



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”

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA EL VIRAJE
DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES EN LA RECURRENCIA
DEL CÁNCER DE MAMA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. ROSA SULEI REYNA BELTRÁN

ASESORES DE TESIS

ASESOR GENERAL: DR. JORGE ENRIQUE BARRÓN REYES

ASESOR METODOLÓGICO: DR. CÉSAR FIRETH POZO BELTRÁN

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.

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

**TESIS DE POSGRADO
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA EL VIRAJE DE LOS SUBTIPOS
MOLECULARES EN LA RECURRENCIA DEL CÁNCER DE MAMA**

PRESENTA

DRA. ROSA SULEI REYNA BELTRÁN
R4 DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. JORGE ENRIQUE BARRÓN REYES
ASESOR GENERAL

DR. CÉSAR FIRETH POZO BELTRÁN
ASESOR METODOLÓGICO

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

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

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

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
MARCO TEÓRICO.....	3
ANTECEDENTES	10
JUSTIFICACIÓN	11
PREGUNTA	12
OBJETIVO GENERAL	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
INSTRUMENTO.....	15
VARIABLES PRINCIPALES Y OPERALIZACIÓN	16
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	17
RECURSOS FINANCIEROS.....	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIÓN	24
BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN ..	28
GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LAS CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
FORMATO COMITÉ DE BIOSEGURIDAD	34

ÍNDICE

TABLAS E IMÁGENES		PÁGINA
Tabla 1	Grado histológico	4
Tabla 2	Estadificación del cáncer de mama	5
Tabla 3	Relación IHC con ISH para interpretación de resultados	8
Tabla 4	Principales subtipos del cáncer de mama	9
Tabla 5	Características de la población	18
Tabla 6	Factores de riesgo y viraje	20
Imagen 1	Subtipos moleculares por grupo de edad	19
Imagen 2	Viraje de los subtipos moleculares	19
Imagen 3	Intervalo de recurrencia y viraje	21

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA EL VIRAJE DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES EN LA RECURRENCIA DEL CÁNCER DE MAMA

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer, tanto en México como en el resto del mundo. En la actualidad, 50% de las mujeres estadounidenses consultará por enfermedad mamaria, 25% se someterá a una biopsia mamaria para el diagnóstico de alguna anomalía y 12% desarrollará alguna variante del cáncer mamario. [1,5]

Se ha hecho un progreso considerable en la integración de la cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico para controlar la enfermedad local-regional, incrementar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de las sobrevivientes de cáncer de mama. [5]

El tratamiento sistémico en el cáncer de mama metastásico (CMM), como en el cáncer en etapa inicial, se elige en función del estado del receptor de estrógeno (RE), del receptor de progesterona (RP), la sobreexpresión / amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), entre otros. Además, diferentes factores se utilizan de forma rutinaria para las decisiones terapéuticas, como el intervalo libre de enfermedad, el sitio o sitios de la recaída y el número de metástasis. [6]

Existe un viraje sustancial en los estados de los receptores entre tumores primarios y recurrentes en el cáncer de mama. La rebiopsia ayuda a confirmar la recurrencia y puede desempeñar un papel importante en el tratamiento clínico. La conversión de receptor negativo a positivo puede brindar nuevas oportunidades terapéuticas para pacientes con cáncer de mama recurrente. [10]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Cifras oficiales del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportaron que en el 2013 el cáncer de mama representó un 30.8% de los tumores en la mujer. Más preocupante es el hecho que la tasa de mortalidad se ha incrementado de 8.4 muertes por 100,000 habitantes en el año 2005 a 10.1 muertes por 100,000 habitantes para el 2015. Cuando a nivel global se presenta hacia los 60 años, en México sucede antes de los 50 años. Además, se ha observado que de todas las muertes por cáncer de mama en el país el 77% presentó recurrencia. [20, 23]

Los estudios de expresión génica han identificado varios subtipos de cáncer de mama que difieren notablemente en el pronóstico y en las dianas terapéuticas que expresan. Están formados por varios genes relacionados principalmente con la expresión del RE, el RP y del HER2. Los nuevos conocimientos sobre la biología de estos receptores y la creciente variedad de proteínas que pueden modificar su función ya se han traducido en mejores terapias para el cáncer de mama. [7,8,9]

En la República Mexicana ha aumentado la mortalidad por cáncer de mama, aunado el hecho que más de la mitad de las pacientes que fallecen presentaron recurrencia. Se ha observado que existe inestabilidad en los RH durante la progresión del tumor, uno de cada tres pacientes experimentará una alteración en el estado de RE y RP, y cerca del 8% de los HER2 en el cáncer recurrente, alterando su valor pronóstico y predictivo. Existen pocos estudios que asocien factores de riesgo con el viraje del cáncer de mama en la recurrencia, por el momento no contamos a nivel nacional, comprender estos patrones de riesgo favorecerían las dianas terapéuticas en nuestra población. [1,6,7,17]

MARCO TEÓRICO.

El cáncer de mama ocupa el primer lugar por mortalidad por cáncer entre las mujeres de México. El grupo de edad más afectado es el de las mujeres entre 40 y 59 años y aquellas con más de 70 años. [1]

El principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama es el género; es 100 veces más frecuente en mujeres. La incidencia en general aumenta con la edad y es sustancial a partir de los 45 a 50 años de edad en adelante. Las mujeres con madre o hermana afectada tienen el doble del riesgo de la población general. Se ha observado que la exposición prolongada a estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama, así como mutaciones genéticas, antecedentes de lesiones benignas de mama, alcoholismo, tabaquismo, previa exposición a radiación, entre otros. [1]

El cáncer de mama puede presentarse en variadas formas, desde un hallazgo mastográfico en una mujer asintomática, como tumor palpable en el estudio clínico, en la forma de un tumor autodetectado, cáncer de mama asociado con síndrome genético, como mastalgia, telorrea y/o cambios cutáneos, metástasis axilares con primario desconocido o como metástasis a distancia sin primario obvio, e incluso síndromes paraneoplásicos. [1,2]

El diagnóstico puede ser por tamizaje, según la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002 recomienda la mamografía de tamizaje anual o cada dos años en mujeres de 40 a 49 años con dos o más factores de riesgo, anual a toda mujer de 50 años o más, y diez años antes de la edad en que se presentó el cáncer en el familiar de primer grado. En pacientes sintomáticas se puede realizar la mamografía diagnóstica, ultrasonido o la resonancia magnética. [1,2,3]

Se debe realizar evaluación histológica de hallazgos anormales en las imágenes de diagnóstico o cuando no haya concordancia entre el cuadro clínico y los estudios de imagen. [2]

Clasificación histológica.

