



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
SUBDIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
GINECOLOGIA ONCOLOGICA
SEDE HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

**FACTORES PRONÓSTICOS DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL
PROGRAMA DE GASTOS CATASTRÓFICOS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO.**

PROPUESTA DE TESIS

Para obtener el grado de
Especialista en Ginecología Oncológica que

P R E S E N T A

Denys Elizabeth Delgado Amador

Tutores

Titular del curso

Dr. Xicotencatl Jiménez Villanueva

Profesor Adjunto

Dra. Ángela Hernández Rubio

Jefe de servicio Oncología

Dr. Francisco García Rodríguez

México DF a 03 de Junio del 2013



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.

Dr. Carlos Viveros Contreras
Jefe de la División de Enseñanza
Hospital Juárez de México

Dr. Xicotencatl Jimenez Villanueva
Profesor Titular y asesor de tesis del Curso de Ginecología Oncológica
Hospital Juarez de México.

Dr. Francisco García Rodríguez
Jefe del Servicio de Oncología
Hospital Juarez de México

I. AGRADECIMIENTOS

“A todas mis pacientes con cáncer de las cuales he aprendido el comportamiento de la enfermedad y la fuerza del espíritu y la esperanza”

II. DEDICATORIA

A mi abuelo que luchó contra esta enfermedad y conservó hasta el último día su amor por la vida.

A mi madre que todos los días de su vida ha trabajado por mi crecimiento y me inculcó valores para ser mejor persona.

A mi esposo que me ha acompañado y entendido en los momentos más difíciles y su amor fue un impulso cuando se agotaba la energía.

A mi hijo que me enseñó a sentir el amor más grande e incondicional y que su llegada fue una luz que ilumina mi vida.

A mis maestros el Dr. Samuel Karchmer que me ha apoyado, ha confiado en mí y me ha guiado para lograr mis objetivos.

Al Dr. Francisco García Rodríguez que creyó en mí y me enseñó otro lado de la oncología, me enseñó a vivirla con pasión, a entender y sentir a las pacientes como parte de tu vida y me brindó la oportunidad que agradeceré toda mi vida...

GRACIAS

III. INDICE

I. AGRADECIMIENTOS.....	3
II. DEDICATORIA	4
III. INDICE	5
IV. RESUMEN	6
V. ANTECEDENTES.....	7
VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
VII. JUSTIFICACION.....	13
VIII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
IX. OBJETIVO PRINCIPAL.....	14
X. HIPÓTESIS	15
XI. MATERIAL Y MÉTODOS	16
XII. RESULTADOS.....	19
XIII. DISCUSION	29
XIV. CONCLUSIONES	33
XV. REFERENCIAS	34

IV.RESUMEN

Objetivo: Realizar una descripción de los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama pertenecientes al programa de gastos catastróficos del Hospital Juárez de México, así como determinar la edad de aparición y el estadio clínico más frecuente en esta población. Describir el manejo oncológico y el estado actual de estas pacientes, además se realizó una comparación entre las variables para determinar si estas se comportaban como un factor de riesgo o confusor para el estadio clínico.

Material y Métodos: Se trata de un estudio observacional, de tipo transversal . Se revisaron los expedientes de los casos de cáncer de mama pertenecientes al programa de gastos catastróficos de 2007 a diciembre de 2010.

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo con la escala de medición de las variables; para las cualitativas frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con el tipo de distribución (con o sin distribución normal). Para conocer si los datos se comportaban de forma normal se utilizó la prueba de Kolmogorof-Smirnoff . Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17 para todos los análisis.

Resultados: El estudio fue integrado 303 pacientes atendidas en el hospital Juárez de México, por el servicio de Oncología del año 2007 al año 2010. La edad de las pacientes fue en promedio de 51.4, la edad más frecuente de aparición fue 46 años. Hasta el 78% de los casos fueron diagnosticados en estadios avanzados o no clasificables, el tratamiento inicial más frecuentemente realizado fue con quimioterapia neoadyuvante (17%). La búsqueda de diferencias entre las variables estudiadas de acuerdo al estadio clínico de los pacientes nos permitió observar que no había diferencias entre el estadio clínico y ninguna de las variables estudiadas, excepto para el caso de la presentación de ganglios positivos obtenidos de las mastectomias los cuales son esperados en los estadios localmente avanzados.

V.ANTECEDENTES

El cáncer de mama es el tumor maligno más letal en las mujeres de todo el mundo. En el 2008 aproximadamente 1.4 millones de mujeres fueron diagnosticadas con este cáncer y se registraron 460 000 muertes por esta causa en el mundo.(1)

De estas aproximadamente 45 000 fueron diagnosticadas en Europa con 140 000 muertes, mientras que en Africa se diagnosticaron 68 000 mujeres con la enfermedad y 37 000 muertes.(1)

En Estados Unidos se estima que alrededor de 3 millones de mujeres tienen el antecedente de un cáncer de mama invasor y alrededor de 226 870 mujeres serán diagnosticadas en el 2012 (2). En general el cáncer de mama es más frecuente en países desarrollados excepto en Japón, también se han observado altos porcentajes en sudamerica principalmente Uruguay y Argentina, mientras que los porcentajes de América central y el este de Europa son intermedios. (3)

En México, con una población un poco mayor de 100 millones de habitantes, el cáncer de mama es uno de los desafíos más importantes para la salud de la mujer adulta. (4) Esta neoplasia había ocupado históricamente el segundo lugar de mortalidad por tumor maligno en la mujer, siempre precedido por el cáncer cervicouterino hasta el año 2006, cuando lo desplazó para ocupar el primer lugar como causa de muerte por cáncer. (5) Con base en los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias en el año 2003 se notificaron 12 952 casos nuevos de cáncer de mama en México, de los cuales solo 464 (4%) se registraron como carcinoma in situ o etapa 0. (6)

