



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES
MEXICANOS CON CANCER DE MAMA TRATADOS EN MEDICA SUR.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. MARIANA GUADALUPE MORALES GARCIA

ASESOR DE TESIS:

DR. DANIEL MOTOLA KUBA

ONCOLOGIA MÉDICA

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2023



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.

Dra. Carmen Zavala García
Director Académico
Fundación Clínica médica Sur

Dr. Daniel Motola Kuba
Profesor Titular del Curso de Especialización en
Oncología Médica
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Daniel Motola Kuba
Asesor de Tesis
Oncología Médica
Fundación Clínica Médica Sur

INDICE

INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	6
METODOLOGÍA	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	14
DISEÑO	14
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN	34
BIBLIOGRAFÍA	35

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define al cáncer como un vasto grupo de enfermedades que pueden originarse de cualquier órgano en el que las células crecen de manera anormal e incontrolable y que cuentan con la capacidad de invadir otras partes del cuerpo diferentes a las de su origen; actualmente se considera la segunda causa de muerte a nivel mundial, con un estimado de 9.6 millones de muertes en 2018. (1) Para 2020, de acuerdo a cifras de GLOBOCAN, el estimado de casos nuevos en dicho año fue de 19,292,789, de los cuales, el 7.6% (1,470,274 nuevos casos) corresponden a América Latina y el Caribe. (2)

El cáncer de mama, de manera global, es el tipo de neoplasia más frecuentemente diagnosticada, con un estimado de casos nuevos en 2020 a nivel mundial poco más de 2 millones y ocupando el 4º lugar en cuanto a mortalidad asociada a cáncer, sobrepasada tan solo por tumores de pulmón, colon, hígado y estómago. (3)

En México, de acuerdo con lo reportado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), para 2020 el cáncer de mama fue la enfermedad más frecuente (15.3%) y la primera causa de muerte en mujeres, con un estimado de 29,929 casos y 7,931 muertes, condicionando una tasa de incidencia de 40.5 y de mortalidad de 10.6 por cada 100 mil personas. Los estados con mayores tasas de mortalidad incluyen a Nuevo León (15.55), Quintana Roo (15.53), Tamaulipas (15.41) y Durango (15.19) (4); este mismo documento señala un aumento en el número de detección de casos de primera vez hasta 2018, asociado a disminución de la mortalidad, sin embargo, no se especifica una cifra.

En países con programas de detección de cáncer de mama, la mayoría de los pacientes presentarán un estudio de mastografía anormal, sin embargo, hasta un 15% de pacientes acudirán a consulta por la presencia de una masa no detectada previamente en la mastografía (Enfermedad oculta por mastografía) y hasta el 30% presentará una masa en la región mamaria en el intervalo que existe entre mastografías (denominado cáncer de intervalo) (5). Sin embargo, en México, los equipos de mastografía son escasos, considerando además que existe falta de

personal entrenado para evaluar adecuadamente dichos estudios de imagen; tan sólo en el año 2000, se reportaban 63 máquinas de mastografía en hospitales públicos en México, que posteriormente, de acuerdo a la OMS, para el año 2010 la cifra había incrementado a 314 aparatos en el sector público y 366 en el sector privado. (6)

A pesar de estos esfuerzos, la estrategia de screening continúa con deficiencias, pues como se documenta en un estudio de 2010, la cobertura de mastografías en México fue del 19.2% para mujeres entre los 40-69 años, representando un incremento de realización de dicho estudio del 3.2% (7) e incluso en años más recientes, Villarreal et al, (8) han documentado que el recibir el diagnóstico por parte del médico puede ser hasta en un 39% después de 12 meses desde la detección inicial; estas carencias en general se asocian a infradiagnóstico de la enfermedad, detección de la enfermedad en etapas más avanzadas o incluso progresión de la enfermedad antes de emitir el diagnóstico a la paciente; que en general se traduce en peores desenlaces de supervivencia.

El cáncer de mama puede dividirse según el origen de las células neoplásicas (ductal, lobulillar, mixto u otras histologías menos comunes) y por estatus de receptores (receptores hormonales, expresión de HER2 o ausencia de expresión de todos los marcadores); en México, de acuerdo a un estudio retrospectivo de casos de cáncer de mama entre 2005-2014 se reportaron principalmente tumores de origen ductal en un 79.7% de los casos, 7.8% lobulillares y 4.2% de origen mixto (9). Datos similares fueron reportados en un estudio del Hospital Ángeles Pedregal, con prevalencia del 80.13%, 11.68% y 8.19% respectivamente (10). En el contexto de evaluación por estatus de receptores, de acuerdo a los datos reportados en el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, se documentan prevalencias de 65% para receptores hormonales positivos, 21% con expresión de HER2 y 16% triples negativos (11).

Una vez que el diagnóstico de cáncer de mama se ha realizado, es importante definir la extensión de la enfermedad, así como el estatus de receptores; pues dicha información guiará las estrategias de tratamiento. A nivel mundial la mortalidad del cáncer de mama ha disminuido desde 1970, debido principalmente a mejoras en

técnicas de screening y tratamientos aplicados; se ha demostrado que el tratamiento temprano puede reducir el riesgo de muerte a 10 años por cáncer hasta en un 60% (12).

Por lo expuesto previamente, es importante contar con datos epidemiológicos actualizados de la población, lo que a futuro pudiera ser de utilidad para implementar estrategias de prevención y tratamiento acordes a las necesidades de las pacientes, tanto en hospitales públicos, como en los privados, que es nuestro caso particular.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama es a nivel mundial, la neoplasia más frecuentemente diagnosticada, con alrededor de más dos millones de casos nuevos al menos en 2020. (3) Una vez que el diagnóstico se ha establecido, es importante definir la extensión de la enfermedad de manera inicial para poder plantear estrategias de tratamiento adecuadas; está demostrado que la mortalidad a nivel mundial ha disminuido desde 1970 principalmente debido a mejoras en las estrategias de screening y tratamiento adyuvante y sistémico (12).

Factores de riesgo y protectores.

De acuerdo con la bibliografía, el cáncer de mama tiende a ser hasta 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres, por lo que se considera inicialmente el ser mujer como un factor de riesgo importante; además que este riesgo se incrementa con la edad, llegando a ser del 2.1% para aquellas pacientes menores de 49 años y hasta 7% en aquellas mayores de 70 años (13). Otros factores de riesgo que también se han descrito incluyen el IMC elevado en pacientes postmenopáusicas, antecedentes de patología mamaria benigna, nuliparidad, menarca temprana o menopausia tardía, tejido mamario denso y terapias de reemplazo hormonal; así como la historia personal o familiar de cáncer de mama (14); esta última considerada de importancia en particular, pues hasta el 10% de los casos de cáncer de mama se asocian a este antecedente, en donde mutaciones de alta penetrancia como BRCA 1 y 2 (proteínas encargadas de la reparación de ADN por medio de la

recombinación homóloga) pueden conferir riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida de 72% y 69% respectivamente; sin embargo, está demostrada la mutación de otros genes como: ATM, CHEK2, PALB2, PTEN, STK11 y TP53 (15). Con respecto a los factores protectores se han descrito algunos como la quimioprevención con inhibidores de aromatasa en mujeres postmenopáusicas o tamoxifeno en pre/postmenopáusicas, mastectomía en los casos de pacientes portadoras de mutación de BRCA 1/2, lactancia materna, actividad física, ingesta baja en grasas o pérdida de peso en pacientes postmenopáusicas (11).

Generalidades de tratamiento.

El manejo multidisciplinario es clave en el tratamiento del cáncer de mama, independientemente de si se encuentra en una etapa temprana, localmente avanzada o metastásica; el equipo debe incluir al menos un cirujano oncólogo, radiooncólogo, oncólogo médico, pues se ha demostrado que esta asociación reduce la mortalidad asociada a cáncer hasta en un 18% (16). Una vez que el diagnóstico se ha establecido, es importante definir la extensión de la enfermedad, así como considerar las características biológicas del tumor para iniciar la toma de decisiones, por lo tanto se debe considerar lo siguiente:

- *Evaluación de la extensión tumoral:* A grandes rasgos, podemos dividir al cáncer de mama en enfermedad no metastásica y metastásica; el primer término puede subdividirse en enfermedad temprana (pacientes con EC I-II B) y localmente avanzada (pacientes con EC IIB-III C); finalmente, el concepto de enfermedad metastásica (EC IV) se refiere a la presencia de actividad tumoral fuera de la mama y ganglios regionales; al momento del diagnóstico, sólo un 5% de las pacientes llegan a presentarse como enfermedad metastásica de novo (17) y en este grupo, de interés particular se encuentran aquellas con enfermedad metastásica a nivel de sistema nervioso central, ya que debido a la dificultad de los tratamientos actuales para atravesar la barrera hematoencefálica se asocian a peores desenlaces, condicionando detrimento en la calidad de vida (por alteraciones neurológicas) y disminución de la supervivencia global (31).

