



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS

Impacto en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global del tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante en el Cáncer de Mama.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

ENRIQUE ISAY TALAMANTES GOMEZ

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DR. RICARDO VILLALOBOS VALENCIA

ASESOR METODÓLOGICO DE TESIS:

DR. SAMUEL RIVERA

MÉXICO, CIUDAD DE MEXICO. 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Dr. Ricardo Villalobos valencia
Área de adscripción: Servicio de Oncología Médica
Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza
Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular: 57245900 extensión 29100
Correo electrónico: rviva@aol.com
Matrícula IMSS 10689915

INVESTIGADOR ASOCIADO ADSCRITO AL IMSS

Nombre: Dr. Samuel Rivera Rivera
Área de adscripción: Servicio de Oncología Médica.
Domicilio: Av. Cuauhtémoc no. 330 entre Dr. Márquez y eje 3 sur, Col.
Doctores. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México. CP 06720
Teléfono celular: 57245900 extensión 28210
Correo electrónico: Samuelri13@yahoo.com

Nombre: Enrique Isay Talamantes Gómez
Área de adscripción: Servicio de Oncología Médica.
Domicilio: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza
Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular: 55 5627 6900 Extensión 29100
Correo electrónico: tago23@hotmail.com

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Unidad:	UMAЕ Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN “La Raza” IMSS. Ciudad de México
Delegación:	Norte DF
Dirección:	Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad:	Ciudad de México
Teléfono	55-57-24-59-00

Impacto en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) del tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (QT) en el Cáncer de Mama.

REGISTRO INSTITUCIONAL R-2018-3504-011

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr Odilón Félix Quijano Castro
Director de Educación e Investigación en Salud.
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dr. Ricardo Villalobos Valencia
Asesor clínico y metodológico médico Adscrito al servicio de oncología Médica.
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Enrique Isay Talamantes Gómez
Residente de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3504** con número de registro **17 CI 09 002 136** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA .
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Martes, 20 de marzo de 2018.**

DR. RICARDO VILLALOBOS VALENCIA
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

IMPACTO DEL RETRASO EN EL INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE SOBRE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3504-011

ATENTAMENTE

ROSA MARÍA ARCE HERRERA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

Tabla de contenido

TÍTULO	8
RESUMEN	9
ANTECEDENTES	11
MARCO TEORICO	17
DEFINICION DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACION	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
OBJETIVOS	20
OBJETIVO GENERAL	20
OBJETIVO ESPECIFICO	20
HIPOTESIS	20
MATERIALES Y METODOS	21
DISEÑO	21
UNIVERSO DEL ESTUDIO	21
TAMAÑO DE LA MUESTRA	21
CRITERIOS DE SELECCIÓN	21
CRITERIOS DE INCLUSION	21
CRITERIOS DE EXCLUSION	22
ELMININACION	22
LUGAR DONDE SE DESARROLLARÁ EL ESTUDIO	22
DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO	22
ANALISIS ESTADISTICO	23
DEFINICION DE VARIABLES	24
VARIABLES INDEPENDIENTES:	24
EDAD	24
TIPO HISTOLÓGICO	24

RECEPTORES HORMONALES	25
ESTADIO CLÍNICO	25
TRATAMIENTO SISTÉMICO.....	25
SITIO DE RECURRENCIA.....	26
VARIABLES DEPENDIENTES	26
SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA.....	26
SUPRVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
RECURSOS E INFRESTRUCTURA.....	29
HUMANOS.....	29
RECURSOS MATERIALES.....	29
RECURSOS FINANCIEROS.....	29
FACTIBILIDAD	29
INSTRUMENTO DE COLECCION DE DATOS	30
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	31
RESULTADOS	32
Sobrevida Libre de Enfermedad.....	34
Sobrevida General	34
Modelo de Cox para la SG	35
DISCUSION	42
BIBLIOGRAFIA.....	46
ANEXOS	55
ANEXO 2. INSTRUMENTO DE COLECCION DE DATOS.....	61

TÍTULO

**IMPACTO DEL RETRASO EN EL INICIO DE LA
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE SOBRE LA SOBREVIDA
LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL EN
PACIENTES CON CANCER DE MAMA**

RESUMEN

ANTECEDENTES: El cáncer de mama, es el tumor más frecuente en la mujer y la segunda causa de muerte. La frecuencia de recurrencia es de al menos 60%. En la prevención de la recurrencia en pacientes tratadas con cirugía radical es imperante el inicio oportuno de tratamiento de quimioterapia (QT) adyuvante.

OBJETIVO: Determinar si el tiempo de inicio de QT influye en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida general en cáncer de mama para una cohorte mexicana.

OBJETIVO ESPECÍFICO: Medir incidencia de recaída y muerte a corto plazo, (ocurrida dentro de los tres primeros años siguientes al diagnóstico).

DISEÑO: Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico (Cohorte histórica, y analítica) de pacientes tratados en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron tratamiento de quimioterapia adyuvante, atendidas en un periodo que comprende de enero del 2008 a enero del 2011. Serie de casos consecutivos cuyo tamaño muestra queda determinado por el periodo calendario. Se hará una búsqueda en los registros clínicos de edad, tipo histológico, receptores hormonales, estadio clínico, tratamiento sistémico recibido, y sitio de recurrencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: El análisis se llevará a cabo con 3 diferentes cohortes (el rango de tiempo antes especificado). Las curvas de supervivencia para la SLE y la SG serán construidas con el método de Kaplan-Meier, también se realizará la prueba Log Rank para ver si habrá diferencia significativa entre las distribuciones de supervivencia por cohorte. Para finalizar se realizará un modelo de Cox para ver si había relación entre la SG y las variables respuesta a estrógenos, progesterona y HER2/NEU. Todas las pruebas estadísticas, así como la estimación de los modelos serán hechos con el paquete estadístico R. También se valorarán las variables

potencialmente confusoras como edad, tipo histológico, receptores hormonales, estadio clínico.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: Se cuenta con personal de archivo clínico, radiología, patología y el equipo médico de consulta de oncología médica, registros clínicos, computadora e impresora. Programa estadístico SPSS V.21. En un año se atienden aproximadamente 900 paciente con diagnóstico de cáncer de mama, en el servicio de oncología médica.

EXPERIENCIA DEL GRUPO: El investigador responsable Dr. Ricardo Villalobos Valencia es médico especialista en Oncología Médica, con 15 años de experiencia clínica, 21 tesis dirigidas y 7 artículos publicados.

El investigador asociado el Dr. Samuel Rivera Rivera, es médico especialista en Oncología Médica, con 10 años de experiencia clínica, 18 tesis dirigidas, y 12 artículos publicados.

TIEMPO A DESARROLLARSE: Desde la aprobación por el Comité Investigación en Salud y hasta cumplir los objetivos. Tiempo aproximado de un mes.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama, ocupa el primer lugar de incidencia por tumores ginecológicos, así como es la segunda causa de muerte.

En base a datos del INEGI en México en el 2015 La incidencia de tumor maligno de mama entre la población de 20 años y más es de 14.80 casos nuevos por cada 100 mil habitantes, -Los estados con mayor incidencia de cáncer de mama son: Colima (101.08), Campeche (97.60) y Aguascalientes (98.85). Las mujeres de 65 años y más son las más afectadas por tumor maligno con 68.05 casos por cada 100 mil habitantes. La mortalidad por tumor maligno de mama es de 15 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años y más edad. Chihuahua tiene la tasa de mortalidad más alta con 25.91 defunciones por cada 100 mil mujeres. Campeche tiene la tasa más baja con 5.86 defunciones por cada 100 mil mujeres¹

Por los datos obtenidos en los archivos clínicos del Hospital de Oncología de Siglo XXI se registraron en el año 2015 290 pacientes.

Al momento del diagnóstico el cáncer en etapas tempranas es del 61%, en etapa localmente avanzada es del 32%, y en etapa metastásica en el 7%⁽²⁾

Cuando está en etapas tempranas o localmente avanzado, la enfermedad es potencialmente curable con terapia local y sistémica. Las terapias sistémicas adyuvantes reducen el riesgo de recurrencia a distancia, presumiblemente mediante el tratamiento de la enfermedad micro-metastásica que no puede ser clínicamente evidente en el momento de la terapia local.

