

11242



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD



TESIS DE POSGRADO:

“Uso de Biodecan como método de tamizaje para el cáncer de mama en mujeres trabajadoras del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. Estudio realizado en un periodo comprendido del 1º de Diciembre del 2003 al 31 de Diciembre del 2004”.

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
RADIOLOGIA E IMAGEN.**

P R E S E N T A

Dra. Gladys del Carmen Zavala Síkota

MEXICO D. F.

AÑO 2005

0347873



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
Director Del Hospital Central Sur De Alta Especialidad De
Petróleos Mexicanos



DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
Jefe Del Departamento De Enseñanza E Investigación Del Hospital
Central Sur De Alta Especialidad De Petróleos Mexicanos



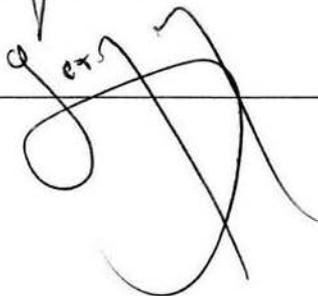


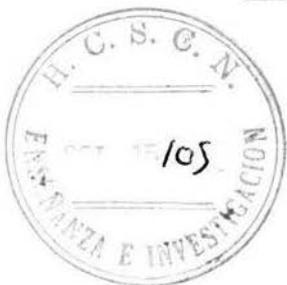
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. ROBERTO PLIEGO MALDONADO
Jefe Del Departamento De Radiología E Imagen Del Hospital Central
Sur De Alta Especialidad De Petróleos Mexicanos.
Tutor De Tesis.



DR. OCTAVIO AYALA MONTIEL.
Jefe Del Servicio De Medicina Preventiva Del Hospital Central Sur De Alta
Especialidad De Petróleos Mexicanos
Asesor de Tesis.





Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Gladys del Carmen

Zavala y Simón.

FECHA: 19- SEPT- 2005

FIRMA: _____



AGRADECIMIENTOS:

A DIOS

Te agradezco a ti Dios padre,
por haberme otorgado el más
preciado regalo: la vida; y por
haberme permitido cumplir una
de mis más grandes metas.
Concédeme la fuerza suficiente
para poder ayudar a quien necesite
de mi persona.
Señor ilumina y guía mi camino por
el sendero que me permita seguir
luchando en tu nombre.

A MIS PADRES:

Por haber confiado en mí y permitir
llevar a cabo la realización de una de mis
más grandes metas. Por la confianza y el apoyo
incondicional que día a día en este camino me han
brindado. Mil gracias por el inmenso amor.

A MIS HERMANAS:

Karina, Aurora y Karen.

A MAYRA

Por tu confianza, apoyo incondicional y
paciencia

ÍNDICE:

TEMA	PÁGINAS
Agradecimientos.....	2
Índice.....	3
Título.....	4
Autor.....	5
Antecedentes.....	6
Planteamiento del Problema.....	14
Pregunta de investigación.....	17
Objetivos.....	18
Hipótesis.....	19
Metodología.....	20
Técnicas y Procedimientos.....	21
Análisis de Resultados.....	25
Recursos.....	26
Aspectos éticos.....	27
Cronograma de actividades.....	28
Resultados.....	29
Tablas.....	32
Gráficas.....	34
Discusión.....	40
Conclusión.....	42
Bibliografía.....	43

TITULO DEL PROYECTO

Uso de Biodecan como método de tamizaje para el cáncer de mama en mujeres trabajadoras del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. Estudio realizado en un periodo comprendido del 1º de Diciembre del 2003 al 31 de Diciembre del 2004.

AUTOR:

Dra. Gladys del Carmen Zavala Símtota.
Médico Residente del Servicio de Radiología e Imagen.

ASESOR:

Dr. Roberto Pliego Maldonado.
Jefe del Servicio de Radiología e Imagen del Hospital Central Sur
de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

Dr. Octavio Ayala Montiel.
Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Central Sur
de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

ANTECEDENTES:

El cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres estadounidense, en el año 2000 hubieron cerca de 182 000 casos nuevos y cerca de 42 000 muertes por esta enfermedad. (1) En México constituye la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres (2) en el año 2001 se detectaron 2,727 casos nuevos (3), y 3574 mujeres murieron por esta causa. (2).

En estados Unidos se estima que se detectaran 40 000 casos adicionales de carcinoma ductal in situ. En México del total de tumores detectados el 96.4% fueron invasivos y solo 3.6% In situ. (3,4)

Dentro de los factores relacionados al cáncer de mama se encuentran: Raza blanca, edad avanzada, antecedente familiar de cáncer de mama, mutaciones en los genes BRCA1 – BRCA2 (5,6), historia médica previa de cáncer endometrial, formas proliferativas de enfermedad fibroquística, antecedente personal de cáncer mamario, menarquía temprana (antes de los 12 años), menopausia tardía (después de los 50 años), nuliparidad o primer embarazo tardío. Se consideran factores de riesgo probables uso de anticonceptivos orales, ingesta de alcohol, dieta alta en grasas, sobrepeso. Tabaquismo. (7)

En general el cáncer de mama se origina ya sea del recubrimiento epitelial de los conductos de tamaño grande e intermedio o del epitelio de los conductos terminales de los lóbulos. El cáncer puede ser invasor o in situ. La mayor parte de los cánceres mamarios se originan a partir de los conductos intermedios y son invasores. Histológicamente el 80% de los cánceres de mama son de tipo ductal infiltrante; la segunda categoría más frecuente es el carcinoma lobulillar infiltrante y constituye el 10%.

La presentación del cáncer de mama en un 70% de los casos es la presencia de un abultamiento en la mama. En cerca del 90% la paciente es quien la descubre. Los síntomas menos frecuentes consisten en dolor mamario, exudado del pezón; erosión, crecimiento o prurito del pezón; y enrojecimiento, endurecimiento generalizado, crecimiento o retracción de la mama. Pocas veces una masa axilar o tumefacción del brazo será el primer síntoma. Puede producirse dolor de espalda o de los huesos, ictericia, o pérdida de peso como resultado de metástasis sistémicas, pero estos síntomas se aprecian raramente en la presentación inicial. (1)

La evolución natural del cáncer de mama se caracteriza por su larga duración y por su importante heterogeneidad. El cáncer de mama se sitúa entre los tumores de crecimiento más lento y se ha calculado que el tumor se duplica aproximadamente tres veces al año. Si se aplica este hecho el período preclínico del crecimiento tumoral, se observara que el carcinoma de mama requiere como promedio 10 años o más para crecer desde una única célula hasta un tamaño de un centímetro.