- *Evaluación por características de patología y moleculares:* Existen varios tipos histológicos de cáncer de mama que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico; el más común es el carcinoma ductal infiltrante (70-80%), seguido del carcinoma lobulillar (8%) y mixto (7%), otras histologías incluyen al metaplásico, mucinoso, tubular, medular y papilar (<5%). Todos ellos, basados en su perfil molecular, se pueden dividir a su vez en: Luminales (A o B), constituye el subtipo más común y cuentan con receptores hormonales positivos (principalmente estrógeno) en algún grado; HER2 enriquecido o positivo, que comprenden hasta el 15% de la población con cáncer de mama y el subtipo basal o triple negativo, en donde no hay evidencia de positividad para receptores hormonales o HER2 (18).

Manejo de la enfermedad no metastásica.

De manera general, los pacientes con enfermedad temprana ameritarán tratamiento con cirugía (lumpectomía o mastectomía), así como evaluación de ganglios regionales (en donde la evaluación de un ganglio centinela se considera apropiada para evaluar el estatus ganglionar regional en el contexto de una paciente con enfermedad clínicamente ganglionar negativa (15)), asociado o no a radioterapia (RT); asociado la mayoría de las ocasiones a manejo sistémico con quimioterapia (QT) dependerá en gran medida de las características moleculares y estadificación como se mencionó previamente. Hablando particularmente de la terapia sistémica con QT esta puede aplicarse de manera neoadyuvante en mujeres con tumores voluminosos en un intento de mejorar los desenlaces quirúrgicos (resecabilidad, desenlaces cosméticos) y también en relación a búsqueda de respuesta patológica completa (pCR) que se refiere a la ausencia de células cancerosas en el espécimen quirúrgico y cuya presencia tiene valor pronóstico (particularmente en enfermedad HER2 positiva o triples negativos) (19); por otro lado, el tratamiento llamado adyuvante se refiere a los tratamientos que se aplican posterior al manejo quirúrgico, si el resultado de la cirugía indica un aumento del riesgo de recurrencia tumoral.

En el contexto de tratamientos que pueden recibir las pacientes, se incluye el manejo con hormonoterapia o quimioterapia. Todas las pacientes con receptores hormonales positivos (estrógeno y/o progesterona), independientemente del estatus de HER2, ameritan tratamiento con bloque hormonal por al menos 5 años (17). Para definir el uso de QT en estas pacientes nos apoyamos de las firmas de expresión genética (GES por sus siglas en inglés), dentro de las de primera generación encontramos a OncotypeDx y MammaPrint, que permiten clasificar a las pacientes con enfermedad ganglionar negativa en riesgo bajo o alto: Para aquellas con riesgo bajo, la adición de QT a la terapia endocrina no está indicada, mientras que las pacientes con riesgo alto deben recibir QT (20). El uso de estas firmas genéticas en un escenario con 1-3 ganglios positivos, es aún controversial, mientras que las pacientes con 4 ganglios positivos o más deben recibir tratamiento con QT (17). En pacientes de alto riesgo de recurrencia (4 ganglios positivos o 1-3 ganglios con tumor primario de al menos 5 cm y grado histológico 3) son candidatas también a recibir abemaciclib por 2 años, pues esta maniobra ha demostrado beneficio en supervivencia libre de enfermedad invasiva (92.2% a 2 años) (21).

En el contexto de enfermedad HER2 positiva, la neoadyuvancia con terapia antiHER2 es estándar de tratamiento, pues se ha demostrado beneficio en supervivencia global (OS) y libre de enfermedad (DFS) al alcanzar pCR en este subgrupo de pacientes; la terapia adyuvante subsecuente estará influenciada principalmente por la presencia o no de pCR (17, 22), dentro de las opciones de tratamiento, contamos con bloqueo único o dual antiHER2, asociado o no a QT o el uso de TDM1 (trastuzumab emtansina). Para las pacientes con enfermedad triple negativa (TNBC), la combinación de antraciclina y taxanos es de las opciones preferidas, sin embargo, hay datos existentes de otras combinaciones como puede ser la asociación de un esquema basado en platino libre de antraciclinas; se han evaluado el uso de inhibidores de PARP en pacientes portadores de mutación BRCA que han recibido tratamiento de QT neo o adyuvante, demostrando beneficio en OS a 4 años (90%). (18, 23) También de manera reciente, se ha documentado la utilidad del tratamiento de inmunoterapia asociado a la QT neoadyuvante, como

es el caso de pembrolizumab, que ha documentado pCR de hasta 64% cuando se asocia a QT (24).

Manejo de la enfermedad metastásica.

Al igual que en el caso de una enfermedad local o localmente avanzada, es de importancia considerar el estatus de receptores hormonales. Para aquellas pacientes con receptores hormonales positivos, el tratamiento con terapia endocrina, continúa posicionándose como estándar de tratamiento, asociado a un inhibidor de CDK4/6, esta combinación (comparada contra hormonoterapia monodroga) en general otorga mayores tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y mejora la supervivencia global manteniendo una adecuada calidad de vida. (25) A la progresión a este tratamiento existen otras opciones como alpelisib (primer inhibidor de PIK3) en el contexto de pacientes con mutación de PIK3CA; exemestano asociado a everolimus para pacientes que no cuentan con alguna mutación en particular, inhibidores de PARP (olaparib o talazoparib) para pacientes con mutaciones de BRCA y a finales de 2022, se ha publicado el beneficio en supervivencia libre de progresión de Elacestrant, en el contexto de pacientes con mutación de ESR1 (17, 18, 26).

Para pacientes con enfermedad HER2 metastásica, la base del tratamiento es la combinación de terapia antiHER2 asociada a QT u hormonoterapia (si los RH son positivos), demostrando beneficio en supervivencia global (actualmente se calcula en 5 años aproximadamente). Como primera línea se recomienda el doble bloqueo antiHER2 asociado a QT, como segundas líneas se encuentran TDM1, trastuzumab asociado a QT o lapatinib, neratinib asociado a QT o tucatinib asociado a trastuzumab y QT, útil particularmente en el contexto de pacientes con metástasis cerebrales (18,27). Recientemente, la introducción de trastuzumab deruxtecan, se posiciona como una herramienta promisorio para el tratamiento de varias neoplasias, incluyendo cáncer de mama, con una tasa de respuesta de 61% en un estudio fase 1 y con respuestas de hasta 37% en pacientes pretratadas con diversos agentes quimioterapéuticos (28, 29). Para las pacientes con enfermedad triple negativa (TNBC), el uso de inmunoterapia asociado a QT (atezolizumab asociado a

nabpaclitaxel o pembrolizumab asociado a nabpaclitaxel, paclitaxel o carboplatino/gemcitabina) en pacientes con PDL1 >1% confieren beneficio en supervivencia libre de progresión. Por otro lado, en caso de documentarse mutación de BRCA, los inhibidores de PARP también tienen papel en el tratamiento de este subgrupo de pacientes, para todos los demás casos, la quimioterapia continúa posicionándose como estándar de tratamiento (18).

Supervivencia global.

Se puede decir que la supervivencia ha aumentado a través del tiempo y en gran parte se debe a la disponibilidad de agentes de tratamiento novedosos (taxanos, inhibidores de aromatasa, tratamiento dirigido, inmunoterapia); sin embargo, la supervivencia general también depende de variables clínicas como edad al diagnóstico, raza, estadio clínico, intervalo entre diagnóstico y recurrencia, presencia de metástasis, estado funcional y estatus de receptores hormonales. Por ejemplo, un metaanálisis de 15 estudios de pacientes con cáncer de mama metastásico no mostró diferencia de supervivencia en el periodo de 1980-1990, pero sí un aumento de 21 a 38 meses en el periodo de 1990-2010, en dicho estudio la supervivencia para pacientes con receptores hormonales metastásico era de 57 meses y triples negativos de 33 meses (30). Si bien falta la actualización de estas estadísticas con los tratamientos recientemente aprobados, no es de extrañar que a futuro nos encontremos en un escenario con mejores desenlaces para las pacientes, en donde la descripción de las características poblacionales juegue un papel importante para la optimización de un tratamiento personalizado.