Los tipos histológicos más comunes de carcinoma epitelial de mama se describen a continuación:

- *El carcinoma ductal infiltrante:* Representa el 70 a 80% de las lesiones invasivas. Se caracteriza por cordones y nidos de células con diferentes cantidades de formación de glándulas y características citológicas que van desde blandas hasta muy malignas. [12]
- *Carcinoma lobular infiltrante:* Comprende el 8% de los cánceres de mama invasivos. Microscópicamente, se caracterizan por pequeñas células que infiltran insidiosamente el estroma mamario y el tejido adiposo individualmente y en un patrón de una sola fila. [12]
- *Carcinoma mixto ductal / lobular:* Apariencia histológica mixta. Comprenden el 7% de los cánceres de mama invasivos. [12]
- *Otros tipos histológico:* Incluyen carcinomas metaplásicos, mucinosos, tubulares, medulares y papilares. Juntos representan menos del 5% de los cánceres invasivos. [12]

El grado histológico es un sistema que combina pleomorfismo nuclear, actividad mitótica y grados de formación glandular. Si tiene 4 o 5 puntos equivale al grado I, 6 o 7 grado II y 8 o 9 grado III (**Tabla 1**). [4]

Formación tubular	Pleomorfismo nuclear	Actividad mitótica
>75% = 1	Leve = 1	< 10 por cap = 1
10%–75% = 2	Moderada = 2	10-12 por cap = 2
< 10% = 3	Marcada = 3	≥ 20 por cap = 3

Tabla 1. Grado histológico. *CAP: Campo

Estadificación del cáncer de mama.

Acorde a las directrices del American Joint Committee on Cáncer (AJCC) del 2017 (Tabla 2). [13]

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

Tabla 2. Estadificación del cáncer de mama. * T: Tumor. N: Nódulos (Ganglios). M: Metástasis.

Estado del receptor.

Las pautas de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica y el Colegio Estadounidense de Patólogos recomiendan que tanto el análisis del RE como el del RP y HER2 se realicen en todos los cánceres de mama iniciales, invasivos y recurrentes, y la información se debe utilizar para seleccionar la terapéutica. [13-14]

- Receptores hormonales

Los RE y RP son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas. Comparten una estructura similar que incluye dominios de unión a hormonas, translocación nuclear, unión de ADN y transactivación. Estos receptores se activan después de la unión de hormonas de alta afinidad y, una vez activos, se comportan como factores de transcripción al unirse a los promotores de genes diana en sitios de unión específicos. Se expresan en un 60% de las pacientes. [1,16]

Hay dos formas diferentes del RE, α y β , codificadas por dos genes diferentes, ESR1 y ESR2, respectivamente. La forma RE- α tiene relevancia clínica, mientras que la importancia clínica de RE- β sigue siendo incierta. ^[16]

Actualmente, la presencia de RE y RP está determinada por inmunohistoquímica (IHC). Si la tinción se observa tanto en el tumor como en el control interno (conductos normales en la muestra), debe repetirse porque es probable que sea falsa. Debe estar al menos 1% del tumor invasivo teñido para los receptores hormonales para considerarse positivo. Se catalogan como “débiles positivos” aquellos con tinción 1-10%. Entre menor sea la expresión de células teñidas se espera una peor respuesta al tratamiento. ^[13,16-17]

Los anticuerpos que se utilizan en patología diagnóstica evalúan específicamente la expresión de RE α . Sin embargo, su detección por IHC no puede distinguir si el receptor es funcional, está mutado o si es una isoforma de menor peso molecular que mantiene el epítipo reconocido por el anticuerpo. ^[16,17]

Se ha demostrado que la cuantificación de RP tiene valor pronóstico. El subgrupo ER + / PR- es de peor pronóstico, ya sea porque es una entidad diferente o porque implica que los RE no son funcionales ya que uno de los efectos fisiológicos de los RE es inducir la síntesis de RP. Además, se ha visto que algunos tumores RE negativos y PR positivos pueden ser falsamente RE negativos. ^[15,16]

El gen PR codifica al menos dos proteínas principales, la isoforma B (RPB) de mayor peso molecular y la isoforma A (RPA), que es una proteína truncada que carece de los primeros 161 aminoácidos. La glándula mamaria normal expresa el mismo nivel de cualquiera de las isoformas RP, mientras que esta proporción se altera en los tumores, donde la RPA a menudo predomina sobre la PRB. ^[16]

En pacientes con RH+ en tratamiento con moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE) se reduce la tasa anual de muerte por cáncer de mama en un 31%, independientemente del uso de quimioterapia o de la edad. También ha habido evidencia clínica de que el cáncer de mama RE+ / RP+ responde mejor a los MSRE que los cánceres de mama RE+ / RP-. De igual forma se ha observado que produce respuestas de 50 a 60% de las pacientes con enfermedad metastásica y reduce la recaída en un 40%. [1,17]

Se ha demostrado que existe inestabilidad en los receptores hormonales durante la progresión del tumor. Uno de cada tres pacientes experimentará una alteración en el estado de RE y RP, por lo que es importante realizar una biopsia del sitio de recurrencia o metastásico para obtener el estado del receptor hormonal antes del tratamiento. [17]