Presumiblemente, se pueden producir metástasis durante la mayor parte de este periodo preclínico, aunque probablemente con mayor frecuencia durante los últimos 3 a 4 años de crecimiento preclínico, cuando la masa tumoral aumenta desde 10 (x 6) células hasta más de 10 (x 9) células. Las micro metástasis clínica o microscópicamente indetectables están ya bien establecidas en el momento del diagnóstico en un porcentaje sustancial de pacientes con cáncer de mama. (7)

Dado la historia natural del cáncer de mama y su lenta progresión se han realizado grandes campañas de prevención, haciendo énfasis en la autoexploración mamaria sin embargo su utilidad es limitada; dentro de los estudios de gabinete utilizados para la detección oportuna esta la mastografía cuya utilización como método de escrutinio aun esta en controversia (8), sin embargo es el único medio confiable para detectar cáncer mamario antes de que la masa se pueda palpar, los canceres mamarios de crecimiento lento pueden identificarse por mastografía cuando menos dos años antes de alcanzar un tamaño detectable mediante palpación.

La sensibilidad de la mastografía va del 60 al 90% y depende de la densidad del tejido mamario. Dentro de los hallazgos mastográficos más comúnmente encontrados en el cáncer de mama están: masa de alta densidad con márgenes especulados, microcalcificaciones pleomórficas en dimensión forma y densidad, usualmente agrupadas y pueden estar localizadas dentro de un tumor y/o adyacentes a este; distorsión de la arquitectura que se percibe como una especulación radiante desde un punto central, o como una retracción o distorsión focal del borde del parénquima. (9)

El ultrasonido es el adjunto más importante de la mamografía en la evaluación de las pacientes con anomalías mamarias o palpables. La contribución tradicional de la sonografía es la diferenciación de los quistes simples de las masas sólidas, con una exactitud reportada del 96 – 100%. El uso de transductores de alta resolución ha permitido caracterizar las lesiones benignas y malignas, los hallazgos ecográficos de un cáncer de mama típico son: masa de bordes irregulares, forma redondeada, hipocogenicidad, ecotextura heterogénea, sombra acústica posterior, anillo ecogénico de grosor variable. (10)

Las imágenes por resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones desempeñan una función importante en la identificación de lesiones radiológicamente atípicas, pero solo después de realizada la mastografía diagnóstica. (9) Artículos recientes reportan una sensibilidad del 89% y especificidad del 78% en diferenciar lesiones benignas de lesiones malignas por resonancia magnética. (11, 12,13)

En la búsqueda de nuevos métodos diagnósticos que permitan la detección precoz del cáncer de mama que no conlleven la exposición por radiación se ha logrado la identificación y el mapeo de genes de susceptibilidad (BRCA 1; BRCA 2) asociadas a esta neoplasia maligna que ha resultado de gran utilidad para la detección del cáncer de mama familiar sin embargo su baja frecuencia han limitado su identificación como un método de tamizaje, en un estudio realizado en Monterrey se demostró la presencia de mutaciones en estos genes en el 27% de las pacientes con cáncer de mama. (14)

Recientemente se han identificado y caracterizado factores celulares postgenómicos que responden a estímulos hormonales identificados como factores de riesgo y que están asociados a la génesis y progresión de neoplasias malignas. (15,16) que son cruciales para la prevención de enfermedades neoplásicas esteroide dependiente como lo es mayoritariamente el cáncer de mama; éste efecto logra ser cuantificado en biopsias, piezas quirúrgicas o fluidos biológicos; es por ello que los factores estrógeno dependientes pueden ser utilizados como marcadores cuantitativos en etapas tempranas del desarrollo del cáncer de mama.

Dentro de las rutas metabólicas relacionadas con la acción del estrógeno, se ha descrito que su acción sobre el ciclo celular se ejerce a través de receptores nucleares específicos conocidos como receptores de estrógenos alfa y beta. El receptor alfa fue inicialmente clonado y secuenciado a partir de un carcinoma de mama humano, y una década después se identificó la forma beta. Aunque desde entonces se han caracterizado otras variantes de estos receptores.

El receptor alfa se encuentra localizado en el cromosoma 6q 21.1 y el beta en el cromosoma 14q 22-24, pudiendo coexistir en la misma célula y tejido. La estructura funcional de los receptores les permite actuar como transductores de la señal hormonal ya que sufren una conformación espacial. Ambos poseen un sitio de unión del complejo hormona – receptor a secuencias específicas del ADN, estimulando la producción de ARN mensajeros específicos (proceso de transcripción) y por ende la síntesis de proteínas, cuya acción en las células mamarias es, entre otras cosas, el regular su ciclo celular y crecimiento.

Cabe mencionar también que durante el ciclo de estrógenos existen procesos de autorregulación, aumentando o disminuyendo la concentración de sus receptores y liberación de estrógenos, respuesta inducida por las propias necesidades del organismo.

Con base a lo anterior, el Dr. Gabriel Pulido-Cejudo y su grupo de Colaboradores se enfocaron, en la búsqueda de bio-marcadores celulares, identificando la actividad del complejo peptídico entre dos enzimas. Este complejo enzimático compuesto por la NDP-cinasa (EC 2.7.4.6) y la leucina amino (LA) – peptidasa (EC 3.4.11.1) juega un papel primordial en el origen del cáncer mamario estrógeno dependiente, al observar cambios en los niveles de circulación de ambas enzimas en respuesta un estímulo celular sostenido con 17 B estradiol. Es probable que funciones exacerbando la unión del complejo estrógeno/receptor a secuencias de ADN cuyos resultados en el proceso de transcripción, promueve una reducción en el ciclo celular de células blanco a través de una familia de proteínas denominadas ciclinas. (17)

En el caso del cáncer de mama, el complejo enzimático estrógeno-dependiente se encuentra aumentado por la sobre-expresión de las dos enzimas, lo que ocasiona mayor captación de estrógenos por los receptores nucleares y por ende mayor síntesis proteica y crecimiento celular mamario. Este complejo enzimático tiene la característica de que aún cuando en conjunto facilitan la unión hormona-receptor, continúan, cada una de las enzimas, realizando su propia función sin bloquearse entre ellas ni incrementar su actividad original.

