reconsiderar el uso de quimioterapia adyuvante en los pacientes con cáncer locorregional tratados con manejo quirúrgico conservador, o realizar un estudio más preciso enfocado en comparar en prospectivo los resultados del manejo con y sin quimioterapia complementaria para explorar por qué, en este estudio se asoció con recidiva de cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Guía práctica clínica Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención. México; 2009. 102 p.
2. World Health Organization. World fact sheets cancers. Vol. 419, Globocan 2020. 2020.
3. World Health Organization. Mexico Globocan 2020. 2021.
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Comunicado de prensa. Estadísticas sobre el día mundial contra el cancer. México; 2021.
5. Organización Mundial de la Salud. OMS | Cáncer de mama: prevención y control.
6. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, Amadori D, Haidinger R, Hudis CA, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. Clin Breast Cancer. 2005;6(5):391–401.
7. World Health Organization (WHO). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. 2018.
8. GLOBOCAN. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. 2018.
9. American Cancer Society. About Breast Cancer. 2019.
10. Moreno J, Vergara R, Tapia H, Admadé Bleixen G, El Achar O, Crismatt A. Evaluación del Riesgo, Tamizaje, Diagnóstico Clínico – Patológico y Estadificación del Cáncer de Mama: 1er Consenso Nacional del Cáncer de Mama de la Sociedad Panameña de Oncología (SPO). RMP. 2019;39(2):40–5.
11. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. Cancer Epidemiol [Internet]. 2017/05/23. 2017 Jun;48:140–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549339>
12. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. OPS/OMS | Cáncer de mama: Hojas informativas para los profesionales de salud.

13. Matsumoto A, Jinno H, Ando T, Fujii T, Nakamura T, Saito J, et al. Biological markers of invasive breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(2):99–105.
14. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, LR. *Cancer Staging Manual*. Springer International Publishing; 2017. XVII, 1032.
15. Koh J, Kim MJ. Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. *Korean J Radiol* [Internet]. 2018/12/27. 2019 Jan;20(1):69–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627023>
16. van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, Najarian RM, Maggino L, de Pastena M, et al. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients With Resected Pancreatic Cancer. *JAMA Surg*. 2018;153(12):e183617.
17. Murawa P, Murawa D, Adamczyk B, Połom K. Breast cancer: Actual methods of treatment and future trends. *Reports Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Pozn Polish Soc Radiat Oncol*. 2014 May;19(3):165–72.
18. Xing L, He Q, Wang YY, Li HY, Ren GS. Advances in the surgical treatment of breast cancer. *Chinese Clin Oncol*. 2016;5(3).
19. Murawa P, Murawa D, Adamczyk B, Połom K. Breast cancer: Actual methods of treatment and future trends. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2014 May;19(3):165–72.
20. Apantaku LM. Breast-conserving surgery for breast cancer. *Am Fam Physician*. 2002 Dec;66(12):2271–8.
21. Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, Hrgovic Z. Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Inform Med* [Internet]. 2013 Mar;21(1):16–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572855>
22. Rezai M, Kraemer S, Kimmig R, Kern P. Breast conservative surgery and local recurrence. *Breast*. 2015;24:S100–7.

23. Sosa GB, Braojos IMP. Cirugía conservadora en el cáncer de mama. *Rev Cuba Cirugía*. 2014;53(2):201–12.
24. Madrona AP, Moreno JI, Fernández PG, Escrig GC, Campos RR, Paricio PP, et al. El desarrollo de seroma poslinfadenectomía axilar por cáncer de mama y su relación con determinados parámetros del drenaje aspirativo. *Cirugía Española*. 2001;70(3):147–51.
25. Lafourcade A, His M, Baglietto L, Boutron-Ruault M-C, Dossus L, Rondeau V. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. *BMC Cancer*. 2018 Feb;18(1):171.
26. Aristei C, Leonardi C, Stracci F, Palumbo I, Luini A, Viale G, et al. Risk factors for relapse after conservative treatment in T1-T2 breast cancer with one to three positive axillary nodes: results of an observational study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Apr;22(4):842–7.
27. Liljegren G, Lindgren A, Bergh J, Nordgren H, Tabár L, Holmberg L. Risk factors for local recurrence after conservative treatment in stage I breast cancer. Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1997 Mar;8(3):235–41.
28. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Renne G, Canello G, et al. Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. *Ann Oncol [Internet]*. 2012;23(2):324–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419343911>
29. Manning AT, Sacchini VS. Conservative mastectomies for breast cancer and risk-reducing surgery: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. Vol. 5, *Gland Surgery*. 2016. p. 55–62.
30. Ángel J, Mejía A, Guzmán L, Quevedo J, Sánchez R, García O, et al. Mortalidad y recaída en pacientes con cáncer de mama infiltrante sometidas a cirugía conservadora. *Rev Colomb Cancerol*. 2015;19(1):18–28.
31. Hernández D, Díaz M, Abreu M. Un análisis de largo plazo del comportamiento de la cirugía conservadora del cáncer de mama. *Rev Cub Obs Ginecol*. 2012;38(1):117–33.
32. Martínez-Ramos D, Fortea-Sanchis C, Escrig-Sos J. Relación del tamaño tumoral con la recidiva tras cirugía conservadora en el cáncer de mama en estadio tumoral T1-T2. Estudio poblacional. *Cir Cir*. 2014;83(3):252–61.