METODOLOGÍA

Planteamiento del problema

El cáncer de mama se posiciona a nivel mundial como una de las neoplasias más frecuentes y en nuestro país, también condiciona mortalidad importante, sin embargo, los registros epidemiológicos de México muchas veces no se encuentran actualizados o tienden a infraestimar los datos poblacionales, por situaciones entre

las que destacan: La información se obtiene de diversas fuentes algunas veces no unificadas (distintos servicios de salud pública), información obtenida a través de reportes de centros particulares, ausencia de notificación al Sistema de Vigilancia Epidemiológica del país de casos asociados a un padecimiento en particular, dificultad en algunas poblaciones para acceder al sistema de salud o falta de cobertura en algunas regiones para control y seguimiento de una enfermedad, entre otras. (6)

Es de notar, que también, de acuerdo con la bibliografía revisada, la incidencia ha aumentado en las últimas décadas en México, sin embargo, estos valores deben ser también interpretados con precaución debido a la posible existencia de sesgos en el reporte de casos y ausencia de un registro nacional de cáncer como tal. Por otro lado, cabe mencionar que a nivel global también se observa una mejor sobrevida en las pacientes principalmente debido a mejoras en el tratamiento.

Por lo anterior, es importante contar con un registro para nuestro hospital de los pacientes evaluados y tratados con cáncer de mama; considerando sus características demográficas, clínicas, bioquímicas y de tratamiento para considerar, como centro hospitalario, las necesidades de los pacientes que acuden a esta unidad, además de detectar posibles áreas de oportunidad para la mejora de la atención médica.

Justificación

Como se ha mencionado previamente, el cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas a nivel mundial y en México, en nuestro incluso con tasas de mortalidad importantes asociadas a la enfermedad; lo que posiciona a esta enfermedad como un problema de salud pública importante, con un constante incremento de la incidencia y mortalidad de acuerdo a la bibliografía reportada; sin embargo, los datos epidemiológicos de nuestro país aún son escasos. Por tal motivo, es importante contar con un registro epidemiológico de los casos de cáncer de mama, que en la medida de lo posible incluya a los grupos de riesgo principalmente afectados por este padecimiento, con la intención de poder contribuir

a futuro a estudios epidemiológicos más grandes de la población mexicana en general.

Para el caso de nuestro hospital, la actualización de las características poblacionales de las pacientes con cáncer de mama atendidas en Médica Sur, también es importante dado que no contamos con datos actualizados de la población tratada; por lo que un estudio epidemiológico nos ayudaría a determinar la frecuencia y a futuro valorar la tendencia (en aumento o disminución) del número de casos evaluados en nuestro centro, favoreciendo la creación de medidas de prevención, mejora de prestaciones sanitarias y con la descripción de tratamientos recibidos, obtener una visión más completa de las necesidades del paciente y generar evidencia para ofrecer terapias personalizadas de acuerdo a su contexto clínico.

Pregunta de investigación

¿Qué características clínicas (edad, género, estatus de receptores, subtipo histológico, etapa clínica, tipos de tratamiento, etc.) presentan los pacientes diagnosticados con cáncer de mama atendidos en el Hospital Médica Sur en el periodo de enero 2018 hasta diciembre 2022?

Hipótesis

Hipótesis de investigación: Las características clínicas de los pacientes con cáncer de mama en Médica Sur, se asemejan a las reportadas en otras investigaciones epidemiológicas mexicanas.

Hipótesis nula: Las características clínicas de los pacientes con cáncer de mama en Médica Sur, no se asemejan a las reportadas en otras investigaciones epidemiológicas mexicanas.

Hipótesis alterna: Las características clínicas de los pacientes con cáncer de mama en Médica Sur, comparten algunas características con las poblaciones reportadas en investigaciones epidemiológicas mexicanas.

Objetivos

Primario:

Conocer las características clínicas de la población con cáncer de mama que fue diagnosticada y tratada en Médica Sur en el periodo comprendido entre 2018 y 2022.

Secundarios:

1. Determinar la supervivencia global de la población con cáncer de mama en Médica Sur, de acuerdo a estadio clínico y estatus molecular en pacientes que hayan completado seguimiento a 5 años (diagnosticadas en 2018).
2. Determinar la prevalencia de enfermedad metastásica y temprana en cáncer de mama en Médica Sur
3. Determinar el tiempo que transcurre entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento.

Diseño

Manipulación por el investigador: Observacional

Grupo de comparación: Descriptivo

Seguimiento: Transversal (los datos se obtienen en una sola ocasión).

Asignación de la maniobra: No aleatorio

Participación del investigador: Observacional (el investigador no modifica el fenómeno)

Recolección de datos: Retrolectivo.

Diseño: Transversal.

Método

Población de estudio: Revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en Médica Sur desde enero 2018 a diciembre 2022.

Tamaño de la muestra: Estudio descriptivo, se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama desde 2018. Puesto que se desea conocer las características de los pacientes tratados en nuestro centro en los últimos años, no es necesario calcular tamaño de muestra.

Muestreo: No probabilístico consecutivo: Todos los expedientes clínicos que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión.

Expedientes clínicos que cumplan con las siguientes características:

- Expedientes de pacientes ≥ 18 años.
- Diagnóstico de cáncer de mama confirmado por el servicio de patología.
- Tratados en el Hospital Médica Sur de Enero 2018 a Diciembre 2022.

Criterios de exclusión.

- Expedientes clínicos de pacientes sin reporte de histopatología definitivo.
- Expedientes clínicos de pacientes con tumor de otra estirpe metastásico a mama.

Criterios de eliminación.

- Debido a la naturaleza del estudio, no son necesarios, sin embargo, si se contempla uno: Expedientes clínicos de pacientes que no hayan recibido tratamiento en Médica Sur.

Definición de variables

Definición de Variables Independientes					
Variables independientes o explicativas (causa)	Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida
	Sexo	Cualitativa nominal	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	Femenino: propio de la mujer Masculino: propio del hombre	Femenino / Masculino
	Edad al diagnóstico	Cuantitativa continua	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo	Número de años cumplidos	Años 0-100

			desde su nacimiento hasta la fecha del diagnóstico del tumor.		
	Fecha de mastografía	Cuantitativa discreta	Momento en que se realizó estudio de imagen con hallazgo sospechoso de tumor.	Se proporcionará fecha de último estudio de mastografía con BIRADS4 o mayor.	Día/Mes/Año
	Fecha de última mastografía normal	Cuantitativa discreta	Momento de último estudio de imagen con hallazgos benignos.	Se proporcionará fecha de último estudio de mastografía con BIRADS3 o menor (excluyendo BIRADS0).	Día/Mes/Año
	Fecha diagnóstica (toma de biopsia)	Cuantitativa discreta	Momento en que se realiza biopsia para determinar tipo histológico de tumoración y determinar etiología benigna o maligna.	Fecha de realización de primer estudio para obtener muestra de tejido y determinar etiología benigna o maligna de dicha tumoración.	Día/Mes/Año
	Cáncer de intervalo	Cualitativa nominal	Cáncer que se diagnostica durante el periodo de tiempo entre una mastografía de rutina reportada como normal y la siguiente mastografía de rutina.	Sí: El tumor se detecta entre el periodo correspondido entre una mastografía normal y la siguiente de rutina. No: El tumor se detecta en una mastografía de rutina.	Sí / No
	Histología	Cualitativa nominal	Tipo de estirpe celular determinado por equipo de patología al momento del diagnóstico.	Ductal infiltrante: Neoplasia con presencia de formaciones glandulares. Lobulillar infiltrante: Neoplasia caracterizada por células pequeñas que se desarrollan alrededor de conductos mamarios normales.	Ductal infiltrante Lobulillar infiltrante Otros