Actualmente esta afección en nuestro país es más importante en el norte y en el centro, con tasas menores en los estados del sur; sin embargo aún en los estados con niveles socioeconómicos más bajos se presenta una transición epidemiológica con enfermedades no transmisibles ubicadas entre las principales causas de mortalidad, entre ellas destaca el cáncer de mama.(7) Así como en el resto del mundo , el número de casos y la tasa de mortalidad se elevan con la edad, de manera que este es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer de mama en las mujeres. Existen informes que sugieren la existencia de un patrón de incidencia del cáncer de mama en México a una edad más temprana, con un porcentaje de casos mayor en las mujeres menores de 50 años, lo cual contrasta con los registros de Estados Unidos y

Europa, primordialmente después de la menopausia en el grupo de mujeres de 50 y más años. Esto debido a que la distribución de edad es diferente en nuestra población, ya que incluso en la transición demográfica la población mexicana es relativamente joven.(5) En México hasta el 40-50% de las pacientes con cáncer de mama son postmenopáusicas, el 74% tienen menos de 2 hijos y más del 70% nunca han utilizado anticonceptivos orales.(11)

El diagnóstico del cáncer de mama en nuestro país es evidentemente tardío, así lo refleja el Sistema de Información de Cáncer de la Mujer (SICAM) en donde de 2003 a 2008 el porcentaje de diagnóstico al estadio es el siguiente: EC 0 y I, 9.2%; estadio II, 32.8%; estadio III, 30%; estadio IV; y no clasificable, 20.6%, lo que significa que el 90.8% de los cánceres se diagnostican en etapas tardías o no clasificables, lo que se relaciona de manera directa con una evolución clínica menos favorable.(9)

El estudio de los factores relacionados con el pronóstico de la enfermedad ha enfatizado la importancia de las características celulares y demográficas en la supervivencia y mortalidad de las mujeres con cáncer de mama. (9)

Las características anatomopatológicas del cáncer de mama han permitido evaluar su comportamiento biológico, dentro de las características evaluadas con más frecuencia incluyen la estirpe histológica, la cual es un excelente indicador de supervivencia debido a su comportamiento biológico.(9) Entre el 25 y 30% de los carcinomas mamarios muestran características histológicas que permiten subclasificarlos como lesiones de buen pronóstico, siempre y cuando estas características se encuentren presentes en al menos en el 75% del mismo. El grado histológico de diferenciación es una característica celular que gracias a sus cambios morfológicos (tamaño, hipercromasia, pleomorfismo) permite establecer criterios de proliferación tumoral; por lo que tumores apenas diferenciados representan menor supervivencia y mayor recurrencia que los bien diferenciados, esta importancia se extiende para decidir su tratamiento con manejo adyuvante de acuerdo a los resultados de la biopsia o espécimen quirúrgico.(9)

El tamaño tumoral y el estatus ganglionar axilar son factores pronósticos estrechamente correlacionados e independientes. El aumento del tamaño tumoral se relaciona directamente con peor supervivencia, independientemente del estado ganglionar. Un tumor de hasta 1 cm tiene una tasa de supervivencia e intervalo libre de enfermedad

semejante a los tipos histológicos especiales de buen pronóstico. La supervivencia a 5 años declina progresivamente con el aumento del número de ganglios afectados. Entre el 25 y 30% de pacientes con carcinoma limitado a la mama fallecen por la enfermedad frente al 50-75% de las que tienen ganglios axilares metastáticos.(10)

El desarrollo de las técnicas inmunohistoquímicas ha permitido cuantificar determinados factores por métodos morfológicos, conservando la arquitectura y características de la lesión. La determinación de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) en las células neoplásicas mamarias es un método que valora la diferenciación tumoral y es un factor pronóstico y predictivo en relación al manejo adyuvante con tamoxifeno.(10)

La sobre expresión inmunohistoquímica de la proteína c-erB2 es muy específica cuando es negativa o fuertemente positiva, se encuentra presente en el 20-30% de los cánceres de mama, tiene valor predictivo, relacionándose con alto grado histológico , baja supervivencia y mala respuesta a los tratamientos hormonales. (10) En un estudio de biomarcadores en la población hispana en el cual se evaluaron 2074 pacientes, 57% presentaron tumores con receptores positivos, 20% presentaron tumores Her2 positivos y el 23% tuvieron tumores triple negativos. La prevalencia de tumores triples negativos en este estudio fue mayor que la reportada en pacientes blancas (10-13%) y similar a la mostrada en varios estudios de pacientes hispanas, cuya proporción de tumores triple negativos va entre el 17 y 30%, mientras que la distribución de tumores Her2 positivo es uniforme.(12)

En la enfermedad metastásica, la expresión de Her2/neu es un predictor de la respuesta del paciente al Trastuzumab, en donde el 4% de los pacientes tienen respuesta completa, 17% tienen una respuesta parcial y el 30% tienen una respuesta estable.

A pesar de la importancia clínica para la determinación de los receptores hormonales y HER2, su disponibilidad y calidad no se encuentra al alcance de muchos centros de tratamiento del cáncer en este país. Otros métodos para la evaluación genética del tumor como Oncotype o Mammaprint generalmente no se encuentran disponibles para las pacientes con cáncer de mama mexicanas y se encuentran más frecuentemente en Hospitales privados.(11)

FACTORES PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

En cuanto al tratamiento locorregional del cáncer de mama tanto la mastectomía y la cirugía conservadora de la mama y radioterapia son los tratamientos estándar(13). Desde 1990 cuando los Institutos Nacionales de salud establecieron a la cirugía conservadora como manejo para el cáncer de mama, esta se ha realizado más frecuentemente y las mastectomías solo se reportan en un 37% de los casos.(14) A diferencia de los países con menos recursos en los cuales los tumores se diagnostican en estadíos más avanzados y también el recurso de la radioterapia se encuentra poco disponible.(11)

Durante los últimos 20 años la disección de ganglios linfáticos axilares ha sido reemplazada por la biopsia del ganglio centinela, debido a la reducción de la morbilidad con este método, se reportan sensibilidades mayores al 90% y valores predictivos positivos de más del 95%, por lo cual es el método de elección para la estadificación de la axila clínicamente negativa, sin embargo en México este procedimiento tampoco se encuentra al alcance de todos los hospitales, ya que se requiere de infraestructura especial para realizarlo, así como patólogos adiestrados en la evaluación del ganglio centinela.