También demostró que la concentración del complejo peptídico se encontraba significativamente aumentada tanto en el tejido tumoral como en el plasma de las mujeres con cáncer de mama. Esto les llevó a desarrollar dos anticuerpos monoclonales específicos que pudieran ser utilizados para evaluar y medir esta actividad.

Los anticuerpos monoclonales son: interstron I (Mab 4A12) dirigido a la enzima LA-peptidasa y el interstron II (Mab 7B6) específico para la NDP-cinasa. Ambos anticuerpos fueron producidos en hibridomas en las líneas celulares 4A12 y 7B6 respectivamente, de células de bazo de ratones inmunizados fusionados con células de mieloma. Los anticuerpos monoclonales no son inhibitorios de la actividad enzimática, por lo que pueden ser utilizados en la cuantificación inmuno-analítica de las enzimas en sangre periférica y en células de tejido mamario.

Con la disponibilidad de estos anticuerpos, los investigadores de Cambreal Therodiagnosics Internacional Inc. (Ottawa, Canadá) desarrollaron un método serológico de inmunocaptura acoplado, (Biodecan) que permite cuantificar la concentración simultánea de las dos enzimas en muestras de plasma, lo que se utiliza como una prueba de tamizaje para la detección oportuna de la probabilidad de padecer cáncer de mama.

Este gran avance en la investigación adquiere gran relevancia en la detección oportuna del cáncer de mama, siendo una de sus ventajas el ser menos invasiva y no exponer a la paciente a la radiación.

Este método de tamizaje solo ha sido aplicado en su fase 1 y 2 de investigación, en el Hospital General de México donde revelo una sensibilidad y especificidad clínicas de 88.8% y 81.6% respectivamente. El valor predictivo positivo del método fue del 61.5% mientras que el valor predictivo negativo fue del 95.7%.

Los resultados de la fase 3, en el cual participa este hospital, no se han dado a conocer de manera oficial, por lo que aun se desconocen sus ventajas y limitaciones respecto al estudio que actualmente ofrece mayores ventajas en la detección oportuna del cáncer de mama, como lo es la mastografía.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (Justificación científica)

El desarrollo económico del país en los últimos cincuenta años mejoro las condiciones de vida de la población y también genero un proceso de modernización modificando los comportamientos y, por ende, las tendencias de fenómenos demográficos como son el descenso de la mortalidad materna, el descenso de la tasa global de la fecundidad así como el aumento de la esperanza de vida al nacimiento. (18) El panorama epidemiológico de la población mexicana también se transformó, de tal manera que ahora las enfermedades crónico degenerativas, como el cáncer de mama, se han convertido en un problema importante de salud pública, como lo podemos observar en las estadísticas antes mencionadas.

Los mayores esfuerzos se han centrado en la detección temprana ya que de esto depende el pronóstico. Al respecto se ha hecho énfasis en la autoexploración y exploración clínica sin embargo su utilidad es limitada en la detección temprana del cáncer; el uso de la mastografía aun crea controversias respecto a su utilidad como método de tamizaje en la población abierta, por la exposición a radiación ionizante. Sin embargo el escrutinio mamográfico hasta nuestros tiempos ofrece la mejor oportunidad para reducir la proporción de mujeres que mueren por cáncer de mama. La identificación y el mapeo de genes de susceptibilidad (BRCA 1; BRCA 2) asociadas a esta neoplasia maligna ha resultado de gran utilidad para la detección del cáncer de mama familiar sin embargo su baja frecuencia han limitado su identificación como un método de tamizaje.

Las imágenes por resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones desempeñan una función importante en la identificación de lesiones radiológicamente atípicas, pero solo después de realizada la mastografía diagnóstica. Artículos recientes reportan una sensibilidad del 89% y especificidad del 78% en diferenciar lesiones benignas de lesiones malignas por resonancia magnética. Sin embargo, ambos estudios son de alto costo económico.

Recientemente se han identificado y caracterizado factores celulares postgenómicos que responden a estímulos hormonales identificados como factores de riesgo y que están asociados a la génesis y progresión de neoplasias malignas. Al respecto, el Dr. Cejudo y cols identificaron un complejo enzimático compuesto por la NDP - cinasa y la Leucina Amino (LA) peptidasa, el cual juega un papel primordial en el origen del cáncer mamario estrógeno dependiente, encontrándose elevados tanto en tejido tumoral como en el plasma de mujeres con cáncer de mama, lo cual los llevó a desarrollar dos anticuerpos monoclonales específicos que permitieron evaluar y medir la actividad de estas enzimas.

Es así como nace el BIODECAN, un método de serológico de inmunocaptura acoplado, que permite cuantificar la concentración simultánea de las dos enzimas en muestras de plasma, lo que se utiliza como una prueba de tamizaje para la detección oportuna de la probabilidad de padecer cáncer de mama.

Este método de tamizaje aún se encuentra en fase de estudio, y solo ha sido aplicado en nuestro país en el Hospital General de México donde reveló una sensibilidad y especificidad clínicas de 88.8% y 81.6% respectivamente. El valor predictivo positivo del método fue del 61.5% mientras que el valor predictivo negativo fue del 95.7%.

Este innovador método de tamizaje aún se encuentra en la fase 3 del estudio de investigación, que consiste en un estudio clínico ampliado, prospectivo, ciego y multicéntrico, cuyos resultados no se han dado a conocer de manera oficial, y es en esta fase en la cual este hospital participa.

Actualmente la mastografía se considera la prueba de tamiz de mayor utilidad para la detección oportuna del cáncer de mama, con una disminución significativa en la mortalidad, sin embargo su utilidad como prueba de tamizaje y en mujeres jóvenes es aun controversial, siendo la principal causa de controversia la radiación emitida durante el estudio.

Con el uso del Biodecan se evitaría la exposición de las mujeres a la radiación, y se establecería un método menos invasivo de tamizaje, sin embargo es necesario determinar su utilidad en la detección oportuna del cáncer mamario y su comparación con respecto a los beneficios ofrecidos por la mastografía.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Cuál es la precisión diagnóstica de Biodecan en la detección oportuna del cáncer de mama?

OBJETIVOS:

Objetivo General:

Determinar la precisión diagnóstica del Biodecan como método de escrutinio para el cáncer de mama.

Objetivos Específicos:

a.- Comparar los resultados de Biodecan con los de mastografía para determinar precisión diagnóstica del biodecan como prueba de tamizaje en la detección oportuna de la probabilidad de padecer cáncer de mama.