				Medular: Neoplasia con ausencia de patrones glandulares. Otros: Otras estirpes histológicas que no corresponden a las previas mencionadas.	
Her2	Cualitativa ordinal	Proteína expresada en el exterior de las células mamarias que promueve la replicación celular.	Mediante la evaluación por inmunohistoquímica se determina su sobreexpresión con cruces: 0+: Negativo. 1+: Her2 Low 2+: Indeterminado. 3+: Positivo.	Desconocido 0+ 1+ 2+ 3+	
Her2 Low	Cualitativa nominal	Subtipo molecular del cáncer de mama en el que las células expresan una cantidad pequeña de HER2 y que no es suficiente para considerarlo como totalmente positivo. Incluye a los tumores con expresión de HER por inmunohistoquímica (IHC) con 1+ o 2+ con FISH negativo.	Sí: Sobreexpresión de HER2 por IHC 1+ o 2+ con FISH negativo. No: Pacientes que no cumplen dicha característica por IHC.	Sí / No	
FISH para HER2	Cualitativa nominal	Prueba realizada para clarificar el resultado indeterminado de una prueba de inmunohistoquímica que reporte HER2 2+	Mediante la hibridación in situ con fluorescencia se determina la positividad o negatividad de HER2.	HER2 positivo. HER2 negativo.	
Ki67	Cuantitativa continua	Marcador de proliferación celular cuya expresión se relaciona con pronóstico pobre y buena respuesta a quimioterapia.	Marcador expresado en porcentaje.	0-100%	
Grado Nottingham	Cualitativa ordinal	Sistema de puntuación para evaluar el grado de los tumores mamarios. Considera la formación de túbulos, pleomorfismo	Se obtiene una puntuación del 3 al 9 y se divide en grados: I: 3-5 puntos.	I: Grado 1 II: Grado 2 III: Grado 3	

			nuclear y actividad mitótica.	II: 6-7 puntos. III: 8-9 puntos.	
Receptores de estrógenos	Cuantitativa continua	Proteína que puede expresarse en la célula tumoral y que al unirse a estrógeno favorece la replicación celular.	Marcador expresado en porcentaje.	0-100%	
Receptores de progesterona	Cuantitativa continua	Proteína que puede expresarse en la célula tumoral y que al unirse a progesterona favorece la replicación celular.	Marcador expresado en porcentaje.	0-100%	
PDL1	Cuantitativa continua	Proteína transmembrana con papel inmunoregulador en varios procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo el cáncer. Con utilidad terapéutica si es que se detecta.	Marcador expresado en porcentaje.	0-100%	
Mutación de BRCA	Cualitativa nominal	Mutación en un gen supresor de tumor que de presentarse, aumenta el riesgo de varios tipos de cáncer, principalmente mama y ovario.	Positivo: Mutación positiva de BRCA. Negativo: Mutación negativa de BRCA.	Positivo / Negativo	
Menopausia al Dx	Cualitativa nominal	De acuerdo con guías internacionales se define como el cese permanente de la menstruación por las siguientes condiciones: Ooforectomía bilateral, >60 años, <60 años con cese de la menstruación >12 meses o con niveles de FSH/estradiol en rangos post-menopáusicos.	Sí: Cumple criterios de menopausia. No: No cumple dichos criterios.	Sí / No	
IMC	Cuantitativa continua	Razón matemática que asocia la masa (peso) y la talla del individuo. En los adultos se ha utilizado como uno de los recursos para evaluar el estado nutricional.	Bajo: <18.5 Normal: 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad G1: 30-34.9 Obesidad G2: 35-35.9 Obesidad G3: >40	Bajo Normal Sobrepeso Obesidad G1 Obesidad G2 Obesidad G3	

	Antecedente de patología benigna mamaria	Cualitativa nominal	Incluye nódulos o anomalías del estado de la glándula mamaria incluyen: Fibroadenomas, quistes, ectasia ductal, hiperplasia leve...	Sí: Poseen alguno de los antecedentes. No: No poseen ninguno de los antecedentes.	Sí / No
	Uso de tratamiento hormonal	Cualitativa nominal	Uso de medicamentos con estrógenos/progestágenos que se utilizan para alivio de síntomas comunes de la menopausia, en tratamiento de síndrome de ovario poliquístico o como método anticonceptivo.	Sí: Refieren consumo de dichos medicamentos en algún momento de la vida. No: Niegan dicho consumo.	Sí / No
	Número de embarazos	Cuantitativa discreta	Cuantificación de embarazos (que se define como el periodo en el que el feto se desarrolla en el vientre o útero de la mujer).	Número de embarazos documentados.	En escala del 0-100
	AHF de tumores de ovario, próstata o páncreas	Cualitativa nominal	Antecedentes en la familia positivos para tumores asociados a aumento de riesgo de cáncer de mama (ovario, próstata o páncreas).	Sí: Cuenta con alguno de los antecedentes. No: No cuenta con ninguno de los antecedentes.	Sí / No
	Índice tabáquico	Cuantitativa continua	Se utiliza para conocer el consumo de tabaco que posee un paciente. Se calcula multiplicando el número de cigarrillos por el número de años en que se ha fumado y dividido entre 20.	Resultado del producto del número de cigarrillos por el número de años que se ha fumado y dividido entre 20.	Numérica del 0 en adelante.
	Comorbilidades	Cualitativa nominal	Se refiere a dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o una después de la otra.	Diabetes: Enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre. Hipertensión: Padecimiento caracterizado por niveles elevados de presión arterial. Hipotiroidismo: Padecimiento	Diabetes. Hipertensión. Hipotiroidismo. Otra. 2 o más.

				<p>caracterizado por niveles insuficientes de hormonas tiroideas.</p> <p>Otra: Comorbilidad no asociada a las previamente mencionadas.</p> <p>2 o más: Cumple 2 o más de las comorbilidades mencionadas.</p>	
	EC al diagnóstico	Cualitativa ordinal	Puntaje obtenido del estudio de dimensión (Volumen y ubicación) y la extensión del tumor (local o diseminado).	Etapa clínica obtenida del abordaje de los pacientes que va del 0-IV según la escala TNM	Desconocido 0 I II III IV

Definición de Variables dependientes					
Variables dependientes o de respuesta (efecto)	Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida
	Tratamiento neoadyuvante	Cualitativa nominal	Tratamiento que se utiliza para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento quirúrgico.	<p>Sí: Recibió tratamiento neoadyuvante.</p> <p>No: No recibió tratamiento neoadyuvante.</p>	Sí / No
	Tipo de tratamiento neoadyuvante	Cualitativa nominal	Tipo de tratamiento neoadyuvante recibido con intención de disminuir tamaño tumoral.	<p>Quimioterapia: Medicamentos utilizados para tratamiento de células cancerosas.</p> <p>Inmunoterapia: Tratamiento del cáncer que ayuda al sistema inmunitario a combatir el cáncer.</p> <p>Hormonoterapia: Tratamiento del cáncer que ralentiza o detiene el crecimiento de las células tumorales que dependen de hormonas para crecer.</p> <p>Tratamiento dirigido: Fármacos dirigidos a genes y proteínas específicos que ayudan a</p>	Quimioterapia. Inmunoterapia. Hormonoterapia. Tratamiento dirigido.

				las células cancerosas a sobrevivir y crecer.	
Fecha de inicio de neoadyuvancia	Cuantitativa discreta	Momento en que se inició tratamiento sistémico previo a cirugía	Fecha de inicio de tratamiento sistémico previo a cirugía.	Día/Mes/Año	
Cirugía	Cualitativa nominal	Parte del tratamiento para el cáncer que se realiza con intención curativa.	Sí: Recibió tratamiento quirúrgico. No: No recibió tratamiento quirúrgico.	Sí / No	
Fecha de cirugía	Cuantitativa discreta	Momento en que se realizó cirugía como control local	Fecha de cirugía.	Día/Mes/Año	
Tratamiento adyuvante	Cualitativa nominal	Tratamiento adicional que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de recurrencia del cáncer.	Sí: Recibió tratamiento adyuvante. No: No recibió tratamiento adyuvante.	Sí / No	
Tipo de tratamiento adyuvante	Cualitativa nominal	Tipo de tratamiento adyuvante recibido con intención de disminuir el riesgo de recurrencia del cáncer.	Quimioterapia: Medicamentos utilizados para tratamiento de células cancerosas. Inmunoterapia: Tratamiento del cáncer que ayuda al sistema inmunitario a combatir el cáncer. Hormonoterapia: Tratamiento del cáncer que ralentiza o detiene el crecimiento de las células tumorales que dependen de hormonas para crecer. Tratamiento dirigido: Fármacos dirigidos a genes y proteínas específicos que ayudan a las células cancerosas a sobrevivir y crecer.	Quimioterapia. Inmunoterapia. Tratamiento dirigido. Hormonoterapia.	

