



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA ESPECÍFICOS DE
LA POBLACIÓN DEL HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"**

ERICKA JANETTE MARTÍNEZ RAMOS

ASESOR CLÍNICO

DR. WILLY TONATIUH ESCALANTE SILVA

CO-ASESOR

M. en C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL

11 de Febrero del 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TÍTULO DE TESIS

FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA ESPECÍFICOS DE LA
POBLACIÓN DEL HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

PRESENTA:

ERICKA JANETTE MARTINEZ RAMOS

Firmas

Asesor: DR. WILLY TONATIUH ESCALANTE SILVA	
Co – asesor: M. en .C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL	

Sinodales	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe del Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. José Alfredo Fernández Lara Coordinador de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Objetivo: Identificar los factores de riesgo que son específicos en nuestro medio para cáncer de mama.

Material y Métodos: Se incluyeron pacientes del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto con diagnóstico de cáncer de mama a las que se les aplicó una encuesta que incluye el cuestionario de Gail, y otras variables independientes. También se incluyeron pacientes sanas a las que se les aplicó únicamente la parte correspondiente al cuestionario de Gail. Mediante el cuestionario de Gail se calculó el riesgo relativo para padecer cáncer de mama a todas las pacientes. Se realizó un análisis de correlación de los resultados de la encuesta entre las pacientes con cáncer de mama con la etapa clínica al momento del diagnóstico y un análisis de regresión logística del riesgo relativo para cáncer de mama entre las pacientes sanas y las pacientes con diagnóstico con cáncer de mama.

Resultados: En total fueron 87 pacientes con diagnóstico confirmado por histopatología con cáncer de mama y 79 pacientes sanas. El riesgo relativo promedio para cáncer de mama entre las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama fue de 6.4, a 5 años y de 0.7 para toda la vida, menor que para la población general de la misma edad. No hubo diferencia significativa entre las presentaciones clínicas tempranas y los diagnósticos en las pacientes con etapas clínicas avanzadas. El riesgo relativo promedio para cáncer de mama entre las pacientes sanas fue de 6, a 5 años y de 0.5 para toda la vida. El OR para el riesgo para toda la vida fue de 0.12 (IC 95% 0.4-0.32), factor protector para cáncer de mama con $p < 0.001$.

Conclusiones: En las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama el riesgo relativo era igual entre las pacientes con etapa clínica avanzada y etapa clínica temprana, el resultado de las variables independientes también fue igual para etapas clínicas tempranas y etapas clínicas avanzadas. Existe una diferencia significativa de padecer cáncer de mama entre pacientes enfermas en comparación con las pacientes sanas en el riesgo calculado para toda la vida, siendo este un factor protector. No existen factores de riesgo que sean específicos de la población estudiada.

	Página
RESUMEN	1
INDICE	2
LISTA DE CUADROS	3
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE DEFINICIONES	5
LISTA DE ABREVIATURAS	7
DEDICATORIAS	9
AGRADECIMIENTOS	10
ANTECEDENTES	11
JUSTIFICACIÓN	25
HIPOTESIS	26
OBJETIVOS	26
MATERIAL Y METODOS	27
ANALISIS ESTADISTICO	32
ASPECTOS ÉTICOS	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	43
NUEVAS PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN	45
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXO 1. Hoja de recolección de datos	50
ANEXO 2. Consentimiento Informado	51
ANEXO 3. Autorización comité de ética	52

	Página
CUADRO 1. Riesgo Relativo de factores de riesgo para cáncer de mama	14
.....	
CUADRO 2. Variables que incluye cuestionario de Gail	29
.....	
CUADRO 3. Variables resultado del cuestionario de Gail	30
.....	
CUADRO 4. Variables Independientes. (Factores de riesgo)	31
.....	
CUADRO 5. Variables independientes con rangos intercuantil	35
.....	
CUADRO 6. Variables independientes, distribución por porcentaje	35
.....	
CUADRO 7. Resultados del cuestionario de Gail	36
.....	
CUADRO 8. Distribución por etapas clínicas	37
.....	
CUADRO 9. Subdivisión de etapas clínicas	38
.....	
CUADRO 10. Análisis entre grupos con etapa clínica temprana y etapa clínica avanzada	40
.....	
CUADRO 10.1 Análisis entre grupos con etapa clínica temprana y etapa clínica avanzada	40
.....	
CUADRO 11. Relación de medianas entre el riesgo de pacientes con cáncer de mama y controles sanas.	41
.....	
CUADRO 12. Regresión logística multivariable	42

	Página
FIGURA 1. Distribución de variables respecto a edad	35
FIGURA 2. Distribución por porcentaje de las variables	36
FIGURA 3. Riesgo relativo en pacientes con cáncer de mama y población general.	36
FIGURA 4. Distribución Porcentual por etapas clínicas	37
FIGURA 5. Resultados pacientes y controles	42
FIGURA 5. Esquema de comparación de riesgos entre pacientes enfermas y controles	42

ACS. (American Cancer Society): Sociedad Americana de Cáncer.

NICE-UK. (The National Institute for Health and Care Excellence- United Kingdom): Es el Instituto Nacional para la Salud y Atención de Excelencia es un ejecutivo organismo público no departamental del Departamento de Salud en el Reino Unido.

NCI. (National Cancer Institute): Instituto Nacional del Cáncer.

ASCO. (American Society Clinical Oncology). Sociedad Americana de Oncología Clínica.

DOCMA. Detección oportuna de Cáncer de mama.

TP53. Es el gen p53 o tp53, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) y codifica un factor de transcripción nuclear de 43.7 KDa. Su nombre hace referencia a su masa molecular aparente: corre como una proteína de 53 KDa en un SDS-PAGE electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato sódico.

PTEN. Es el gen responsable de tumores cerebrales, melanoma, carcinomas de vejiga, pulmón y mama. La fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) (EC 3.1.3.67) es una enzima que cataliza la reacción de hidrólisis del grupo fosfato del carbono 3 del fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato, de ahí su nombre.

ATM. (Ataxia-telangiectasia Mutated): es el gen mutado en esta enfermedad llamada ataxia telangiectasia.

CHEK2. Es la serina/treonina proteína kinasa (CHEK2) que es una enzima serina/treonina proteína kinasa no específica. En humanos se encuentra codificada por el gen HGNC CHEK2.

BRCA1. (breast cáncer 1, cáncer de mama 1) es un gen supresor de tumores humano, que regula el ciclo celular y evita la proliferación incontrolada. La proteína BRCA1, producto de este gen, forma parte del sistema de detección y reparación de los daños del ADN. El gen BRCA1 está situado en el brazo largo (q) del cromosoma

17, en la posición 21, desde el par de bases 38.449.843 hasta el par de bases 38.530.933

BRCA2. ("Breast Cancer Type 2 susceptibility protein") es una proteína codificada en humanos por el gen BRCA2, pertenece a la familia de genes supresores de tumores y la proteína codificada por este gen está implicada en la reparación del daño cromosómico con un importante papel en la reparación libre de errores de cortes en la doble hebra de ADN. El gen BRCA2 está localizado en el brazo largo (q) del cromosoma 13 en la posición 12.3 (13q12.3), desde la base 31.787.616 a la base 31.871.804.

Tasa estandarizada: Es el promedio ponderado de las tasas específicas por categoría, comparada con una distribución estándar. Se usa para comparar poblaciones, períodos o grupos diferentes.

Tamizaje: Se refiere a la evaluación masiva de sujetos asintomáticos respecto de una patología específica y antes que ellos consulten espontáneamente.

Cáncer invasor: Cáncer que se ha diseminado más allá del tejido donde empezó y que ha atacado los tejidos sanos que tiene a su alrededor.

Riesgo relativo: Es el cociente entre el riesgo en el grupo con el factor de exposición o factor de riesgo y el riesgo en el grupo de referencia (que no tiene el factor de exposición) como índice de asociación.

Síndrome de Li Fraumeni: Es un síndrome asociado a cáncer hereditario clínica y genéticamente heterogéneo. Se transmite de un modo autosómico dominante y se caracteriza por la aparición generalmente temprana de tumores, en ocasiones múltiples en el mismo individuo, y por la afección a varios miembros de la misma familia.

Ataxia-Telangiectasia: Es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria que afecta a un número de diversos órganos en el cuerpo. Se caracteriza por: anomalías neurológicas que resultan en una marcha inestable, vasos sanguíneos dilatados de la piel y ojos. Una inmunodeficiencia variable que involucra respuestas inmunes tanto celulares (linfocitos T) como humorales (linfocitos B). Una predisposición a ciertas clases de cáncer.

Síndrome De Peutz-Jeghers: Es un síndrome familiar consistente en pigmentación mucocutánea y poliposis gastrointestinal. Se le considera un síndrome de poliposis familiar hamartomosa.

Síndrome de Muir-Torre: Es una genodermatosis en la que una o múltiples neoplasias internas están asociadas a adenomas, epitelomas o carcinomas sebáceos. Tiene historia familiar de neoplasias gastrointestinales y ginecológicas. Las lesiones cutáneas pueden ser la primera expresión del síndrome.

Síndrome de Cowden: Es un trastorno genético multisistémico, en el que se desarrollan múltiples hamartomas en tejidos derivados de las tres hojas embrionarias. Sus localizaciones más comunes son en piel, mucosas, mama,

tiroides y útero. También conlleva un riesgo incrementado para cáncer, cuyas localización más frecuente es también tiroides, mama y endometrio.

Fibroadenomas: Son tumores benignos (no cancerosos) compuestos de tejido glandular del seno y de tejido estromal (conectivo). Son más frecuentes en mujeres jóvenes de entre 20 y 39 años de edad, aunque pueden presentarse en mujeres de cualquier edad.

Papilomas: Son tumores benignos (no cancerosos) que crecen dentro de los conductos de los senos. Son crecimientos semejantes a verrugas del tejido glandular en conjunto con el tejido fibroso y vasos sanguíneos (tejido fibrovascular).

Enfermedad proliferativa: También conocida como hiperplasia epitelial o del seno, es una sobreproducción de las células que revisten los conductos o los lobulillos.

Hiperplasia atípica: (o hiperplasia con atipia) es un término usado cuando las células están más distorsionadas.

Penetrancia genética: Indica, en una población, la proporción de individuos que expresan el fenotipo patológico, entre todos los que presentan un genotipo portador de un alelo mutado.

Modelo de evaluación de riesgo. Programa de computadora que fue desarrollado por científicos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), y el NSABP para ayudar a los proveedores de atención médica en la discusión de riesgo de cáncer de mama con las pacientes del sexo femenino.

Esta tesis está dedicada a mis padres, Ma. Guadalupe Ramos Hernández y Andrés Martínez Calderilla, que se empeñaron en hacer de mí una mejor persona.

A mi madre que con su trabajo arduo, me saco adelante, que nunca se dio por vencida y que ha creído en mí hasta el final, que nunca se cansa, que siempre está firme, que es mi pilar y mi fuerza para continuar siempre adelante.

A mi padre que siempre ha tratado de entenderme, que está allí para mí, que me ha apoyado en todo, aunque no siempre entienda los motivos, que siempre se ha sentido orgulloso de mí.