Los factores pronósticos para la recurrencia a distancia, independientemente del tratamiento, incluyen características clinicopatológicas clásicas, como el tamaño del tumor, el grado del tumor y el número de ganglios linfáticos axilares con metástasis. Los factores predictivos que identifican los beneficios de terapias específicas incluyen la expresión del receptor de estrógeno (ER) y el receptor de progesterona (PR), que identifican pacientes que se benefician de la terapia endocrina adyuvante y sobreexpresión de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (o amplificación del gen HER2) 3, que identifica a los pacientes que se benefician de la terapia adyuvante dirigida por HER 2.

Los ensayos de expresión génica multiparámetro también pueden proporcionar información pronóstica y predicción del beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con enfermedad ER-positiva y ganglionar negativa. [4, 5].

El enfoque inicial de la terapia para el cáncer de mama se basó en la premisa de que la enfermedad metastatizó a través de la propagación locorregional de una manera ordenada, y por lo tanto podría curarse con cirugía. La mastectomía radical fue el procedimiento quirúrgico estándar para tratar el cáncer de mama a principios del siglo XX [6].

Los ensayos aleatorizados posteriormente no mostraron ningún beneficio de la mastectomía radical en comparación con los procedimientos quirúrgicos menos agresivos, y demostraron que la recurrencia a distancia seguía siendo un problema clínico importante, independientemente de la terapia quirúrgica primaria, 7].

A medida que el abordaje de la terapia local evolucionó de más agresivo a menos agresivo, se ampliaron los tipos de quimioterapias sistémicas adyuvantes y sus indicaciones. Una serie de ensayos clínicos demostraron que la quimioterapia sistémica adyuvante, la terapia endocrina y la terapia dirigida anti-HER2 reducen

sustancialmente el riesgo de recurrencia y mejoran la supervivencia, cuando se agregan a la terapia local.

La disminución del riesgo de muerte es del 35% con los agentes citotóxicos de primera generación comparados con los que no recibían tratamiento adyuvante, (CMFx6, ACx4, FEC50x6). Posteriormente los esquemas de segunda generación se obtuvo una reducción de riesgo de muerte del 20% comparado con los esquemas de primera generación (FEC100x6, CAFx6, FACx6), Y hubo un beneficio del 20% de reducción del riesgo de muerte con los esquemas de tercera generación los cuales, con secuenciales, atorcilcinas-taxanos.

Además de estos hitos logrados por ensayos individuales, el Grupo Colaborativo de Cáncer de Mama en etapa Temprana (EBCTCG) ha informado periódicamente sobre metanálisis de todos los ensayos clínicos con datos disponibles sobre los beneficios del tratamiento sistémico con quimioterapia adyuvante ^[9-13].

Además de las terapias de quimioterapia adyuvante con los resultados mencionados, estas, se adaptan comúnmente a cuatro subtipos fenotípicos que se definen de manera práctica mediante la utilización de la expresión de ER, PR y HER2. Esta clasificación fenotípica práctica corresponde aproximadamente a "subtipos intrínsecos" identificados por perfiles de expresión génica ^[14], aunque esta última clasificación puede proporcionar información pronóstica y predictiva más precisa ^[15].

El primer ensayo aleatorizado que evaluó la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama fue el estudio del grupo cooperativo proyecto nacional de cirugía adyuvante para mama e intestino (NSABP) B-01 el ensayo clínico iniciado en 1958, mostró en 1968 de que un agente adyuvante alquilante (tiotepa) que se administra después de la mastectomía radical disminuyó significativamente la tasa de recurrencia en mujeres premenopáusicas con cuatro o más ganglios linfáticos axilares positivos ^[16].

Un estudio aleatorizado mostro en 1975 mostró beneficio de otro agente alquilante (L-fenilalanina mostaza) ^[17]. Otros informes de la Istituto Nazionale Tumori en Milán, Italia, mostraron que régimen de combinación de quimioterapia llamado “CMF”, incluyendo un agente de alquilación (ciclofosfamida) y antimetabolitos (metotrexato y 5-fluorouracilo) redujo significativamente el riesgo de recurrencia ^[18], iniciándose así la era moderna de los regímenes de poliquimioterapia adyuvante que ahora se usan comúnmente en la práctica clínica. Estos ensayos fueron de los primeros en establecer un papel para la quimioterapia adyuvante, inicialmente en mujeres premenopáusicas con ganglios axilares positivos tienen mayor riesgo de recurrencia ^[19],

con los ensayos posteriores también muestra beneficio en la parte baja de riesgo las mujeres post-menopáusicas y mujeres con enfermedad axilar negativa del ganglio ^[20-22].

En 2001, un panel de consenso del Instituto Nacional de Salud concluyó: "Debido a que la poli quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia, se recomienda a la mayoría de las mujeres con cáncer de mama localizado independientemente del estado de los ganglios linfáticos, el estado menopaúsico o los receptores hormonales". ^[23]

A pesar de la adopción generalizada de las terapias sistémicas más eficaces que ha contribuido a la disminución de las tasas de mortalidad en cáncer de mama de en los EE.UU. y en el mundo ^[24], sino que también dio lugar a muchos pacientes que han sido involuntariamente “sobretratados” con la quimioterapia que de otra manera podrían haberse curado sin ella.

Varios ensayos de expresión génica multiparámetro recientemente han demostrado proporcionar información pronóstica en pacientes con cáncer de mama RE positivo y también identificar qué pacientes obtienen mayor beneficio de la quimioterapia

adyuvante ^[25, 26]. Algunos de estos ensayos están avalados por guías basadas en evidencia para tomar decisiones clínicas con respecto al uso de quimioterapia adyuvante en entornos específicos.

Aproximadamente el 75% de todos los cánceres de mama expresan receptores de hormonas. La terapia endocrina reduce el riesgo de recurrencia en la enfermedad que expresa el receptor de la hormona, ya sea que se use solo o además de la quimioterapia. En 1982, el tamoxifeno adyuvante administrado durante 2 años demostró reducir el riesgo de recurrencia ^[28] y mejorar la supervivencia ^[29]. Estudios posteriores y un metanálisis de estos estudios confirmaron un beneficio de supervivencia, y también mostraron que 5 años de terapia fueron más efectivos que duraciones más cortas, los beneficios proporcionales fueron similares independientemente de la metástasis ganglionar y que los beneficios se observaron únicamente en pacientes con tumores ER-positivos. Posteriormente, se demostró que los inhibidores de aromatasa son más efectivos que el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas ^[30-31]. Además, la terapia adyuvante prolongada durante hasta 10 años demostró ser más efectiva que 5 años de terapia, incluido tamoxifeno secuencial seguido de un inhibidor de aromatasa o tamoxifeno durante hasta 10 años. Finalmente, en mujeres premenopáusicas con alto riesgo de recidiva, la supresión ovárica más un inhibidor de aromatasa demostró ser más efectiva que el tamoxifeno ^[32, 33].

Aproximadamente el 25% de todos los cánceres de mama sobreexpresan el oncogén HER2. En 2005, varios ensayos aleatorizados demostraron que la adición del anticuerpo anti-HER2 trastuzumab a la quimioterapia adyuvante, ya sea concurrente o secuencialmente, disminuyó sustancialmente el riesgo de recurrencia en pacientes con HER2 que sobreexpresaban cáncer de mama con ganglios positivos o no ganadores de alto riesgo ^[34,35]. La adición de trastuzumab a antraciclina / ciclofosfamida-taxano secuencial se asoció con aproximadamente un 3% de riesgo de toxicidad cardíaca [40-42], mientras que la combinación de trastuzumab con

regímenes sin antraciclina (p. Ej., Carboplatino / docetaxel) se asoció con tasas más bajas de insuficiencia cardíaca toxicidad ^[36]. Los estudios de brazo único no aleatorizado también han mostrado excelentes resultados en pacientes con enfermedad de ganglios negativos de menor riesgo no incluidos en otros estudios que se hubiera esperado que tuvieran tasas de recurrencia más altas sin trastuzumab adyuvante. Estudios posteriores demostraron que 1 año de trastuzumab fue más efectivo que 6 meses, pero 2 años de terapia no fueron más efectivos que 1 año ^[37]. La adición del inhibidor de tirosina cinasa HER2 lapatinib no mejoró los resultados cuando se agregó a trastuzumab ^[38].