HIPOTESIS:

Hipótesis universal:

El Biodecan tiene mayor precisión en la detección oportuna del cáncer de mama que la mastografía.

Hipótesis Alternativa:

Los resultados de Biodecan se relacionan con los resultados de la mastografía, por lo que se considera un método preciso y con mayores ventajas en la detección oportuna del cáncer de mama.

Hipótesis de nulidad:

El Biodecan no es un método preciso en la detección oportuna del cáncer de mama y sus beneficios no son mayores que los aportados por la mastografía.

METODOLOGIA:

a.- Diseño de la investigación:

Es la evaluación de una prueba diagnóstica.

La variable dependiente serán los resultados de mastografía, las variables independientes serán los resultados obtenidos por Biodecan.

b.- Definición de la población objetivo:

Todas las mujeres trabajadoras del Hospital Central Sur de alta especialidad de Petróleos Mexicanos (HCSAE), mayores de 35 años de edad y que se hayan tomado la muestra de Biodecan y mastografía en el periodo comprendido del 1° de Diciembre del 2003 al 31 de Diciembre del 2004 y que reúnan los criterios de inclusión.

c.- Criterios de inclusión:

- 1.- Mujeres Trabajadoras del HCSAE de PEMEX.
- 2.- Mayores de 35 años.
- 3.- Mujeres que se hayan tomado la muestra de Biodecan y mastografía en el periodo comprendido entre el 1° de Diciembre del 2003 al 31 de Diciembre del 2004.

d.- Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes que no sean trabajadoras del HCSAE de PEMEX.
- 2.- Pacientes menores de 35 años.
- 3.- Paciente con antecedentes personales de cáncer de mama
- 4.- Pacientes con cáncer de mama.
- 5.- Paciente con tratamiento de radioterapia y quimioterapia.

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS:

1.- Se procederá a impartir plática informativa acerca del cáncer de mama a todas las mujeres trabajadoras del HCSAE de PEMEX y se dará a conocer el Biodecan como método en estudio para el escrutinio del cáncer de mama.

2.- Aplicación cuestionario con el fin de identificar factores de riesgo en esta población, dicho cuestionario es proporcionado por la Secretaria de Salud, en formato ya establecido y que se anexa al final del protocolo.

3.- Se programaran las citas de laboratorio, siendo el único requisito para la toma ayuno de 8 hrs. Se tomaran 5 ml de sangre venosa periférica y se enviara a laboratorios Columbia para su procesamiento.

4.- Los resultados obtenidos por muestras serológicas serán remitidos al HCSAE de PEMEX por correo y en sobre sellado,

5.- Realización de mastografía bilateral a todas las pacientes en proyecciones cefalocaudal (CC) y mediolateral (MLO), se clasificara bajo el método BI-RADS y en los casos en los cuales sea necesario caracterizar una lesión sospechosa de malignidad se tomaran proyecciones adicionales y/o cono de magnificación. El equipo que se utilizara para estos estudios será Equipo mastográfico Modelo Giottoo HT, propiedad del HCSAE de PEMEX.

En el presente estudio utilizaremos la mastografía de escrutinio y la mastografía de diagnóstico; la mastografía de escrutinio se obtiene para detectar un cáncer de mama inesperado y no evidente clínicamente, y la mastografía diagnóstica se hace para investigar una anomalía sospechosa.

La proyección CC es obtenida con la paciente de pie y erguida y la mama comprimida entre el soporte de la placa y la paleta de compresión, las cuales se encuentran orientados horizontalmente. La imagen CC muestra la relación entre las densidades y estructuras de las mamas en el plano sagital, cuando se realiza en forma apropiada se observa todo el tejido mamario excepto la porción axilar.

La proyección MLO es la vista de todo el tejido mamario, en esta proyección el soporte de la placa es colocado en el margen móvil de la mama y la paleta de compresión es aplicada al margen medial fijo, idealmente la compresión debe ser aplicada al margen móvil de la mama.

La mastografía diagnóstica puede comenzar con estas dos proyecciones (CC y MLO) pero debe incluir todas las imágenes adicionales necesarias para visualizar exhaustivamente el área de interés clínico o radiográfico. Estas proyecciones complementarias son tomadas con cualquier ángulo de inclinación, con o sin magnificación o compresión focal. Dentro de estas proyecciones están: compresión focal, amplificación o magnificación, proyección tangencial, proyección caudocraneal, proyección lateral de 90 grados, proyección craneocaudal exagerada, proyección de compresión anterior.

En las pacientes con implantes mamarios se aplicará la técnica para las proyecciones de desplazamiento de implantes.

La clasificación BI-RADS, establece 5 categorías de acuerdo a los hallazgos mastográficos:

CATEGORIA:	HALLAZGOS:
0	Necesidad de imágenes adicionales para la evaluación.
1	Negativo
2	Benigno
3	Probablemente benigno
4	Sospechosos de anormalidad
5	Altamente sugestivo de malignidad.
6	Estudios con lesiones típicas de neoplasias con confirmación histopatológicas.

6.- Las pacientes con lesión sospechosa de malignidad serán examinadas por ultrasonido como método diagnóstico complementario, empleando el equipo DIASONIC 2 Gateway Fx, modelo espectra Plus, el cual es propiedad del HCSAE de PEMEX. Se utilizaran transductores de 7 y 12 MHz, con técnica de cuatro cuadrantes y en caso necesario espectro Doppler Color.

7.- En paciente con alta sospecha de cáncer mamario serán sometidas a biopsia siendo el estudio histopatológico quien emitirá el diagnóstico final. En tal situación será el cirujano oncólogo quien determinara la técnica quirúrgica.

8.- Los datos obtenidos serán vaciados en una hoja de resultados que tomara en cuenta resultados positivos y negativos a Biodecan y mastografía. Siguiendo los criterios de Biodecan se consideran sospechoso para cáncer de mama resultados por arriba de 990 U, negativos para cáncer de mama por debajo de 990 U. Se correlacionaran con los resultados de la mastografía considerando BI-RADS 1, 2, 3 negativo a cáncer de mama. BI-RADS 4 y 5 sospechosos para malignidad.

ANALISIS DE RESULTADOS:

Se realizará análisis comparativo mediante la tabla 2 x 2 para obtener sensibilidad y especificidad, valores predictivos positivo y negativo, probabilidad pre y post-prueba.