En cuanto al manejo sistémico del cáncer de mama contamos con la quimioterapia, la cual reduce la mortalidad en un 6-10%, mientras que el tamoxifeno adyuvante reduce la mortalidad un 6-13%, cuando se combinan con los programas de tamizaje, se logra una disminución de la mortalidad del cáncer de mama en un 25-38%.

En términos de finanzas, para proporcionar el tratamiento de los casos detectados, los sistemas de seguridad social en México cubren aproximadamente del 40 al 45% de la población y el manejo del cáncer se incluye en estos servicios, esta atención se encuentra restringida a aquellos trabajadores en el sector formal de la economía. El resto de la población acudirá a los servicios públicos de la secretaría de salud y otra proporción de la población principalmente la no asegurada, pagará por lo servicios en el sector privado.(4)

Una iniciativa política clave fue la reforma y la legislación de 2003 que creó el Seguro Popular de Salud. (8) Esta iniciativa incluyó un aumento sustancial del financiamiento y ofreció protección financiera a todas las familias que no contaban con seguridad social, con énfasis particular en los sectores más pobres de la población. La introducción del seguro popular de salud se lleva a cabo a lo largo de 7 años y ha cubierto de manera

gradual a toda la población sin acceso a la seguridad social y ha ampliado el paquete de enfermedades y servicios cubiertos. A principios de 2007, el tratamiento de cáncer de mama, incluidos servicios diagnósticos y medicamentos, se incorporó al Fondo para la protección contra Gastos Catastróficos del Seguro popular de Salud. En consecuencia cualquier persona diagnosticada con cáncer de mama a partir de dicha fecha, al margen de su situación de ingreso y empleo, tiene ahora el derecho de recibir atención médica integral con fondos públicos. Esta iniciativa política garantiza un derecho social, pero todavía se encuentra en sus primeras etapas de implementación. Actualmente no todas las mujeres tienen acceso a estos servicios, dado que todavía existen barreras importantes de lado de la oferta y la demanda, lo que convierte a la educación y la concientización en elementos de particular importancia para garantizar su aplicación.(7)

VI.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama son las características clínicas e histopatológicas del tumor determinantes que impactan en la sobrevida del paciente. Las características celulares con más frecuencia incluyen la estirpe histológica, el grado histológico, el estado ganglionar y de los receptores hormonales así como del Her2-neu.

En este estudio se busca determinar los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama del Hospital Juárez de México que pertenecen al programa de gastos catastróficos, evaluar su manejo, y el estado actual de las pacientes.

VII. JUSTIFICACION

Es importante analizar los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama pertenecientes al programa de gastos catastróficos del Hospital Juárez de México, evaluar su manejo, el estado actual y compararlo con lo reportado en la literatura.

VIII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores pronósticos más importantes de las pacientes con cáncer de mama del programa de Gastos Catastróficos del Hospital Juárez de México, como ha sido su manejo y su evolución?

IX. OBJETIVO PRINCIPAL

Describir los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama del Hospital Juárez de México dentro del programa de Gastos catastróficos.

Objetivos secundarios

- Determinar la edad de presentación del cáncer de mama en nuestra población
- Determinar el estadio clínico al diagnóstico de nuestra población
- Evaluar el manejo oncológico establecido y compararlo con lo reportado en la literatura
- Conocer el estado actual de las pacientes

X. HIPÓTESIS

Las Mujeres con cáncer de mama del Programa de Gastos Catastróficos del Hospital Juárez de México presentan factores pronósticos similares a los descritos en la literatura en países en vías de desarrollo.

XI. MATERIAL Y MÉTODOS

XI.1 Diseño

Se trata de un estudio observacional, de tipo transversal analítico.

XI.2 Sitio

Se realizó en el Hospital Juárez de México, perteneciente a la Secretaria de Salud en el servicio de Oncología.

XI.3 Período

Se analizaron los expedientes de los casos de cáncer de mama pertenecientes al programa de gastos catastróficos de 2007 a diciembre de 2010

XI.4 Material

Expedientes clínicos de las pacientes.

Base de datos

Programa estadístico SPSS versión 17, para análisis de los datos

XI.4.1 Criterios de selección

Inclusión:

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama

Mujeres pertenecientes al programa de gastos catastróficos del período 2007-2010

Exclusión

Pacientes que hayan recibido parte de su tratamiento fuera del Hospital Juárez de México

Expedientes incompletos

Expedientes extraviados

Eliminación

No existieron

XI.5 Métodos

Se realizó la evaluación de los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama pertenecientes al programa de gastos catastróficos por medio de la revisión y recolección de datos de los expedientes clínicos.

XI.5.1 Técnica de muestreo

Se hará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de los años 2007-2010.

XI.5.2 Metodología

1. Se realizó una revisión de los registros de las pacientes con cáncer de mama de gastos catastróficos para identificar el número de pacientes a evaluar.
2. Se realizó un listado de los casos de gastos catastróficos y el número de expediente.
3. Se buscó los expedientes clínicos en el archivo clínico del hospital.
4. Se eliminaron los casos que no recibieron tratamiento en la unidad, los que tenían información clínica incompleta y los expedientes no encontrados.
5. Se realizó la captura de las variables clínicas y demográficas de los expedientes en una hoja de cálculo en una computadora personal.
6. Se realizó el análisis de los datos y se elaboraron tablas de frecuencia y gráficos descriptivos.