A mis hermanas, en especial la más pequeña porque son mi motivación.

A Ana María Ramos y Mariano Ramos Sierra, por sus sabias palabras que siempre me ayudaron y dieron consuelo aún en los momentos más difíciles.

A Luis Irving Hernández Martínez que siempre ha estado a mí lado en este camino, que no me dejo darme por vencida, que siempre encontró como darme las fuerzas para continuar, por estar conmigo, por ser mi amigo, por darme apoyo. Porque decidiste acompañarme en este camino.

Empezaré por agradecer a todos mis maestros por enseñarme y guiarme, porque sin ellos no hubiera logrado llegar hasta aquí, porque de forma desinteresada, lograron enseñarme más de lo que ellos mismos se imaginan ahora.

A mis compañeros de la residencia, en especial a mis compañeros de generación, que todo el tiempo estuvieron conmigo, aprendí de ellos y junto a ellos, por aceptarme y dejarme formar parte de sus vidas, porque en ellos encontré amigos, más que compañeros, y ahora los puedo llamar hasta hermanos por todo lo que pasamos juntos.

A mi asesor clínico Dr. Willy Escalante y al Dr. José Zermeño quienes lograron que me apasionara por la oncología ginecológica, por lo que decidí hacer esta tesis.

Al Dr. Francisco Salas y Dr. Javier Zárate quienes pusieron gran interés por mi aprendizaje, porque además de mis maestros, me mostraron que puedo confiar en ellos como personas, porque me apoyaron y creyeron en mí.

A los doctores del turno vespertino, nocturno y fin de semana, por todas sus enseñanzas, por ser los que estuvieron a nuestro lado en guardias y situaciones complicadas, por ayudarnos a resolver casos juntos y darnos la confianza de resolver otros por nosotros mismos.

Al Dr. Salvador de la Maza, porque me enseñó a hacer las cosas bien, a ser obsesiva, a querer ser mejor. Por sus consejos.

Al Dr. Juan Carlos Toro por su entusiasmo por enseñarnos a siempre ver las cosas desde otra perspectiva, a ser más observadores, a analizar las situaciones.

Y por último y no menos importante al Dr. Jesús San Miguel, por siempre tratar de ayudarnos a ser mejores en todos los aspectos, profesional y personal. Por creer en nosotros y apoyarnos en el desarrollo de nuestra formación, a lo largo de estos cuatro años.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo, sin embargo, es en los países en vías de desarrollo donde ocurren la mayoría de las muertes por esa causa.¹ El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres de países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para su detección temprana, tratamiento y control.¹

Las tasas de incidencia tienen una variación considerable en todo el mundo; las más altas se encuentran en Europa y Norteamérica. México se ubica en un nivel intermedio con tasas de incidencia cuatro veces menores, el cáncer de mama es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías hasta en un 52%.¹

DEFINICIÓN

Definimos el cáncer de mama como el crecimiento anormal y desordenado de las células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tienen la capacidad para diseminarse.²

EPIDEMIOLOGIA

Es la neoplasia maligna que ocupa el primer lugar en frecuencia de tumores malignos, registrándose cada año cerca de 1.38 millones de nuevos casos diagnosticados, en el 2008 a nivel mundial con una mortalidad de 458,503.³

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25

años desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino¹. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en los últimos 20 años.¹⁻⁴

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del centro y norte. Seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito Federal (13.4%), México (12.4%), Jalisco (8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%).⁵

En 2011 la incidencia más alta de neoplasias mamarias entre las mujeres de 20 años y más, se ubica en la población de 60 a 64 años de edad. Por entidad federativa, se observa que en 2011 los estados con el mayor número de casos nuevos de tumores malignos son Veracruz (52.02 casos por cada 100 mil mujeres de 20 años y más), Jalisco (45.91 de cada 100 mil) y San Luis Potosí (41.44 de cada 100 mil); mientras que en Guerrero, Quintana Roo y Guanajuato, la identificación de casos nuevos de neoplasias mamarias es muy baja (3.58, 5.25 y 3.8 por cada 100 mil mujeres, respectivamente)⁶.

La incidencia de cáncer de mama incrementa con la edad, y la mayoría de las mujeres que son diagnosticadas con esta enfermedad son mayores de 40 años. Sin embargo, aproximadamente el 7% de las mujeres a las que se les diagnosticó cáncer de mama entre los años 2000 a 2005 son menores de 40 años. Otros estudios estiman que alrededor del 2% de las mujeres con ésta enfermedad, tenían menos de 35 años al momento que se realizó el diagnóstico.⁷ En otra serie se reporta que los tumores de mama ocurren en el 75% en mujeres mayores de 50 años, el 6.5% en mujeres menores de 40 años y solamente 0.6% en menores de 30 años.⁷ Es así que el carcinoma invasor de mama es la neoplasia más común en mujeres jóvenes, estimándose que 1 en cada 228 mujeres jóvenes desarrollará la enfermedad alrededor de los 40 años.⁷

Existen diferentes teorías que tratan de explicar la elevación en la incidencia del cáncer de mama, como lo es el menor número de embarazos, y a edades más tardías; reducción en la práctica de la lactancia materna, uso de la terapia de

reemplazo hormonal, factores de riesgo ambiental, cambios en los hábitos alimenticios y factores epidemiológicos, entre otros. Aunado a esto, existen otras posibles e imbricadas explicaciones en cuanto al descenso de las tasas de cáncer cervicouterino, incluyendo un mayor número de programas de tamizaje y tratamiento, la disminución de las tasas de natalidad y el aumento en la cobertura de la educación para la salud.⁷

Hoy sabemos, que cada día 13 mujeres mexicanas mueren a causa del cáncer de mama en todo el país, y que en San Luis Potosí se registra una defunción cada 3 días debido a esta patología.⁵

En los países desarrollados, en un 60% se detectan en estadios tempranos. Cerca de la mitad de los casos de cáncer de mama, y casi el 60 por ciento de las muertes por cáncer de mama, se producen en las mujeres en los países menos desarrollados. En nuestro país, la mayoría de los casos se detectan en fases avanzadas, cuando la probabilidad de la supervivencia a 5 años con tratamiento es menor de 30%, convirtiéndose en una de las enfermedades más costosas e impactando en todos los ámbitos.¹⁻⁷

Por todo lo anterior, en México esta patología se ha convertido en un problema creciente de salud pública. Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año se han incrementado paulatinamente. Los servicios de salud tienen un gran reto, ya que se debe ampliar la cobertura y mejorar su calidad con la finalidad de ofrecerle a la población mexicana una detección, diagnóstico y tratamiento oportunos.⁷

FACTORES DE RIESGO

Muchos factores influyen en el riesgo de cáncer de mama con la excepción de ciertas mutaciones genéticas, el riesgo relativo asociado con un solo factor es demasiado pequeño para ser útil por sí mismo para estratificar a las mujeres de una determinada edad en grupos de riesgo.⁸ (Cuadro 1).

Cuadro 1. Riesgo Relativo de factores de riesgo para cáncer de mama

	Grupo de Riesgo		
	Bajo riesgo	Alto Riesgo	Riesgo Relativo
Factores de Riesgo			
Portador de genes BRCA1/BRCA2	Negativo	Positivo	3.0 a 7.0
Madre o hermana con cáncer de mama	NO	SI	2.6
Edad	30 a 34	70 a 74	18
Edad de la menarca	Mayor a 14	Menor de 12	1.5
Edad al primer Hijo	Menor de 20	Mayor de 30	1.9 a 3.5
Edad de la menopausia	Menor de 45	Mayor de 55	2.0
Uso de anticonceptivos orales	Nunca	Pasado/uso actual	1.07 a 1.2
Terapia de reemplazo hormonal	Nunca	Pasado	1.2
Alcohol	No	2 a 5 copas/día	1.4
Densidad mamografica	0	Mayor o igual 75	1.8 a 6.0
Densidad ósea	Baja	Alta	2.7 a 3.5
Historia de biopsias previas	No	Si	1.7
Historia de hiperplasia atípica en biopsia	NO	SI	3.7
Factores protectores			
Lactancia (meses)	Mas o igual a 16	0	0.73
Paridad	Más o igual a 5	0	0.71
Actividad Física	SI	NO	0.70
IMC Postmenopausia	Menor a 22.9	Mayor a 30.7	0.63
Oforectomía antes de 35 años	SI	NO	0.3
Aspirina	≥una vez/semana por ≥6 meses	No Usuaris	0.79
<i>Adapted from: Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2001; 344:276</i>			

Historia familiar de cáncer de mama: Es uno de los principales factores de riesgo, tiene relación con la edad de diagnóstico, lateralidad de la enfermedad, grado de relación familiar, número de familiares afectados, otros tumores relacionados de aparición temprana (sarcomas, ovario).⁸

La edad temprana de diagnóstico en familiares está asociada con un incremento en el riesgo, sin embargo, este riesgo parece solo afectar a los familiares de primer grado.⁸

La predisposición hereditaria al cáncer de mama desempeña un papel importante en 5 a 10% de todos los cánceres de mama.⁸ Los más relevantes son las mutaciones de

los genes BRCA-1 y BRCA-2, los síndrome de Li-Fraumeni, de ataxia telangiectasia, Peutz-Jeghers, Muir-Torre y enfermedad de Cowden.⁸

Otros factores hereditarios asociados a cáncer de mama son: Cáncer de mama en familiar de primer grado, historia paterna de 2 o más familiares de cáncer de mama, cáncer de ovario en familiar menor de 50 años, antecedente de cáncer de mama en el varón, antecedentes familiares de otros cánceres como: sarcoma, endometrio, colon y tiroides, mujer con antecedentes de familiar judío¹⁻⁸

Factores de riesgo hormonales y reproductivos: exposición prolongada a estrógenos endógenos resultado de una menarca temprana (<12 años) y/o menopausia tardía (>55 años). La menarca temprana está asociada a incrementos del 4% en el riesgo relativo por año, mientras que la menopausia tardía lo está a incrementos del 3%. El uso de anticonceptivos orales combinados, está asociado a incrementos del 5% por año, sin embargo el riesgo retorna a su línea de base al año de haberlo suspendido. El uso de reposición hormonal también está asociado, y el riesgo regresa a su línea de base a los 5 años del cese de su administración.