RECURSOS:

Recursos Humanos:

En el presente estudio participaron los departamentos de: Epidemiología, oncología, trabajo social, enfermería.

Por parte del departamento de radiología e imagen participaron: Dr. Roberto Pliego Maldonado, Jefe del servicio. Dra. María Victoria Román Téllez, Médico Adscrito al Servicio de Ultrasonografía, Dr. Valentín Reyes Hernández, Médico adscrito al Servicio de Radiología e Interpretación de mastografías, Dra. Gladys del Carmen Zavala Símtota, Médico Residente de radiología, Técnica Radióloga Leticia López Alvarez.

Recursos Materiales:

- 1.- Equipo de Mastografía modelo Giotto HT.
- 2.- Película radiográfica para mastografía marca Kodak.
- 3.- Equipo de revelado marca Agfa modelo Classic E.O.S.
- 4.- Equipo de Ultrasonido DIASONIC 2 Gateway Fx, modelo Spectra Plus.
- 5.- Película radiográfica para ultrasonido marca Kodak.
- 6.- Negatoscopio.
- 7.- Lupas.
- 8.- Computadora.
- 9.- Hojas blancas, plumas, lápiz, gomas...

Recursos Financieros:

No serán necesarios, ya que el HCSAE cuenta con los recursos necesarios.

ASPECTOS ETICOS:

A todas las mujeres trabajadoras del HCSAE se les dará una platica informativa al respecto haciendo énfasis de que es un método en estudio y el cual se compara con la mastografía estándar de oro para el escrutinio del cáncer de mama en este estudio, las pacientes que estén de acuerdo llenaran el formato que la SSA ha formulado y que se anexa al final de este protocolo. Además se cuenta con la aprobación del comité de ética del hospital.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

	DIC 2003	ENE 2004	FEB	MAR	ABRI	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE 2005	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	
BUSQUEDA DE BIBLIOGRAFIA	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
ENTREGA DE PROTOCOLO	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■													
PLATICA INFORMATIVA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■													
TOMA DE BIODECAN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■										
TOMA DE MASTOGRAFIA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■										
INGRESO DE RESULTADOS A LA BASE DE DATOS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■										
ANALISIS DE RESULTADOS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ENTREGA DE RESULTADOS																							■

RESULTADOS

Para la realización del presente estudio se incluyeron un total de 615 pacientes, de las cuales se estudiaron 550 representando el 89.5% y 65 fueron excluidas 10.5%.

Las causas de exclusión fueron 27 pacientes no aceptaron el programa, 11 por edad, 4 fueron trabajadoras transitorias, 4 trabajadoras con incapacidad, 2 Unidad de adscripción el hospital central norte, 3 fueron rechazadas, 1 embarazada, 2 trabajadoras jubiladas, 7 no se reporto resultado de biodecan, 1 por fallecimiento no relacionado al estudio.

De las 550 pacientes estudiadas 392 resultaron negativas a la determinación del biodecan lo que representa el 71.27% y 158 resultaron con prueba de biodecan positiva.

Al estudio de mastografía 548 pacientes se reportaron con mastografía negativa a cáncer de mama representando el 99.63% y dos pacientes resultaron con datos sugestivos de malignidad 0.36%.

De las 392 pacientes con prueba de biodecan negativas a cáncer, 391 tuvieron una mastografía sin datos de malignidad. Una paciente se reporto con datos de malignidad por mastografía la cual se corroboró por biopsia excisional.

Esto representa que el 99.74% de las pacientes con prueba de biodecan negativo tuvieron resultado de mastografía negativo a cáncer. En tanto que una paciente con prueba de biodecan negativo fue positiva a cáncer de mama representó el 0.25%.

De las 158 pacientes con prueba de biodecan positiva, en 157 se reporto prueba de mastografía negativa a cáncer (99.36%) y una paciente se reportaron microcalcificaciones de apariencia maligna (0.63%); por lo que se solicitaron proyecciones adicionales reportando como diagnóstico final microcalcificaciones de apariencia benigna.

Para determinar sensibilidad y especificidad se realizó una prueba de 2 x 2, determinándose las siguientes variables:

- a.- Número de valores verdaderos positivos = 0
- b.- Número de valores falsos positivos = 158
- c.- Número de valores falsos negativos = 1
- d.- Número de valores verdaderos negativos = 391

Fórmula empleada: Tabla 2 x 2.

Verdaderos positivos a	Falsos Positivos b
Falsos negativos c	Verdaderos negativos d

Dado que verdaderos positivos no hubieron casos y su valor es 0, se aplicó la prueba ajustada de Fisher, tomando como valor más cercano a 0 el 0.01. Obteniendo los siguientes resultados:

0.01 a	158 b
1 c	391 d

TABLAS

$$\text{La sensibilidad del método } \left(\frac{a}{a+c} \right) = \frac{0.01}{0.01 + 1} = 0.009$$

$$\text{Especificidad } \left(\frac{d}{b+d} \right) = \frac{391}{158 + 391} = \frac{391}{549} = 0.71$$

$$\text{Valor Predictivo positivo: } \left(\frac{a}{a+b} \right) = \frac{0.01}{0.01 + 158} = 0.00006$$

$$\text{Valor Predictivo negativo: } \left(\frac{d}{c+d} \right) = \frac{391}{1+391} = 0.9$$

$$\text{Cociente de Probabilidad: } \left(\frac{d}{c+d} \right) = \frac{391}{1+391} = 0.9$$

Cociente de probabilidad positivo:

$$\frac{\left(\frac{a}{a+c} \right)}{\left(\frac{d}{b+d} \right)} = \frac{0.01}{0.01+1} = \frac{0.01}{1.01} = \frac{0.009}{0.71} = 0.035$$

$$\frac{158}{158+391} = \frac{158}{549} = 0.28$$

Cociente de probabilidad negativo:

$$\frac{\left(\frac{c}{a+c} \right)}{\left(\frac{d}{b+d} \right)} =$$

$$\frac{1}{0.01 + 1} = \frac{1}{1.01} = \frac{0.9}{0.71} = 1.26$$

$$\frac{391}{158 + 391} = \frac{391}{549} = 0.71$$

Prevalencia:

$$\frac{a + c}{a + b + c + d} =$$

$$\frac{0.01 + 1}{0.01 + 158 + 1 + 391} = \frac{1.01}{550.01} = 0.001$$

Valor predictivo Positivo ó fórmula del teorema de Bayes de Probabilidades condicionales:

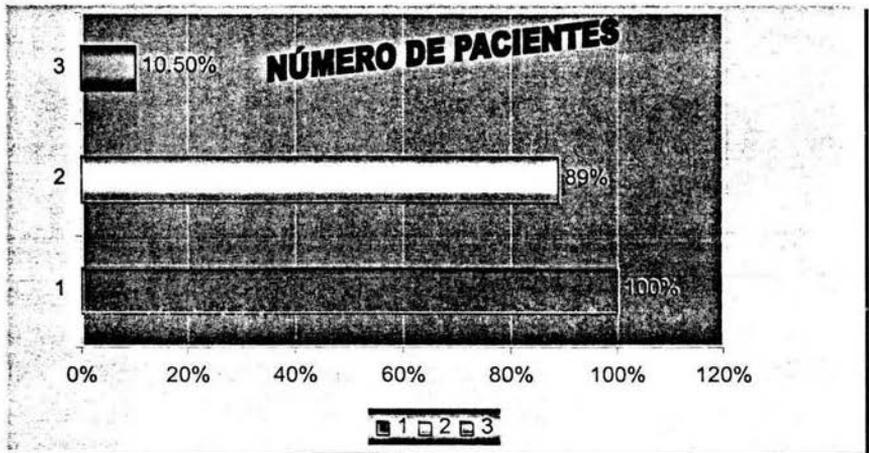
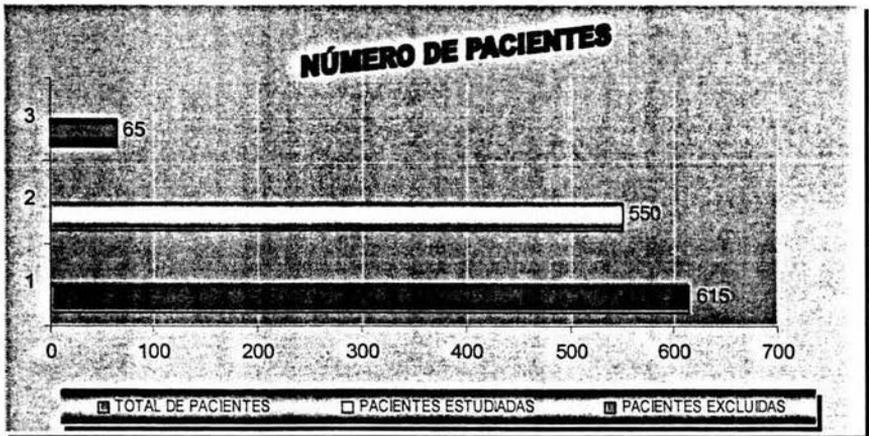
$$\frac{\text{Sensibilidad x Prevalencia}}{(\text{sensibilidad x prevalencia}) + 1 (1 - \text{especificidad}) x (1 - \text{prevalencia})} =$$

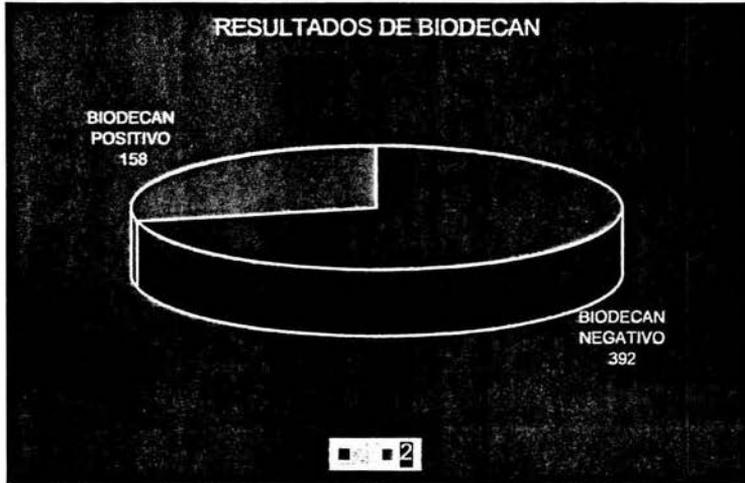
$$\frac{0.009 \times 0.001}{(0.009 \times 0.001) + 1 (1 - 0.71) \times (1 - 0.001)} = \frac{0.000009}{0.2} = 0.000045$$

Razón de momios:

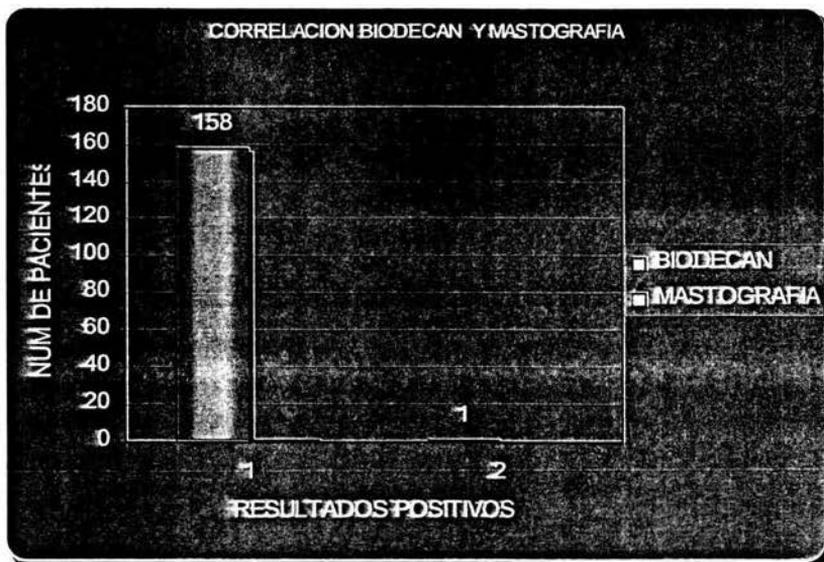
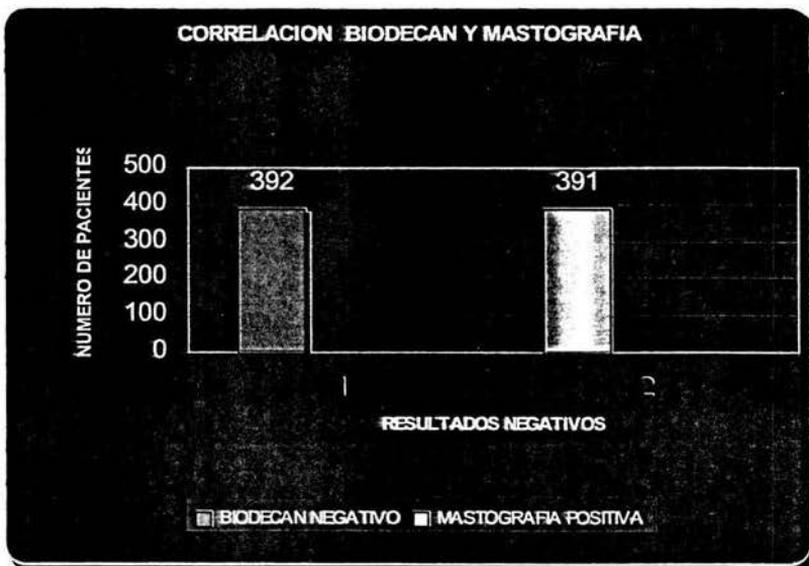
$$\frac{a \times b}{b \times c} = \frac{0.01 \times 391}{158 \times 1} = \frac{3.91}{158} = 0.024$$