XI.5.3 Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo con la escala de medición de las variables; para las cualitativas frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con el tipo de distribución (con o sin distribución normal). Para conocer si los datos se comportaban de forma normal se utilizó la prueba de Kolmogorof-Smirnoff .

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17 para todos los análisis

XI 5.4 DESCRIPCION DE VARIABLES

DEFINICIÓN CONCEPTUAL:

Edad: (Del lat. *Aetas*, *-ātis*).

Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.

Definición Operacional:

El número de años cumplidos, referidos por el paciente desde su nacimiento a la fecha del diagnóstico de cáncer de mama.

Tipo de Variable:

Cuantitativa, continua, de razón.

Unidades de medición

Años

Antecedente familiar de cáncer de mama

Definición Conceptual:

Historia familiar de cáncer de mama

Definición Operacional:

Reporte en el expediente de historia familiar de cáncer de mama afectada no relacionadas con el evento oncológico actual.

Tipo de Variable:

Cualitativa, nominal dicotómica.

Unidades de medición

Positivo o negativo

Tipo histológico.

Definición Conceptual:

Clasificación histopatológica de los tumores de mama, la cual toma en cuenta las características morfológicas de los tejidos.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte de la biopsia en la que se realizó el diagnóstico de cáncer de mama de acuerdo a la clasificación de la OMS para tumores malignos de mama.

Tipo de Variable:

Nominal, cualitativa, politómica.

Estado axilar.

Definición Conceptual:

Invasión de células tumorales del cáncer de mama a los ganglios axilares ipsilaterales

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte del expediente el involucro ganglionar axilar ipsilateral al tumor de mama previo a cualquier tratamiento y en concordancia por la clasificación propuesta por la NCCN

Tipo de Variable:

Cuantitativa.

Unidades de medición

Nx, N0, N1, N2a N2b, N3a, N3b, N3c

Estadío Clínico

Definición Conceptual:

Corresponde al estadio clínico de acuerdo a la clasificación NCCN.

Definición Operacional:

De acuerdo al reporte del expediente el involucro ganglionar axilar ipsilateral al tumor y al tamaño de éste último previo a cualquier de acuerdo a la clasificación de la NCCN

Tipo de Variable:

Categorica

Unidades de medición

EC I-IV

XII .RESULTADOS

Componente descriptivo

El estudio fue integrado 303 pacientes atendidas en el hospital Juárez de México, por el servicio de Oncología del año 2007 al año 2010.

La edad de las pacientes fue en promedio de 51.4 años de edad con una desviación estándar de 12.42 años, siendo de 26 años la edad de la paciente más joven y de 93 años la edad de la paciente mayor.

La edad más frecuente en las pacientes fue de 46 años.

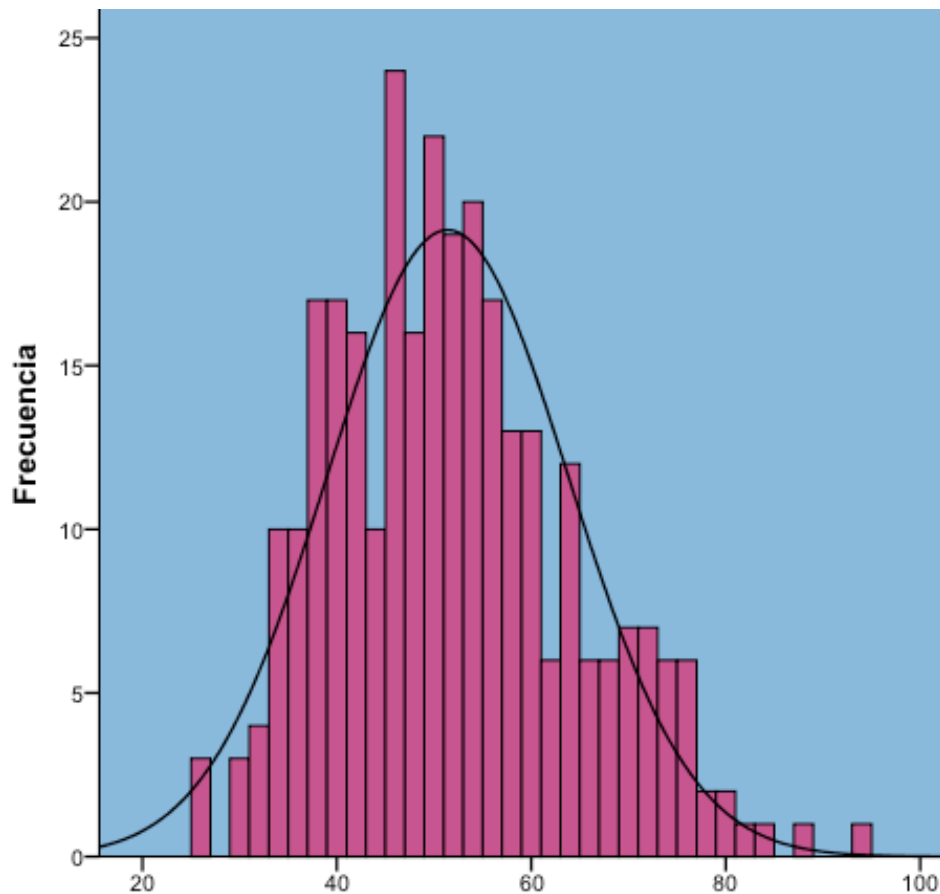


Gráfico No.1. Distribución de la edad en las pacientes analizadas.

FACTORES PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

Respecto de los antecedentes heredofamiliares de cáncer aquí observamos, que el 9.6% de los casos presentaron antecedente, y el 90.4% no presentaron antecedentes. Dentro de las pacientes que tenían antecedentes heredofamiliares de cáncer, un 38% presentó cáncer de mama en un familiar de primer grado (madre o hermana), un 25% de cáncer de mama en familiares de segundo grado (tías y/o primas), un 3% de los casos se presentaron en familiares de tercer grado (abuela). Finalmente el antecedente de cáncer de otro tipo se presentó en un 34 %.