- **Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)**

De 10 a 30% de las pacientes con cáncer de mama sobreexpresan esta proteína. El gen HER2 se encuentra en el cromosoma 17q y codifica un receptor tirosina cinasa, que es parte de la familia de factores de crecimiento epidérmico, que relaciona con proliferación, invasión tumoral y disminución de la supervivencia. [1]

Hay muchas formas de medir la actividad del oncogén HER2, las directrices de The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) se basan principalmente en IHC e hibridación insitu (ISH). [13]

Se debe repetir el estudio de HER2 si la prueba de un carcinoma ya sea grado 1 (cualquier tipo histológico), mucinoso puro, tubular puro o cribiforme puro es positiva para HER2. En un resultado negativo para HER2 en la muestra de la biopsia inicial, se repite la prueba si la inicial fue subóptima, se espera un error en la prueba, muestras adicionales contienen cáncer de grado superior morfológicamente distinto de la biopsia inicial, para descartar heterogeneidad en un cáncer de grado alto, o si de otro modo ayudará en la toma de decisiones clínicas. [13]

La tinción IHC se define como:

- **IHC 3+:** Positivo (*tinción completa e intensa de la membrana circunferencial dentro del > 10% de las células tumorales*). [18]
- **IHC 2+:** Equívoco (*tinción completa de débil a moderada intensidad de la membrana dentro del > 10% de las células tumorales*). Se debe realizar una prueba de reflejo con ISH (si es la misma muestra), o solicitar una nueva prueba con IHC o ISH de doble sonda (si hay una nueva muestra disponible). [18]
- **IHC 1+:** Negativo (*tinción incompleta de la membrana que es tenue / apenas perceptible y en > 10% de las células tumorales*). [18]
- **IHC 0+:** Negativo (*no se observa tinción o tinción de la membrana incompleta y débil / apenas perceptible y en \leq 10% de las células tumorales*). [18]

Los resultados de ISH se definen como la proporción de amplificación génica de *HER2* y la sonda de enumeración del cromosoma 17 (CEP17), como se observa en la tabla 3.

- **Positivo:** Relación *HER2* / CEP17 es ≥ 2.0 y el número de copias de señales / celda de *HER2* es ≥ 4 .
- **Negativo:** Relación *HER2* / CEP17 es $< 2,0$ y el número medio de copias de *HER2* es $< 4,0$ señales / celda. [13, 18]

Relación IHC con ISH para interpretación de resultados	
Positivo	Negativo
1) Relación <i>HER2</i> / CEP17 ≥ 2.0 y un número medio de copias de <i>HER2</i> < 4.0 señales / celda más IHC 3+.	1) Relación <i>HER2</i> / CEP17 ≥ 2.0 y número medio de copias de <i>HER2</i> < 4.0 señales / celda más IHC 0-1+ o 2+.
2) Relación <i>HER2</i> / CEP17 $< 2,0$ y número medio de copias de <i>HER2</i> $\geq 6,0$ señales / celda más IHC 2+ o 3+.	2) Relación <i>HER2</i> / CEP17 es $< 2,0$ y número medio de copias de <i>HER2</i> es $\geq 6,0$ señales / celda más IHC 0-1+.
3) Relación <i>HER2</i> / CEP17 < 2.0 y número medio de copias de <i>HER2</i> está entre ≥ 4.0 y < 6.0 señales / celda más IHC 3+.	3) Relación <i>HER2</i> / CEP17 < 2.0 y número medio de copias de <i>HER2</i> está entre ≥ 4.0 y < 6.0 señales / celda más IHC 0-1+ o 2+.

Tabla 3. Relación IHC con ISH para interpretación de resultados. *HER2: Receptor 2 para el factor de crecimiento epidérmico humano. CEP17: Sonda de enumeración del cromosoma 17. IHC: Inmunohistoquímica. ISH: Hibridación insitu. [13, 16]

Se ha observado que HER2 en la enfermedad metastásica presenta viraje en un 8%. Pacientes con HER2 positivos presentan una neoplasia maligna biológicamente agresiva con mayor sensibilidad a la quimioterapia citotóxica y a los anticuerpos monoclonales. En estudios se ha observado que pacientes con enfermedad HER2 positiva tratados con quimioterapia neoadyuvante con la adición de trastuzumab aumentó la tasa de respuesta patológica completa del 23 – 40%. [1,19]

En relación a los RH, el HER2 y otros biomarcadores se clasifican los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama (**Tabla 4**). [1,4]

Principales subtipos del cáncer de mama				
Pronóstico				
Subtipo	Porcentaje	SLED	SG	IHC
Luminal A	51-61	75	90	RE+, RP+, HER2-
Luminal B	14-16	47	40	RE+ y/o RP+ HER+
HER2	7-9	34	31	RE y RP -, HER+
Basal (TN)	11-20	18	0	ER, PR y HER2- Citoqueratina 5/6 y EGFR +
No clasificado	2-6	NA	NA	Negativo para todos los marcadores.

Tabla 4 Principales subtipos del cáncer de mama. *HER2: Receptor 2 para el factor de crecimiento epidérmico humano. IHC: Inmunohistoquímica. RE: Receptor de estrógenos. RP: Receptor de progesterona. TN: Triple negativo. SLED: Supervivencia libre de enfermedad a distancia. SG: Supervivencia general. EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico. [4]

Se ha observado que el cáncer de mama presenta recurrencia principalmente dentro de los diez primeros años, el principal sitio que recurre es locorregional, posteriormente óseo, pleura y pulmón, e hígado. [4]

El tratamiento en el cáncer de mama es multidisciplinario y se puede emplear cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, así como terapia blanca. Las características del tumor como histología, estadio, el estado de sus receptores moleculares, características del paciente, entre otros factores influirán directamente en la elección del tratamiento. [1]

ANTECEDENTES.