Edad temprana al primer embarazo está asociada con una disminución del riesgo relativo.¹⁻⁸

La menarca temprana y la menopausia tardía, nuliparidad y edad tardía de la primera gestación, ausencia de embarazos y lactancia, dieta hipercalórica con grasas saturadas y obesidad, así como la administración de terapia de reposición hormonal y anticonceptivos orales, se asocian a una mayor probabilidad de adquirir mutaciones durante los fenómenos proliferativos inducidos por sustancias endógenas y exógenas con actividad estrogénica o de expresar mutaciones carcinógenas adquiridas con anterioridad.¹

Densidad mamográfica: esta es probablemente el factor de riesgo individual más importante que es evaluable y que puede tener un componente de herencia. Aún permanece incierto si su origen es hormonal o tiene una etiología mucho más diversa. El incremento en el riesgo relativo para una mujer con densidad

mamográfica del 50-75% es aproximadamente del doble cuando se compara con una densidad mamográfica del 10% (esto incluye al 14% de las mujeres de raza blanca).⁸

Otros factores de riesgo: obesidad, dieta, ejercicio, deficiencia de vitamina D y enfermedad mamaria proliferativa (hiperplasias).¹⁻⁸

Una historia personal de cáncer de mama invasivo o in situ es el factor clínico de riesgo más significativo.⁸

Las lesiones mamarias benignas, como papilomas, fibroadenomas y las referidas como cambios fibroquísticos, no son lesiones premalignas y no tienen riesgo incrementado a desarrollar cáncer. No sucede lo mismo con los cambios proliferativos ductales o lobulillares, ya que confieren un riesgo relativo de 1.5 a 2.0 de desarrollar cáncer. La hiperplasia atípica representa un riesgo relativo de 3 a 5. Las mujeres con historia familiar de cáncer de mama y cambios proliferativos tienen un riesgo relativo de 11.⁹

Al menos el 60% de los casos carece de algún factor de riesgo identificable, por lo que, en principio, todas las mujeres se encuentran en riesgo.⁸

TAMIZAJE PARA CÁNCER DE MAMA.

Todos los principales grupos norteamericanos que hacen recomendaciones sobre el tamizaje del cáncer de mama recomiendan el cribado de rutina con la mamografía con o sin examen clínico de mama para las mujeres mayores de 50 años. Existe controversia, sin embargo, sobre el tamizaje de rutina para mujeres de 40 años.²

La Sociedad Americana del Cáncer, Colegio Americano de Radiología, la Asociación Médica de Estados Unidos, el Instituto Nacional del Cáncer, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recomiendan comenzar el examen de rutina a los 40 años.²⁻¹⁶

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPSTF), el Colegio Americano de Médicos, la Academia Americana de Médicos de Familia, y la Canadian Task Force sobre el examen periódico de salud recomiendan la detección de rutina a partir de los 50 años.²⁻¹⁸

La NCCN define a la población en grupos de riesgo promedio y dependiendo de la edad, las pacientes menores de 40 años y mayores de 25 años entraran a un tamizaje solo con exploración clínica mamaria cada 1 a 3 años y autoexploración. Las mujeres con riesgo promedio de por vida de cáncer de mama (riesgo <15 por ciento), se recomienda lo siguiente: para las mujeres entre las edades de 50 y 70, se recomienda el tamizaje con mamografía, para las mujeres entre las edades de 40 y 50, en lugar de la detección rutinaria, se sugiere la discusión de los riesgos y beneficios de la mamografía; la decisión de realizar la mamografía debe ser determinada por el riesgo de la paciente, para las mujeres mayores de 70, se sugiere detección si su esperanza de vida es de al menos 10 años, para las mujeres con riesgo promedio menores de 40 años, no aconsejan la detección del cáncer de mama. El intervalo ideal para la mamografía de tamizaje no se conoce. Se sugiere la revisión cada dos años².

Tamizaje en México.

La autoexploración se debe recomendar a partir de los 20 años; el objetivo es sensibilizar a la mujer sobre el cáncer de mama, lograr que tenga un mayor conocimiento de su propio cuerpo y que identifique cambios anormales para la demanda de atención médica apropiada.¹

Es función del personal de salud enseñar la técnica de autoexploración a todas las mujeres mayores de 20 años de edad que acudan a las unidades médicas.

El examen clínico debe ser practicado anualmente a partir de los 25 años, por personal de salud capacitado en la exploración de las mamas.

La detección es anual con mastografía a partir de los 40 años. Todas las mujeres deben ser informadas sobre las ventajas y limitaciones de la mastografía.¹

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO.

Existe un creciente interés en intentar estratificar a las mujeres en grupos de diferentes niveles de riesgo de desarrollar cáncer de mama. Varias herramientas de predicción de riesgo de cáncer de mama se han desarrollado que combinan los principales factores de riesgo. Hay modelos de evaluación del riesgo, y su propósito es estratificar mejor a las mujeres en categorías de riesgo que pueden ser utilizados

para adaptar las decisiones y estrategias de tamizaje para el manejo clínico del paciente de forma individual.⁸

Entre las pacientes con cáncer de mama, 5-10% tendrán una mutación en la línea germinal relacionada con cáncer de mama, 15 – 20% tendrán una historia familiar y 60% no tendrán un factor de riesgo conocido.¹⁰ Es importante evaluar el riesgo de manera individual.⁸⁻¹⁰

La definición del nivel de riesgo difiere entre las diferentes sociedades médicas. La Sociedad Americana del Cáncer, define alto riesgo como un riesgo a lo largo de la vida del 20% o más, riesgo moderado cuando es de 15 – 20% y riesgo normal cuando es menor al 15%.¹⁰

La NICE-UK define el riesgo como¹⁰:

- Bajo: riesgo a 10 años menor al 3% para edad de 40-49 años o riesgo a lo largo de la vida de menos de 17%
- Moderado: riesgo a 10 años de 3 – 8% o a lo largo de la vida de 17-29%
- Alto: riesgo a 10 años mayor al 8% o a lo largo de la vida mayor al 30%

Los pacientes con un 20% o más de ser portadores de mutación para BRCA 1, BRCA 2 o TP53 también son clasificados como de alto riesgo.⁷⁻¹⁰

Se ha demostrado que los individuos con alto riesgo para cáncer de mama requieren diferente tamizaje y estrategias de reducción de riesgo que aquellos empleados para la población general.²⁻¹⁰

Herramientas de evaluación de riesgo de cáncer de mama son útiles para determinar el grupo de riesgo en la que una paciente se encuentra. Sin embargo, su precisión para cada mujer es sólo modesto, en parte porque no todos los riesgos importantes han sido identificados y en parte debido a la estratificación del riesgo de forma precisa requiere fuertes factores de riesgo y la mayor parte de los factores de riesgo para el cáncer de mama son relativamente débiles y comunes en la población. También es bien conocido que algunas mujeres no entran en el “promedio” con respecto al riesgo para cáncer de mama, sino que tienen factores identificables que aumentan su riesgo. Estrategias de tamizaje se han desarrollado para la población

general pero las mujeres con “alto riesgo” requieren un tamizaje especial, además de consejería y de otras estrategias para la reducción de riesgo.⁷⁻¹⁰

Los estudios han mostrado que estas estrategias en la reducción de riesgo tienen su mayor impacto en la población considerada de alto riesgo, más que en aquellas con riesgo promedio.⁸⁻¹⁰

MODELOS DE EVALUACIÓN DE RIESGO.

Múltiples modelos de riesgo de cáncer de mama se han desarrollado. Todos los modelos calculan el riesgo de cáncer de mama, y algunos también calculan el riesgo de los genes BRCA1 y BRCA2. Algunos calculan tanto los riesgos de cinco años y de por vida.⁷

A excepción de algunos casos del síndrome de Cowden, no hay pistas en el fenotipo que ayude a identificar a la gente portadora de mutaciones patogénicas que incrementen el riesgo del cáncer de mama.⁸ Consecuentemente, la evaluación de la historia familiar es necesaria para evaluar la posibilidad de la presencia familiar de genes predisponentes al cáncer de mama.⁸

Existen clínicas de historia familiar que utilizan dos tipos de abordaje en la evaluación. Primero, identifican a aquellos pacientes con riesgo de portar una mutación germinal y ofrecen un muestreo genético formal. Y segundo a aquellos que no cumplen con criterios para muestra genética o en quienes se tiene una prueba negativa para mutaciones germinales, en quienes se requiere de cuantificar el riesgo de desarrollo de cáncer en un tiempo determinado.⁸⁻¹¹ Dependiendo del resultado, la vigilancia, estilo de vida, intervenciones quirúrgicas o médicas pueden ser instituidas para mejorar el perfil de riesgo del paciente. Debemos hacer notar que entre las pacientes con historia familiar de cáncer de mama y en quienes la prueba genética fue negativa, aproximadamente el 12% pueden ser portadoras de otra mutación en otro gen predisponente.¹¹

Es imperativo que la herramienta de evaluación de riesgo tenga una buena habilidad para evaluar el riesgo individual para que el tratamiento preventivo pueda ser individualmente dirigido. Dicho de otra manera, la evaluación individual de riesgo es

un componente crucial en la evaluación efectiva de una mujer con alto riesgo para cáncer de mama.¹⁰

EVALUACION DE RIESGO DE PORTADOR DE MUTACIÓN DE LINEA GERMINAL

Además de las mutaciones en BRCA-1 y BRCA 2 para cáncer de ovario y de mama, otros genes incluyendo el TP53, PTEN, ATM, CHEK2 entre otros, también se consideran de riesgo.⁸ Sin embargo, la secuenciación completa de BRCA-1 y BRCA-2 cuesta aproximadamente 3000 dólares.⁸

Existen diferentes abordajes para evaluar el riesgo de ser portadores, uno de ellos es el uso de patrones de historia familiar y el uso de modelos estadísticos para predecir la posibilidad de ser portadores; estos no son excluyentes y a menudo se usan en conjunto.¹¹

MODELOS EMPIRICOS

Estiman la probabilidad de que la prueba genética detecte mutaciones para BRCA-1/2 y no da como resultado el riesgo genético subyacente (penetrancia, frecuencia de las mutaciones o método de herencia).⁸

MODELOS DE PREDICCIÓN DE RIESGO GENÉTICO

Estos modelos dan como resultado el número de genes susceptibles involucrados, frecuencia de alelos en la población general, y el riesgo de cáncer conferido a esos alelos.⁸

Estos modelos usan el análisis del árbol genealógico, basado en información acerca de la relación exacta entre los individuos dentro de una familia.⁸⁻¹⁰

La principal ventaja de estos modelos es que estos pueden, en principio, computar el riesgo de cáncer y probabilidad de ser portador de mutación a pesar de la estructura familiar y patrón de enfermedad.¹⁰

Estos modelos incluyen, el más usado y validado BRCAPRO, modelo de universidad de Yale, el modelo del estudio internacional de intervención en cáncer de mama (IBIS) (también conocido como modelo Tyrer-Cruzic) y el algoritmo del análisis de incidencia y estimación de portación de cáncer de mama y ovario (BOADICEA).¹²

Ningún tipo de modelo es el mejor. Sin embargo, los autores han notado que aunque ambos tipos de modelos (empíricos y genéticos) son capaces de discriminar bien entre portadores y no portadores de mutaciones, la sensibilidad y especificidad varía entre los modelos y la población estudiada.¹³

Entre los estudios realizados hasta el momento, tanto BOADICEA y BRCAPRO son mejores en discernir entre portadores y no portadores de mutación.¹³

Todos los modelos subestiman el número de mutaciones de BRCA-1 y BRCA 2 en poblaciones con bajo riesgo estimado para dichas mutaciones.⁸⁻¹³