MARCO TEORICO

DEFINICION DEL PROBLEMA

Numerosos estudios aleatorizados han demostrado el beneficio que brinda en sobrevida la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano. Sin embargo, el tiempo óptimo para el inicio de quimioterapia adyuvante después de una cirugía definitiva permanece incierto. La quimioterapia frecuentemente se inicia dentro de las primeras semanas posteriores a la cirugía, sin embargo, no está claro si existe algún beneficio adicional de iniciarla tan pronto como sea posible o si el retraso repercute negativamente en la sobrevida global (SVG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE). Existen teóricamente al menos tres razones para creer que iniciar la quimioterapia adyuvante tempranamente puede impactar positivamente en SVG y SLE. Primero, se ha observado en modelos animales una fase de crecimiento acelerado de las micrometástasis una vez removido el tumor primario. Segundo; un retraso en el inicio de la QT adyuvante puede incrementar la probabilidad de desarrollar enfermedad micrometástasica drogo resistente.⁵ Y, por último, se ha visto en modelos animales que remover el tumor primario incrementa la angiogénesis en el lecho tumoral. Estos datos podrían considerarse suficientes para fundamentar el inicio de la QT adyuvante tan pronto como sea posible después de la resección quirúrgica del tumor macroscópico y, por lo tanto, concluir que el retraso en el inicio de la misma podría asociarse a un detrimento tanto en SVG como en SLE.

JUSTIFICACION

En la mayoría de estudios la QT adyuvante se tiene establecido un tiempo bien definido entre la cirugía y el inicio de quimioterapia que va de 8 a 12 semanas. No obstante, en ninguna guía de práctica clínica se menciona un intervalo máximo de tiempo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia.

Por ejemplo; los estudios realizados por National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project iniciaron la QT adyuvante entre la segunda y quinta semana posterior a la cirugía, mientras que los protocolos realizados por el Cancer and Leukemia Group B19 y National Cancer Institute of Canada iniciaron QT adyuvante dentro de las 12 semanas después de realizada la cirugía.⁴⁷

Es importante destacar que estrictamente hablando los beneficios descritos del tratamiento adyuvante en dichos estudios solo serían aplicables a los pacientes tratados en el mismo tiempo que en el protocolo original. Sin descartar que el beneficio puede ser equivalente cuando la quimioterapia se inicia más allá de la ventana de tiempo especificado.⁴⁸

Existen numerosos estudios enfocados a establecer el mejor esquema de QT adyuvante, pero pocos de estos estudios han medido directamente el impacto que tiene el retraso en el inicio del tratamiento con citotóxicos en cáncer de mama temprano.^{49,}

50, 51

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterapia adyuvante en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Rayes Sánchez” CMN “La Raza” en los años 2008 a 2011.

¿Cuál es el impacto del retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante sobre la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si el tiempo de inicio de QT influye en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida general en cáncer de mama para una cohorte mexicana.

OBJETIVO ESPECIFICO

Medir incidencia de recaída y muerte a corto plazo, (ocurrida dentro de los tres primeros años siguientes al diagnóstico).

HIPOTESIS

El retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama impactará en la sobrevida global y periodo libre de enfermedad.

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico (Cohorte histórica, y analítica)

UNIVERSO DEL ESTUDIO

Pacientes tratados en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron tratamiento de quimioterapia adyuvante, atendidas en un periodo que comprende de enero del 2008 a enero del 2011.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Una serie de casos consecutivos cuyo tamaño muestra queda determinado por el periodo calendario.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, independiente de la etapa clínica. Existencia de expediente clínico completo físico y electrónico (historia clínica, notas de evolución, registro de cirugía, reporte histopatológico, hojas de radioterapia, hojas de quimioterapia).

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que no completaron tratamiento.

Paciente con tumor doble primario.

Que se perdió el seguimiento.

Pacientes que no completaron todo el tratamiento.

Pacientes que recibieron de inicio tratamiento paliativo.

Pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

Pacientes que no tuvieron tratamiento quirúrgico radical (mastectomía).

ELMININACION

Los datos perdidos, los muertos durante el tiempo y los que estaban vivos con la enfermedad, ya que la mayor parte de las mujeres presentó el estatus viva con la enfermedad.

LUGAR DONDE SE DESARROLLARÁ EL ESTUDIO

Servicio de Oncología Médica de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Rayes Sánchez” CMN “La Raza”.

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

Una vez aprobado el protocolo por el Comité Local de Investigación en Salud de la unidad médica participante, El Dr. Villalobos y el Dr. Talamantes acudirán al archivo de la UMAE y obtendrán los expedientes de los pacientes que hayan recibido quimioterapia adyuvante, que cumplan los criterios para ser incluidos en el protocolo. El Dr. Talamantes, con la supervisión del Dr. Villalobos, recabará en la hoja de colección de datos (Anexo 1) los datos de las variables propuestas. Dará dicha base completa al doctor Rivera quien hará el análisis estadístico en programa SPSS y entre los tres elaborarán el escrito final

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis se llevará a cabo con 3 diferentes cohortes (el rango de tiempo antes especificado). Las curvas de supervivencia para la SLE y la SG serán construidas con el método de Kaplan-Meier, también se realizará la prueba Log Rank para ver si habrá diferencia significativa entre las distribuciones de supervivencia por cohorte. Para finalizar se realizará un modelo de Cox para ver si había relación entre la SG y las variables respuesta a estrógenos, progesterona y HER2/NEU. Todas las pruebas estadísticas, así como la estimación de los modelos serán hechos con el paquete estadístico R. También se valorarán las variables potencialmente confusoras como edad, tipo histológico, receptores hormonales, estadio clínico.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

EDAD

1. Definición operativa

Se medirá el número de años cumplidos en expediente electrónico al momento del diagnóstico.

2. Tipo de variable. Cuantitativa discreta

3. Unidades de Medición Años

TIPO HISTOLÓGICO

1. Definición operativa En el reporte histopatológico del expediente físico o electrónico.

2. Tipo de variable Cualitativa nominal

3. Categoría de las variables.

1. Ductal

2. Lobulillar

3 mixto

4 secretor

5 Papilar

6 Apócrino

RECEPTORES HORMONALES

1. Definición operativa En el reporte histopatológico del expediente electrónico
2. Tipo de variable Cualitativa nominal
3. Categoría de las variables 0 Negativos
1 Estrógenos positivos Progesterona positivos 2. Estrógenos positivos Progesterona negativos 3. Estrógenos negativos Progesterona positivo

ESTADIO CLÍNICO

1. Definición operativa Se midió según los criterios de TNM de cáncer de mama
2. Tipo de variable Cualitativa ordinal
3. Unidad de medición 0 No valorable
1 IA
2 IB
3 IIA
4 IIB
5 IIIA
6 IIIB
7 IIIC
8 IV

TRATAMIENTO SISTÉMICO

1. Definición operativa
Se midió según el tipo de manejo recibido
2. Tipo de variable Nominal
3. Unidad de medición 0 Ninguno
1 QT Neoadyuvante
2 HT Neoadyuvante
3 QT-RT Concomitante 4 QT-RT Secuencial

5 QT Adyuvante

6 HT Adyuvante

7 QT-HT Adyuvante

SITIO DE RECURRENCIA

1. Definición operativa

Definido según sitio anatómico de recurrencia

2. Tipo de variable Cualitativa nominal

3. Unidad de medición 0

Sin recurrencia

Recurrencia.

VARIABLES DEPENDIENTES

SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA

1. Definición operativa

Se medirá el tiempo en meses desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte causada por cáncer (datos obtenidos del expediente electrónico).