	Fecha de inicio de tratamiento adyuvante	Cuantitativa discreta	Momento en que se inicia tratamiento sistémico posterior a cirugía	Fecha de inicio de tratamiento sistémico posterior a cirugía.	Día/Mes/Año
	Radioterapia adyuvante	Cualitativa nominal	Terapia contra el cáncer que utiliza radiación con la intención de destruir células tumorales o disminuir riesgo de recurrencia.	Sí: Recibió radioterapia. No: No recibió radioterapia.	Sí / No
	Recurrencia	Cualitativa nominal	Detección del mismo tumor posterior a tratamiento, previo a periodo en el que no se pudo detectar.	Sí: Se documenta recurrencia. No: No se documenta recurrencia.	Sí / No
	Fecha de recurrencia	Cuantitativa discreta	Momento en que se documenta recurrencia de la enfermedad por estudio de imagen o laboratorio	Fecha en la que se documenta nueva aparición de la enfermedad por imagen/laboratorio	Día/Mes/Año
	Sitios de recurrencia	Cualitativa nominal	Regiones anatómicas donde se documenta recurrencia tumoral.	Local: Recurrencia en mama. Ganglionar: Recurrencia en ganglios regionales de la mama. Metastásica: Actividad tumoral fuera de la mama o ganglios regionales.	Local. Ganglionar. Metastásica.
	Rebiopsia	Cualitativa nominal	Realización de nueva extracción de tejido para confirmar recurrencia y estatus de receptores.	Sí: Se realizó nuevo estudio. No: No se realizó rebiopsia.	Sí / No
	Cambio en estatus de receptores	Cualitativa nominal	Cambio en la expresión de proteínas asociadas al	Sí: Se documenta cambio en estatus de receptores. No: No se documenta cambio en receptores.	Sí / No

			crecimiento tumoral.		
Tratamiento a la recurrencia	Cualitativa nominal	Tipo de tratamiento recibido durante la recurrencia, con intención de mantener estable o disminuir la enfermedad.	Quimioterapia: Medicamentos utilizados para tratamiento de células cancerosas. Inmunoterapia: Tratamiento del cáncer que ayuda al sistema inmunitario a combatir el cáncer. Hormonoterapia: Tratamiento del cáncer que ralentiza o detiene el crecimiento de las células tumorales que dependen de hormonas para crecer. Tratamiento dirigido: Fármacos dirigidos a genes y proteínas específicos que ayudan a las células cancerosas a sobrevivir y crecer.	Quimioterapia. Inmunoterapia. Tratamiento dirigido. Hormonoterapia.	
Fecha de inicio de tratamiento	Cuantitativa discreta	Momento en que se inicia tratamiento posterior a la documentación de recurrencia	Fecha en que inicia tratamiento sistémico posterior a nueva aparición de la enfermedad.	Día/Mes/Año	
Número de líneas recibidas al momento del seguimiento	Cuantitativa discreta	Cantidad de esquemas recibidos a la recurrencia con intención de mantener estable la enfermedad.	Número de líneas documentadas.	1-100	
Fecha de última consulta o notificación de evento terminal	Cuantitativa discreta	Momento en el que se documenta el último seguimiento del paciente, o notificación de estado actual.	Última fecha en la que se documenta seguimiento y estado actual del paciente, es decir, si ha fallecido o permanece vivo.	Día/Mes/Año	
Supervivencia global	Cuantitativa continua	Periodo que transcurre desde la fecha del diagnóstico de una	Sobrevida total desde el diagnóstico hasta la muerte de un paciente.	Numérica en meses.	

			enfermedad hasta el último control realizado o fallecimiento del paciente.		
--	--	--	--	--	--

Descripción de procedimientos.

Se desarrolló una base de datos en Microsoft Excel, donde se registraron todas las variables en las columnas y los casos (expediente clínico de paciente) en las filas.

Posterior a esto se acudió al servicio de Patología del Hospital Médica Sur y se identificaron registros de pacientes candidatos para incluir al protocolo, la búsqueda en patología se realizó en el sistema Pathox mediante el criterio de búsqueda de “Carcinoma de mama”; una vez recolectados todos los registros que arrojó la búsqueda se verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

Los expedientes clínicos aptos se analizaron revisando: historia clínica, notas de consulta externa (ingreso evolución-seguimiento y egreso) y notas de hospitalización (ingreso evolución y egreso), así como revisión de estudios de laboratorio y gabinete con su interpretación correspondiente. Se recabaron los datos de identificación y registro de las variables clínicas correspondientes y se realizó la captura de información en la base de datos de Microsoft Excel.

Posteriormente se realizaron análisis estadísticos correspondientes con el programa SPSS.

VALIDACIÓN DE DATOS

Se utilizó estadística descriptiva para evaluar la prevalencia del cáncer de mama en Médica Sur. Se midió la frecuencia de uso de determinados fármacos antineoplásicos de acuerdo con estadios clínicos y estatus de receptores hormonales, así como líneas de tratamiento. El tiempo de supervivencia fue considerado para cada paciente desde el momento en que se realiza el diagnóstico de cáncer de mama y hasta la fecha de última consulta u evento terminal (muerte del paciente) según sea el caso de lo reportado en el expediente (estas variables incluidas en la base de datos).

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PROTECCIÓN DE DATOS

Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

La base de datos realizada se guardó en una única computadora, contando tanto dicho dispositivo como el archivo con contraseña. En dicha base no hay nombres de pacientes, únicamente números para identificarlos en el registro.

La información recabada sólo fue utilizada con fines de realización de la presente investigación. Dada la naturaleza retrospectiva y el método de recolección (revisión de expedientes), no es necesaria la creación de un consentimiento informado.

El protocolo fue evaluado por el comité de ética del hospital, recibiendo la clave 2023-EXT-740 y recibió aprobación con número de registro de comité: CONBIOÉTICA-09-CEI-018-20160729.

RESULTADOS

Población general

Durante el periodo comprendido entre enero de 2018 a diciembre de 2022, se realizaron 777 biopsias de mama, en pacientes con realización de mastografía previa y hallazgo de BIRADS en la siguiente proporción: BIRADS IV (sin especificar a, b o c): 16.9%, IVa 5.8%, IVb 11.6%, IVc 19.8%, V 43.6% y VI 2.3%. El año con mayor realización de diagnóstico de cáncer de mama fue el año 2022 con 140 biopsias y el menor corresponde al 2020 con 88 diagnósticos.

De las biopsias realizadas, 527 (67%) tuvieron un diagnóstico de cáncer de mama en la siguiente proporción: Carcinoma in situ en un 7.8%, siendo el más común el *ductal in situ* (88.2%). El carcinoma infiltrante o invasor, corresponde a un 92.2% de todas las biopsias positivas para carcinoma de mama; siendo el 72% de histología ductal infiltrante, 15.5% lobulillar infiltrante, 6.5% mixto y 6% para histologías no comunes (medular, mucinoso, micropapilar, etc.) (Fig.1). Para los carcinomas invasores, con respecto a su perfil molecular la proporción fue la siguiente: Luminal A: 39.3%, Luminal B 42.2%, HER2 enriquecido 6.1%, triple negativo 12.3% (Fig. 2).

Se documentaron 84 pacientes (15%) con características para HER2 low (IHC para HER2 + o ++ con prueba de FISH negativa).

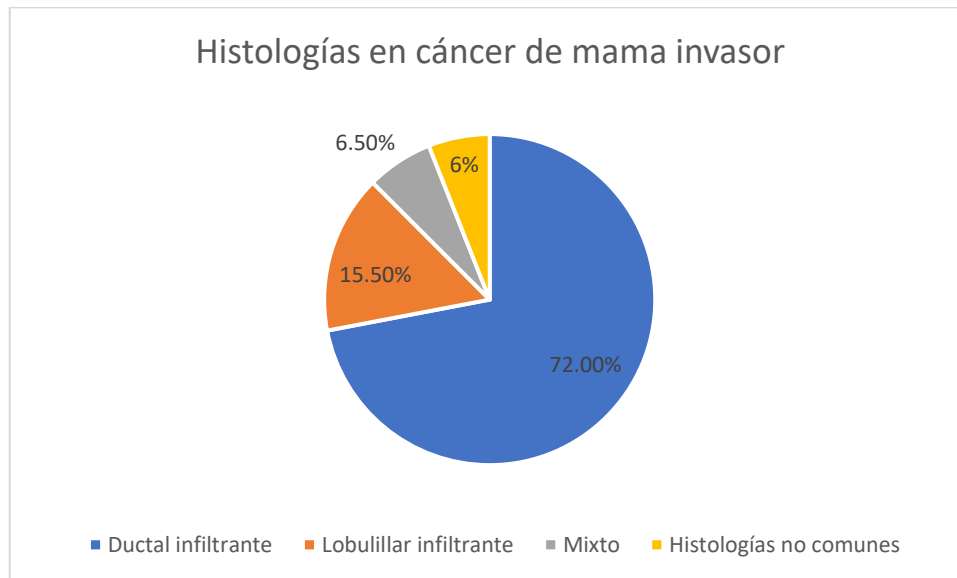


Fig. 1 Histologías en cáncer de mama invasor de pacientes en Médica Sur.