Se realizó un análisis retrospectivo en la División de Oncología en Rambam Health Care Campus (RHCC) en Haifa, Israel, para el carcinoma de mama metastásico en 409 pacientes desde enero de 2000 hasta agosto de 2014. Inicialmente el 69% eran receptores hormonales (RH) positivos y el 22% eran HER2 positivos. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía con intención curativa, el 75% recibieron quimioterapia. Se administró trastuzumab adyuvante solo al 8% y hormonoterapia adyuvante al 62% de los pacientes. El principal sitio de recurrencia fue locorregional en un 47%. El estado de RH cambió de positivo a negativo en el 15% y de negativo a positivo en 8% pacientes. El estado de HER2 cambió de positivo a negativo en 4% y de negativo a positivo en 9% paciente. Un estadio avanzado, grado histológico superior y tener un tumor triple negativo (TN) o RH- / HER2+ se asoció con una peor supervivencia. [6]

En un estudio retrospectivo que se realizó en el Centro Nacional del Cáncer, Corea, en 322 pacientes, entre agosto de 2002 y junio de 2011, se constató el impacto de la quimioterapia neoadyuvante en la conversión de los serotipos moleculares. Se observó que posterior a la quimioterapia neoadyuvante los tumores RH+ / HER2- tendieron a convertirse en tumores TN en un 10,3%, mientras que el 34,6% de los tumores TN ganaron RH positivos para convertirse en tumores RH+ / HER2-. [11]

En enero de 2014 a septiembre de 2018 en el Hospital Nacional del Cáncer de Vietnam en un estudio retrospectivo observacional de 67 pacientes con cáncer de mama recurrente. Se observaron cambios en el estado de RE, PR y HER2 de las recurrencias locorregionales en 26,7%, 40,0% y 20,0%, respectivamente. En general, los subtipos RH positivo, HER2 y TN cambiaron 37,3%. Las tasas de conversión no fueron significativamente diferentes con distintos sitios y momentos de recurrencia. El 61,5% de los TN tuvieron un cambio a un estado positivo de ER, PR o HER2. [10]

JUSTIFICACIÓN.

La subtipificación molecular y los módulos genéticos de la biopsia posterior a la recaída se asocia con una supervivencia más larga aducido a una mejor selección del tratamiento, dirigido para aquellas que anteriormente no estaba indicado, lo que a su vez da como resultado una mayor tasa de respuesta y un intervalo libre de progresión más prolongado y posiblemente una mejor supervivencia. [6]

En estudios realizados en México se observó que pacientes con subtipo molecular TN tenían una mediana de supervivencia global menor comparado con el Luminal A (HR: 3.7). Además, en comparación con la población europea, asiática y de los Estados Unidos la proporción de pacientes HER2+, con o sin RH, fue mayor, con un 25% comparado con un 17%. Se observó sobreexpresión solamente del 29% del RP en mujeres postmenopáusicas en comparación del 60-70% del resto de la población, considerado un factor de predicción favorable. Así mismo, contrasta el porcentaje de pacientes con enfermedad localmente avanzada, 50% de los casos comparado con menos del 20% observado en países desarrollados. [21]

Queda claro que en México tenemos una mayor incidencia, recurrencia y mortalidad por cáncer de mama en comparación con países desarrollados, con expresión de subtipos moleculares biológicamente más agresivos. A pesar del auge de dichos subtipos en la terapéutica del cáncer de mama, en México no contamos con estudios de investigación relacionados con su viraje en la recurrencia.

Comprender los patrones de cambio en cada subtipo molecular podría proporcionar información predictiva y de pronóstico importante, a medida que el tratamiento del cáncer de mama se vuelve más individualizado. [11]

PREGUNTA.

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados para el viraje de los subtipos moleculares en la recurrencia del cáncer de mama?

OBJETIVO GENERAL.

Describir los factores de riesgo asociados para el viraje de los subtipos moleculares en la recurrencia del cáncer de mama en mujeres de 18 a 79 años del Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur del 01 de enero de 2009 al 31 diciembre del 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Describir la asociación de la edad con el viraje de los subtipos moleculares en el cáncer de mama recurrente en mujeres de 18 a 79 años del Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur del 01 de enero de 2009 al 31 diciembre del 2019.
2. Describir la asociación del esquema del primer tratamiento y el viraje de los subtipos moleculares en la recurrencia del cáncer de mama en mujeres de 18 a 79 años del Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur del 01 de enero de 2009 al 31 diciembre del 2019.
3. Identificar el riesgo que da el estadio inicial del tumor para el viraje de los subtipos moleculares en la recurrencia del cáncer de mama en mujeres de 18 a 79 años del Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur del 01 de enero de 2009 al 31 diciembre del 2019.
4. Determinar la asociación del intervalo de recurrencia con el viraje de los subtipos moleculares en la recurrencia del cáncer de mama en mujeres de 18 a 79 años del Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur del 01 de enero de 2009 al 31 diciembre del 2019.

5. Identificar el riesgo que da el estirpe y grado histológico con el viraje de los subtipos moleculares en la recurrencia del cáncer de mama en mujeres de 18 a 79 años del Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur del 01 de enero de 2009 al 31 diciembre del 2019.
6. Describir la asociación entre el lugar anatómico de recurrencia con el viraje de los subtipos moleculares en la recurrencia del cáncer de mama en mujeres de 18 a 79 años del Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur del 01 de enero de 2009 al 31 diciembre del 2019.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO

Casos y controles.

TIPO

Observacional, analítico, transversal y retrospectivo (retrolectivo).

NIVEL

Relacional

MARCO MUESTRAL

Delimitación espacial: Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur.

Delimitación temporal: 01 de enero de 2009 a 31 de diciembre de 2019.

Unidades de estudio: Expediente médico.

Universo de estudio: Todas las pacientes de 18 a 79 años del Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur con cáncer de mama recurrente.