Estos modelos pueden más adelante mejorar incluyendo riesgos específicos de la población, prevalencia de mutación o características de tumor específico. Por ejemplo, BRCA 1 está asociado con cáncer de mama con histoquímica triple negativo, por lo tanto, la presencia de este fenotipo debe permitir un incremento en el riesgo a estimar el ser portador de dicha mutación. Estas correlaciones patológicas están siendo añadidas a los modelos establecidos con resultados en la mejoría de la eficacia en discriminación.⁸

FACTORES DE RIESGO Y LOS MODELOS DE EVALUCIÓN DE RIESGO

Los modelos actuales de predicción de riesgo están basados en la combinación de factores de riesgo, y en general, sus resultados incluyen un estimado de riesgo para cáncer de mama sobre un específico período de tiempo o a lo largo de la vida.¹⁰

Todos los modelos tienen importantes limitaciones, el mayor es que partiendo de que hasta en el 60% de los casos no se reconoce un factor de riesgo, además de que factores no asociados con la herencia no están incluidos en muchos de estos modelos, en particular, la densidad mamográfica.¹⁻⁸

MODELO DE GAIL

La herramienta más ampliamente disponible para calcular el riesgo de cáncer de mama es la Herramienta de Evaluación de Riesgo de Cáncer de Mama, a veces llamado modelo de Gail, inicialmente diseñado en 1989, por el Dr. Mitchell Gail, en el Instituto Nacional del Cáncer.¹⁰ Ha habido modificaciones a lo largo del tiempo, sin embargo tanto el modelo original como el modificado utilizan 6 factores de riesgo

como lo son la edad, historia hormonal, reproductiva (menarca y edad del primer embarazo), historia previa de cáncer de mama, e historia familiar.⁸ Es el único modelo que ha sido validado en tres bases de datos de grandes poblaciones.⁸⁻¹²

Sin embargo, se ha observado la limitación en la eficacia de discriminación, esta limitación está ligada a la pobre individualización de riesgo cuando se prueba en poblaciones de riesgo elevado, como los pacientes enrolados en clínicas de historia familiar o aquellos con historia de hiperplasia.¹²

1. ¿Hay Historia médica de cáncer ductal o lobular in situ?
2. Edad
3. Edad de menarca
4. Edad al nacimiento del primer hijo
5. Numero de familiares de primer grado con cáncer de mama
6. Historia de Biopsias mamarias
 - a. Numero de biopsias (positivas o negativas)
 - b. Biopsia con reporte de hiperplasia atípica
7. Raza/etnia

Este modelo está destinado a las mujeres que nunca han tenido un diagnóstico de cáncer de mama, y que no tienen un fuerte historial familiar de cáncer de mama hereditario.¹⁷ No es aplicable a las mujeres con más de dos familiares de primer grado con cáncer de mama y no considera los familiares más lejanos, la edad en que los familiares desarrollaron cáncer de mama o antecedentes familiares de cáncer de ovario. No es útil para las mujeres con un fuerte historial familiar de cáncer de mama por el lado paterno. No estima el riesgo de llevar un gen BRCA 1 o BRCA 2.¹⁰⁻¹²

La sensibilidad y especificidad, en relación con la discriminación, son clínicamente relevantes. La sensibilidad se ha calculado entre un 44 y 28 por ciento, con un riesgo de cinco años de 1,67 como punto de corte entre "alto" y "bajo" riesgo. La especificidad del modelo de Gail, se informó entre el 66 a un 88 por ciento, que también es baja.¹⁴

Los esfuerzos para mejorar el modelo de Gail se han centrado principalmente en la adición de la densidad mamaria mamográfica a otros factores de riesgo.¹³

En resumen, el modelo de Gail del NCI está fácilmente disponible para los médicos y los pacientes, se ha evaluado ampliamente, y funciona bien a nivel de población.¹⁴

SELECCIÓN DE UN MODELO DE RIESGO

Cuando uno selecciona un modelo de evaluación de riesgo, es importante considerar que cada modelo está basado en datos epidemiológicos de poblaciones específicas y que estos modelos dan a conocer resultados diferentes cuando son aplicados a otras poblaciones. No hay un modelo de riesgo específicamente diseñado para la población hispana. El modelo de Gail ha sido actualizado a otras razas y etnias, haciéndolo más adecuado para diferentes poblaciones a la raza blanca.¹⁵

COMPARACIÓN DE LOS MODELOS

Hasta el momento solo un estudio ha comparado los modelos en forma prospectiva, este estudio analizó los modelos Gail, BRCAPRO e IBIS.⁸⁻¹³

En los resultados se encontró que todos subestiman el riesgo de cáncer, particularmente en aquellos con un solo familiar afectado de primer grado. En controversia todos estiman el riesgo con precisión cuando se tienen dos familiares de primer grado afectado o un familiar de primer grado más dos de segundo grado afectados. También lo subestiman cuando se toma en cuenta la nuliparidad y el embarazo después de los 30 años.⁸⁻¹³

BRCAPRO e IBIS fueron los únicos en predecir riesgo con historia familiar de cáncer de ovario, esto confirma que la historia familiar de cáncer de ovario es importante.¹⁶

Otro estudio retrospectivo reciente concluye que en la práctica clínica actual, tanto los modelos IBIS y BOADICEA parecen ser los más precisos para evaluar el riesgo de cáncer de mama.¹⁷

Es claro que algunos modelos son mejores que otros en ciertas circunstancias, sin embargo la presencia de un solo estudio prospectivo es la mayor dificultad para la

elaboración de guías clínicas, por lo que la existencia de estudios prospectivos recientes que evalúan la precisión de los modelos nuevos y ya existentes, son necesarios.¹⁻⁸

Hay estudios en progreso que examinan la inclusión de factores adicionales como la densidad mamográfica, ganancia de peso, mediciones de esteroides séricos. Aunque debemos hacer notar la variación entre instituciones para determinar la densidad mamaria, por lo que esto pudiera impactar en la precisión del modelo. Esto observado en algunos modelos que la han incluido pero que no han sido validados.¹⁸

El cáncer de mama es una grave amenaza para la salud de la mujer a nivel mundial y constituye una prioridad no reconocida en los países de ingresos medios. La evidencia reciente demuestra que el cáncer de mama es hoy en día una de las principales causas de muerte y discapacidad entre las mujeres de países en vías de desarrollo.

Hay un creciente interés en intentar estratificar a las mujeres en grupos de diferentes niveles de riesgo de desarrollar cáncer de mama. Varias herramientas de predicción de riesgo de cáncer de mama han sido desarrolladas que combinan los principales factores de riesgo. El propósito de los modelos es para estratificar mejor a las mujeres en categorías de riesgo que pueden ser utilizados para adaptar decisiones y estrategias de cribado para el manejo clínico del paciente de forma individual. No existe actualmente un protocolo que nos permita identificar los factores de riesgo más frecuentes en nuestra población que ya cuenta con diagnóstico de cáncer de mama, para así poderlo aplicar, como un modelo de evaluación de riesgo modificado a nuestra población.

Esta enfermedad es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer, con más de un millón de casos nuevos cada año. Por lo que creemos que es de vital importancia conocer y detectar los factores que pueden ser específicos de la población del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y que aumentan el riesgo de cáncer de mama, para poder influir de forma temprana en nuestra población.

Existen factores de riesgo que son específicos y que aumentan el riesgo de cáncer de mama en nuestro medio.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar los factores de riesgo que son específicos en nuestro medio para cáncer de mama.

Objetivos específicos:

1. Aplicar la encuesta basada en el modelo de Gail y calcular el riesgo relativo para cáncer de mama, a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.
2. Aplicar la encuesta basada en el modelo de Gail y calcular el riesgo relativo para cáncer de mama, a pacientes controles sanos.
3. Realizar análisis de correlación del nivel de riesgo con la etapa clínica de cáncer de mama.
4. Determinar OR de cada factor de riesgo.
5. Comparar el riesgo relativo entre pacientes sanas y pacientes con cáncer de mama.

Este estudio se realizó en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, a partir de abril de 2014 hasta octubre del 2014, se aplicó una encuesta que incluía el cuestionario de Gail, así como otras variables independientes, que se decidió analizar como factores de riesgo individuales, a todas las pacientes que acudían a la consulta externa de Oncología Ginecológica, con diagnóstico confirmado por histopatología (resultado de biopsia por trucut de mama afectada) de cáncer de mama, se realizó al azar, sin tomar en consideración año de diagnóstico, grupo de edad, o etapa clínica al momento del diagnóstico, únicamente tener la confirmación del diagnóstico de cáncer de mama. A través de la aplicación de una encuesta (anexo 1) que se aplicó a pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama, que incluía el cuestionario de Gail, así como otros factores de riesgo comunes en la población, se intentó determinar factores de riesgo específicos en esta población. Se introdujeron los datos contenidos en el cuestionario de Gail en el programa de computadora BREVAGenplus que calculó el riesgo para cáncer de mama a 5 años, y de igual forma en el Detail Breast Cancer Risk Calculator, que calculó el riesgo para cáncer de mama para toda la vida.

En una segunda parte del estudio, se aplicó la misma encuesta a pacientes sanas, pero únicamente la parte correspondiente al cuestionario de Gail, que acudieron a la consulta externa de ginecología general, por otra patología que fuera no mamaria, se excluyeron pacientes menores de 30 años ya que el programa computacional que calculaba el riesgo para el cuestionario de Gail, no permitía rangos de edad menor a 35 años. Se introdujeron los datos contenidos en el cuestionario de Gail en el programa de computadora BREVAGenplus, se calculó el riesgo para cáncer de mama a 5 años, y de igual forma en el Detail Breast Cancer Risk Calculator, que calculó el riesgo para cáncer de mama para toda la vida. A las pacientes entre 30 y 35 años se ajustó el riesgo a 35 años, además se excluyeron pacientes que acudían a consulta por patología mamaria benigna, para evitar resultados sesgados.

Todas las pacientes fueron informadas y bajo consentimiento informado se aplicó la encuesta (Anexo 2).

En el programa computacional llamado BREVAGenplus y en el Detail Breast Cancer Risk Calculator se introdujeron los datos correspondientes al cuestionario de Gail,

como son edad, historia personal de cáncer ductal o lobular in situ, edad de menarca, edad al nacimiento del primer hijo, número de familiares de primer grado con cáncer de mama, historia de biopsias mamarias, biopsia positiva para hiperplasia atípica.

Aunque el programa computacional de cálculo de riesgo sólo admitía edades de 35 años o más, se decidió incluir pacientes de 30 años en adelante en el grupo control (pacientes sanas), ya que se encontraron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama menores de 35 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes que aceptaron participar en el estudio que reunieron las características necesarias.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama confirmado por reporte de patología de biopsia por trucut de mama afectada, que acudieron a la consulta externa de oncología ginecológica en el período de estudio.
- Pacientes sin patología mamaria que acudieron a consulta de ginecología general mayores de 30 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no contestaron los cuestionarios completos.
- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes menores de 30 años.
- Pacientes con patología mamaria benigna o alguna otra patología mamaria que no fuera cáncer de mama.

