



**MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA**  
**ÁREA DE CONCENTRACIÓN: EPIDEMIOLOGÍA**  
**SEDE TLALPAN**

**Proyecto Terminal:**

**“Optimización de Tratamiento basado en Factores de  
Pronóstico en Mujeres con Cáncer de Mama Operable  
del Instituto Nacional de Cancerología”**

Alumna:

**Christian Haydeé Flores Balcázar**  
**Generación: 2013-2015**

Directora:

**Dra. Cynthia Mayté Villarreal Garza**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

Asesora:

**Dra. Ma. de Lourdes Guadalupe Flores Luna**  
**Instituto Nacional de Salud Pública**

Lector:

**Dr. Enrique Bargalló Rocha**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

**Ciudad de México, Mayo de 2016.**



Instituto Nacional  
de Salud Pública

TÍTULO DE PROYECTO TERMINAL:

*“Optimización de Tratamiento basado en Factores de  
Pronóstico en Mujeres con Cáncer de Mama Operable  
del Instituto Nacional de Cancerología”*

ALUMNO QUE PRESENTA:

*Flores Balcázar Christian Haydeé*

[\*chrishaydee@hotmail.com\*](mailto:chrishaydee@hotmail.com)

*Teléfono: 5527198690*

PARA OBTENER EL GRADO DE:

*Maestra en Salud Pública  
con orientación en Epidemiología*

*Generación 2013-2015*

DIRECTORA:

*Dra. Cynthia Mayté Villarreal Garza  
Departamento de Tumores Mamarios del  
Instituto Nacional de Cancerología*

ASESORA:

*Dra. Ma. de Lourdes Guadalupe Flores Luna  
Instituto Nacional de Salud Pública*

LECTOR:

*Dr. Enrique Bargalló Rocha  
Departamento de Tumores Mamarios del  
Instituto Nacional de Cancerología*

*Ciudad de México, Mayo de 2016*



## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	4
3. MARCO CONCEPTUAL.....	7
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
5. JUSTIFICACIÓN.....	14
6. OBJETIVOS.....	15
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
8. ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD .....	24
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	25
10. RESULTADOS.....	26
11. DISCUSIÓN.....	39
12. BIBLIOGRAFÍA .....	42
13. ANEXOS.....	48

## 1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el cáncer de mama se ha convertido en la principal causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. Esta entidad constituye el 23% de los diagnósticos por cáncer, con 1.38 millones de mujeres afectadas cada año y fue responsable del 14% de las muertes por cáncer con 458,000 víctimas durante el 2011 <sup>(1)</sup>. Hasta 50% de los diagnósticos de cáncer de mama y 60% de las muertes por este cáncer ocurre en mujeres que viven en países en vías de desarrollo como México <sup>(2)</sup>. Las tasas de incidencia y mortalidad en estos países son mayores debido a la infraestructura médica limitada y a la falta de promoción sobre la prevención del cáncer y autoexploración mamaria <sup>(3,4)</sup>. En México, la incidencia y mortalidad registradas entre los años 2000 y 2010 muestra que se presentaron 66,405 nuevos casos y 47,832 muertes, respectivamente. La incidencia del cáncer de mama en México tuvo su mayor elevación en el año 2009 (Tabla 1) <sup>(1)</sup>.

A partir del año 2000 y hasta el 2010 la incidencia aumentó 18.8% anualmente mientras que la mortalidad anual disminuyó 1.95% (Figura 1) <sup>(1)</sup>.

Durante ese mismo periodo la menor incidencia se observó en el grupo de 20-44 años (12.29 por 100,000 mujeres en 2010) y la mayor incidencia en el grupo de 60-64 años (57.38 por 100,000 mujeres en 2010) (Figura 2) <sup>(1)</sup>.

El aumento en la incidencia de cáncer de mama ha despertado la preocupación en los centros hospitalarios de los países en desarrollo debido al aumento en las listas de espera para el acceso a tratamiento <sup>(6)</sup>. Entre los países de alto ingreso económico, el intervalo promedio en que una paciente inicia tratamiento oscila entre 30-48 días, y hasta 60% de las pacientes comienzan tratamiento en los primeros 3 meses a partir de que los síntomas fueron descubiertos. En contraste, en los países de ingreso económico medio-bajo, este intervalo es de 5.5 meses en Malasia y 8 meses en Brasil. En estos países, menos de 30% de las pacientes inician tratamiento en los primeros tres meses a partir de algún síntoma o un estudio de imagen anormal.