2. Tipo de variable Cuantitativa discreta

3. Unidad de medición. Meses

SUPRVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

1. Definición operativa

Se medirá el tiempo en meses desde la fecha de término del tratamiento, hasta la fecha de documentación de recurrencia (por clínica, o imagen)

2. Tipo de variable Cuantitativa discreta

3. Unidad de medición Meses

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como sin riesgo y NO se realizará en una población vulnerable.

Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, proponemos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado.

Las pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, se espera que los resultados nos permitan conocer mejor la enfermedad, dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

En caso de que el Comité Local de Ética en Investigación no apruebe la realización del protocolo sin consentimiento informado, se intentará localizar a las pacientes y el mismo será solicitado por personal ajeno a la atención médica, siempre después de que el paciente haya recibido la atención médica motivo de su asistencia si fuera el caso.

La muestra estará conformada por TODOS los pacientes que cumplan los criterios de selección en el tiempo referido.

Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RECURSOS E INFRESTRUCTURA

HUMANOS

Personal de archivo clínico, radiología, patología y el equipo médico de consulta de oncología médica.

Asesor Clínico: Dr. Ricardo Villalobos Valencia

Asesor Metodológico: Dr. Samuel Rivera Jefe de Servicio de Oncología Médica.

RECURSOS MATERIALES

Expedientes clínicos correspondientes a los pacientes del sexo femenino con cáncer de mama

Computadora e impresora

Programa estadístico: SPSS versión 21

RECURSOS FINANCIEROS

No se requirieron de apoyos financieros y solo se utilizaron los propios del Hospital y del Investigador.

FACTIBILIDAD

Se cuenta con expedientes, recursos técnicos y humanos necesarios para la realización del trabajo. Los gastos que pudiesen derivar, serán afrontados por el grupo de investigadores participantes. La factibilidad es posible, ya que se cuenta con la información suficiente en el archivo del Hospital de Ginecología y Obstetricia 3, ya que en un año se atienden aproximadamente 900 paciente con diagnóstico de cáncer de mama, en el servicio de oncología médica.

INSTRUMENTO DE COLECCION DE DATOS

IMPACTO DEL RETRASO EN EL INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE
 SOBRE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL EN
 PACIENTES CON CANCER DE MAMA

DATOS DE LA PACIENTE			
FOLIO			
FECHA DE DIAGNOSTICO			
EDAD AL DIAGNOSTICO			
ESTADIO CLINICO			
MAMA AFECTADA			
FACTORES PRONOSTICOS			
TIPO HISTOLOGICO:			
GRADO HISTOLOGICO			
Favorable	Moderado	Desfavorable	
TAMAÑO DEL TUMOR			
T1 Menos de 2 cm	T2 2-5 cm	T3 Mas de 5 cm	
TRATAMIENTO			
QUIRURGICO			
TIPO DE TRATAMIENTO	FECHA	MARGEN LIBRE DE LESION	REINTERVENCION
QUIMIOTERAPIA			
TIPO () Adyuvante () Neoadyuvante	ESQUEMA	NUMERO DE CICLOS	F. INICIO F. TERMINO
RADIOTERAPIA	Numero de Sesiones		F. TERMINO
RECURRENCIA			
Órgano	Fecha de diagnóstico	Metódo diagnóstico	Terapia Utilizada

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

IMPACTO DEL RETRASO EN EL INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE
 SOBRE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL EN
 PACIENTES CON CANCER DE MAMA

ACTIVIDAD	Enero 2014	Abril 2018	Febrero 2022	Mayo 2022
Identificación del problema Consulta Bibliográfica Construcción marco teórico	X			
Protocolo terminado		X	_____	_____
Aprobación de protocolo		X	_____	
Recolección de datos, procesamiento de los mismos y análisis final			X	
Presentación del estudio e informe final				X

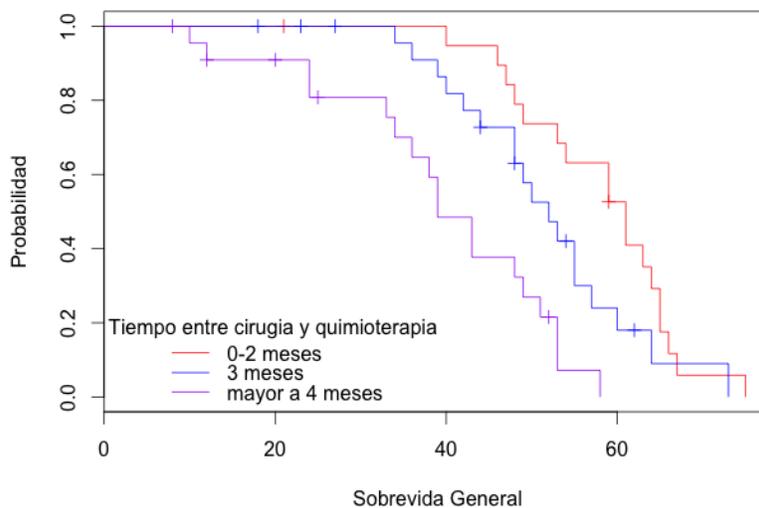
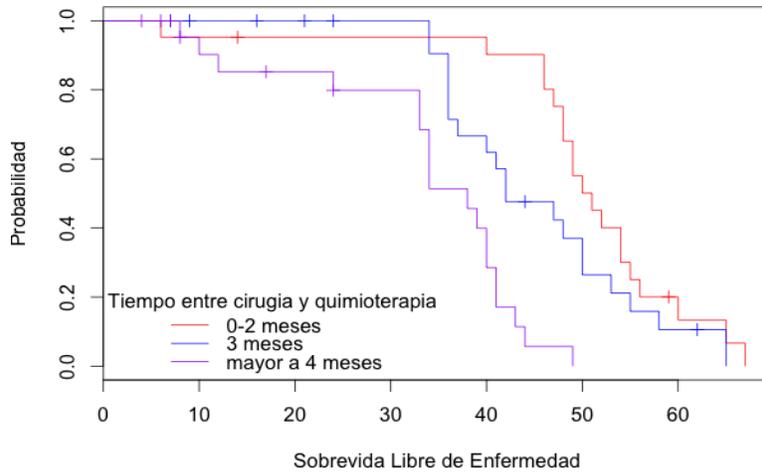
RESULTADOS

Durante 5 años fueron observadas 88 pacientes con cirugía y quimioterapia, un gran problema que nos encontramos en el análisis es que varios datos no se encontraban en la base de datos. Se presenta un análisis descriptivo por cohorte, observando el número de pacientes por variable:

Características de pacientes por intervalo entre cirugía y quimioterapia.										
Tamaño de la muestra N = 88 pacientes										
Edad Promedio = 55.10 años										
STD (Edad) = 11.97										
Intervalo entre cirugía y quimioterapia (meses)										
Característica	Todos los pacientes		0-2		3		≥4		No Disponible	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Edad										
≤40	9	10.23	4	4.55	3	3.41	1	1.14	1	1.14
41-50	25	28.41	5	5.68	10	11.36	9	10.23	1	1.14
51-60	25	28.41	6	6.82	9	10.23	7	7.95	3	3.41
61-70	19	21.59	7	7.95	4	4.55	6	6.82	2	2.27
>70	9	10.23	1	1.14	2	2.27	6	6.82	0	0.00
No disponible	1	1.14	0	0.00	1	1.14	0	0.00	0	0.00
Estadio Clínico (TNM)										
I	4	4.55	1	1.14	2	2.27	1	1.14	0	0.00
IIA	33	37.50	8	9.09	11	12.50	13	14.77	1	1.14
IIB	22	25.00	6	6.82	8	9.09	5	5.68	3	3.41
IIIA	15	17.05	4	4.55	5	5.68	5	5.68	1	1.14
IIIB	5	5.68	2	2.27	1	1.14	2	2.27	0	0.00
IIIC	7	7.95	2	2.27	2	2.27	2	2.27	1	1.14
No disponible	2	2.27	0	0.00	0	0.00	1	1.14	1	1.14
Quimioterapia adyuvante										
FEC	81	92.05	22	25.00	29	32.95	24	27.27	6	6.82
Otro	2	2.27	0	0.00	0	0.00	2	2.27	0	0.00
No disponible	5	5.68	1	1.14	0	0.00	3	3.41	1	1.14
Recaída										
Si	11	12.50	3	3.41	5	5.68	2	2.27	1	1.14
No	58	65.91	16	18.18	17	19.32	19	21.59	6	6.82
No disponible	19	21.59	4	4.55	7	7.95	8	9.09	0	0.00