CUADRO 2. VARIABLES QUE INCLUYE CUESTIONARIO DE GAIL.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Años cumplidos al momento de la encuesta de la paciente	Cuantitativa discreta.
EDAD DE MENARCA	Años cumplidos al tener primera menstruación	Cuantitativa discreta.
EDAD AL NACIMIENTO DEL PRIMER HIJO	Años cumplidos al nacimiento del primer hijo vivo.	Cuantitativa discreta.
NUMERO DE FAMILIARES EN PRIMER GRADO CON DIAGNOSTICO DE CÁNCER DE MAMA	Número total de familiares en primer grado (madre, padre, hermanas o hijos con diagnostico confirmado de cáncer de mama)	Cuantitativa discreta.
HISTORIA PERSONAL DE CÁNCER DE MAMA	Paciente con antecedente de cáncer de mama de más de 5 años.	Categórica dicotómica.
HISTORIA DE BIOPSIAS MAMARIAS	Paciente con antecedente de biopsias mamarias previas, siendo negativas o positivas.	Categórica dicotómica
ANTECEDENTE DE HIPERPLASIA ATÍPICA	Paciente con antecedente de biopsia mamaria con reporte de hiperplasia atípica.	Categórica dicotómica

CUADRO 3. VARIABLES RESULTADO DEL CUESTIONARIO DE GAIL

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Años cumplidos al momento de la encuesta de la paciente.	Cuantitativa discreta.
RIESGO A 5 AÑOS ACS	Es el riesgo calculado para la paciente, por el cuestionario de Gail para padecer cáncer de mama en 5 años, según la Sociedad Americana del Cáncer	Cuantitativa continua
RIESGO A 5 AÑOS ACS EN POBLACIÓN GENERAL	Es el riesgo calculado obtenido de forma automática por el software para padecer cáncer de mama en 5 años, que tiene la población general dependiendo de la edad.	Cuantitativa continua
RIESGO PARA TODA LA VIDA ASCO	Es el riesgo calculado para la paciente, por el cuestionario de Gail, para padecer cáncer de mama a lo largo de la vida según la Sociedad Americana de Oncología Clínica	Cuantitativa continua
RIESGO PARA TODA LA VIDA ASCO POBLACIÓN GENERAL	Es el riesgo calculado obtenido por el software para padecer cáncer de mama a lo largo de la vida, que tiene la población general dependiendo de la edad.	Cuantitativa continua

CUADRO 4. VARIABLES INDEPENDIENTES. (FACTORES DE RIESGO)

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE
MENOPAUSIA	Edad en años cumplidos sin menstruación por 1 año.	Cuantitativa discreta
EDAD DOCMA	Edad en años cumplidos de la realización de la primera mamografía para tamizaje de cáncer de mama.	Cuantitativa discreta
EDAD AL DIAGNÓSTICO	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico de cáncer de mama confirmado por patología.	Cuantitativa discreta
LACTANCIA	Paciente que refiere haber lactado por más o igual a 16 meses a uno o más de sus hijos.	Categórica dicotómica
OBESIDAD	Paciente con IMC por arriba de 30 kg/m ²	Categórica dicotómica
USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS	Paciente que refiere uso actual o previo de anticonceptivos orales combinados por más de 1 año consecutivo.	Categórica dicotómica
TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL	Paciente menopáusica previo al diagnóstico y con uso de terapia de reemplazo hormonal por más de 1 año	Categórica dicotómica
TABAQUISMO	Presencia del consumo de 1 cigarrillo o más al día.	Categórica dicotómica.
ALCOHOLISMO	Presencia de consumo de alcohol 2 a 5 copas/día.	Categórica dicotómica
ETAPA CLÍNICA	Clasificación del grado de cáncer de mama al momento del diagnóstico	Cualitativa dicotómica

Es una investigación de tipo observacional, el diseño del estudio es transversal, analítico, descriptivo y ambispectivo.

En una primera parte del estudio se calculó el riesgo mediante el cuestionario de Gail a las pacientes con diagnóstico de cáncer y pacientes sanas, a través de la introducción de datos contenidos en el cuestionario de Gail en el programa de computadora BREVAGenplus, que calcula el riesgo relativo a 5 años de padecer cáncer de mama mediante el modelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adaptation (NSABP), los datos también se introdujeron en el Detail Breast Cancer Risk Calculator, del NCI web herramienta de Evaluación de Riesgo de cáncer de mama que calcula el riesgo relativo de cáncer de mama para toda la vida, ambos adaptan el modelo de Gail.

Todos los datos, los resultados de cada variable independiente y los resultados del cuestionario de Gail, se vaciaron a una base de datos. La base de datos de la hoja de cálculo fue convertida al formato separado por comas y analizada con el paquete estadístico R.1.2, el cual se utilizó para el análisis de la misma. Se realizó una exploración de los datos para identificar posibles inconsistencias y valores aberrantes.

Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión y las variables de naturaleza cualitativa mediante proporciones. De acuerdo a los resultados obtenidos y naturaleza de las variables, se realizaron las pruebas estadísticas de correlación o asociación, así como regresión logística multivariable.

El presente proyecto de investigación fue aprobado por la Comisión de Bioética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí, con número de registro 36-14. (Anexo 3)

No transgrede lo publicado en Helsinki en el año de 1964 y su revisión en el 2013. Se tomó en cuenta la Ley General de Salud y se obtuvieron los permisos pertinentes en el lugar de realización del estudio.

Además en todo momento se aseguró el anonimato y la confidencialidad de la información. No existió riesgo humano y el formulario fue llenado por el investigador principal y a través del expediente clínico archivado.

En la presente tesis se incluyeron un total de 87 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama, que acudieron a la consulta externa de oncología ginecológica, y 79 pacientes controles sanos, que acudieron a la consulta de ginecología general. A las pacientes con diagnóstico confirmado se aplicó la encuesta completa que incluye el cuestionario de Gail, y otros factores de riesgo adicionales. A las pacientes sanas sólo se les aplicó la parte correspondiente al cuestionario de Gail.

En la primera parte del estudio se encontró entre las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que las variables continuas tienen una distribución no normal por lo que se reportan como medianas con rangos intercuartil y mínimo-máximo. La mediana de edad fue de 50 años, con un mínimo de 32 y un máximo de 87, al momento del estudio. La mediana de edad al diagnóstico fue de 49 años, con rangos entre 30 y 87 años. La mediana en menopausia fue de 50 años, con rangos entre 35 y 63. La edad promedio de la primera mamografía fue de 48 años, con rangos entre 27 y 86 años.

En el 60% (n=45) de las pacientes se presentó obesidad, definida para el estudio como un IMC por arriba de 30. El 75.8% (n=66) tuvo lactancia materna.

El 21.8% (n=19) contó con el antecedente de uso de anticonceptivos orales combinados.

Terapia de reemplazo hormonal, tabaquismo y alcoholismo fueron las variables con menor porcentaje, siendo de 2.3, 8 y 5.7% respectivamente.

En este grupo de pacientes, con diagnóstico confirmado de cáncer de mama, se calculó un riesgo promedio, a través del cuestionario de Gail incluido en la encuesta, para padecer cáncer de mama a 5 años siendo de 6.4, el resultado obtenido por el software para la población general en el mismo rango de edad, fue en promedio de 7.1, es decir se encontró un riesgo menor para padecer cáncer de mama a 5 años, que en la población dada por el programa del mismo rango de edad. Sin embargo, los resultados obtenidos en las pacientes con cáncer, los rangos de riesgo fueron muy altos desde 0.9 a 32.7.

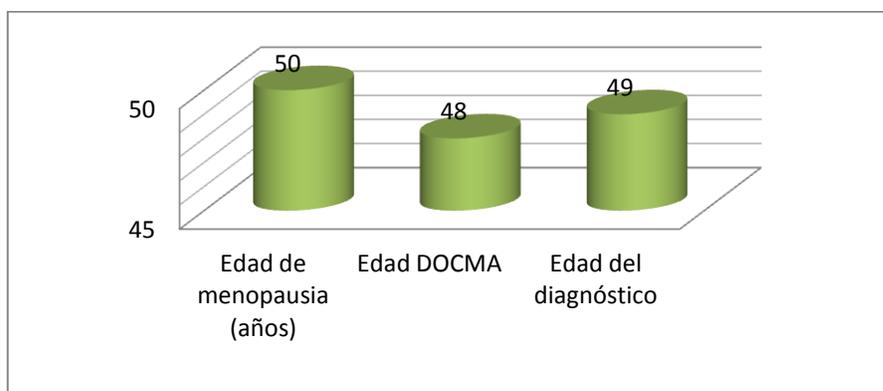
El riesgo calculado para toda la vida en estas pacientes también fue menor que el riesgo obtenido por el programa para población general en este mismo rango de

edad, siendo de 0.7 para las pacientes enfermas, y de 0.8 para la población general del programa, en este mismo rango de edad. Con rangos menos divergentes que iban de 0.2 a 4.2.

CUADRO 5. VARIABLES INDEPENDIENTES CON RANGOS INTERCUANTIL.

VARIABLE	mediana [Q1,Q3]	(min – max)
Edad de menopausia (años)	50 [46,50]	(35 – 63)
Edad DOCMA	48 [41,56.5]	(27 – 86)
Edad del diagnóstico	49 [41.5,58.5]	(30 – 87)

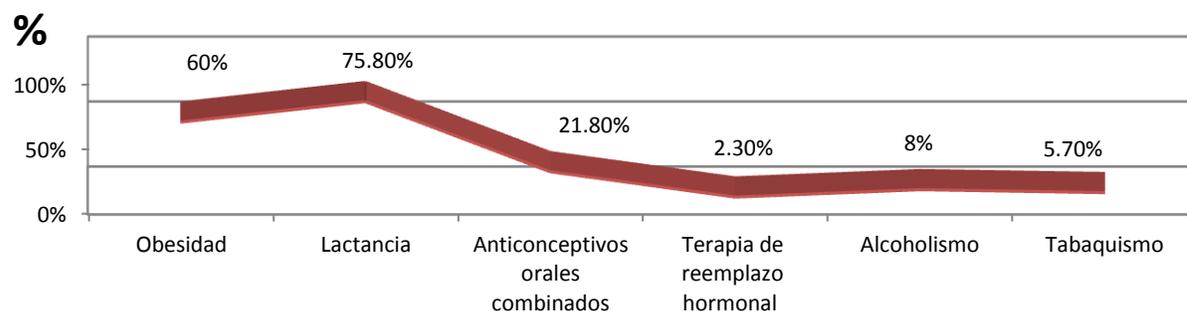
FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES RESPECTO A EDAD.



CUADRO 6. VARIABLES INDEPENDIENTES, DISTRIBUCION POR PORCENTAJE.