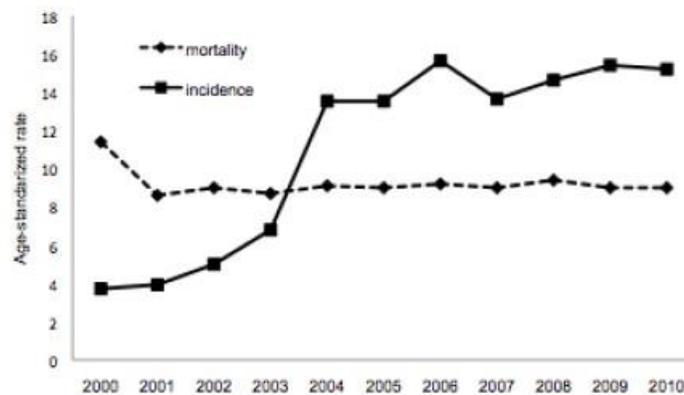


**Tabla 1.** Incidencia y Mortalidad por Cáncer de Mama en México, 2000-2010.

Año	Incidencia	Muertes
2000	3726	4615
2001	3971	3572
2002	4728	3832
2003	4655	3870
2004	5191	4158
2005	5272	4216
2006	6162	4449
2007	7460	4514
2008	8072	4837
2009	8623	4803
2010	8545	4966

Fuente: Anaya-Ruiz Maricruz, Vallejo-Ruiz Verónica, Flores-Mendoza Lilian, Pérez-Santos Martín. Female Breast Cancer Incidence and Mortality in Mexico, 2000-2010. Asian Pac J Cancer Prev 2014, 15 (3), 1477-1479.

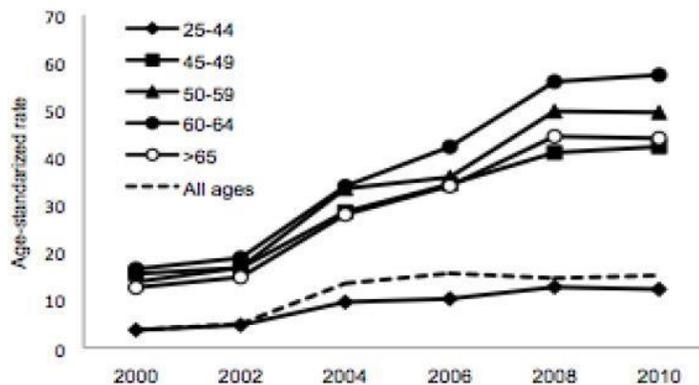
**Figura 1.** Curvas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad de mujeres con Cáncer de Mama del Instituto Mexicano del Seguro Social y de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) , 2000-2010.



Fuente: Anaya-Ruiz Maricruz, Vallejo-Ruiz Verónica, Flores-Mendoza Lilian, Pérez-Santos Martín. Female Breast Cancer Incidence and Mortality in Mexico, 2000-2010. Asian Pac J Cancer Prev 2014, 15 (3), 1477-1479.

Con respecto al tiempo que transcurre entre la primera consulta médica y el inicio de tratamiento del cáncer, Alemania ha reportado que la duración promedio de este intervalo es de 15 días, a diferencia de algunos países de ingreso medio-bajo como Brasil, Colombia, México y Turquía, en donde este tiempo varía entre 2.6 y 6.5 meses <sup>(6)</sup>. Tanto los pacientes, como el personal de salud, influyen en la prolongación del periodo desde que el paciente es diagnosticado hasta que inicia tratamiento en cualquiera de sus modalidades, y una prolongación mayor a 3 meses se ha asociado a disminución en la supervivencia <sup>(7)</sup>. Aunque este efecto en la supervivencia es todavía controversial, <sup>(8-10)</sup> existe evidencia considerable del estrés y ansiedad que la espera para tratamiento ocasiona en las pacientes <sup>(11-13)</sup>. Hasta el momento, existe poca literatura mexicana que haya explorado la influencia del tiempo de espera para tratamiento como factor de pronóstico en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama operable. Además, las iniciativas para priorizar la referencia de las pacientes a los servicios involucrados en su atención y el inicio oportuno de tratamiento son limitadas, y no están documentadas.

**Figura 2.** Curvas de Incidencia de Cáncer de Mama estandarizadas por grupo de edad en los años 2000-2010 en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.



Fuente: Anaya-Ruiz Maricruz, Vallejo-Ruiz Verónica, Flores-Mendoza Lilian, Pérez-Santos Martín. Female Breast Cancer Incidence and Mortality in Mexico, 2000-2010. Asian Pac J Cancer Prev 2014, 15 (3), 1477-1479.