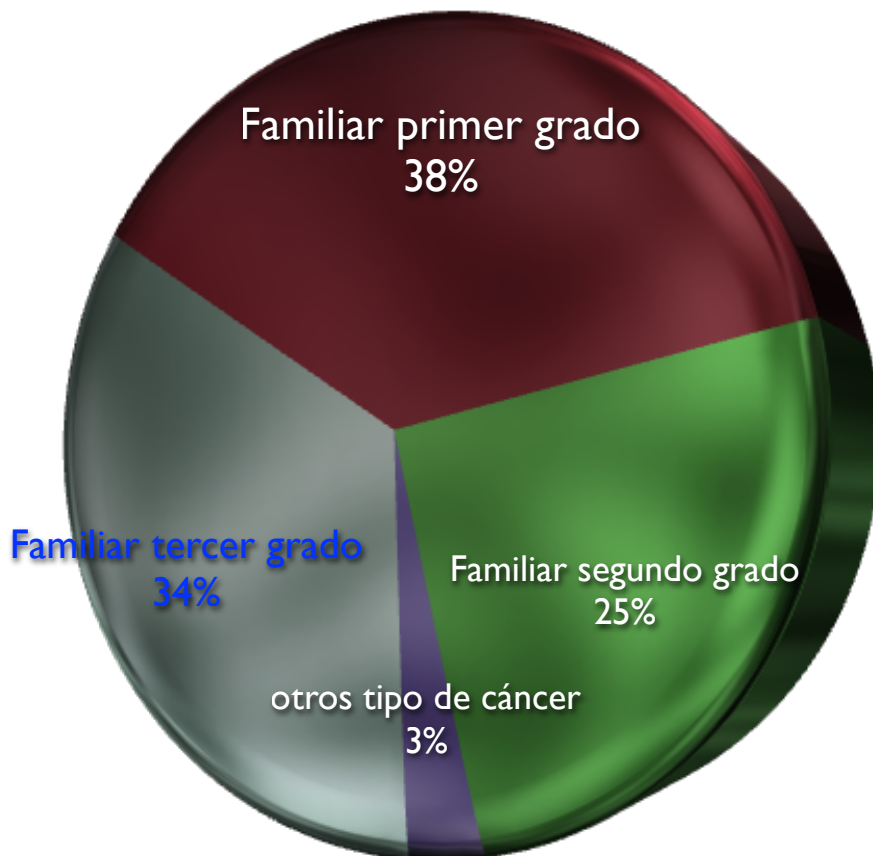


Grafico No.2. Distribución del antecedente familiar de cáncer en pacientes con cáncer de mama estudiadas.

FACTORES PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

De acuerdo al estado clínico de las pacientes, el estadio clínico más frecuente fue:

Estadio clínico	Frecuencia	Porcentaje
Temprano	66	22.8
Localmente avanzado	131	42.2
Metastásico	27	8.9
S/C	79	26.1
Total	303	100

Tabla No.1. Distribución del estado clínico en pacientes con cáncer de mama.

De acuerdo a la clasificación TNM, la mediana para tumor fue de T3 , la mediana de los nódulos fue de N1 la mediana de metástasis fue de M1.

T	N	M
3	1	1

Tabla No.2. Distribución del estado TNM en pacientes con cáncer de mama.

Según su clasificación histopatológica la más frecuente fue el carcinoma canalicular infiltrante, seguida por el lobulillar y el mucinoso.

Clasificación	Frecuencia	Porcentaje
CCI	235	77.6
CLI	14	4.6
Mucinoso	13	4.6
Otros	41	13.2
Total	303	100

Tabla No.3. Distribución del diagnóstico histopatológico en pacientes con cáncer de mama.

Para los receptores de estrógeno se observó que los valores promedio estos fueron de 66.15 % con una desviación estándar de 31%.

Se encontró que el 46.18% fueron positivos (40.6 - 51.83 IC 95%).

En el caso de los receptores de progesterona, aquí los valores promedio fueron de 51.81 % con una desviación estándar de 33%. Se observó que eel 39.2% de los casos fueron positivos (33.8 – 44.8 IC 95%).

FACTORES PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

Para el caso de los HER2 el valor determinado como positivo o +++ se encontró en 46 casos el 15.6% de la población, indeterminado o ++ en 69 casos , el 22.7% y negativo o + en 136 pacientes o 44.4%.

Los valores encontrados para K1-67 aquí el valor medio encontrado fue de 34.04% con una desviación estándar de 28.55%. El porcentaje de pacientes con valores por arriba del 15% fue de 18.6% (15,51 – 23.3 IC 95%).

Respecto a la disección de ganglios en las pacientes sometidas a intervención radical de la mama encontrando una positividad de ganglios en el 22.2% al presentar al menos un ganglio positivo.

Un 7% de los pacientes a quienes se les realizó el FISH fueron positivos.

De acuerdo al manejo de los pacientes el más frecuente fue la Quimioterapia seguida del MRM y la quimioterapia más radioterapia. Las mismas frecuencias se presentaron para el manejo secundario de estas pacientes.

Manejo	Frecuencia	Porcentaje
QT	76	25.1
MRM	33	17.1
QT-RT	22	7.2
Otros	148	50.6
Total	303	100

Tabla No.4. Distribución del manejo en pacientes con cáncer de mama.

El principal esquema de tratamiento fue el (Adriamicina- Ciclofosfamida por 4 ciclos) ACX4, seguido de la combinación con (Paclitaxel por 4 ciclos) PX4 y (5 Fluorouracilo- Adriamicina y ciclofosfamida por 4 ciclos) FACX4.