Tamaño de muestra: Incluir todos los pacientes

Muestreo: A conveniencia.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con cáncer de mama recurrente con o sin previa radioterapia, cirugía, quimioterapia, hormonoterapia o terapia dirigida.
- Mujeres entre 18 y 79 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas.
- Enfermedad metastásica primaria de novo.
- Pacientes con tumor Phyllodes.
- Pacientes que no fueron tratados con intención curativa en el primer diagnóstico.
- Pacientes con cáncer de mama relacionados a un síndrome hereditario.
- Carcinomas metaplásicos, mucinosos, tubulares, medulares y papilares.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con estudio de patología o inmunohistoquímica incompleta.
- Pacientes que no terminaron su esquema de tratamiento inicial.

Análisis estadístico.

Se recabaron los datos y se tabularon en Microsoft Excel para Microsoft 365 MSO (16.0.13001.20254) 64 bits. Se usaron medidas de tendencia central. Las variables cualitativas se reportaron mediante número y frecuencia, las diferencias estadísticas entre las variables categóricas se evaluaron mediante la prueba de Chi cuadrado (c2). Se analizaron los datos en el Software Statistics for Social Sciences (SPSS) versión 21 y Excel. Se reportan los resultados mediante gráficas de barras, pastel y tablas.

Para la comparación entre grupos primero el perfil de recurrencia con viraje y controles (recurrencia sin viraje), así como comparar a los pacientes con recurrencia y viraje, con la edad, las diferentes variables clínicas (estadio de la enfermedad, grado histológico, intervalo de recurrencia y sitio anatómico de la recurrencia) y el tipo de tratamiento previo (cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia y/o

anticuerpos monoclonales), se realizará análisis bivariado utilizando chi cuadrada por el tipo de variables incluidas en el estudio; para variables numéricas se utilizará R de Pearson, y para las variables categóricas Kappa de Cohen.

Consideraciones éticas.

De acuerdo con los principios establecidos en Declaración de Helsinki; y en apego a la Ley General de Salud del territorio mexicano al título quinto en relación con la investigación para la Salud, capítulo único del artículo del 96 al 103 se comprende el desarrollo de acciones que contribuyen al conocimiento de los vínculos entre las causas de la enfermedad, la práctica médica y la estructura social. Se consideró una investigación sin riesgo por lo que el estudio considerará siempre lo siguiente:

- Confidencialidad de la información obtenida.
- Uso de la información con fines científicos y procurando mejorar las condiciones de salud en el futuro.
- Ser objetivo y honesto con los resultados obtenidos.

INSTRUMENTO.

- Hoja de recolección de datos (anexo 1).

VARIABLES PRINCIPALES Y OPERALIZACIÓN.

VARIABLES	Definición conceptual	Expresión de la variable	Tipo de la variable	Escala	Indicador
Edad	Años de vida.	Numérica.	Cuantitativa.	Discreta.	Número en años.
Estadio	Distribución de cáncer en el cuerpo humano.	No numérica.	Cualitativa.	Ordinal.	IA,IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV
Recurrencia	Detección de cáncer después del tratamiento.	No numérica.	Cualitativa.	Nominal.	Locorregional, óseo, hígado, pulmón, abdomen, otros.
Grado histológico	Descripción de la arquitectura y citología del tumor.	No numérica.	Cualitativa.	Ordinal.	I, II, III
Receptor estrógeno (RE)	Proteína que se une a estrógenos y genera una respuesta.	No numérica.	Cualitativa.	Nominal.	SI/NO.
Receptor progesterona (RP)	Proteína que se une a la progesterona y genera una respuesta.	No numérica.	Cualitativa.	Nominal.	SI/NO.
Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)	Proteína que se une a al factor de crecimiento epidérmico y genera una respuesta.	No numérica.	Cualitativa.	Nominal.	SI/NO.
Tratamiento	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio en el cáncer.	No numérica.	Cualitativa.	Nominal.	Cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, anticuerpos monoclonales.
Estirpe histológico	Patrones morfológicos del cáncer de mama.	No numérica.	Cualitativa.	Ordinal.	Lobular, ductal y mixto
Intervalo de recurrencia	Tiempo en años libre de enfermedad hasta la recurrencia.	Numérica	Cuantitativa	Discreta	Número en años
Subtipo Luminal	Presencia de RE+ o -, RP+ o -, HER2-	No numérica.	Cualitativa.	Nominal.	SI/NO.
Subtipo Basal o triple negativo	Presencia de ER, PR y HER2 -	No numérica.	Cualitativa.	Nominal.	SI/NO.
Subtipo HER2	Presencia de HER2 +, RE - y RP -.	No numérica.	Cualitativa.	Nominal.	SI/NO.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se realizará un estudio de casos y controles, observacional, analítico, transversal y retrospectivo de 01 de enero de 2009 a 31 de diciembre de 2019 siguiendo la declaración de Helsinki y guías de práctica clínica. Se incluirán pacientes entre 18 y 79 años de edad con cáncer de mama recurrente con o sin previo tratamiento quirúrgico, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y/o terapia dirigida del Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur. Se excluirán del estudio pacientes embarazadas, aquellas con enfermedad metastásica primaria de novo, tumor Phyllodes, aquellas que no fueron tratados con intención curativa en el primer diagnóstico, con cáncer de mama relacionados a un síndrome hereditario y/o paciente con cáncer de mama tipo metaplásico, mucinoso, tubular, medular o papilar. Se eliminarán del estudio pacientes con estudio de patología o inmunohistoquímica incompleta y aquellas que no terminaron su esquema de tratamiento inicial.

Se presentará el protocolo ante el Comité de Investigación y una vez aprobado se iniciará el estudio según el cronograma. El estudio se realizará por medio de revisión de expedientes clínicos y obtención de datos, los cuales se vaciarán a la hoja de recolección para posteriormente realizar el análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS.