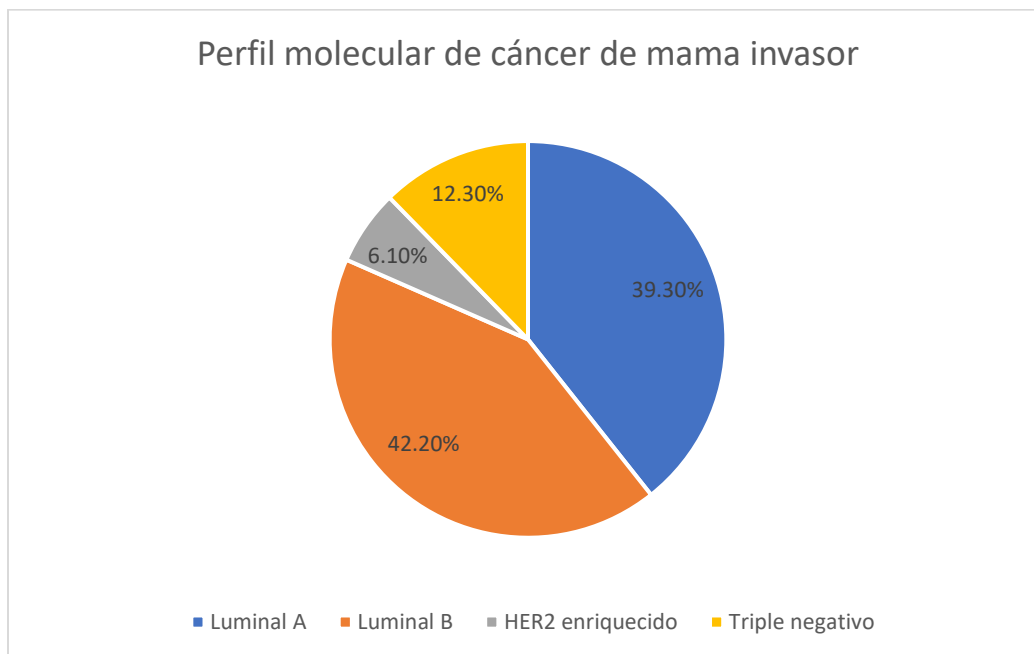


Fig. 2 Perfil molecular en cáncer de mama invasor de pacientes en Médica Sur.

Con respecto a las características clínicas de las pacientes, la edad media al diagnóstico fue de 57 años y se documentaron 22 pacientes con diagnóstico a los 40 años o menos. El 95% de las pacientes eran de nacionalidad mexicana, resto

argentina, española, colombiana, francesa y estadounidense. Hablando de sus antecedentes familiares y/o ginecoobstétricos: un 28.3% contaba con antecedentes en la familia de cáncer de mama (1º o 2º grado) y un 15.8% refirieron familiares con antecedente de cáncer de ovario, próstata o páncreas (1º o 2º grado); el 61% de la población se encontraba en la menopausia al momento del diagnóstico, 22.7% contaba con antecedente de uso de tratamiento hormonal (terapia de sustitución hormonal o pastillas anticonceptivas), con un promedio de 6 años de uso; hasta el 81% de las mujeres habían tenido un embarazo. Con respecto a otros antecedentes personales no patológicos y patológicos: El 30% con antecedente o consumo actual de tabaco, con un índice tabáquico promedio de 10.5, el IMC promedio fue de 25.54 y hasta el 55.6% poseía alguna otra comorbilidad, entre las que destacan: Diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo, hipertensión arterial y dislipidemia. Se documentaron 16 pacientes con antecedente de una o más neoplasias previas incluyendo: Linfoma no Hodgkin (4), cáncer de colon (3), cáncer de páncreas (1), carcinoma ductal in situ (3), cáncer de pulmón (3), cáncer de cabeza y cuello (2), cáncer de ovario (1) y cáncer de tiroides (1).

Dentro de las características asociadas al tumor y tratamiento destacan: 39.4% fue diagnosticada en un EC I, 31.3% EC II (19.7% EC IIA y 11.6% IIB respectivamente), 22.2% EC III y 7.1% correspondió a un EC IV (Fig. 3). Entre las pacientes candidatas a cirugía, se realizó en un 43.9% cirugía conservadora. Se documentaron 58 pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento neoadyuvante, de este grupo, los perfiles moleculares que más comúnmente recibieron neoadyuvancia fueron el luminal B (43.9%), seguido del triple negativo (26.3%), HER2 enriquecido (17.5%) y luminal A (12.3%), siendo los esquemas más utilizados el tratamiento de QT asociado a anticuerpos antiHER2 en un 50%, seguido de quimioterapia y quimioterapia con inmunoterapia (44.4% y 5.6% respectivamente) (Fig. 4), de todo el grupo poblacional neoadyuvante, se documentó respuesta patológica completa en el 21.6% de las pacientes. De las pacientes que ameritaron tratamiento sistémico adyuvante, el 50% fue a base de algún esquema de quimioterapia, 26.1% incluyó combinación de QT con anticuerpos antiHER2, 22.8% uso en monoterapia de anticuerpos antiHER2 y 1.1% uso de inmunoterapia. Con respecto a las pacientes

con enfermedad metastásica, los sitios más frecuentes de metástasis fueron en orden de mayor a menor: hueso, hígado, ganglios no regionales/pulmón y sistema nervioso central (SNC)/otros; hablando de los tratamientos más utilizados, se encontraron: QT asociado a uso de anticuerpos antiHER2 36.4%, QT 27.3%, inhibidor de aromatasa e inhibidor de CDK4 en un 18.2% y en un 18.2% el uso de degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD) y moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE) (Fig. 5).

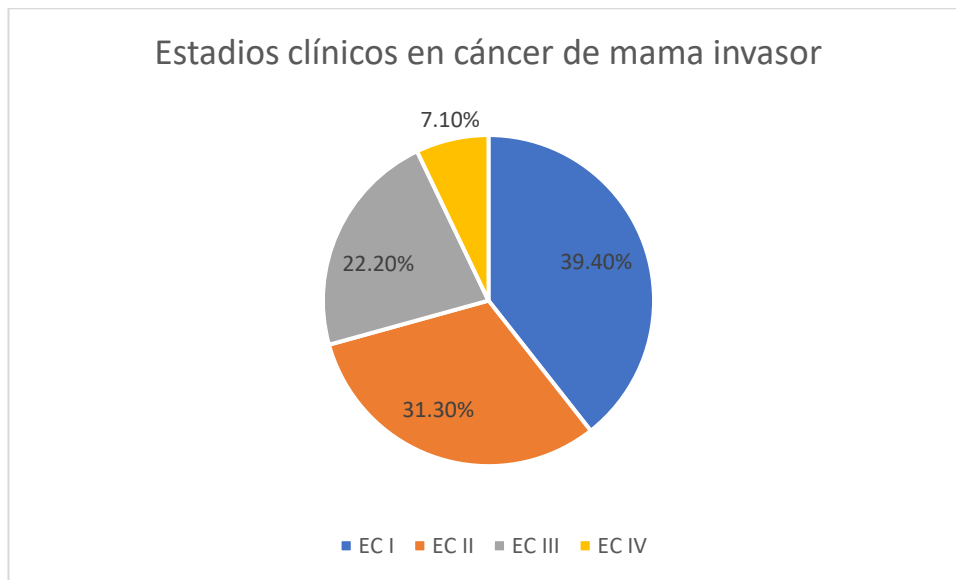


Fig. 3 Estadios clínicos en cáncer de mama invasor en pacientes de Médica Sur.

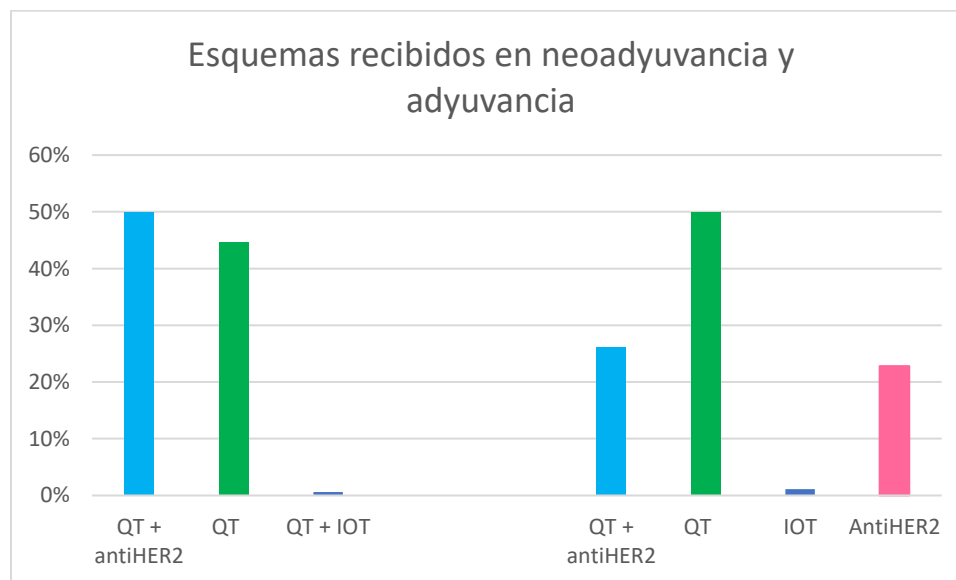


Fig. 4 Esquemas recibidos en neoadyuvancia y adyuvancia en pacientes de Médica Sur.