VARIABLE	n (%)
Obesidad	52 (60)
Lactancia	66 (75.8)
Anticonceptivos orales combinados	19 (21.8)
Terapia de reemplazo hormonal	2 (2.3)
Alcoholismo	7 (8)
Tabaquismo	5 (5.7)

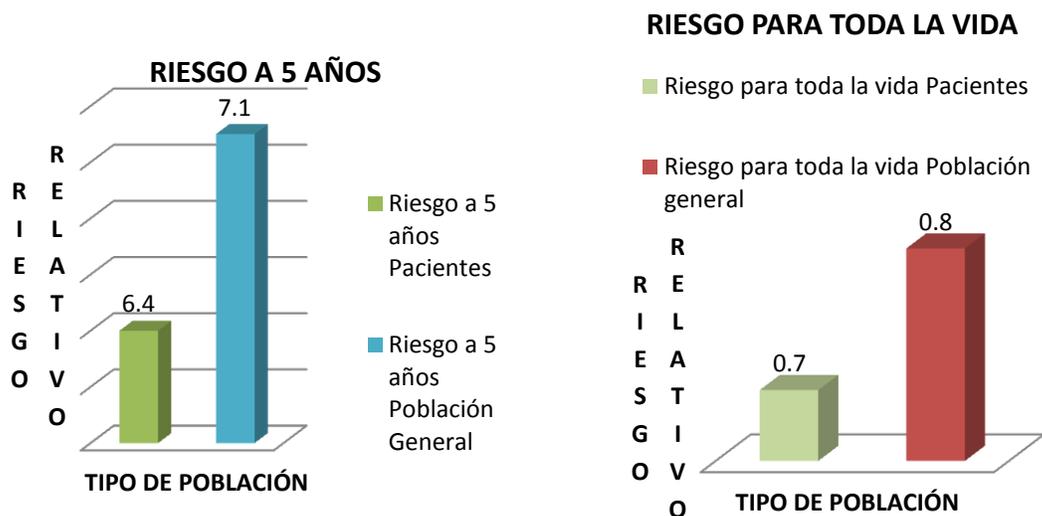
FIGURA 2. Distribución por Porcentaje de las variables.



CUADRO 7. RESULTADOS DEL CUESTIONARIO DE GAIL.

VARIABLE	mediana [Q1,Q3]	(min – max)
Edad (años)	50 [42,60]	(32 – 87)
Riesgo a 5 años PACIENTES	6.4 [4.6,7.7]	(0.9 – 32.7)
Riesgo a 5 años Población General	7.1 [5.65,7.9]	(0.8 – 9.7)
Riesgo toda la vida PACIENTES	0.7 [0.5,0.9]	(0.2 – 4.2)
Riesgo toda la vida población general	0.8 [0.5,1.05]	(0.2 – 1.3)

FIGURA 3. RIESGO RELATIVO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA Y POBLACIÓN GENERAL.



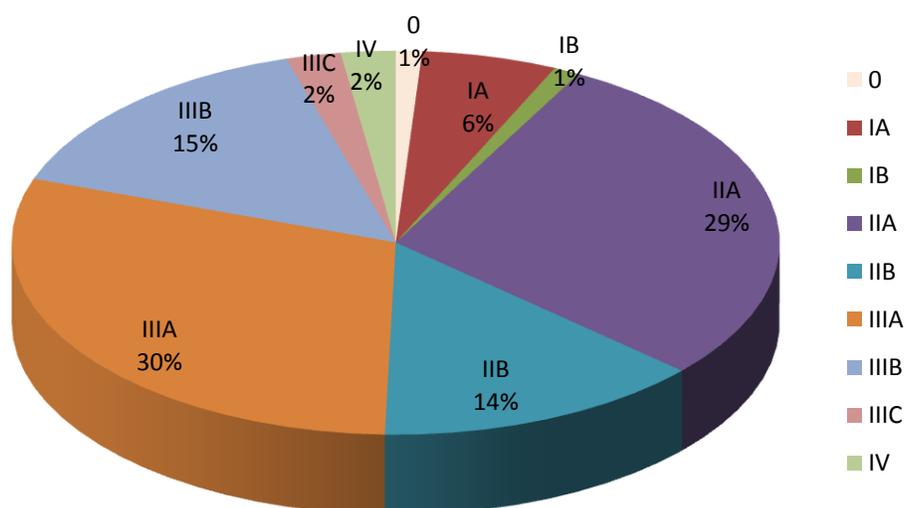
Todas las pacientes fueron clasificadas dependiendo de la etapa clínica en la que se encontraban al momento del diagnóstico, encontrando la etapa clínica IIIA con mayor frecuencia en un 29.9 % (n=26), seguida de la etapa clínica IIA con 28.7%, y la etapa clínica IIIB con 15%, las de menor frecuencia fueron las etapas clínicas IIIC y IV con 2.3 y las etapas 0 y IB de 1.1% cada una. Posteriormente se dividieron en etapas clínicas temprana y avanzada, incluyendo en etapa clínica temprana a las etapas 0, IA, IB, IIA, y IIB, en etapa clínica avanzada a las etapas IIIA, IIIB, IIIC, IV. En esta subdivisión se encontró una población de 50% (n=44) de etapa clínica temprana y 50% (n=43) etapa clínica avanzada.

En cada una de estas subdivisiones, la etapa clínica con mayor frecuencia encontrada en la subdivisión de etapa clínica temprana fue la etapa clínica IIA, con un 56.8% (n=25), y en la subdivisión de etapa clínica avanzada la de mayor frecuencia fue la etapa clínica IIIA, con un 60.5% (n=26).

CUADRO 8. DISTRIBUCIÓN DE ETAPAS CLÍNICAS

VARIABLE	N (%)
ETAPA CLÍNICA	
0	1 (1.1)
IA	5 (5.7)
IB	1 (1.1)
IIA	25 (28.7)
IIIB	12 (13.8)
IIIA	26 (29.9)
IIIB	13 (15)
IIIC	2 (2.3)
IV	2 (2.3)

FIGURA 4. DISTRIBUCION PORCENTUAL POR ETAPAS CLÍNICAS



CUADRO 9. SUBDIVISIÓN DE ETAPAS CLÍNICAS

ETAPA CLÍNICA	ETAPA CLÍNICA TEMPRANA n = 44 (50%)	ETAPA CLÍNICA	ETAPA CLÍNICA AVANZADA n = 43 (50%)
0	1 (2.3)	IIIA	26 (60.5)
IA	5 (11.3)	IIIB	13 (30.2)
IB	1 (2.3)	IIIC	2 (4.7)
IIA	25 (56.8)	IV	2 (4.7)
IIB	12 (27.3)		

Se realizó un análisis de regresión logística para comparar los resultados de la encuesta, aplicada a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, en el que se calculó el riesgo de padecer cáncer de mama por el cuestionario de Gail, y se hizo la comparación entre etapas clínicas tempranas vs tardías. Se encontró que en los resultados de la aplicación del cuestionario de Gail, en el que se calculó el riesgo a 5 años y para toda la vida, de padecer cáncer de mama, no existió diferencia significativa en cuanto al riesgo relativo, entre etapas clínicas tempranas y etapas clínicas tardías. Con un riesgo relativo calculado a 5 años de 7.5 ± 6 en las pacientes con cáncer temprano contra un 6.1 ± 2.5 , en cáncer avanzado. En cuanto al riesgo calculado de padecer enfermedad para toda la vida, los resultados son de 0.8 ± 0.7 en etapa clínica temprana y de 0.76 ± 0.43 , en etapa clínica avanzada.

El riesgo calculado a 5 años en la población general, en el mismo rango de edad que las pacientes con cáncer en etapa clínica temprana, fue menor, siendo de 6.5 ± 1.8 , comparado con el 7.5 ± 6 de las pacientes con cáncer en etapa clínica temprana. Sin embargo, en la población general que estaba en el mismo rango de edad que las pacientes en etapa clínica avanzada, el riesgo relativo a 5 años fue de 6.5 ± 1.9 , comparado con el riesgo de las pacientes con cáncer en etapa avanzada, el cual fue de 6.1 ± 2.5 .

En el riesgo calculado para toda la vida en pacientes con etapa clínica temprana y etapa clínica avanzada tampoco existió diferencia significativa entre los dos grupos, siendo de 0.8 ± 0.7 en etapa clínica temprana y de 0.76 ± 0.43 en las pacientes con etapa clínica avanzada. El riesgo calculado para toda la vida, en la población

general en el mismo rango de edad que las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, fue de 0.73, comparado con el 0.8 de las pacientes con cáncer en etapa clínica temprana, y fue de 0.79 en la población general del mismo rango de edad que las pacientes con etapa clínica avanzada, el cual fue de 0.76.

Al hacer el análisis de los factores de riesgo más comunes también incluidos en la encuesta como variables independientes para determinar si existía diferencias entre etapa clínica temprana y etapa clínica tardía, los resultados obtenidos fueron: la obesidad se encontró en 63.6% de las pacientes con etapa clínica temprana y en 55.8% de las pacientes en etapa clínica avanzada, con una p de 0.45, que no es significativa para asociarlo como factor de riesgo.

La edad de la primera mamografía en pacientes con etapa clínica temprana y en etapa clínica avanzada fue de 48.8 (40.5- 53.5) y de 50.8 (41-59) respectivamente, sin existir diferencias significativas entre ambas.

La edad al diagnóstico fue de 49.3 \pm 13 en pacientes con etapa clínica temprana y de 51.4 \pm 12.8 en etapa clínica avanzada sin diferencia significativa entre ambas. La lactancia fue de 70.4% en pacientes con etapa clínica temprana y de 81% en etapa clínica avanzada con una p de 0.23 no significativa.

El uso de anticonceptivos orales combinados fue de 16% en pacientes con etapa clínica temprana y de 28% en pacientes con etapa clínica avanzada, con p de 0.17 sin ser significativa para el estudio.

En la terapia de reemplazo hormonal, el porcentaje fue igual entre ambos grupos, con una p de 0.98. El alcoholismo fue de 9% en pacientes con etapa clínica temprana y de 7% en etapa clínica avanzada con p de 0.7, no significativa.

El tabaquismo fue de 9 % en pacientes con etapa clínica temprana y de 2.3% en pacientes con etapa clínica avanzada, siendo p de 0.17, no significativa para este estudio.