33. Miles RC, Gullerud RE, Lohse CM, Jakub JW, Degnim AC, Boughey JC. Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1153–9.
34. Huang J, Chan PS, Lok V, Chen X, Ding H, Jin Y, et al. Global incidence and mortality of breast cancer: a trend analysis. *Aging (Albany NY)*. 2021 Feb;13(4):5748–803.
35. André C, Holsti C, Svenner A, Sackey H, Oikonomou I, Appelgren M, et al. Recurrence and survival after standard versus oncoplastic breast-conserving surgery for breast cancer. *BJS open*. 2021 Jan;5(1).

ANEXOS



1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

BENEMÉRITO HOSPITAL GENERAL JUAN MARÍA SALVATIERRA

"TASA DE RECIDIVA DE CÁNCER DE MAMA Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES SOMETIDAS A CIRUGÍA CONSERVADORA"

Iniciales: _____ **Edad:** _____ años **No. expediente:** _____

<p>Gestas _____ número</p> <p>Edad de menarca _____ años</p> <p>Estadio</p> <p>() T1N0M0 () T1N1M0 () T2N0M0 () T2N1M0</p> <p>Subtipo histopatológico</p> <p>() Ductal infiltrante () Lobulillar () Otro</p>	<p>Positividad para receptores de estrogénos</p> <p>() Si () No</p> <p>Positividad para receptores de progesteronas</p> <p>() Si () No</p> <p>Positividad para Her2</p> <p>() Si () No</p> <p>Márgenes libre de enfermedad</p> <p>() Si () No</p>	<p>Tiempo de seguimiento _____ meses</p> <p>Recidiva</p> <p>() Si () No</p> <p>Periodo libre de enfermedad _____ meses</p> <p>Tiempo de seguimiento _____ meses</p> <p>Estatus vital</p> <p>() Vivo () Muerto</p>
---	---	--



2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Registro de Protocolo: HGEJMS .

Título del Protocolo: **"TASA DE RECIDIVA DE CÁNCER DE MAMA Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES SOMETIDAS A CIRUGÍA CONSERVADORA"**

Investigador Principal: Ivonne Anahi Gerardo Toledo.

Fecha de sometimiento del proyecto: 17 de diciembre 2020

Fecha de aprobación por las comisiones: 13 de abril 2021

Fecha aproximada de término: 9 de julio de 2021

Instrucciones: Favor de anotar en los encabezados de las columnas los meses y año del bimestre a planificar. En el renglón que corresponda marcar con una X para la actividad correspondiente si aplica en el protocolo.

Fecha de inicio: (01/11/2020)	BIMESTRE											
	No	Dic	En	Fe	Ma	Ab	Ma	Ju	Ju	Ag	Se	Oc
ACTIVIDAD												
Elaboración de protocolo	X											
Recolección de datos		X	X	X								
Captura de datos					X	X	X					
Realización de estudios							X					
Análisis de los estudios								X				



Presentación de resultados								X				
Elaboración de manuscritos									P			
Publicación									P			

OTRAS ACTIVIDADES (ESPECIFICAR)

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

P= Pendiente

Nombre y firma del investigador principal

3 . GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LAS CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. El protocolo corresponde a:

a) Investigación sin riesgo ¹

SI NO

¹Técnicas y métodos de investigación documental, no se realiza intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales, es decir, sólo entrevistas, revisión de expedientes clínicos, cuestionarios en los que no se traten aspectos sensitivos de su conducta.

b) Investigación con riesgo mínimo ²

SI NO

2 Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos para diagnóstico o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: somatometría, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 40 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean medicamentos de investigación no registrados por la Secretaría de Salud (SS).

c) Investigación con riesgo mayor que el mínimo ³

SI NO

3. Aquel estudio en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas entre las que se consideran: estudios con exposición a radiaciones, ensayos clínicos para estudios farmacológicos en fases II a IV para medicamentos que no son considerados de uso común o con modalidades en sus indicaciones o vías de administración diferentes a los establecidos; ensayos clínicos con nuevos dispositivos o procedimientos quirúrgicos extracción de sangre mayor del 2 % de volumen circulantes en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen

métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

2. ¿Se incluye formato de consentimiento informado? ⁴

SI NO

4. Deberá incluirse en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo y con riesgo mínimo. Tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensarse al investigador la obtención del consentimiento informado por escrito.