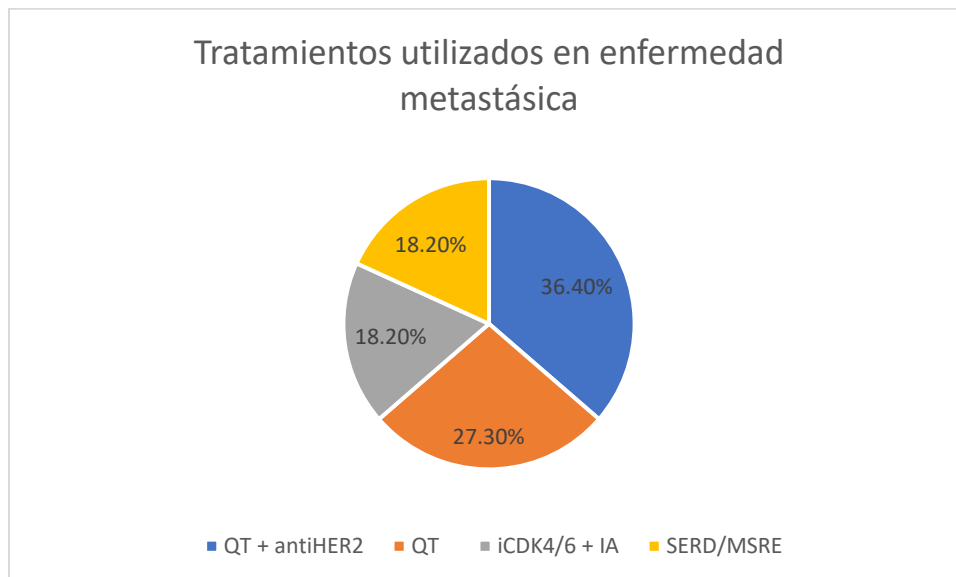


Fig. 5 Tratamientos utilizados en enfermedad metastásica en pacientes de Médica Sur.

Con respecto a la recurrencia tras tratamiento, un evento de recurrencia se documentó en 20 pacientes, siendo por orden de mayor a menor, los más frecuentes: Hueso/Ganglios no regionales (16.7%), Ganglios regionales/Hígado/Pulmón (13.3%), SNC/mama/piel/otros en un 6.7%; en este contexto, el tratamiento más utilizado fue la quimioterapia en un 52.6%. Se registraron además 6 pacientes con un evento de progresión tras la recurrencia y 2 de ellas con un nuevo evento de progresión tras la progresión previa.

De las pacientes diagnosticadas en 2018, sólo el 22% acudieron a seguimiento hasta el 2023 o finales del 2022 de acuerdo a las notas registradas en los expedientes del centro oncológico y electrónico del hospital, documentándose deceso de las pacientes sólo en otro 2% y el resto con pérdida del seguimiento. Se calculó el promedio de días de seguimiento con los datos disponibles, siendo de 940.4 días (2.57 años).

Finalmente, se calculó el tiempo a la detección de alguna anomalía por mastografía hasta la toma de biopsia, resultando en un promedio de 32 días, con un mínimo de realización para el mismo día y máximo hasta 223 días. El promedio de días desde

el diagnóstico por toma de biopsia a inicio de cualquier tratamiento (cirugía, tratamiento neoadyuvante o sistémico) fue de 25.7 días.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es responsable del 17% de mortalidad asociada a cáncer y es el tumor maligno más frecuente en México y a nivel mundial, el 45% de los casos se presentan en países de escasos o medianos recursos y el 55% del total de muertes por cáncer de mama ocurren en estos lugares (32), a pesar de estos datos, existen registros limitados epidemiológicos en varios países, incluyendo México y resto de América Latina (33). Realizando una búsqueda en el registro de tesis UNAM, no hay datos epidemiológicos recientes de la población tratada en este centro hospitalario, siendo descritas únicamente poblaciones muy seleccionadas; además, al realizar dicha búsqueda en Google con el criterio: “cáncer de mama”, “médica sur” la información, tampoco se encuentra disponible, por lo que este trabajo adquiere relevancia al otorgar datos de las pacientes con uno de los tumores más frecuentes a nivel mundial.

En nuestro centro, durante un periodo de 5 años, se documentaron 527 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, representando un 67% de las biopsias de mama realizadas en dicho periodo. Hablando particularmente del carcinoma invasor las histologías reportadas fueron en un 72% ductal infiltrante, 15.5% lobulillar infiltrante, 6.5% mixto y 6% para histologías no comunes (medular, mucinoso, micropapilar, etc.), estos datos son similares a los reportados en otras series mexicanas, con un ligero incremento de la histología lobulillar infiltrante. De acuerdo con una serie retrospectiva evaluando pacientes de hospitales públicos realizada por la Fundación de cáncer de mama (FUCAM), el tipo histológico más frecuente en población mexicana pertenece a las lesiones ductales (79.7%), seguida de las lobulillares (7.8%) y 4.2% para un origen mixto. Otra serie, del hospital Ángeles Pedregal (ámbito privado) documentó una proporción ligeramente mayor de carcinoma ductal infiltrante (80.13%), seguido de lobulillar (11.68%) y mixto en un 8.19% (9, 10).

Hablando particularmente de los subtipos moleculares, la población en Médica Sur cuenta con una mayor cantidad de subtipo Luminal B, comparado con otra serie mexicana realizada por un hospital regional del Instituto Mexicano del Seguro Social

(IMSS) en 2015 (34); el subtipo molecular más frecuentemente documentado en dicho estudio fue el Luminal A en un 65%, Luminal B en un 12%, HER2 enriquecido en un 9% y triple negativo en un 14%. En nuestro hospital, como se comentó previamente, existe una mayor proporción de pacientes con subtipo Luminal B (42.2%), seguidos de Luminal A (39.3%), triple negativo (12.3%) y HER2 enriquecido (6.1%). Con respecto a la población HER2 low, la incidencia fue de un 15% en nuestro centro, llama la atención este porcentaje, pues algunas series consultadas, comentan que si bien, la incidencia no es del todo conocida, se estima en un aproximado de 45-55% de todos los tumores malignos de mama, incluso, existe una serie que reporta una incidencia del 31% (35); siendo estos valores mayores a los documentados en nuestro centro.

La edad media al diagnóstico de las pacientes fue de 57 años, 28.3% contaba con antecedentes en la familia de cáncer de mama (1º o 2º grado) y un 15.8% refirieron familiares con antecedente de cáncer de ovario, próstata o páncreas (1º o 2º grado); la edad de presentación concuerda con lo reportado en otras series mexicanas y el antecedente de cáncer de mama es mayor comparado con una revisión mexicana donde se reportaron antecedentes familiares de cáncer de mama en un 10.9% (36). De particular interés es la información obtenida sobre el estadio clínico (EC) en nuestra sede, en donde un 39.4% fue diagnosticada en un EC I, 31.3% EC II (19.7% EC IIA y 11.6% IIB respectivamente), 22.2% EC III y 7.1% correspondió a un EC IV; correspondiendo a un diagnóstico de enfermedad temprana en 59.1% de la población, localmente avanzada en un 33.8% y metastásica en un 7.1%. Esto contrasta con la mayoría de las series mexicanas en cuanto a diagnóstico en etapas tempranas (que corresponden principalmente a estadios I y IIA), por ejemplo: Huerta-Gutiérrez et al (37) evaluaron recientemente las características y tiempo al tratamiento de 266 mujeres durante el periodo comprendido entre 2006 y 2009 en el contexto del programa de salud pública "Seguro Popular", documentando enfermedad temprana sólo en el 34% de la población (37); otra revisión del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2011, reportó diagnóstico de enfermedad temprana tan sólo en el 26.87% de sus pacientes (38). Esto pudiera estar asociado a un grupo de factores que incluyen: Sobrecarga de los recursos de salud en el ámbito público,

barreras sociales y culturales, así como escaso conocimiento de la población para realización de tamizajes de cáncer de mama.