Esquema	Frecuencia	Porcentaje
ACX4	30	9.9
ACX4-PX4	25	8.3
FACX4	24	7.9
Otros	224	73.9
Total	303	100

Tabla No.5. Distribución del esquema de tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

FACTORES PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

De las pacientes estudiadas el 9.9% de ellas presentaron diferentes tipos de recurrencia y dentro de las que presentaron esta recurrencia se presentó a los 5.9 años en promedio con una desviación estándar de 18 meses.

De acuerdo al estado actual de las pacientes, observamos que la condición más frecuente en las pacientes fue la PVSA (Paciente viva sin actividad), seguida de la PPCA (Paciente perdida con actividad) y la PPSA (Paciente perdida sin actividad).

Estado actual	Frecuencia	Porcentaje
PVSA	130	42.8
PPCA	43	14.1
PPSA	10	3.3
Otros	120	39.8
Total	303	100

Tabla No.6. Distribución del estado actual de las pacientes con cáncer de mama.

Componente Analítico

Para la determinación de la edad como factor de riesgo o confusor para la modificación del estado clínico o la presentación de recurrencia, encontrando que no presentaron diferencias ni para el estado clínico ni para la recurrencia.

Variable / edad	PRUEBA	P
Estado Clínico	ANOVA	0.41
Recurrencia	T student	0.422

Tabla No.7. Prueba de hipótesis para la variable edad/estado clínico en pacientes con cáncer de mama.

La determinación de los valores de los receptores encontrados no encontró diferencias para los receptores de los receptores.

Variable / Receptor	PRUEBA	P
Progesterona	ANOVA	0.77
Estrogeno	ANOVA	0.43
Her2	U de Mann-Whitney	0.110
K1-67	ANOVA	0.71

FACTORES PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

Tabla No.8. Prueba de hipótesis para la variable receptor/estado clínico en pacientes con cáncer de mama.

Para el caso de recurrencia tampoco fue posible identificar diferencias respecto de los receptores.

Variable / Receptor	PRUEBA	P
Progesterona	T student	0.709
Estrogeno	T student	0.729
Her2	T student	0.112
K1-67	T student	0.557

Tabla No.9. Prueba de hipótesis para la variable receptor/recurrencia en pacientes con cáncer de mama.

El antecedente familiar de cáncer tampoco presentó diferencias significativas para el caso del estado clínico.

Variable / AHF	PRUEBA	P
Primer grado	U de Mann-Whitney	0.98
Segundo grado	U de Mann-Whitney	0.43
Tercer grado	U de Mann-Whitney	0.52

Tabla No.10. Prueba de hipótesis para la variable AHF/estado clínico en pacientes con cáncer de mama.

En el caso de la recurrencia tampoco observamos diferencias

Variable / AHF	PRUEBA	P
Primer grado	Chi cuadrada	0.43
Segundo grado	Chi cuadrada	0.09
Tercer grado	Chi cuadrada	0.67

Tabla No.11. Prueba de hipótesis para la variable AHF/recurrencia en pacientes con cáncer de mama.

FACTORES PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

En el caso de ganglios positivos como era de esperarse, si se dio una diferencia estadísticamente significativa para el caso de el cáncer localmente avanzado.

Estado clínico	Porcentaje	P*
Temprano	19	0.49
Localmente avanzado	61	
Metastasis	10	

- Chi cuadrada de pearson

Tabla No.12. Prueba de hipótesis para la variable Ganglio positivo/ estado clínico en pacientes con cáncer de mama.

Variables predictoras

Para la construcción de predictores, fueron utilizadas las interacciones entre las diferentes variables analizadas y se utilizó como desenlace el estado clínico y la recurrencia en las pacientes de acuerdo a un modelo de “Introducir” para cada modelo de regresión utilizando las variables que de forma independiente presentaron valores de p menores de 0.20.

Para el caso de la presentación de “Cáncer temprano” se modelo con las variables, Her2, Edad, RE y ganglio positivo, sin embargo, ninguna de estas presentó capacidad predictora.

Modelo	P	Exp (B)
Her2	0.19	0.46
Edad	0.41	1.03
RE	0.908	0.832
Ganglio positivo	0.604	1.51
Constatae	0.606	0.252

Tabla No.12. Regresión logística para el estado clínico “temprano” en pacientes con cáncer de mama.

Para el caso de “Cáncer localmente avanzado” se modelo con las variables Her2, Edad, RE y ganglio positivo, sin embargo, ninguna de estas presentó capacidad predictora.

FACTORES PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

Modelo	P	Exp (B)
Her2	0.84	0.901
Edad	0.232	0.951
RE	0.267	5.26
Ganglio positivo	0.366	1.95
Constate	0.71	2.49

Tabla No.13. Regresión logística para el estado clínico “localmente avanzado” en pacientes con cáncer de mama.

En el caso de “Metástasis” se modelo con las variables Her2, RE y ganglio positivo, sin embargo, ninguna de estas presentó capacidad predictora.

Modelo	P	Exp (B)
Her2	0.993	<
RE	0.996	0
Ganglio positivo	0.991	1.21
Constate	0.992	0

Tabla No.14. Regresión logística para el estado clínico “Metastasis” en pacientes con cáncer de mama.

Finalmente se probó la regresión para la determinación de recurrencia, aquí observamos que tampoco se presentó capacidad de ninguna de las variables de predecir la recurrencia en las pacientes.

Modelo	P	Exp (B)
Edad	0.081	0.9
AHF	1	8.29
RE	0.93	1.2
RP	0.88	1.39
Her2	0.76	0.69
K1 67	0.71	1.01
Ganglio positivo	0.79	0.67
Constate	0.488	28.12

Tabla No.15. Regresión logística para la recurrencia en pacientes con cáncer de mama.