3. En el caso de incluir el Formato de **Consentimiento Informado**, señalar si están integrados los siguientes aspectos: **NO PROCEDE**

a) Justificación y objetivos de la investigación SI NO

b) Descripción de procedimientos a realizar y su propósito SI NO

c) Molestias y riesgos esperados SI NO

d) Beneficios que pudieran obtenerse SI NO

e) Posibles contribuciones y beneficios para participantes y sociedad SI NO

f) Procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto SI NO

g) Garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto SI NO

h) Menciona la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento SI NO

- i) La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad SI NO
- j) El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando SI NO
- k) La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación y, que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación SI NO
- l) Indica los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación SI NO
- m) Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y en su nombre firmará otra persona que él designe SI NO
- n) El nombre y teléfono a la que el sujeto de investigación podrá dirigirse en caso de duda SI NO
- ñ) La seguridad de que el paciente se referiría para atención médica apropiada en caso necesario SI NO

4. Si el proyecto comprende investigación en menores de edad o incapaces

NO PROCEDE

- a) El investigador debe asegurarse previamente de que se han hecho estudios semejantes en personas de mayor edad y en animales inmaduros, excepto cuando se trate de estudiar condiciones que son propias de la etapa neonatal o padecimientos específicos de ciertas edades
SI NO

b) Se obtiene el escrito de consentimiento informado de quienes ejercen la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate.

SI NO

c) Cuando la incapacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, el investigador obtiene además la aceptación del sujeto de investigación, después de explicar lo que se pretende hacer.

SI NO

5. Si el proyecto comprende investigación en mujeres de edad fértil, embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia y en recién nacidos.

NO PROCEDE

a) ¿Se aseguró el investigador que existen investigaciones realizadas en mujeres no embarazadas que demuestren su seguridad, a excepción de estudios específicos que requieran de dicha condición?

SI NO

b) Si es investigación de riesgo mayor al mínimo, se asegura que existe beneficio terapéutico (las investigaciones sin beneficio terapéutico sobre el embarazo en mujeres embarazadas, no deberán representar un riesgo mayor al mínimo para la mujer, el embrión o el feto)

SI NO

c) Que las mujeres no están embarazadas, previamente a su aceptación como sujetos de investigación

SI NO

d) Que se procura disminuir las posibilidades de embarazo durante el desarrollo de la investigación

SI NO

e) Se planea obtener la carta de consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso (el consentimiento del cónyuge o concubinario sólo podrá dispensarse en caso de incapacidad o imposibilidad fehaciente o manifiesta para proporcionarlo, porque el concubinario no se haga cargo de la mujer, o bien cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido)

SI NO

- f) La descripción del Proceso para obtener el consentimiento de participación en el estudio
SI NO
- g) Se entrega de una copia del consentimiento a los responsables del cuidado del paciente
SI NO
- h) La descripción de las medidas que se piensan seguir para mantener la confidencialidad de la información
SI NO
- i) La experiencia del investigador principal y co-investigadores en este tipo de investigación
SI NO
- j) Las posibles contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes y para la sociedad
SI NO



4. FORMATO COMITÉ DE BIOSEGURIDAD

FECHA	DIA	MES	AÑO
	01	07	2021

NÚMERO ASIGNADO POR LA DIRECCION DE INVESTIGACIÓN A SU PROYECTO:

066-066-2021

TÍTULO COMPLETO DE SU PROYECTO:

“TASA DE RECIDIVA DE CÁNCER DE MAMA Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES
SOMETIDAS A CIRUGÍA CONSERVADORA”

Evaluación

A. Indique el nivel de Bioseguridad de este estudio.

BSL1, BSL2, BSL3 o BSL4	
No aplica	X

B. En el desarrollo de este protocolo trabajarán con muestras biológicas de pacientes, modelos animales, microorganismos, plásmidos, organismos genéticamente modificados y/o utilizará material radioactivo, fuentes radiactivas no encapsuladas o agente(s) corrosivos, reactivos, explosivos, tóxicos o inflamables?

SI	NO aplica
----	-----------

Si la respuesta es “NO aplica” a las preguntas anteriores lea el siguiente párrafo, firme y entregue únicamente esta hoja.

Como investigador responsable del protocolo de investigación sometido a revisión por el Comité de Bioseguridad CERTIFICO, bajo protesta de decir verdad, que la información proporcionada es verdad.