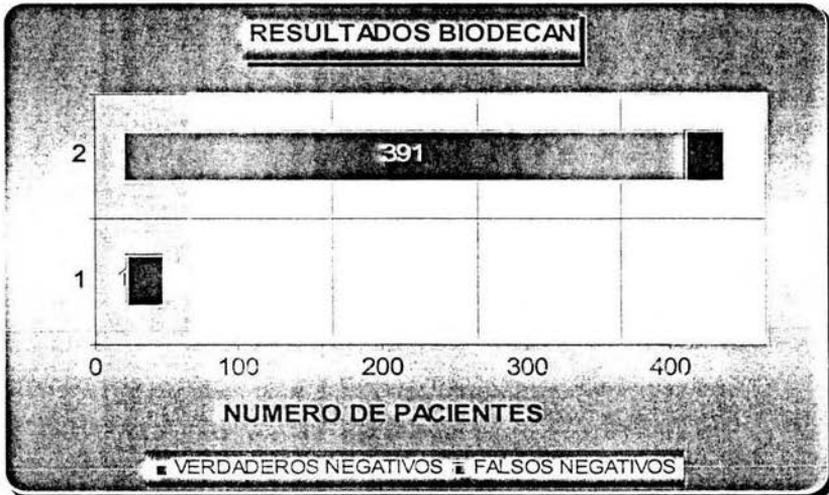
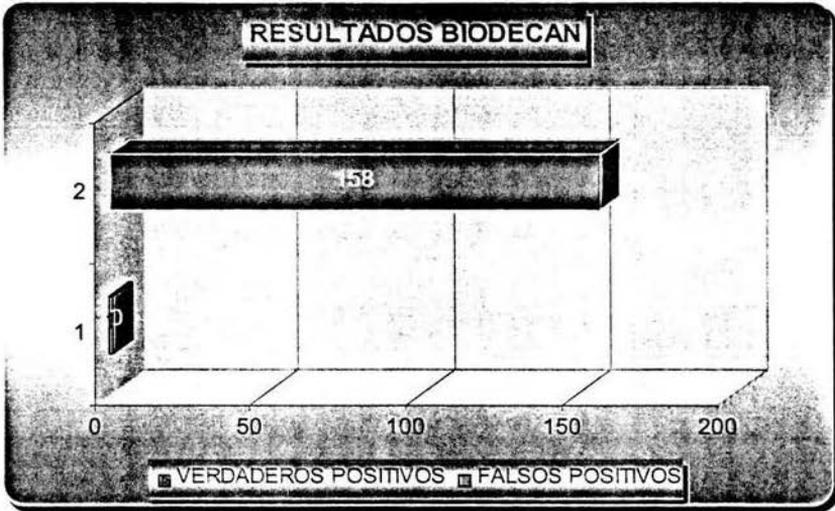
GRAFICAS

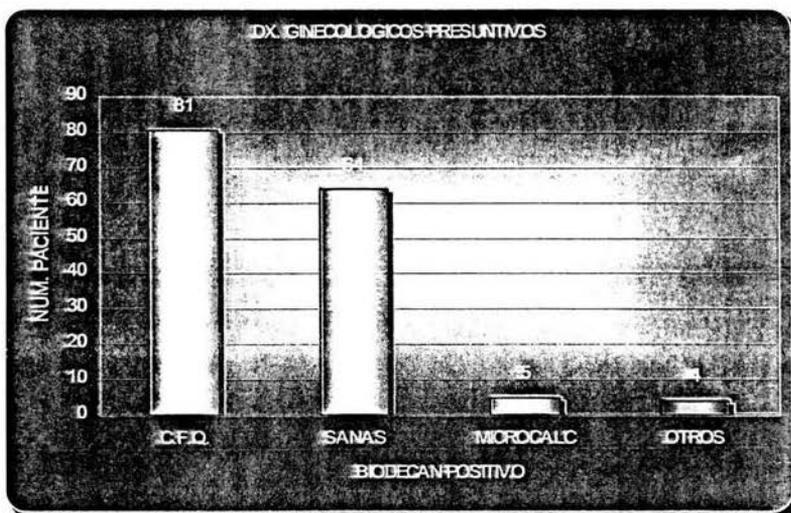
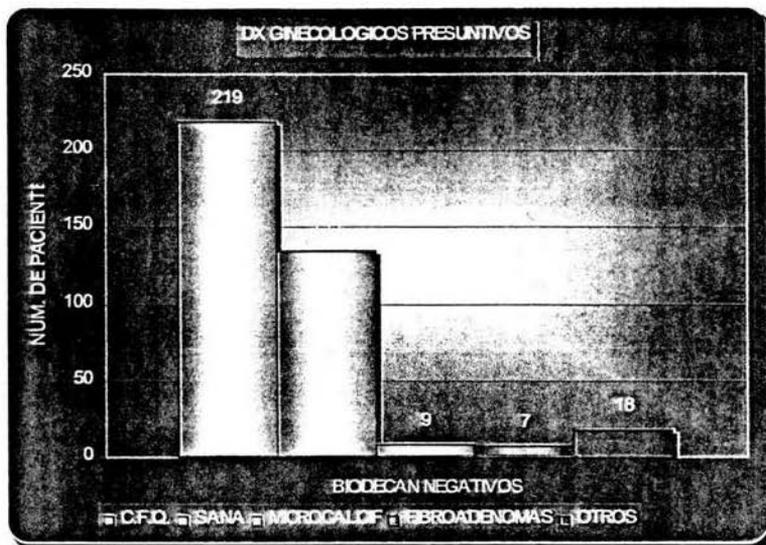












ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION:

El debate sobre la calidad de la evidencia científica existente en relación con el cribado del cáncer de mama es un tema de mucha controversia, es así como se cuentan numerosas publicaciones a favor y en contra de la mastografía como método de escrutinio, siendo los principales puntos de discusión los siguientes:

Grupo de edad que se pueden beneficiar del cribado.