Hormonoterapia										
Adyuvante										
Tamoxifeno	62	70.45	17	19.32	20	22.73	19	21.59	6	6.82
Otro	11	12.50	1	1.14	5	5.68	5	5.68	0	0.00
No disponible	15	17.05	5	5.68	4	4.55	5	5.68	1	1.14
Tamaño tumoral										
(cm)										
0.1-2	27	30.68	6	6.82	14	15.91	6	6.82	1	1.14
2.1-3	30	34.09	8	9.09	8	9.09	13	14.77	1	1.14
3.1-5	17	19.32	6	6.82	4	4.55	5	5.68	2	2.27
>5	5	5.68	2	2.27	1	1.14	0	0.00	2	2.27
No disponible	9	10.23	1	1.14	2	2.27	5	5.68	1	1.14
Estatus										
Vivo s/enfermedad	72	81.82	21	23.86	22	25.00	23	26.14	6	6.82
Vivo c/enfermedad	3	3.41	0	0.00	2	2.27	1	1.14	0	0.00
Finado	3	3.41	1	1.14	2	2.27	0	0.00	0	0.00
Desconocido	10	11.36	1	1.14	3	3.41	5	5.68	1	1.14
Ganglios comprometidos										
Positivo	63	71.59	16	18.18	22	25.00	20	22.73	5	5.68
Negativo	25	28.41	7	7.95	7	7.95	9	10.23	2	2.27
Permeación linfovascular										
Si	24	27.27	5	5.68	9	10.23	7	7.95	3	3.41
No	30	34.09	8	9.09	9	10.23	12	13.64	1	1.14
Desconocido	34	38.64	10	11.36	11	12.50	10	11.36	3	3.41
Respuesta a estrógenos										
Si	58	65.91	14	15.91	20	22.73	18	20.45	6	6.82
No	17	19.32	6	6.82	4	4.55	7	7.95	0	0.00
Desconocido	13	14.77	3	3.41	5	5.68	4	4.55	1	1.14
Respuesta a Progesterona										
Si	51	57.95	13	14.77	18	20.45	15	17.05	5	5.68
No	24	27.27	7	7.95	5	5.68	11	12.50	1	1.14
Desconocido	13	14.77	3	3.41	6	6.82	3	3.41	1	1.14
HER2/NEU										
Positivo	11	12.50	2	2.27	2	2.27	7	7.95	0	0.00
Negativo	65	73.86	17	19.32	21	23.86	19	21.59	6	6.82
Desconocido	12	13.64	4	4.55	6	6.82	3	3.41	1	1.14
Radioterapia										
Si	49	55.68	12	13.64	20	22.73	12	13.64	5	5.68
No	30	34.09	8	9.09	7	7.95	15	17.05	0	0.00
Desconocido	9	10.23	3	3.41	2	2.27	2	2.27	2	2.27

Se presentan las curvas de supervivencia por cohorte para SG y SLE:



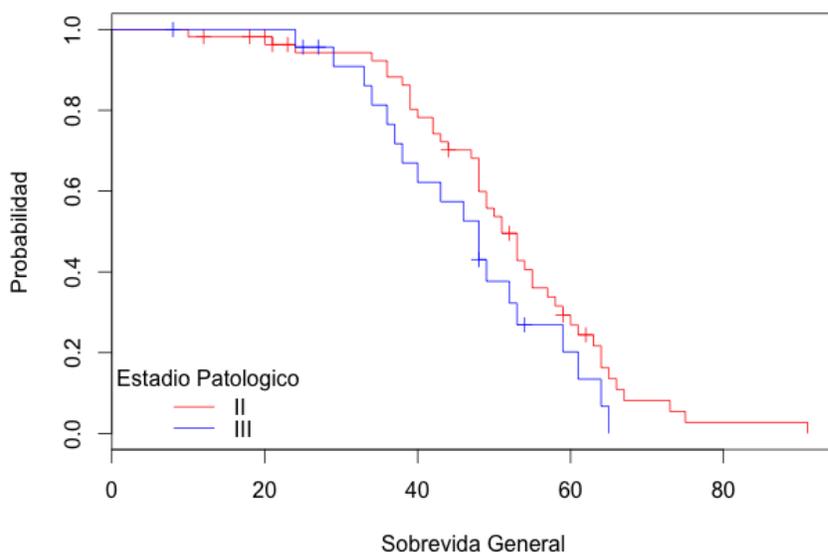
Tanto para la SLP como para la SG hubo una diferencia estadística significativa en las distribuciones de supervivencia relacionadas con el momento de inicio de la quimioterapia, que tuvo una mayor probabilidad en un rango de 0 a 2 meses (mediana de SG de 59 meses, vs 41 meses mediana de SLP de 49 meses vs 35 meses; valor de $p < 0,001$).

Podemos observar que para el caso de SLE, hay menor riesgo para la cohorte que recibió entre los primeros dos meses la quimioterapia después de la cirugía (con excepción de 1 caso), esto refuerza la idea de que hay una mayor supervivencia si se recibe inmediatamente la quimioterapia; para la SG, también se observa el menor riesgo para los que recibieron la quimioterapia entre los dos primeros meses.

Podemos observar que el p-value es menor a .001, concluyendo que las 3 distribuciones de supervivencia para la SLE son estadísticamente diferentes. Veamos ahora el caso de la SG:

De la misma manera que la SLE, las 3 distribuciones de supervivencia son estadísticamente significativas, concluyendo que son diferentes la distribución por cohorte.

Se muestra las curvas de KM para la sobrevida general (SG) por estadio patológico, El p-value de la prueba log Rank es mayor a .05, es decir, no hay diferencia significativa entre tipo de estadio y no podemos concluir que uno presenta menor riesgo que el otro

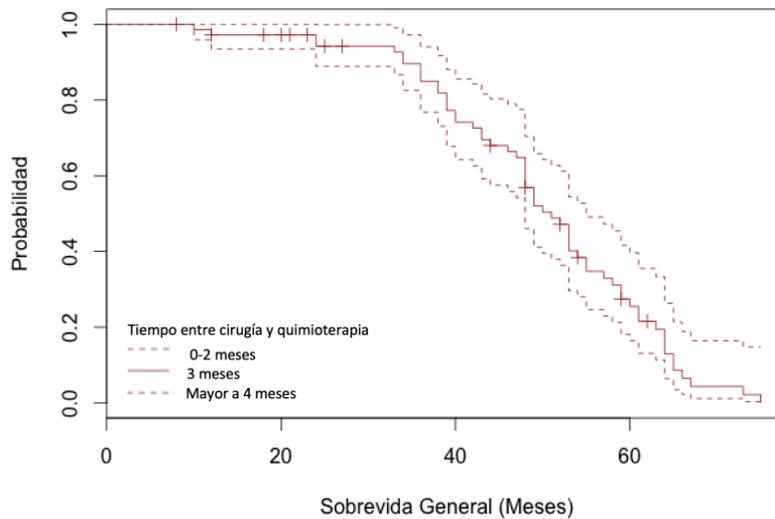
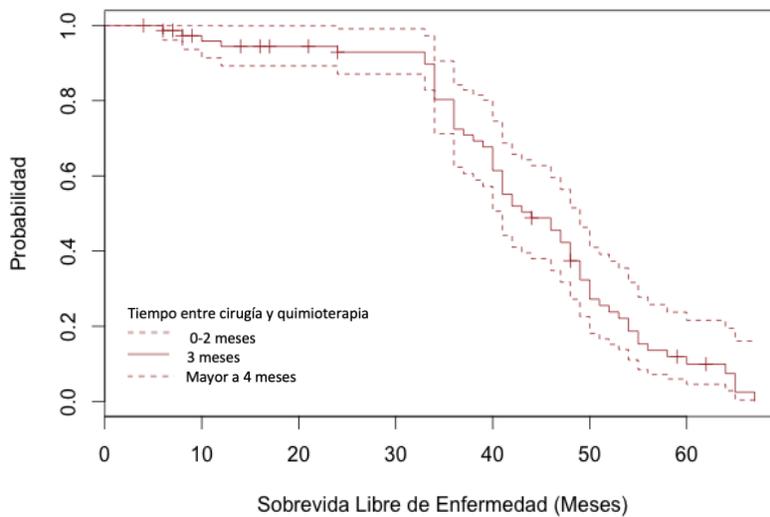