Nombre y firma del(los) investigador(es) responsable(s)

En caso de que la respuesta sea “SI” a la pregunta 2 continúe proporcionando toda la información que se solicita a continuación:

1. Durante el desarrollo del protocolo utilizará y/o generará materiales o Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos (RPBI) como son muestras clínicas, tejidos humanos, modelos animales o microorganismos?

SI	NO
----	----

1a. Anote en cada renglón el nombre del **RPBI**, los lugares específicos en donde se obtendrán y donde se llevará a cabo el análisis de las muestras biológicas.

MATERIAL	LUGAR DE TOMA DE MUESTRA	LUGAR DE ANÁLISIS DE LA MUESTRA
a)		
b)		
c)		
d)		
e)		
f)		

1b. Describa los procedimientos que utilizará para inactivarlos, manejarlos y desecharlos. Especifique claramente el color de los envases en que los deposita.

MATERIAL	PROCEDIMIENTO	COLOR DE ENVASE
a)		
b)		
c)		
d)		
e)		
f)		

2.- Si en su proyecto utilizarán metodologías que involucren **DNA recombinante (DNAr)**, llene la siguiente tabla. Si es necesario anexe líneas.

ORIGEN DEL DNA	HUÉSPED	VECTOR	GRUPO DE RIESGO	USO EXPERIMENTAL

2a. Mencione las medidas de confinamiento para el manejo de riesgo, que utilizará en las actividades que involucren DNA recombinante.

2b. Describa el procedimiento para el posible tratamiento y medidas para la eliminación de residuos que involucren DNA recombinante o fragmentos de ácidos nucleicos de cualquier origen generados en la realización del proyecto.

2c Si en su protocolo se expondrá a animales vivos a rDNA, células con rDNA o virus recombinantes, describa su procedimiento de emergencia en caso de liberación accidental de algún animal expuesto a rDNA.

3- En su proyecto, ¿utilizará y/o generará materiales o Residuos Químicos Peligrosos (RQP) con características CRETI (corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable)?

SI	NO
----	----

3a.- Anote en cada fila el nombre de los materiales peligrosos o RQP, su código CRETI, el procedimiento para desecharlos y lineamientos para atender emergencias en caso de ruptura del envase, derrame, ingestión o inhalación accidental

MATERIAL	CODIGO CRETI	PROCEDIMIENTO PARA DESECHARLO	LINEAMIENTOS DE EMERGENCIA
a)			
b)			
c)			
d)			
e)			

4.- ¿En el proyecto se utilizará cualquier fuente de radiaciones ionizantes (rayos X, rayos gamma, partículas alfa, beta, neutrones o cualquier material radiactivo) o fuentes radiactivas no encapsuladas?

SI	No
----	----

4a. Señale el tipo de radiación que utilizará.

4b. Indique cuanta radiación recibirá el paciente por día y/o experimento, estudio, etc

4c. Lugar donde se realizará la manipulación del material radiactivo

4d. Describa el procedimiento que usará para el desecho de los residuos radiactivos

4e. Indique el número de licencia de la CNSNS y nombre del encargado de seguridad radiológica autorizado para uso de dichas fuentes y lugar (ej. nombre del laboratorio, dirección, teléfono, etc.) de asignación.

5. Si las muestras (desechos o cualquier producto o sustancia de origen humano, animal o microorganismos) tuvieran que ser transportadas entre las diferentes áreas del hospital, de otra institución al HGEJMS o fuera de nuestra Institución, especifique:

-CÓMO:

-QUIÉN:

-PERIODICIDAD:

- PERMISO OTORGADO POR LA COFEPRIS A LA COMPAÑIA QUE TRANSPORTARÁ LAS MUESTRAS.

6. Describa brevemente la infraestructura y condiciones de trabajo con que cuenta para la realización de su proyecto, en relación con los puntos anteriores.

A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for the user to provide a description of the infrastructure and working conditions for their project.

7. Si tiene algún comentario adicional, por favor, escríbalo abajo

NOTA: *Cuando el protocolo se realice en colaboración con otras instituciones e incluya el manejo de cualquier muestra de origen humano, animal o de algún microorganismo, así como el manejo de algún reactivo peligroso (CRETI), se requiere anexar el formato de aprobación por parte de la Comisión de Bioseguridad de la o las instituciones que se responsabilizaran de tomar, procesar, transportar y/o desechar las muestras o reactivos; así mismo, en estos proyectos se deberá anexar un apartado de bioseguridad detallando como se manejarán y desecharán los RPBI o CRETÍ.*

Se deberá anexar el comprobante de asistencia a cursos de manejo de residuos peligrosos, productos y/o materiales infectocontagiosos de algún participante del proyecto de investigación.

Nombre y firma del investigador responsable

Nombre y firma del técnico responsable