CUADRO 10. ANALISIS ENTRE GRUPOS CON ETAPA CLINICA TEMPRANA Y ETAPA CLINICA AVANZADA

VARIABLE	ETAPA CLÍNICA TEMPRANA n = 44 (50%)	ETAPA CLÍNICA AVANZADA n = 43 (50%)	p
Edad (años)	51.1 ± 13 [41.7,60.2] (34 – 87)	53 ± 12.8 [43,60] (32 – 83)	NS
Riesgo a 5 años PACIENTES	7.5 ± 6 [4.6 – 7.7] (1 – 32.7)	6.1 ± 2.5 [4.6,7.5] (0.9 – 13.3)	NS
Riesgo a 5 años Población General	6.5 ± 1.8 [5.5,7.9] (0.8 – 8.1)	6.5 ± 1.9 [5.7,7.9] (1.2 – 9.7)	NS
Riesgo toda la vida PACIENTES	0.8 ± 0.7 [0.4,0.9] (0.2 – 4.2)	0.76 ± 0.43 [0.5,0.9] (0.2 – 1.8)	NS
Riesgo toda la vida población general	0.73 ± 0.7 [0.4,0.92] (0.2 – 1.3)	0.79 ± 0.3 [0.55,1.1] (0.2 – 1.3)	NS
Edad de menopausia (años)	47.3 ± 5.1 [45,50] (35 – 63)	48.8 ± 4.3 [48,51] (35 – 56)	NS
Edad DOCMA	48.8 ± 13.1 [40.5,53.5] (27 – 86)	50.8 ± 13 [41,59] (41 – 59)	NS
Edad del diagnóstico	49.3 ± 13 [40.5,55.25] (30 – 87)	51.4 ± 12.8 [42,59.5] (32 – 82)	NS

CUADRO 10.1. ANALISIS ENTRE GRUPOS CON ETAPA CLINICA TEMPRANA Y ETAPA CLINICA AVANZADA

VARIABLE	ETAPA CLÍNICA TEMPRANA n = 44 (50%)	ETAPA CLÍNICA AVANZADA n = 43 (50%)	p
Obesidad	28 (63.6)	24 (55.8)	0.45
Lactancia	31 (70.4)	35 (81)	0.23
Anticonceptivos orales combinados	7 (16)	12 (28)	0.17
Terapia de reemplazo hormonal	1 (2.3)	1 (2.3)	0.98
Alcoholismo	4 (9)	3 (7)	0.7
Tabaquismo	4 (9)	1 (2.3)	0.17

En una segunda parte del estudio se aplicó la misma encuesta a pacientes sanas, que fueron consideradas como los controles para el estudio, se aplicó sólo la parte que incluía el cuestionario de Gail, para realizar un análisis de regresión logística y calcular el OR (Odds Ratio), de los resultados obtenidos en el cuestionario de Gail, que fueron el riesgo calculado a 5 años y el riesgo calculado para toda la vida entre ambos grupos de pacientes.

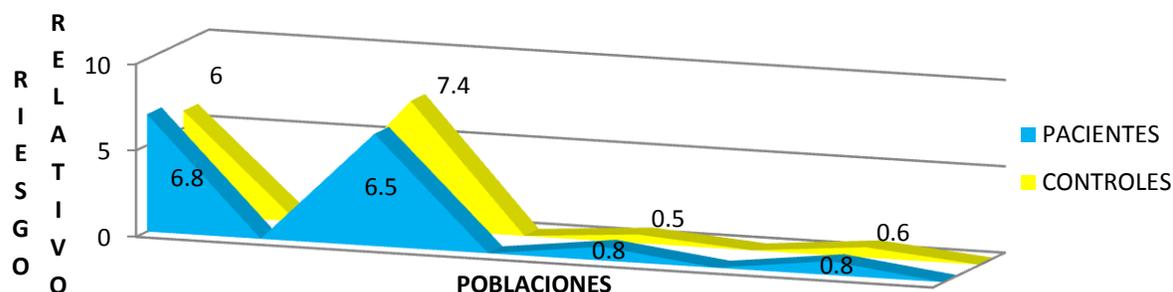
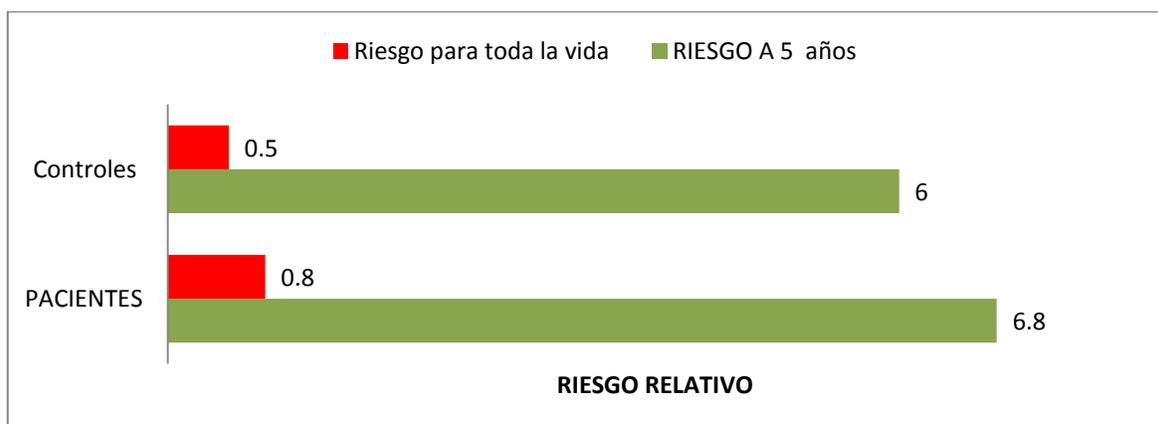
En total fueron 87 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama confirmado con reporte de histopatología (grupo 1), y 79 pacientes controles sanas (grupo 2), el rango de edad entre las pacientes del grupo 1 fue de 52 años +/- 12.9 y en el grupo 2 de 44.5 años +/- 11.7.

El riesgo calculado a 5 años para padecer cáncer de mama en el grupo 1 fue de 6.8 +/- 4.6, comparado con el grupo 2 control que fue de 6 +/- 3.3, sin existir diferencia significativa entre ambos grupos con $p= 0.15$.

El riesgo calculado para toda la vida en las pacientes del grupo 1 fue de 0.8 +/- 0.5, y el riesgo calculado para toda la vida en las pacientes controles sanas del grupo 2 fue de 0.5 +/- 0.3, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con un valor de $p= <0.001$. Además se observa que en la población general en el mismo rango de edad para los grupos estudiados, el riesgo calculado para toda la vida fue de igual forma estadísticamente significativo, con valor de $p=<0.001$.

CUADRO 11. RELACION DE MEDIANAS ENTRE EL RIESGO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA Y CONTROLES SANAS

VARIABLE	PACIENTES n = 87	CONTROLES n = 79	p
Riesgo a 5 años PACIENTES	6.8 ± 4.6 [4.6,7.7] (0.9 – 32.7)	6 ± 3.3 [4.4,7] (1.0 – 29.7)	0.15
Riesgo a 5 años Población General	6.5 ± 1.8 [5.65,7.9] (0.8 – 9.7)	7.4 ± 1.2 [7,8.1] (2.8 – 9.7)	< 0.001
Riesgo toda la vida PACIENTES	0.8 ± 0.5 [0.5,0.9] (0.2 – 4.2)	0.5 ± 0.3 [0.2,0.7] (0.2 – 1.5)	< 0.001
Riesgo toda la vida población general	0.8 ± 0.3 [0.5,1.05] (0.2 – 1.3)	0.6 ± 0.3 [0.2,0.08] (0.2 – 1.3)	< 0.001

FIGURA 5. ESQUEMA DE RESULTADOS PACIENTES Y CONTROLES**FIGURA 6. ESQUEMA DE COMPARACIÓN DE RIESGOS ENTRE PACIENTES ENFERMAS Y CONTROLES**

Al realizar el análisis de regresión logística multivariable, se calculó el OR, para el riesgo calculado para toda la vida, siendo de 0.12, con un IC del 95% de 0.04-0.32, con un valor de $p = < 0.001$, estadísticamente significativo, esto se traduce en el riesgo calculado para toda la vida como factor protector de cáncer de mama, es decir que entre menor sea el riesgo calculado para toda la vida, menor será el riesgo de padecer cáncer de mama.

CUADRO 12. REGRESION LOGISTICA MULTIVARIABLE.

VARIABLE	β	OR [IC 95%]	p
Riesgo toda la vida ASCO	- 2.07	0.12 [0.04,0.32]	< 0.001

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, y el cáncer de mama es en la actualidad el más frecuente a nivel mundial, los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno en etapas tempranas, están produciendo un aumento significativo en las tasas de supervivencia. Sin embargo, cerca de la mitad de los casos de cáncer de mama, y casi el 60% de las muertes por cáncer se producen en las mujeres de los países menos desarrollados. En la presente tesis se encontró una proporción de 50% de pacientes en etapa clínica avanzada y 50% en etapa clínica temprana, sin embargo al observar el porcentaje de cada una de las etapas clínicas, la que se encontró con mayor frecuencia fue la etapa clínica IIIA en un 60.5% de las pacientes, esto es de importancia fundamental para el tratamiento de las pacientes, la evolución y pronóstico de la enfermedad. También se puede traducir en una falla en el tamizaje y detección oportuna de cáncer de mama en la población general, ya que con un cribado adecuado en países desarrollados, la detección de cáncer de mama en etapas tempranas, cada vez es mayor. En este grupo de estudio, la edad promedio de la primera mamografía fue de 48 años, con sólo un año de diferencia en el promedio de edad al diagnóstico que fue de 49 años, es de relevancia este punto ya que el tamizaje en México se inicia a los 40 años, y no se ve reflejado en las tasas de detección oportuna.

Es importante mencionar que se encontró un rango de edad al diagnóstico muy amplio, de los 30 años hasta los 87 años. El objetivo principal del estudio era el poder identificar factores de riesgo que fueran específicos en la población que nos ayuden a estratificar a nuestras pacientes en grupos de riesgo, para así poder tamizarlas de forma temprana, dar una vigilancia estrecha, para una detección oportuna del cáncer de mama en estas pacientes a edades más tempranas.

En la literatura mencionan la obesidad, uso de anticonceptivos orales combinados, terapia de reemplazo hormonal, alcoholismo y tabaquismo como factores de riesgo individuales, con un riesgo relativo demasiado pequeño para ser útil por sí mismos para estratificar a las pacientes en grupos de riesgo, en el presente trabajo no tuvieron significancia estadística al correlacionar con enfermedad y etapa clínica al diagnóstico. De hecho, se observó una proporción mínima de pacientes con diagnóstico de cáncer y estas variables, a excepción de la obesidad, que estuvo en

el 60% de todas nuestras pacientes, sin embargo en el análisis de correlación no fue significativa para la etapa clínica encontrada.

La lactancia que se menciona como un factor protector en la literatura y en el estudio estuvo presente en el 75.8% de nuestras pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, en el análisis esperaríamos una significancia estadística, sin embargo no fue de esta forma y la proporción de lactancia entre pacientes con etapa temprana y etapa tardía fue similar.

Como se ha mencionado a lo largo de la tesis, varias herramientas de predicción de riesgo de cáncer de mama han sido desarrollados, estos combinan factores de riesgo importantes, la herramienta más utilizada fue el llamado Modelo de Gail, en este trabajo al calcular el riesgo relativo con el Modelo de Gail, para pacientes con cáncer de mama, se esperaba encontrar una diferencia en el riesgo en las pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas comparado con las pacientes en etapa avanzada, para valorar si el nivel de riesgo, tenía influencia en la etapa clínica y en la detección oportuna o tardía del cáncer, sin embargo los resultados fueron similares en ambos grupos. En el primer análisis se observa, de hecho, un riesgo relativo menor tanto a 5 años como para toda la vida, en el grupo de pacientes con etapa clínica temprana comparado con la etapa clínica avanzada, pero en el análisis de regresión logística no existe significancia estadística entre etapas clínicas. Es decir, la aplicación del test, nos dio como resultado un riesgo relativo igual entre las pacientes en etapas clínicas tempranas y tardías. Esto se puede traducir en que este modelo de evaluación de riesgo para predecir cáncer de mama, no es aplicable para predecir severidad de la enfermedad.