XIII. DISCUSION

De acuerdo a los resultados encontrados en el presente estudio podemos observar que la presentación de cáncer de mama en el Hospital Juárez de México, es un padecimiento de la mayor relevancia que se presenta en una edad muy diversa entre las pacientes, y si bien la edad promedio de las pacientes estudiadas es la esperada para este padecimiento, existe una gran cantidad de pacientes jóvenes en quienes se realiza este tipo de atención. La edad más frecuente de las pacientes fue 46 años. Existen ya informes que sugieren la existencia de un patrón de incidencia del cáncer de mama en México a una edad más temprana, con un porcentaje de casos mayor en las mujeres menores de 50 años, lo cual contrasta con los registros de Estados Unidos de América y Europa, primordialmente después de la menopausia en el grupo de mujeres de 50 años y más (16).

Los antecedentes heredo-familiares de cáncer son relativamente poco frecuentes pues éstos se presentaron en menos del 10% de los casos estudiados. Aproximadamente el cáncer de mama hereditario se presenta en el 10-15% de los casos. En este caso se analizó la frecuencia de la presencia de antecedentes con cáncer de mama en familiares de primero, segundo y tercer grado, así como el antecedente familiar de algún otro cáncer. Es esperado que el riesgo de cáncer de mama se incremente conforme se incrementa el número de familiares afectados. El riesgo de presentar cáncer de mama en pacientes con antecedente de otros cánceres ha sido reportado, principalmente con un riesgo relativo de 1.5 a 2 con antecedente de cáncer de ovario, también se ha reportado que la historia de cáncer de próstata y tiroides confiere riesgos de cáncer de mama de 1.5 y 1.7 respectivamente. (17,18)

Así mismo cabe mencionar que aunque el Hospital Juárez de México es un hospital de tercer nivel la mayoría de los casos llegan en estadíos localmente avanzados ó no clasificables (78%). Esto se relaciona con evoluciones clínicas menos favorables, este porcentaje es mayor que el registrado en Singapur (75.8%) donde no existe un programa de detección organizado. (19) El diagnóstico en etapas avanzadas señala una demanda de atención tardía, así como problemas en la calidad y oportunidad del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama con síntomas clínicos. Por otro lado, el elevado porcentaje de casos no clasificables evidencia la

fragmentación de los servicios de salud y la falta de coordinación adecuada entre los diferentes niveles de atención.(5)

La clasificación histopatológica de los tumores de las pacientes corresponde a lo esperado para el tipo de paciente que es atendido en este hospital, misma situación se dio para el caso de los receptores encontrados y el tipo de manejo que se le dio a los pacientes.

De acuerdo a las características de nuestra población con estadíos principalmente localmente avanzados el manejo inicial se realizó con quimioterapia neoadyuvante, la cual tiene como objetivo disminuir el tamaño del tumor para hacer resecables tumores irresecables, incrementar el porcentaje de cirugías conservadoras incluso en estadíos localmente avanzados, pero sin duda el objetivo principal de la quimioterapia neoadyuvante es obtener una respuesta patológica completa y de esta manera obtener información pronóstica que se reflejará en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión. (20) El principal esquema utilizado en nuestras pacientes fue AC (Adriamicina 60 mg/m² y Ciclofosfamida 600 mg/m² por 4 ciclos) en el 9.9%, seguido del régimen secuencial con Adriamicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² seguida de Paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas por 4 ciclos con el 8.3% de los casos y FAC en el 7.9% de los casos (5- Fluorouracilo 500 mg/m², Doxorrubicina 50 mg/m², Ciclofosfamida 500 mg/m² cada 21 días). Actualmente existen varios estudios que demuestran el beneficio de agregar taxanos al esquema de neoadyuvancia para lograr mayor porcentaje de respuestas patológicas completas, uno de estos estudios es el NSABP 27 el cual evalúa el administrar un taxano (docetaxel) en esquema neoadyuvante posterior a la administración de antraciclinas vs la no administración y la administración de taxanos en forma adyuvante. En este estudio se observó que las pacientes que recibieron taxano alcanzaron mayor porcentaje de respuestas patológicas completas (26% vs 13%), disminuye el porcentaje de ganglios axilares positivos (21).

El procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado fue la mastectomía radical modificada, seguida de la mastectomía total con ganglio centinela, mientras que la cirugía conservadora y radioterapia se reserva para un pequeño y selecto grupo de pacientes, esto debido a las características de nuestra población. En aquellas pacientes en las cuales no presentaron respuesta a la quimioterapia, o presentarán

enfermedad estable su manejo secundario se realizó con quimioterapia y radioterapia concomitante a base de Mitomicina C y 5 Fluorouracilo.

La quimio-radioterapia concomitante en cáncer de mama en el manejo adyuvante se ha estudiado para no retrasar el control local con la radioterapia y así disminuir el porcentaje de recaída local a 5 años de 16 al 5%. (22,23). Existen algunos estudios fase III que han comparado la quimio-radioterapia secuencial o concomitante con algunas drogas como mitoxantrona, metotrexate o con taxanos, sin embargo esta última combinación ha mostrado un incremento en efectos adversos como neumonitis, por lo cual no se recomienda su uso fuera de protocolos. (24,25).

En el Hospital Juárez de México se ha utilizado la quimio-radioterapia concomitante con mitomicina-C y 5 FU con respuestas favorables y adecuada toxicidad, la quimio-radioterapia concomitante es actualmente el estándar de manejo en cancer localmente avanzado de tumores como esófago, cérvix, canal anal y orofaringe.(26)

Las pacientes Her2 positivo recibieron trastuzumab por 1 año y aquellas pacientes con receptores hormonales positivos premenopaúsicas recibieron tamoxifeno por 5 años, los inhibidores de aromatasa son utilizados con menos frecuencia en las pacientes postmenopaúsicas debido a su menor disponibilidad y mayor costo.

La recurrencia de las pacientes se encuentra cercana al 10%, lo que no es valorable en este tipo de pacientes, ya que en un gran porcentaje, el ingreso de las pacientes al programa de gastos catastróficos se realizó debido a la recaída y no al diagnóstico inicial.