Cómo se mencionó al principio, se quiere ver si existe una relación entre la SG y la respuesta a la progesterona, estrógenos y HER2/NEU (estas variables fueron codificadas como positivas o negativas con relación a la respuesta), se utilizó el modelo de Cox para ver la relación, teniendo los siguientes resultados:

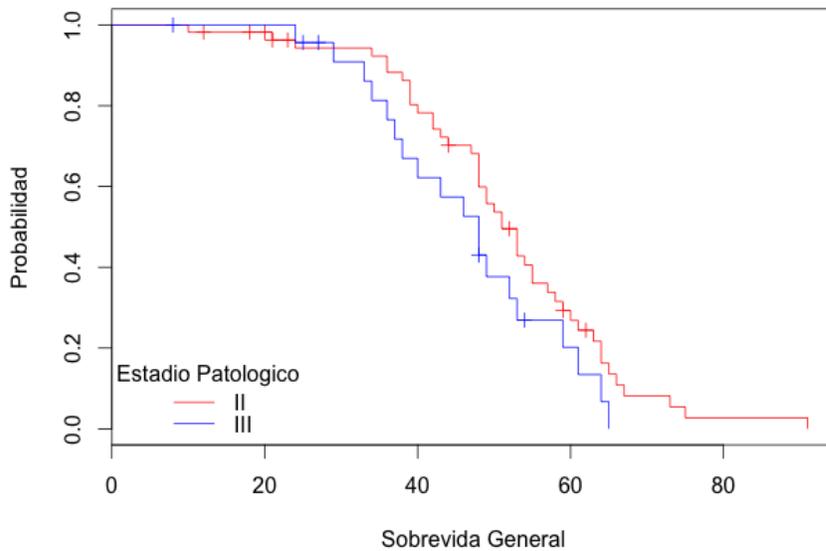
Habiendo estimado el modelo, a primera vista se nota que el coeficiente de la respuesta a la progesterona sale negativo y también las 3 pruebas estadísticas para ajustar el modelo salen mayores a .05, esto nos dice que las 3 variables predictoras no ajustaron de manera correcta el modelo, para ver que variable o variables de las 3 podrían ajustarlo, se utiliza la siguiente prueba estadística con los siguientes resultados:

	rho	chisq	p
r.estrogeno	-0.106	0.534	0.4649
r.progesterona	0.263	3.648	0.0561
HER2.NEU	0.160	1.239	0.2657
GLOBAL	NA	4.139	0.2469

A continuación, se presentan las curvas de supervivencia utilizando las probabilidades encontradas con Kaplan-Meier para SG y SLE: Subgrupo de Receptores hormonales positivos



Las 3 variables que tratan de ajustar el modelo no son estadísticamente significativas ($p\text{-values} > 0.05$), es decir, no existe relación alguna entre estas 3 variables y las SG. Se puede concluir que la SG, al menos para este modelo, no aumenta o disminuye su relación a la respuesta a la progesterona, estrógenos o HER2/NEU.



Se muestra las curvas de KM para la supervivencia general (SG) por estadio patológico, a primera vista se nota que ligeramente los pacientes con estadio patológico II presentan menor riesgo, comprobemos esto por medio de la prueba log Rank para ver si hay diferencia significativa:

Call:

```
survdifff(formula = Surv(SG, Estatus == 1) ~ Estadio_patologico)
```

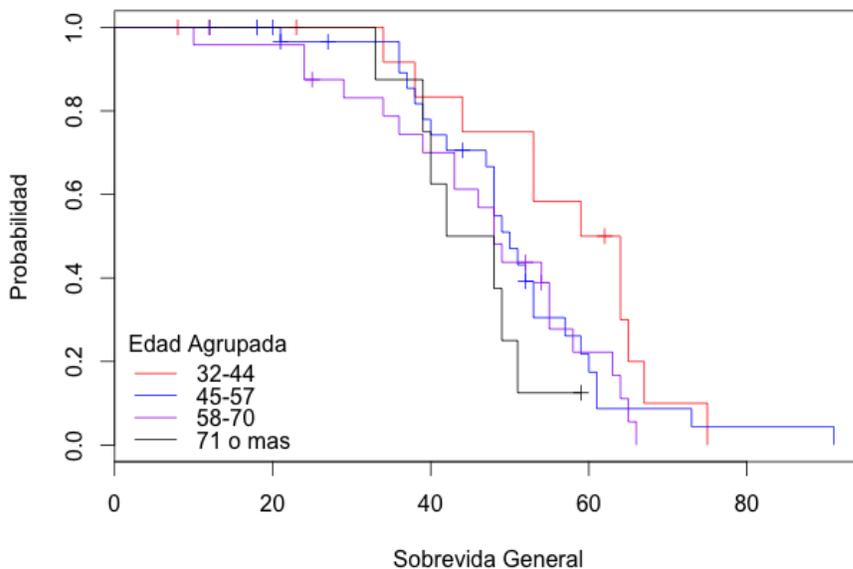
n=80, 8 observations deleted due to missingness.

	N	Observed	Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Estadio_patologico=II	56	45	50	0.502	2.5
Estadio_patologico=III	24	19	14	1.794	2.5

Chisq= 2.5 on 1 degrees of freedom, p= 0.114

El p-value de la prueba log Rank es mayor a .05, es decir, no hay diferencia significativa entre tipo de estadio y no podemos concluir que uno presenta menor riesgo que el otro

También se presenta las curvas para edad agrupada:



A primera vista hasta los 40 meses las 4 edades agrupadas no muestran diferencia alguna, a partir de ese mes, la edad 34-44 presenta menor riesgo comparada con las demás. Lo que sí queda claro es que las curvas de 45-57, 58-70 son muy parecidas a lo largo del tiempo (es casi un hecho de que no serán significativas, comprobémoslo):

Call:

```
survdifff(formula = Surv(SG, Estatus == 1) ~ Edad.agrupada)
```

n=79, 9 observations deleted due to missingness.

	N	Observed	Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Edad.agrupada=1	15	11	17.47	2.3954	3.7131
Edad.agrupada=2	32	25	24.23	0.0245	0.0434
Edad.agrupada=3	24	21	17.97	0.5108	0.7729
Edad.agrupada=4	8	7	4.33	1.6448	1.8901

chisq= 5.2 on 3 degrees of freedom, p= 0.159

Obscamos también que el p-value es mayor a .05, concluyendo que no hay diferencia significativa entre estas edades agrupadas.

Con esto se prueba y refuerza el modelo de Cox para edad, tiempo entre cirugía y quimioterapia y estadio patológico ya que se observó que la mayor tasa de riesgo era para el tiempo entre cirugía y quimioterapia (de hecho, en esa variable las curvas KM sí salieron estadísticamente significativas).

Podemos observar también que las variables por sí solas son estadísticamente significativas para el modelo propuesto. Observemos también que la tasa de riesgo mayor es para la variable tiempo entre la cirugía y quimioterapia, es decir, esta variable presenta el mayor riesgo para la sobrevida general en el presente modelo (suena lógico, a mayor tiempo, mayor riesgo) y también presenta el menor p-value para las variables seleccionadas.

DISCUSION

Podemos observar a simple vista que el ajuste del modelo es correcto ya que las 3 pruebas estadísticas resultan estadísticamente significativas. Observemos también que las variables por sí solas son estadísticamente significativas para el modelo propuesto. Observemos también que la tasa de riesgo mayor es para la variable tiempo entre la cirugía y quimioterapia, es decir, esta variable presenta el mayor riesgo para la sobrevida general en el presente modelo (suena lógico, a mayor tiempo, mayor riesgo) y también presenta el menor p-value para las variables seleccionadas.