En la segunda parte del estudio al comparar grupos de riesgo (pacientes con cáncer de mama) con pacientes controles sanos, se intenta identificar si el modelo de evaluación de riesgo puede ser aplicable para la población general sana. En el análisis de regresión multivariable, se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos en el riesgo calculado para toda la vida para cáncer de mama.

En el riesgo calculado a 5 años no existió diferencia entre ambos grupos. Esto se traduce en que al calcular el riesgo a 5 años de padecer cáncer de mama, en nuestras pacientes sanas, no existe diferencia con las enfermas y que tienen el

mismo riesgo de enfermar, por lo que no nos puede servir para identificar pacientes y estratificarlas en un grupo de riesgo.

Por otro lado, en el riesgo calculado para toda la vida, existió una diferencia significativa en ambos grupos, y el riesgo para las pacientes sanas fue menor que el de las pacientes enfermas. En el análisis de regresión logística multivariable, se encontró OR de 0.12 para el riesgo para toda la vida, que se traduce, quizá no como esperábamos como un factor de riesgo, pero sí como un factor protector. Es decir, entre menor sea el cálculo del riesgo relativo para toda la vida y se encuentra entre 0.04 y 0.32 (IC 95%), menor será el riesgo para padecer cáncer de mama.

NUEVAS PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN.

En la actualidad la edad de corte para el tamizaje está bien establecida, sin embargo, considero que muy probablemente esto pueda llegar a cambiar, ya que la presentación de esta enfermedad ha aumentado en incidencia en edades cada vez más tempranas, y el diagnóstico en nuestro medio se realiza en etapas clínicas tardías. Lo anterior comentado nos debe hacer pensar en un mejor método de estratificación para las pacientes según sus riesgos. Existen estrategias de incorporación de perfiles genéticos, para evaluar combinaciones de genes que contribuyen al riesgo de cáncer y con ello determinar parámetros de tamizaje (edad de inicio de la inspección, la frecuencia del tamizaje y el tipo de tamizaje), aunque sigue siendo teórica en este momento para las mujeres que no tienen una historia familiar fuerte o mutaciones genéticas específicas. A medida que se identifiquen más dichos alelos, la precisión de las estimaciones de riesgo mejorará. Sin embargo, estos perfiles genéticos son de costo alto, continúan en estudio y no están disponibles para la población.

Mientras tanto, es importante continuar vigilando a nuestras pacientes y pensar en mejores estrategias que nos ayuden a una detección oportuna. En la actualidad no existen factores de riesgo que sean específicos para esta población, cada una confiere un riesgo individual mínimo que no es suficiente para identificar grupos de riesgo que nos apoyen en estratificar pacientes de acuerdo a la posibilidad de presentar la enfermedad. El aplicar modelos de evaluación de riesgo, que ya han sido estudiados en otras poblaciones, pueden ser de ayuda, pero sus resultados

deben ser interpretados con cautela, en el momento de expresarlos a las pacientes. En este trabajo la población es pequeña, pero probablemente con una población mayor y con un estudio a largo plazo, se puedan obtener mejores resultados. Se propone realizar un cálculo del riesgo para toda la vida a las pacientes mayores de 35 años y en base a los resultados obtenidos, tamizarlas de forma oportuna y llevar una vigilancia estrecha. Esto nos ayudará a crear e incorporar en un futuro, modelos de evaluación de riesgo ajustados a nuestra población, que pueden ser de gran utilidad para clasificar a pacientes en grupos de riesgo y ayudar en la detección oportuna del cáncer de mama.

Es claro que algo está fallando en la identificación de pacientes en etapas tempranas, y creemos que la base para mejorar esta situación debe ser una estrategia que nos permita un tamizaje más amplio a edades más tempranas y en un futuro una estrategia más efectiva de cribado. La mamografía es útil, pero representa un gasto para ciertos grupos de la sociedad y de difícil acceso para otros, de igual forma es sabido que no se puede realizar a pacientes jóvenes por la pobre sensibilidad y especificidad de la misma. Por lo que probablemente este método pueda llegar a cambiar por pruebas genéticas fáciles, para tamizar a la población de alto riesgo a edades tempranas, esto probablemente incorporando modelos de evaluación de riesgo, que nos permitan determinar esta población. Mientras no se determine un grupo de riesgo, la opción será ampliar la edad de tamizaje a la población general, con opciones como el ultrasonido y la resonancia magnética, que pueden implicar un gasto grande para los servicios de salud en México.

1. No existen factores de riesgo específicos en la población de estudio que sean de relevancia estadística, cada uno confiere un riesgo individual mínimo que no es suficiente para identificar grupos de riesgo para desarrollar cáncer de mama.
2. Al aplicar el cuestionario de Gail a las pacientes con cáncer de mama, el riesgo relativo para cáncer de mama a 5 años y para toda la vida para estas pacientes enfermas fue bajo, igual que el de la población general de la misma edad.
3. El riesgo relativo para cáncer de mama a 5 años y para toda la vida fue de igual forma bajo, igual que el de la población general en el mismo rango de edad.
4. En el análisis de correlación, el riesgo relativo para cáncer de mama a 5 años y el riesgo relativo para toda la vida, entre las etapas clínicas tempranas y etapas clínicas avanzadas era igual, por lo que el modelo de Gail para predecir cáncer de mama, no es aplicable para predecir severidad de la enfermedad.
5. En el análisis de correlación entre pacientes controles sanos y pacientes enfermas, el riesgo relativo para cáncer de mama a 5 años entre ambos grupos fue igual.
6. El riesgo para toda la vida, fue diferente para pacientes controles sanos y para pacientes enfermas, se reporta como un factor protector. Entre menor sea el rango del riesgo relativo para toda la vida de cáncer de mama, menor será el riesgo en general para cáncer de mama.
7. Mientras no existan factores de riesgo identificables en una población específica, el fallo en la identificación de pacientes en etapas tempranas, debe hacernos pensar en una estrategia que nos permita un tamizaje más amplio a edades más tempranas y en un futuro una forma más efectiva de cribado para la población general.

1. Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Quinta Revisión. Colima, México. 2013.
2. The National Cancer Institute. Información general Sobre el Cáncer de seno. United States: NCI; 2014 National Cancer Institute (18-10-13). Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional> (Consultado el 2 de Abril, 2014).
3. Guía de Práctica Clínica, Prevención Tamizaje y Referencia Oportuno de Casos Sospechosos de Cáncer de Mama en el primer Nivel de Atención. Evidencias y recomendaciones. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Actualización 2012.
4. Palacio LS, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979–2006. *Salud Pública Mex* 2009;51(supl. 2):S208–S218.
5. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud (2011). Anuarios de morbilidad
6. SSA, CENAVECE (2012). Anuarios de Morbilidad 1984-2011; y CONAPO (2013). Proyectos de la Población de México 2010-2050. Proceso INEGI
7. Felicia Marie Knaul, PhD, Gustavo Nigenda, PhD, Rafael Lozano, MD, M en C, et al. Cáncer de mama en México: Una prioridad apremiante. *Salud Pública de México* / vol. 51, suplemento 2 de 2009.
8. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:680.
9. Joanne Lester, MSN, RNC, CNP, AOCN *Clinical Journal of Oncology Nursing* . Octubre 2007. Volume 11, Number 5.

10. Fernando Cadiz, Henry M. Kuerer, Julio Puga, Jamile Camacho, Eduardo Cunill, and Banu Arun. Establishing a Program for Individuals at High Risk for Breast. *Cancer Journal of Cancer* 2013, Vol. 4 (5): 433-446.
11. Roger P. Smith, MD, Xiao Ni, PhD, and David Muram, MD. Breast cancer risk assessment: positive predictive value of family history as a predictor of risk. *Menopause*, Vol. 18, No. 6, 2011.
12. Fernando Gómez D. Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2006; 17(4): 149 - 63].
13. Mitchell H. Gail, Phuong L. Mai. Comparing Breast Cancer Risk Assessment Models. *JNCI* Vol. 102, Issue 10 | May 19, 2010.
14. D Gareth R Evans and Anthony Howell. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Research* 2007. Vol 9 No 5.
15. Roberto Pastor-Barriuso et al. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* (2013) 138:249–259.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on October 13, 2013).
17. Constance D. Lehman, M.D., Ph.D, et al. Screening Women at High Risk for Breast Cancer with Mammography and Magnetic Resonance Imaging. *CANCER* May 1, 2005 / Volume 103 / Number 9.
18. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Connor Gorber S, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011; 183:1991.

Hoja de recolección de datos:
Nombre: _____ Edad: _____
Registro: _____
Residencia: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____
DIAGNOSTICO (reporte de patología) _____
ETAPA CLINICA (Cuando se diagnostico) _____
Fecha de primera mamografía/US mamario: _____
Reporte de la primera mamografía/US: _____
Historia personal de cáncer de mama SI () NO ()
EDAD MENARCA _____ EDAD AL NACIMIENTO DE PRIMER HIJO _____
FUM: _____ IMC : _____
NUMERO DE FAMILIARES EN PRIMER GRADO CON HISTORIA DE CANCER DE MAMA _____
HISTORIA DE BIOSPSIA MAMARIAS PREVIAS AL DX DE CANCER _____
Reporte de biopsia previas _____
PERTENECE A UN GRUPO INDIGENA ___ Habla español SI () NO ()
LACTANCIA SI () NO () TIEMPO: _____
Uso ACO : _____ Tiempo de uso _____
Uso de terapia de reemplazo hormonal _____ Tiempo de uso _____
Tabaquismo : _____ no. De cigarrillos al día _____
Alcoholismo : _____ Frecuencia y cantidad _____

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.**

TITULO DEL PROTOCOLO: Factores de riesgo de cáncer de mama específicos de la población del Hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

NOMBRE DEL PACIENTE:

REGISTRO:

EDAD:

SEXO:

DOMICILIO:

CIUDAD:

Nombre del responsable del paciente:

Parentesco:

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. El estudio consiste en la aplicación de un cuestionario interrogando factores de riesgo sobre cáncer de mama. Siéntase con absoluta libertad para preguntar cualquier duda al respecto.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista para completar una encuesta. Esto tomará aproximadamente 15 minutos de su tiempo.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario y a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación. He sido informado (a) de que la meta de este estudio es determinar los factores de riesgo específicos de la población del Hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Firma del Participante



Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto"



San Luis Potosí, S.L.P. a jueves 24 de abril de 2014

Dra. Ericka Janette Martínez Ramos
R4 Ginecología y Obstetricia.
Investigador principal

Por este conducto se le comunica que el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, ha sido enterado de la revisión y aprobación, por parte de su Comité Académico, del protocolo titulado:

"Factores de riesgo de cáncer de mama específicos de la población del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

El número de registro es: **36-14**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a este comité.

De igual forma, pido sea tan amable de comunicarnos la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

Atentamente,

Dr. Carlos Gilberto Alonso Rivera
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo

"2014, Año de Octavio Paz"