Al ser un estudio retrospectivo donde la información se tomará a través de expedientes clínicos no se requiere de un financiamiento para realizarlo.

RESULTADOS.

Durante el periodo de 01 de enero de 2009 a 31 de diciembre de 2019 en el Centro Oncológico Estatal de La Paz Baja California Sur. Se estudiaron 888 pacientes con cáncer de mama de las cuales 41 presentaron recurrencia (4.6%). Se eliminaron 19 pacientes por presentar expediente clínico incompleto, se incluyeron 22 pacientes.

Características de la población

CARACTERÍSTICAS		%
EDAD	20-30	4.5%
	31-40	36.3%
	41-50	31.8%
	51-60	18.1%
	61-70	9.0%
ESTADIO	In situ	4.5%
	IA	9.0%
	IB	0.0
	IIA	18.1%
	IIB	13.6%
	IIIA	22.7%
	IIIB	18.1%
	IIIC	9.0%
	IV	4.5%
GRADO HISTOLÓGICO	G1	22.7%
	G2	63.6%
	G3	13.6%
ESTIRPE	DUCTAL	90.9%
	LUBULILLAR	0.0
	MIXTO	9.0%
LUGAR DE RECURRENCIA	LOCORREGIONAL	86.3%
	ÓSEO	22.7%
	PULMÓN	0.0
	HÍGADO	9.0%
	OTROS	13.6%
TRATAMIENTO PREVIO	CIRUGÍA	95.4%
	QUIMIOTERAPIA	81.8%
	RADIOTERAPIA	27.2%
	HORMOTERAPIA	81.8%
	TERAPIA BLANCO	36.3%
INTERVALO DE RECURRENCIA	1-10	13.6%
	11-20	9.0%
	21-30	18.1%
	31-40	9.0%
	41-50	18.1%
	51-60	18.1%
	> 60	13.6%

Tabla 5. Características de la población.

La edad promedio de las pacientes que se incluyeron en el estudio fue de 45.7 años, el subtipo molecular predominante en los diferentes grupos, tanto en el tumor primario como en el recurrente fue el subtipo Luminal (**Imagen 1**). El estadio clínico que más presentó recurrencia fue el IIIA 22.7%. Se observó que el grado histológico predominante en las pacientes con recurrencia fue el grado 2 en un 63.6% y la estirpe histológica tipo ductal fue la más frecuente en un 90%.

El lugar que presentó mayor recurrencia fue locorregional en un 72.7%. Las pacientes recibieron diferentes modalidades de tratamiento, el 95.4% de inicio fue tratado quirúrgicamente. El 83.3% de las pacientes presentaron recurrencia dentro de los primeros cinco años. Las características de la población se muestran en la **tabla 5**.

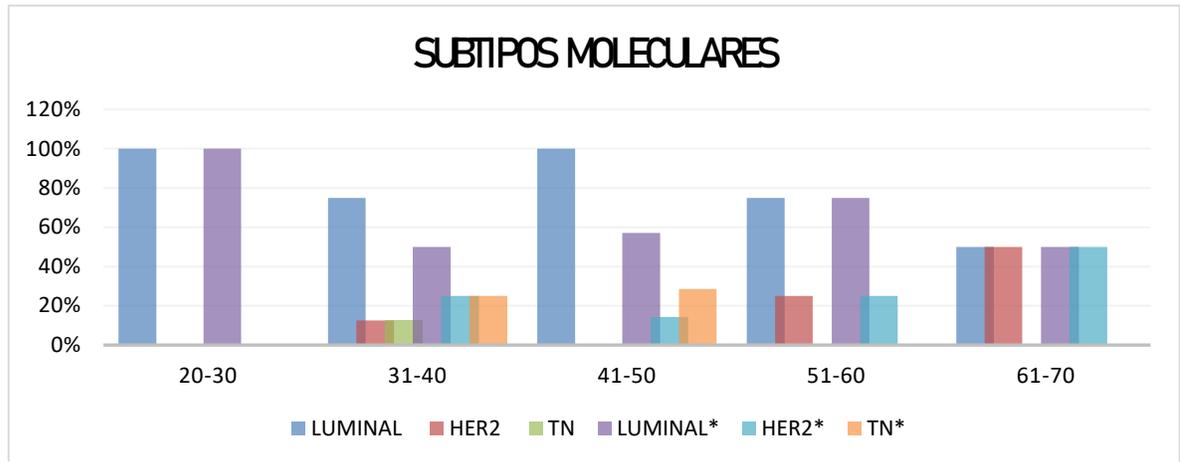


Imagen 1. Subtipos moleculares por grupo de edad. HER2: Receptor 2 para el factor de crecimiento epidérmico humano. TN: Triple negativo. * Recurrencia.

Factores de riesgo

Para determinar la posible asociación de las variables edad, estadio, grado y estirpe histológicas, lugar de recurrencia, tratamiento previo e intervalo de recurrencia como probables factores de riesgo en este estudio, se analizaron los datos de recurrencia para cada una de las pacientes teniendo en cuenta el viraje de los diferentes subtipos moleculares. La asociación del viraje y los diferentes factores de riesgo se muestran en la **tabla 6**.

- Frecuencia de viraje molecular

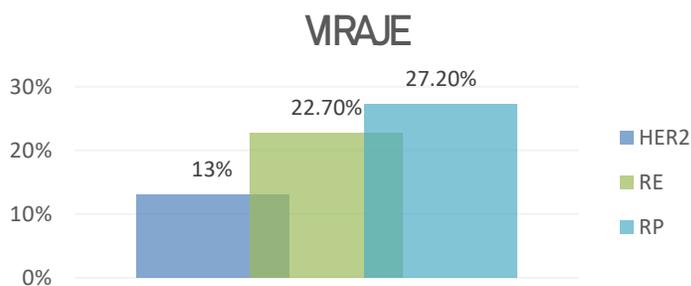


Imagen 2. Viraje de los subtipos moleculares. HER2: Receptor 2 para el factor de crecimiento epidérmico humano. RE: Receptor de estrógenos. RP: Receptor de progesterona.