La búsqueda de diferencias entre las variables estudiadas de acuerdo al estadio clínico de los pacientes nos permitió observar que no había diferencias entre el estadio clínico y ninguna de las variables estudiadas, excepto para el caso de la presentación de ganglios positivos obtenidos de las mastectomias los cuales son esperados en los estadios localmente avanzados.(11)

El número de ganglios axilares afectados por metastasis del carcinoma es el factor pronóstico mas importante en las pacientes con cáncer de mama.(27) Las pacientes sin involucro ganglionar presentan una sobrevida global alrededor del 80-90% posterior a una mastectomía radical.(28) Si el número de ganglios positivos incrementa, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad disminuyen.

FACTORES PRONÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

Aproximadamente 40-50% de las pacientes con cáncer en estadio temprano tendrán al menos 1 ganglio positivo.

Debido a los resultados previos se realizó una búsqueda de factores predictores por medio de una regresión logística binaria, la cual nos permitiría ver si la concurrencia de diferentes variables era capaz de predecir el estado clínico del paciente la recurrencia, sin embargo ninguno de los variables exploradas en los modelos para cada tipo de estado clínico así como para la recurrencia dio valores menores de 0.05 por lo que no fue posible determinar alguna variable predictora en el estudio.

XIV. CONCLUSIONES

- 1) Los tumores localmente avanzados continúan siendo la forma predominante de presentación en nuestro hospital.
- 2) La mediana de edad es menor a la reportada a nivel nacional
- 3) Se encontró que el 46.18% de los tumores son RE+, el 39.2% RP + y 15.6% son Her 2+++.
- 4) El manejo inicial de las pacientes con cáncer de mama en el Hospital Juárez de México es a base de quimioterapia neoadyuvante con adriamicina y ciclofosfamida.
- 5) El procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado fue la mastectomía radical modificada.
- 6) Al analizar las variables como factor de riesgo o confusor para la modificación del estadio clínico solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa al evaluar el estado ganglionar con respecto al estadio clínico.
- 7) El número de ganglios axilares afectados por metástasis es el factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer de mama.

XV. REFERENCIAS

1. Abdulrahman G. Epidemiology of breast cancer in Europe and Africa. *Journal of Cancer Epidemiology* 2012;915610.
2. DeSantis C, Siegel R, Bandi P. Breast Cancer Statistics, 2011. *CA CANCER J CLIN* 2011;61:409-418.
3. Rodríguez S, Capurso M. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecología y obstetricia de México* 2006;74:585-93.
4. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México una prioridad apremiante. *Salud Pública Mex* 2009;51 supl 2:S335-S334.
5. Martínez-Montañez OG, Uribe-Zuñiga P, Hernández-Ávila M. Políticas públicas para la detección del cáncer de mama en México. *Salud Pública Mex* 2009; 51 supl 2: S350-S360.
6. Mohar A, Bargalló E, Ramírez MT, Lara F, Beltrán-Ortega A. Recursos disponibles para el tratamiento del cáncer de mama en México. *Salud Pública Mex* 2009;51:S263-S269.
7. González-Pier E, Gutiérrez-Delgado C, Stevens G, Barraza-Lloréns M, Porrás-Condey R, Carvalho N, et al. Definición de prioridades para las intervenciones de salud en el sistema de protección social en salud de México. *Salud Pública Mex* 2007;49 (Supl.I): S37-S52
8. Knaul FM, Frenk J. Health Insurance in Mexico: achieving universal coverage through structural reform. *Health Affairs* 2005; 2:1467-76.
9. Flores-Luna L, Salazar- Martínez E, Duarte Torres R, Torres-Mejía G. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Pública Mex* 2008;50:119-125.
10. Torres-Gómez F, Torres Olivera J. Correlación entre parámetros morfológicos y expresión inmunohistoquímica de factores pronósticos en el carcinoma ductal infiltrante de mama. *Revista Española de Patología* 2007;40:217-223.

11. Chávarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PE, Knaul F, Mohar A. Breast cancer in Mexico: a growing Challenge to Health and the Health system. *Lancet Oncology* 2012;13(8):e335-43.
12. Lara-Medina F, Perez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple negative breast cancer in hispanic patients; high prevalence, poor prognosis, and association with mwnopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* 2011; 117:3658-69.
13. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer. A pooled análisis of updated resukts. *Am J Clin Oncol* 2005;28: 289-94.
14. Habermann EB, Abbot A, Parson HM, Virnig BA, Al-Refaie WB, Tuttle TM. Are mastectomy rates really increasing in the United States? *J Clin Oncol* 2010;28:3437-41.
15. M.A. Cobleigh, C.L. Voguel, D. Tripathy et al., "Efficacy and safety of Herceptin(humanizad anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastasic breast cancer", *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 17, P.97 a, 1998.
16. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer* 2001;91:863-868.
17. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, et al. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1600-1608.
18. Thompson WD. Genetic epidemiology of breast cancer. *Cancer* 1994;74:279-287.
19. Lim SE, Back M, Quek E, Lau P, Putti T, Wong J. Clinical observations from a breast cancer registry in asian women. *World J Surg* 2007;31:1387-1392.
20. Bland
21. Mamounas EP. NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncology (Willison Park)* 1997;11(6 Suppl 6):37-40.
22. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:555-63.
23. Mondor H. Radiotherapy for invasive breast cancer: Guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence.

24. Rouëse J, De Lande B, Bertheault-Cvitkovic F, et al. A phase III randomized trial compared adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. *Int J Radiant Oncol Bio Phys* 2006;64:1072-80.

25. Toledano A, Azria D, Garaud P, et al. Concurrent or sequential adjuvant chemotherapy after conservative surgery for early breast cancer. Final clinical results of the ARCOSEIN phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2007;25:405-10.

26. Bates T, Williams N, Bendall S. Primary chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. *The Breast* 2012;21:330-335.

27. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No.4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer* 1978; 42(4): 2032-8.

28. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971;173(1):44-6.