Revisaremos brevemente nueve estudios representativos reportados en la literatura, que analizaron en la mayoría de manera retrospectiva el impacto en SVG Y SLE del inicio temprano de la quimioterapia adyuvante. ¹

Recht Abram y colaboradores cuyo objetivo fue establecer la óptima secuencia entre la QT y radioterapia en pacientes con cáncer de mama temprano posterior a una cirugía conservadora de mama. Se reclutaron en total 244 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, todas habían sido previamente tratadas con cirugía conservadora, la mayoría se encontraba en etapa clínica I y II. Se aleatorizaron en dos grupos para recibir QT adyuvante previo o después de la radioterapia.⁵²

El intervalo para el inicio de QT adyuvante en el brazo de radioterapia seguido de quimioterapia fue de 17 semanas, este retraso no tuvo un impacto negativo en la SVG al compararlo con el grupo de QT seguida de radioterapia (mediana de tiempo para inicio de quimioterapia fue de 7 semanas) con una $p=0.11$. Por otra parte, se observó un incremento en la frecuencia de recaídas sistémicas en el brazo de radioterapia

seguida de quimioterapia (75% vs 64% $p = 0.05$). Los autores consideran que esto puede ser debido al largo intervalo de tiempo entre la cirugía y el inicio de QT.⁵²

Dos pequeños estudios fueron reportados en los ochenta. Pronzato y colaboradores reportaron un estudio prospectivo que incluyó a 229 pacientes con ganglios positivos que recibieron QT adyuvante dentro de las 8 semanas posterior a cirugía definitiva. El esquema empleado fue CMF (ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo) por 12 ciclos, las pacientes se dividieron en dos grupos menos de 35 días y más de 35 días. La SLE a 39 meses fue de 88% vs 69% a favor del grupo que inicio QT adyuvante dentro de los primeros 35 días ($p = 0.01$).⁵³

Resultados similares fueron reportados por Brooks y colaboradores, que encontraron un beneficio en SLE en el grupo de pacientes que inicio la QT adyuvante dentro de las primeras 4 semanas después de la cirugía en comparación con los pacientes tratados posterior a este tiempo.^{54 55}

Otro estudio fue realizado por el MD Anderson Centre, el cual reclutó 460 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica II y III, todas recibieron tratamiento adyuvante con FAC y se dividieron en cuatro grupos según el retraso en el inicio de quimioterapia. Menos de 10 semanas, 10 a 13 semanas, 14 a 17 semanas y más de 18 semanas. El porcentaje de sobrevida libre de enfermedad en este estudio fue similar en los cuatro grupos ($p=0.39$)

No corroborándose el impacto negativo del retraso en quimio en sobrevida libre de enfermedad, excepto en los pacientes con mal pronóstico.⁵⁶

Un análisis retrospectivo de 4 estudios realizado por el International Breast Cancer Study Group (IBCSG) donde se comparó la SLE en 599 pacientes que iniciaron QA dentro de los primeros 20 días contra 1,189 pacientes quienes iniciaron quimioterapia desde los 21 a 86 días después de la cirugía. A 10 años de seguimiento se reportó un

beneficio en SLE en el subgrupo de receptores negativos que inicio tempranamente la quimioterapia de 60% vs 34 %.⁵⁷

Estos hallazgos son soportados en otro análisis retrospectivo realizado por Altundag y colaboradores. En este se incluyeron 1167 pacientes tratadas entre 1990 y 2000, el tiempo para inicio de QT adyuvante fue de 0.7 a 8 meses y el tiempo para la progresión fue de 2 a 98 meses. Este estudio reporta una relación inversamente proporcional entre el tiempo de inicio de QT adyuvante y el tiempo para la progresión en pacientes con cáncer de mama que recibieron la quimioterapia dentro de los primeros 4.8 meses⁵⁸

No obstante, estos hallazgos no fueron corroborados en un estudio retrospectivo más reciente, que analizo la base de datos del Hospital Royal Marsden (Londres, Reino Unido). Se incluyeron en total 1,161 pacientes con cáncer de mama temprano, el 59 % de ellas recibió QT adyuvante con antracíclicos. Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa a 5 años en SLE entre las pacientes que recibieron QT adyuvante dentro de los primeros 21 días de la cirugía en comparación con las que recibieron el tratamiento después de 21 días (70 vs 72 % $p = 0.4$), ni en sobrevida global 82 vs 84 % $p=0.2$)⁵⁹

Uno de los estudios más grandes fue el realizado por el Danish Breast Cancer Cooperative Group, donde se analizaron 7,501 pacientes, de las cuales 352 tratadas de 1977 a 1999 y que recibieron la quimioterapia adyuvante con CMF clásico dentro de los primeros 3 meses posterior a la cirugía. 6, 065 recibieron QT adyuvante con CMF intravenoso y 1,084 pacientes con FEC, se dividieron en cuatro grupos (1-3, 4, 5 y de 6 -13 semanas). Sin datos que indiquen un beneficio adicional en sobrevida del inicio temprano de la quimioterapia.⁵⁵

Recientemente fue publicado el estudio de *Lohrisch y colaboradores*, que reporta un análisis retrospectivo de 2,594 pacientes con cáncer de mama etapas clínicas I y II

tratadas entre 1989 y 1998 en el British Columbia Cancer Agency, se dividieron en cuatro grupos (4, 4-8, 8 -12 y 12 a 24 semanas).

La SVG en un análisis univariado para las pacientes que iniciaron QT adyuvante dentro de las 12 semanas posterior a la cirugía fue mejor en comparación con las que iniciaron QT adyuvante después de 12 semanas ($p= 0.017$), de igual manera se observa un beneficio en SLE en las pacientes que iniciaron QT antes de 12 semanas ($p = 0.004$), lo que sugiere que la QT adyuvante es igual de efectiva antes de las 12 semanas, pero su eficacia parece comprometerse si se inicia más allá de 12 semanas.⁶⁰

Los resultados disponibles son contradictorios. Seis estudios sugieren incremento en la SLE con el inicio temprano de la QT adyuvante (dentro de las primeras 12 semanas), mientras que tres estudios no mostraron diferencias en SLE, una posible causa puede ser que dos de esos estudios analizaron el inicio de QT adyuvante dentro de las primeras 12 semanas posteriores a la cirugía.

En conclusión, podemos decir que el inicio de quimioterapia adyuvante es igual de efectivo dentro de las primeras 12 semanas posteriores a la cirugía y que parece comprometer la SLE y SVG si se inicia más allá de las 12 semanas.

En nuestro centro es frecuente que se presente un retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante por diversos motivos inherentes a un hospital de concentración en un país en vía de desarrollo, por lo que nos dimos a la tarea de analizar retrospectivamente el impacto en SLE y SVG del retraso en el inicio de QT adyuvante.

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud [OMS]. (s. f.). *10 datos sobre el cáncer*. Recuperado el 2 de enero de 2017, de: <http://www.who.int/features/factfiles/cancer/facts/es/>
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2011*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Recuperado en Noviembre 2013, de http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/
3. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2784–95.
4. Sparano JA, Fazzari M, Kenny PA. Clinical application of gene expression profiling in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010; 19:581–606.
5. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360:790–800.
6. Cotlar AM, Dubose JJ, Rose DM. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. *Curr Surg*. 2003; 60:329–37.
7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy,

lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347:1233–41.

8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012; 379:432–44.

9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med.* 1988; 319:1681–92.

10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;

11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 365:1687–717

12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011; 378:771–84.

13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012; 379:432–44.

14. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:8418–23.
15. Bastien RR, Rodríguez-Lescure Á, Ebbert MT, Prat A, Munárriz B, Rowe L, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 2012; 5:44.
16. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg*. 1968; 168:337–56.
17. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg*. 1968; 168:337–56.
18. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*. 1976; 294:405–10.
19. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:2055–63.
20. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Osborne CK, Tormey DC, Gilchrist KW, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. An intergroup study. *N Engl J Med*. 1989; 320:485–90.

21. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Tormey DC, Cooper MR, Osborne CK, et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis--an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1998; 16:3486–92.
22. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89:1673–82.
23. Abrams JS. Adjuvant therapy for breast cancer--results from the USA consensus conference. *Breast Cancer*. 2001; 8:298–304.
25. Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT, Lee SJ, Schechter CB, Alagoz O, et al. Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106:11.
26. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3726–34.
27. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25:5287–312.
28. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer, Interim analysis at four years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. *Lancet*. 1983; 1:257–61.

29. Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, McPherson K, Patterson JS, Rubens RD, et al. Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. *Lancet*. 1983; 2:450. doi: 10.1016/S0140-6736(83)90406-3.
34. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005; 365:60–2.
30. Breast International Group 1–98 Collaborative Group. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:2747–57.
31. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:1673–84.
32. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371:107–18.
33. Pagani O, Regan MM, Francis PA, TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371:1358–9.

34. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354:809–20.
35. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:1659–72.
36. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365:1273–83.
37. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 382:1021–8.
38. Hutchinson L. Breast cancer: ALTT0: wake-up call for setting up clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013; 10:121.
- 39). Balduzzi A., Leonardi M., Cardillo A., Et Al. Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy. *Cancer Treatment Reviews*. 36 :443–450, 2010.
- 40). Lohrisch C., Paltiel Ch., Gelmon K., et al: Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage. *J Clin Oncol* 24:4888-4894, 2006.

- 41). Gunduz N, Fisher B, Saffer EA: Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res.* 39:3861-3865, 1979.
- 42). Fisher B, Gunduz N, Coyle J, et al: Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res*, 49:1996-2001, 1989.
- 43). Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*, 63:1727-1733, 1979.
- 44). Colleoni M., Bonetti M., Alan S. Et al. Early Start of Adjuvant Chemotherapy May Improve Treatment Outcome for Premenopausal Breast Cancer Patients with Tumors not Expressing Estrogen Receptors. *J Clin Oncol*, 18:584-590, 2000.
- 45). Recht A., Come S., Henderson C., et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early- stage breast cancer. *N Engl J Med*, 334:1356-61, 1996.
- 46).Pronzato P, Campora E, Amoroso D, et al. Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Am J Clin Oncol*, 12 (6): 481-485, 1989.
- 47). Brooks RJ, Jones SE, Salmon SE, et al. Improved outcome with early treatment in an adjuvant breast cancer program. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2: 110, 1983.
- 48). Cold S., Düring M., Ewertz M., et al. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer*, 93:627 – 632, 2005.

49). Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, et al. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer, *2(2):163-9*, 1982.

50) Altundag MK. Is there a range of time for initiation of adjuvant chemotherapy in patients with malignancy? *Annals of Oncology*, 11, 1209, 2000.

51) Shannon C., Ashley S., Smith E., et al: Does Timing of Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer Influence Survival?. *J Clin Oncol*, 21:3792-3797, 2003.

52).Recht A., Come S., Henderson C., et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early- stage breast cancer. *N Engl J Med* 334:1356-61, 1996.

53).Pronzato P, Campora E, Amoroso D, et al. Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 12 (6) : 481-485, 1989.

54). Brooks RJ, Jones SE, Salmon SE, et al. Improved outcome with early treatment in an adjuvant breast cancer program. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2: 110, 1983.

55). Cold S., Düring M., Ewertz M., et al. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer* 93:627 – 632, 2005.

56).Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, et al. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2(2):163-9, 1982.

57).Colleoni M., Bonetti M., Alan S. Et al. Early Start of Adjuvant Chemotherapy May Improve Treatment Outcome for Premenopausal Breast Cancer Patients With Tumors not Expressing Estrogen Receptors. *J Clin Oncol* 18:584-590, 2000.

58).Altundag MK. Is there a range of time for initiation of adjuvant chemotherapy in patients with malignancy?. *Annals of Oncology* 11, 1209, 2000.

59).Shannon C., Ashley S., Smith E., et al: Does Timing of Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer Influence Survival?. *J Clin Oncol* 21:3792-3797, 2003.

60).Lohrisch C., Paltiel Ch., Gelmon K., et al: Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage. *J Clin Oncol* 24:4888-4894, 2006.

ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

NOMBRE DEL ESTUDIO:

IMPACTO DEL RETRASO EN EL INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA
ADYUVANTE SOBRE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y
SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA

Ciudad de México a _____

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS: (PENDIENTE)

Por medio de la presente, se está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

Este estudio tiene como propósito ver si hay algún impacto del tiempo que pasó para iniciar la quimioterapia adyuvante después de la cirugía de cáncer sobre la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama. Usted ha sido invitada a participar en este estudio debido a que usted (o su familiar) fue tratada

con quimioterapia adyuvante después de su cirugía de cáncer por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted (o su familiar) todas las pacientes atendidas del en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 de enero del 2008 a enero del 2011 serán invitadas a participar en este estudio.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Procedimientos específicos de esta investigación: Únicamente se tomará la siguiente información de los registros clínicos: edad, cuándo se diagnosticó el cáncer, la quimioterapia que administrada, el tiempo que tiene sin cáncer, o en su caso el tiempo que tardo en regresar el cáncer, si regresó el cáncer a qué parte de su cuerpo regresó, el tipo y algunas características del cáncer que tiene o tuvo que incluyen el avance de la enfermedad al momento que se detectó, o el tiempo que sobrevivió su paciente (si fuera el caso). Esta información será totalmente confidencial, esto es, será conservada de forma tal que usted no pueda ser identificada.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio, y su participación no implicará ningún gasto extra para usted. Tampoco obtendrá algún beneficio directo de su participación. Los resultados del presente estudio contribuirán al avance del conocimiento del impacto que tiene el tiempo que pasó para iniciar la quimioterapia adyuvante después de la cirugía de cáncer sobre la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS.

Dado que nos comprometemos a guardar de manera estricta la información no se prevé algún riesgo por su participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento (en caso de que el proyecto modificara o interfiriera con el tratamiento habitual).

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS (si aplica).

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (o a su paciente) como su nombre y afiliación será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad (o la de su paciente). Su identidad (o la de su paciente) será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse las 24 horas todos los días de la semana:

Nombre:	Ricardo Villalobos Valencia
Área de adscripción:	Oncología Médica.
Domicilio:	Calz Vallejo y Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza CDMX.
Teléfono celular:	5529729996
Correo electrónico:	rviva@aol.com
Área de Especialidad:	Oncología Medica
Matrícula IMSS	10689915

Investigador asociado
adscrito al IMSS

Enrique Isay Talamantes Gómez

Nombre:	
Área de adscripción:	Oncología Medica
Domicilio:	Calz Vallejo y Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza CDMX

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento.

Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE.

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para que mi hijo (a) participe en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre, firma y matrícula del Investigador responsable

Firma

FIRMA DEL TESTIGO

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1
Nombre, dirección, relación

Firma

FIRMA DEL TESTIGO.

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2
Nombre, dirección, relación

Firma

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE COLECCION DE DATOS

IMPACTO DEL RETRASO EN EL INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE
SOBRE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL EN
PACIENTES CON CANCER DE MAMA

DATOS DE LA PACIENTE			
FOLIO			
FECHA DE DIAGNOSTICO			
EDAD AL DIAGNOSTICO			
ESTADIO CLINICO			
MAMA AFECTADA			
FACTORES PRONOSTICOS			
TIPO HISTOLOGICO:			
GRADO HISTOLOGICO			
Favorable	Moderado	Desfavorable	
TAMAÑO DEL TUMOR			
T1 Menos de 2 cm	T2 2-5 cm	T3 Mas de 5 cm	
TRATAMIENTO			
QUIRURGICO			
TIPO DE TRATAMIENTO	FECHA	MARGEN LIBRE DE LESION	REINTERVENCION
QUIMIOTERAPIA			
TIPO () Adyuvante () Neoadyuvante	ESQUEMA	NUMERO DE CICLOS	F. INICIO F. TERMINO
RADIOTERAPIA	Numero de Sesiones		F. TERMINO
RECURRENCIA			
Órgano	Fecha de diagnóstico	Metódo diagnóstico	Terapia Utilizada