Se observó que el 31.8% presentaron viraje en alguno de sus receptores, siendo el principal el RP en un 27.2% (**Imagen 2**). El 22.7% presentó viraje en algún subtipo molecular. No se subclasificaron los tipos

luminales (Luminal A y B) por falta del reactivo Ki67, por lo cual existió una menor proporción de viraje en los subtipos moleculares en comparación al viraje de algún receptor.

FACTOR DE RIESGO	VIRAJE	p-valor
EDAD	20-30	0%
	31-40	25%
	41-50	42.8%
	51-60	0%
	61-70	0%
ESTADIO	In situ	0%
	IA	0%
	IB	0%
	IIA	25%
	IIB	0%
	IIIA	40%
	IIIB	25%
	IIIC	0%
GRADO HISTOLÓGICO	G1	20%
	G2	21.4%
	G3	33.3%
ESTIRPE	DUCTAL	20%
	LUBULILLAR	0%
	MIXTO	50%
LUGAR DE RECURRENCIA	LOCORREGIONAL	13%
	ÓSEO	40%
	PULMÓN	0%
	HÍGADO	0%
	OTROS	0%
TRATAMIENTO PREVIO	CIRUGÍA	19%
	QUIMIOTERAPIA	27.8%
	RADIOTERAPIA	16.7%
	HORMOTERAPIA	33.3%
	TERAPIA BLANCO	25%
INTERVALO DE RECURRENCIA	1-10	0%
	11-20	0%
	21-30	25%
	31-40	0%
	41-50	25%
	51-60	75%
	> 60	0%

Tabla 6. Factores de riesgo y viraje.

La asociación entre las diferentes variables y el viraje se determinó por la prueba de chi cuadrada, no existió significancia entre los diferentes grupos de edad y el viraje (p 0.309).

Al recabar los datos no existió asociación significativa entre los estadios clínicos y el viraje (p 0.469).

El grado histológico que presentó mayor viraje fue el G3 en un 33.3%, pero no hubo asociación entre el viraje y el grado histológico (p 0.89). La estirpe ductal viró 20%, sin embargo, no existió significancia (p 0.334). Ningún sitio de recurrencia se asoció con el viraje molecular.

No presentó ninguna de las diferentes terapéuticas asociación con el viraje de los subtipos moleculares. Sin embargo, se observó disminución en el viraje en alguno de los receptores moleculares en las pacientes que recibieron hormonoterapia de inicio (p 0.015; OR: 0.467 IC: 0.272 - 0.802).



Imagen 3. Intervalo de recurrencia y viraje.

No existió asociación significativa entre el intervalo de recurrencia y el viraje de los subtipos moleculares (**Imagen 3**).

DISCUSIÓN.

En este estudio retrospectivo de casos y controles que abarcó 22 pacientes de casos individuales con cáncer de mama recurrente, encontramos que nuestra población maneja mayor prevalencia de receptores hormonales y HER 2 positivos en comparación al resto de la república (RH 81.8% vs 60%, HER2 50% vs 10-30%), beneficiando el pronóstico de nuestra población, ya que el presentar un mayor índice de receptores hormonales es favorable, teniendo mayores opciones terapéuticas y en su mayoría siendo cánceres menos agresivos. En nuestro país entre el 5-15% de las pacientes con cáncer de mama manifiestan recurrencia, asemejándose a nuestro estudio que se presentó en un 4.6%, a pesar que la cifra no es alarmante, en promedio más de la mitad fallecen. ^[1,23]

El índice de viraje de los receptores de nuestras pacientes concuerda con el que se ha descrito con el resto de la población mexicana, por el momento sin relacionar de manera concreta y directa a algún factor que favorezca o limite dicho viraje. ^[1] La cuantificación del RP tiene un fuerte valor pronóstico, es de interés observar que es el que presentó mayor viraje (27.2%), y en todos los casos se negativizó. ^[15]

Se ha descrito en artículos anteriores un viraje del 61.5% en algún receptor de los subtipos moleculares triple negativo, sin embargo, en nuestra investigación sólo se captó una paciente TN sin presentar cambios en algún receptor, esto se encuentra sesgado a secuela de la poca cantidad de pacientes que se incluyeron en el estudio. Si bien los subtipos moleculares basales son los que tienen menor prevalencia, son los que conllevan peor pronóstico, por lo que se debería indagar más en estos subtipos moleculares. ^[10]

El sitio de recurrencia que se reporta en estudios previos con más frecuencia es locorregional en un 47%, en nuestro estudio se presentó en un 72.7%, sin embargo, es de interés mencionar que la mayoría de las 19 pacientes que se excluyeron del estudio por no presentar protocolo de estudio completo mostraron recurrencia en otro sitio anatómico donde no se le realizó estudio histopatológico y/o IHC. ^[6]

En un estudio realizado en Corea se observó el impacto de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama, ya que el 34.6% de los tumores TN ganaron RH positivos mejorando el pronóstico de manera desmesurada. ^[11] En nuestra investigación no se encontró asociación significativa (p 0.230) entre la quimioterapia y el viraje, sin embargo, no se puede descartar dicha asociación dado que el tamaño de muestra que se estudió es pequeño. Destaca el hecho que se encontró asociación significativa entre la hormonoterapia y el viraje de algún receptor, no se ha descrito esta asociación en la literatura o en algún estudio previo, esto podría modificar las pautas de las pacientes que reciben hormonoterapia y/o quimioprevención.