Periodicidad de las mastografías.

Riesgo de cáncer incluido por radiación.

Reducción de la sensibilidad de la mastografía en las mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo.

Actitud frente a las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama.

Papel de la autoexploración mamaria en el cribado.

El principal tema de controversia es el impacto del cribado de mama en la reducción de la mortalidad por esta enfermedad.

Esto ha llevado a la búsqueda de nuevos métodos de tamizaje, siendo el Biodecan uno de los proyectos mas innovadores del momento; en lo que respecta a nuestro estudio se observo sensibilidad y especificidad minimas, sin embargo cabe puntualizar que el número de pacientes positivas a cáncer fue reducido (1) por lo que no tenemos un número importante de paciente con las cuales poder comparar resultados. Tendremos que esperar los resultados de las instituciones participantes en el proyecto para poder determinar su utilidad como método de cribado para el cáncer de mama.

En lo que respecta el utilizar la mastografía como método de cribado el Dr. Tabar y Cols. Realizaron un estudio en Suecia con duración de 20 años y publicado en la revista Lancet del año 2003, donde demostraron un 44% de reducción de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres entre 40 y 69 años quienes se expusieron al tamizaje por mamografía. Y reducción del 48% en mujeres entre 40 y 49 años de edad. Lo que otorga a la mastografía un importante papel en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama.

En base a los estudios realizados y reportados en la literatura podemos enfatizar que hasta el momento la mastografía continuara siendo el estándar de oro en el tamizaje del cáncer de mama y sus beneficios superan los efectos colaterales que pueda conllevar, contando siempre como apoyo al diagnóstico del ultrasonido en sus diferentes modalidades y la resonancia magnética.

CONCLUSIONES:

Con los resultados obtenidos en esta institución podemos concluir que la prueba de Biodecan utilizada como prueba de tamizaje en el presente estudio no es una prueba sensible ni específica en el escrutinio del cáncer de mama. Siendo hasta el momento el estándar de oro la mastografía teniendo vital importancia como adyuvante en el diagnóstico el ultrasonido y la Resonancia magnética.

BIBLIOGRAFIA:

1. LAWRENCE, Tierney.M. y Cols. Diagnóstico clínico y tratamiento. Edic. 37ª. Manual Moderno. México, D.F. 2002
2. Secretaria de Salud de México. Detección oportuna del cáncer mamario. Publicaciones de la Dirección General de Salud Reproductiva, (ISBN;968-811-951-2), México, D.F., 2000
3. Federación Mexicana de Radiología II Reunión para el estudio de la Glándula mamaria. Situación actual del cáncer de mama en México. Vol. 1 No. 6 Mayo 2000 México D.F.
4. Lizbeth López-Carrillo y Cols. Salud Pública de México. Vol. 43 No. 3 Mayo/Junio 2001 Cuernavaca, Morelos. Identificación de las lesiones mamarias malignas en México.
5. Robson, M y Cols. Journal Clinic Oncol. Vol. 16 No. 5 Mayo 16,1998. BRCA-associated breast cancer in young women.
6. Deborah,Thompson y Cols. Journal of the National Cancer Institute. Vol. 94 No. 18 September 18,2002. Cancer incidence in BRCA1 Mutation Carriers.
7. ISSELBACHER, Kurt J. y Cols. Harrison Principios de Medicina Interna. Edic. 13 Vol. II. Edit. Interamericana/ Mc Graw Hill. Madrid, España 1994.
8. Borrás JM, Espinas JA y Cols. Gaceta Sanitaria. Vol. 17 No. 03 Mayo 2003. La Evidencia del cribado del Cáncer de mama: La Historia continúa.
9. TAVERAS, Juan M. Radiología e Imagen diagnóstica y terapéutica. Mamografía Intervención e imagen. Edit. Lippincott Williams y Wilkins. Philadelphia, USA 2000.

10. RUMAK, Carol M. y Cols. Diagnóstico por ecografía. Edic. 2ª. Vol. 1. Edit. Marban. Madrid, España 2001.
11. Michael A. Jacobs y Cols. Radiology, Junio 12 2003. Benign and malignant breast lesions; Diagnosis with Multiparametric MR Imaging.
12. Wei Huang, y Cols. Radiology. Junio 17 2004. Detection of breast Malignancy: Diagnostic MR Protocol for improved Specificity.
13. Steven G Lee, y Cols. Radiology. Enero 31 2003. MR Imaging Screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: Preliminary results.
14. Calderon Garcidueñas Ana Laura_y cols. Revista de salud publica y nutrición. Edic. 1. Monterrey, NL. Año 2001. Evolución clínica de paciente con cáncer de mama de aparición temprana y participación de los genes de susceptibilidad BRCA1 y BRCA2.
15. Roymans D, y Cols. Clin Exp Metástasis Vol. 19 No. 6 2002 Nucleoside diphosphate kinase (NDPK/NM23) and the waltz with multiple partner: possible consequences in tumos metastasis.
16. Sastre-Garau, y Cols. Int. J. Cancer Vol. 50 No. 4 Feb 1992. Nucleoside diphosphate kinase/NM23 espression in breast cancer : lack of correlation with lymph-node metastasis.
17. Cejudo Pulido y Cols. Journal of Chromatography B. Vol. 6 No. 2 Marzo 1994. Measurement of nucleoside dophosphate kinase-Nm23 activity by ion exchange high performance liquid chromatography.
18. Olga López-Rios, y Cols. Salud Pública de México. Vol. 39 No. 4. Cuernavaca Jul/Ags. 1997. La epidemiología del cáncer de mama en México. ¿Consecuencia de la transición demográfica?