Otro dato a rescatar es el tiempo promedio desde alguna alteración detectada por mastografía hasta el inicio de cualquier tratamiento, resultando en un total de 57.7 días (32 días para detección de alguna anomalía por mastografía hasta toma de biopsia y 25.7 días para diagnóstico por toma de biopsia a inicio de cualquier tratamiento); estos datos difieren de lo reportado en otras series mexicanas (instituciones públicas), donde el inicio de tratamiento desde la presencia de algún síntoma o alteración por estudio de imagen, llega a ser hasta de 6.6-7.8 meses (38, 39). La importancia del efecto del retraso en la búsqueda de atención médica o inicio de tratamiento, ha sido documentada en varios estudios, recientemente Gao y cols. (40) presentó una revisión de la literatura en la que se menciona que el retraso en la búsqueda de valoración médica para obtención de un diagnóstico mayor de 12 semanas afecta el pronóstico de las pacientes (disminución de la supervivencia a 5 años de 12%), mientras que los intervalos “seguros” para recibir cirugía, neoadyuvancia y tratamiento adyuvante, en general no deberían exceder las 4 y 8 semanas respectivamente, esto ya que análisis multivariados han demostrado un 30% de aumento en el riesgo de mortalidad de pacientes con cirugía después de los 30 días vs aquellas pacientes con realización de cirugía en un intervalo menor (41); y en el caso de las pacientes que ameritan tratamiento adyuvante a mayor tiempo de inicio de tratamiento, existe una mayor probabilidad de recurrencia y muerte (HR 1.2 y 1.36 respectivamente), siendo este riesgo aún mayor para los tumores triple negativo y enfermedad HER2 positiva (HR 1.54 y 3.09 respectivamente) (32).

CONCLUSIÓN

En el hospital Médica Sur, en el periodo comprendido entre enero 2018 y diciembre 2022 se documentaron 527 biopsias con diagnóstico de cáncer de mama, en la siguiente proporción: Carcinoma in situ en un 7.8%, siendo el más común el *ductal in situ* (88.2%). El carcinoma infiltrante o invasor, correspondió a un 92.2% de todas las biopsias positivas para carcinoma de mama; siendo el 72% de histología ductal infiltrante, 15.5% lobulillar infiltrante, 6.5% mixto y 6% para histologías no comunes (medular, mucinoso, micropapilar, etc.). Para los carcinomas invasores, con respecto a su perfil molecular la proporción fue la siguiente: Luminal A: 39.3%, Luminal B 42.2%, HER2 enriquecido 6.1%, triple negativo 12.3%. Dentro de las características asociadas al tumor y tratamiento destacan: 39.4% fue diagnosticada en un EC I, 31.3% EC II (19.7% EC IIA y 11.6% IIB respectivamente), 22.2% EC III y 7.1% correspondió a un EC IV. Estos resultados concuerdan con respecto a los perfiles moleculares descritos en otras series mexicanas, sin embargo, difiere en cuanto a la presencia de diagnóstico y tratamiento en enfermedad más temprana; muy probablemente al describirse en este trabajo la experiencia de un hospital privado, a comparación de las series publicadas en gacetas mexicanas, donde se describe más bien un ámbito hospitalario público. Es también notorio el tiempo a inicio de tratamiento, comparado con otras series de nuestro país, en donde se han llegado a reportar retrasos en tratamiento totales de hasta 7 meses.

Es importante mencionar que este se trató enteramente de un estudio descriptivo, por lo que la evaluación de la efectividad de tratamiento, supervivencia global o efectos adversos no fueron como tales objetivos primarios del mismo, sin embargo, considero que puede ser un parteaguas para evaluar a futuro estos desenlaces. La importancia de los estudios epidemiológicos radica justo en eso: Presentar las características de una población en particular y generar hipótesis para evaluación de distintos resultados. Espero que este trabajo y base de datos pueda ser utilizado para generar más información sobre nuestra población hospitalaria y mexicana, pudiendo favorecer incluso, la creación de mejoras en las estrategias de tratamiento, acompañamiento y seguimiento para este grupo poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Cancer: Overview, prevention and management. WHO. [Internet]. [Consultado el 23 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Today. [Internet] [Consultado el 23 de marzo de 2023]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations
3. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Today [Internet] [Consultado el 23 de marzo de 2023]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysisstable?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Epidemiología del cáncer de mama. Gobierno de México. [Internet] [Consultado el 25 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.mx/imss/articulos/epidemiologia-del-cancer-de-mama-318014>
5. Esserman LJ, Shieh Y, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Dec; 130. (3): 725-734.
6. Chávarri-Guerra Y, Villareal-Garza C, et al. Breast Cancer in Mexico: A growing challenge to health and the health system. *The Lancet Oncology.* 2012; 13(8): 335-343.
7. Martínez-Montanez OG, Uribe-Zuniga P, Hernandez Avila M. Public policies for the detection of breast cancer in Mexico. *Salud Pública Mex.* 2009; 51: S350-60.
8. Villareal-Garza C, Platas A, et al. Young Women with Breast Cancer in Mexico: Results of the Pilot Phase of the Joven & Fuerte Prospective Cohort. *JCO Global Oncology.* 2020; (6): 395-406.
9. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir.* 2017;85(3):201-7.
10. Hernández-Álvarez C, Romo-Aguirre C, Ortiz-de Iturbide C. Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2017;15(4):269-74.
11. Cárdenas-Sánchez J, Erazo Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. *Gac Mex Oncol.* 2019;18(3):141-231.
12. Tabár L, Dean PB, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer.* 2019; 125(4): 515.

13. Siegel RL, Miller KD, et al. Cancer Statistics: 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(1):7.
14. Lukaszewicz S, Czeczulewski M, et al. Breast Cancer – Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies- An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021; 13(17): 4287.
15. Harbeck N, Penault-Llorca F, et al. Breast Cancer. *Nature Reviews Disease Primers.* 2019; 5(1).
16. Kesson EM, Allardice GM, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13,722 women. *BMJ.* 2012;344:e2718.
17. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Internet]. [Consultado el 30 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
18. Loibl S, Poortmans P. Breast Cancer. *The Lancet.* 2021; 397(10286): 1750-1769.
19. Cortazar P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384: 164-172.
20. Sparano JA, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *NEJM.* 2018; 379: 111-121.
21. Johnston SRD, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *JCO.* 2020; 38(34): 3987-3998.
22. Gianni L, et al. 5 Year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory or early-stage HER2 positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 791-800.
23. Tutt ANJ, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 or BRCA 2-Mutated Breast Cancer. *NEJM.* 2021; 384(25): 2394.
24. Schmid P, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *NEJM.* 2020; 382: 810-821.
25. Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *NEJM.* 2019; 381: 307-16.
26. Bidard FC, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *JCO.* 2022; 40(28): 3246.
27. Murthy RK, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *NEJM.* 2020; 382: 597-609.
28. Modi S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *NEJM.* 2020; 382: 610-621.
29. Modi S, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study. *JCO.* 2020; 38: 1887-96.

30. Caswell-Jin JL, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr.* 2018; 2(4):pky062. Epub 2018. Dec 24.
31. Watase C, et al. Breast Cancer Brain Metastasis: Overview of Disease State, treatment options and future perspectives. *Cancers.* 2021; 13(5): 1078.
32. Cárdenas-Sánchez J, Erazo Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Décima revisión. Colima 2023. [Consultado el 15 de julio de 2023]. Publicado vía web en: http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_D_E_CANCER_DE_MAMA_10aRev2023a.PDF
33. Ángeles-Llerenas A, et al. Effect of care-delivery delays on the survival of Mexican women with breast cancer. *Salud Publica Mex.* 2016; 58: 237-250.
34. Pérez-Rodríguez G, et al. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72 del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir.* 2015;83(3):193-8.
35. Zhang, H., et al. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod Pathol.* 2022; 35: 1075-1082.
36. Arceo-Martínez M., et al. Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2021; 20(3): 101-110.
37. Huerta-Gutiérrez R, et al. Patient and treatment delays among Mexican women with breast cancer before and after the Seguro Popular. *Salud Pública de México.* 2022; 64(1).
38. Bright K, et al. The role of health system factors in delaying final diagnosis and treatment of breast cancer in Mexico City, Mexico. *The Breast.* 2011; 20: S54-S59.
39. Unger-Saldaña K, et al. Health system delay and its effect on clinical stage of breast cancer: Multicenter study. *Cancer.* 2015; 121(13): 2198-2206.
40. Gao W, et al. An appropriate treatment interval does not affect the prognosis of patients with breast cancer. *Holistic Integrative Oncology.* 2022. 1(8).
41. Eaglehouse YL, et al. Time-to-surgery and overall survival after breast cancer diagnosis in a universal health system. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 178(2): 441-50.