El intervalo de recurrencia de cáncer de mama en México en promedio ocurre dentro de los primeros diez años, en nuestra investigación cerca del 83.3% presentó recurrencia dentro de los primeros cinco años, siendo una cifra desalentadora, reflejando que tenemos un menor periodo libre de enfermedad en comparación al resto de la población. ^[1] En el estudio de Thi Hoa Nguyen las tasas de conversión no fueron significativamente diferentes con distintos sitios y momentos de recurrencia, coincidiendo con nuestros resultados. ^[10]

CONCLUSIÓN.

Es de interés observar que en México tenemos una prevalencia de cáncer de mama en mujeres cada vez más jóvenes, y su recurrencia de igual forma se está presentando en edades más tempranas, podemos observar que el 48.2% de nuestra población estudiada son pacientes entre 40-50 años. Es preocupante que el 46.3 % de las pacientes que presentaron recurrencia en el cáncer de mama en los últimos diez años no concluyeron su estudio, interfiriendo de manera directa sus opciones terapéuticas perjudicando su factor predictivo y pronóstico.

Las pacientes que se incluyeron en el estudio no contaron con IHC de Ki-67 para determinar si se trataba de un subtipo Luminal A o B, como se ha mencionado previamente, subclasificar de manera correcta y oportuna a las pacientes se verá reflejado con un impacto favorable en la supervivencia. Además, realizar este marcador es costo-efectivo, siendo mayor el beneficio por lo que no se debería omitir su realización.

Nuestro estudio se encuentra sesgado por la poca cantidad de pacientes que se incluyeron, como se mencionó previamente es a consecuencia de protocolos de estudios incompletos. Se deberían aportar más recursos y mejor atención a esta clase de pacientes, recordemos que el cáncer de mama es la principal neoplasia en las mujeres de nuestro país y hoy en día contamos con una amplia variedad de avances en tecnología y medicina para su prevención, cribado y mejores opciones terapéuticas, por lo que es indignante que no se protocolicen de manera adecuada.

Sería de interés ampliar nuestra investigación para captar mayor cantidad de pacientes y poder realizar un mejor análisis entre el viraje y los factores de riesgo, de igual forma llama la atención que a pesar de la poca cantidad de población estudiada se haya encontrado una asociación entre la hormonoterapia y el viraje.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Martín Granados García. 2016. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. Edición 1ª.
2. Diagnosis and management of benign breast disorders. Practice bulletin. ACOG. Number 164. June 2016.
3. NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
4. The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Edward M. Copeland III.—4th ed.
5. Shwartz. Principios de cirugía. 10a edición.
6. Biopsy of breast cancer metastases: patient characteristics and survival. Shachar et al. BMC Cancer (2017) 17:7.
7. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012 October 4; 490(7418): 61–70
8. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Therese Sorlie. PNAS September 11, 2001 u vol. 98 u no. 19
9. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. VOL 28, NUM 16, JUNE 2010
10. Evaluations of Biomarker Status Changes between Primary and Recurrent Tumor Tissue Samples in Breast Cancer Patients. Thi Hoa Nguyen. Hindawi BioMed Research International. Volumen 2019.
11. Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome. Siew Kuam Lim et al. Cancer Res Treat. 2016;48(1):133-141.
12. Diseases of the Breast, 4ª ed, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia 2009.
13. NCCN Guidelines Version 6.2020 Breast Cancer.

14. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*. Vol 28, Num 16, June 1 2010.
15. Progesterone receptor positivity is a predictor of long-term benefit from adjuvant tamoxifen treatment of estrogen receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2016) 160:313–322.
16. Hormone Receptors in Breast Cancer: Clinical Utility and Guideline Recommendations to Improve Test Accuracy. M Elizabeth H Hammond UpToDate. Nov 2020
17. Cheng-Har Yip* & Anthony Rhodes. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol*. (2014) 10(14), 2293–2301.
18. Antonio C. Wolf et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;36:2105-2122.
19. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
20. Aura Erazo Valle-Solís. Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo. *Gac Med Mex*. 2019;155(Suppl 1):S50-S55.
21. Adriana Edith. Expresión de marcadores inmunohistoquímicos en patología quirúrgica del cáncer de mama en el norte de México. *Ginecol Obstet Mex*. 2019 noviembre;87(11):734-739.
22. José Manuel Ornelas-Aguirre y cols. Clasificación molecular del cáncer de mama: relación con las características clínico-patológicas y el grado histológico en mujeres del noroeste de México. *Cir Cir* 2013;81:496-507.
23. Laura María de la Asunción Pérez-Michel y cols. Recurrencia de cáncer de mama en mujeres del Noroeste de México. *Cir Ciruj* 2009;77:179-185



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Registro de Protocolo: HGEJMS 13/12/2020

Título del Protocolo: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA EL VIRAJE DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES EN LA RECURRENCIA DEL CÁNCER DE MAMA.

Investigador Principal: Rosa Sulei Reyna Beltrán

Fecha de sometimiento del proyecto: Noviembre 2020

Fecha de aprobación por las comisiones: Julio 2021

Fecha aproximada de término: Agosto 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: 01/12/2020 (mes/año) 2020/2021	MES												
	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril	May	Jun	Jul	Agos	Sept			
ACTIVIDAD													
Elaboración de protocolo	x												
Recolección de datos	x	x											
Captura de datos	x	x	x	x	x	x							
Realización de estudios													
Análisis de los estudios							x	x					
Presentación de resultados									x				
Elaboración de manuscritos									x				
Publicación										x			

OTRAS ACTIVIDADES (ESPECIFICAR)

 Rosa Sulei Reyna Beltrán
 Nombre y firma del investigador principal



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 causados 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



FORMATO COMITÉ DE BIOSEGURIDAD

FECHA	DIA	MES	AÑO
	16	Julio	2021

NÚMERO ASIGNADO POR LA DIRECCION DE INVESTIGACIÓN A SU PROYECTO:

065-065-2021

TÍTULO COMPLETO DE SU PROYECTO:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA EL VIRAJE DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES EN LA RECURRENCIA DEL CÁNCER DE MAMA

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)