## 2. ANTECEDENTES

Existe evidencia científica de que el tratamiento oportuno en el cáncer de mama es decisivo para la supervivencia de las pacientes. Esta información se intuía entre los médicos del siglo XIX, un siglo antes de que la evidencia publicada en la literatura existiera. Desde el inicio del siglo XX, las mujeres eran alentadas a solicitar atención médica tan pronto como fuera posible en caso de detectar alguna anomalía en la mama <sup>(14)</sup>. Desde la implementación de la técnica de mastectomía radical por William Halsted en el siglo XIX, se enfatizó el concepto de que si esta cirugía radical se efectuaba de manera oportuna, las pacientes tenían alta probabilidad de ser curadas. Halsted mismo escribió: “La cura del cáncer mamario sólo es probable si la paciente es operada en forma temprana” <sup>(14)</sup>.

Por más de 70 años, la investigación con respecto al retraso en la atención como factor de pronóstico para la supervivencia en las mujeres con cáncer de mama ha sido contradictoria. La lógica orienta a no retrasar la atención médica al sospechar cualquier síntoma relacionado con cáncer. Un meta análisis realizado en 1999 describió que las pacientes que se tratan entre tres y seis meses de haber sido diagnosticadas con cáncer de mama tuvieron una supervivencia a 5 años inferior que alcanza 12% (OR=1.47; [IC 95%,1.42-1.53]), comparado con las mujeres que iniciaron tratamiento dentro de los primeros 3 meses a partir del diagnóstico y en quienes la supervivencia disminuyó 7% (OR=1.24 OR; [IC 95%,1.17-1.30]). Sesenta y dos por ciento de los estudios incluidos en esa revisión sistemática fueron publicados antes de 1970 y el estudio más reciente incluido en la revisión se publicó en los años 90 <sup>(13)</sup>.

En México, hasta un 50% de las pacientes son diagnosticadas en etapas clínicas III y IV <sup>(15)</sup>, existiendo poca información en la literatura que explique las razones que ocasionan el retraso en el diagnóstico y atención médica de estas pacientes y mucho menos información existe sobre el retraso en el tratamiento del cáncer de mama como factor de mal pronóstico en la supervivencia. Uno de los estudios reportados con sesgos metodológicos, fue realizado en el año 2003 en la Clínica de Especialidades de la Mujer del Hospital Central Militar, en donde se identificó que el factor que favoreció el diagnóstico de cáncer de mama en una etapa clínica

avanzada era el retraso ocasionado por los trámites administrativos propios del sistema de esa institución <sup>(16)</sup>. Sin embargo, la muestra de este estudio solo incluyó 10 pacientes con enfermedad temprana y 30 con enfermedad localmente avanzada lo que no llevó a conclusiones estadísticamente significativas.

Recientemente, Unger-Saldaña y colaboradores realizaron un estudio cualitativo cuyo objetivo fue la medición y evaluación del retraso en la atención de las pacientes con cáncer tratadas en varios hospitales de la Ciudad de México: Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hospital de Ginecología del IMSS e Instituto Nacional de Cancerología <sup>(17)</sup>. Como parte de este estudio, se realizaron entrevistas a las mujeres atendidas en el Depto. de Tumores Mamarios del Instituto Nacional de Cancerología, en donde los factores determinantes del tratamiento oportuno estuvieron condicionados por el nivel sociocultural, las redes sociales alrededor de las pacientes, la accesibilidad a los servicios de salud y por último los errores médicos en los niveles primario y secundario de atención. En este estudio fueron incluidas 886 pacientes en el análisis estadístico. La duración total en promedio fue de 7 meses, 10 días para retraso relacionado a la paciente (tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y búsqueda de atención médica) y hasta 5 meses para el intervalo de atención médica por parte de los servicios de salud (tiempo transcurrido entre la primera consulta médica y el inicio de tratamiento). Hasta 90% de las pacientes experimentaron retrasos en la atención de hasta 3 meses, mientras que 57% tuvieron un retraso mayor a 6 meses, siendo el mayor de éstos a partir de la primera consulta médica y la confirmación del diagnóstico con intervalos promedio de hasta 4 meses. En 73.7% de las pacientes, el intervalo asociado al diagnóstico de la enfermedad tardó más de 3 meses y en 36% de ellas tardó >6 meses. Por cada mes que la paciente tardó en solicitar atención médica, existió un aumento de 1.8% en la probabilidad de tener una etapa clínica más avanzada, mientras que por cada mes de retraso en la atención por parte de los servicios de salud, la probabilidad de iniciar tratamiento en una etapa clínica más avanzada fue de 1%. Además, por cada año de edad de la paciente, la probabilidad de iniciar tratamiento en una etapa clínica avanzada disminuyó 0.4% <sup>(17)</sup>.

En el Instituto Nacional de Cancerología, el cáncer de mama constituye hasta 40% de las consultas de primera vez. Posterior a la confirmación del diagnóstico y la realización de estudios de extensión, las pacientes tienen que esperar por lo menos un mes para presentarse a cita de primera vez al servicio correspondiente para programación de cirugía o quimioterapia neoadyuvante <sup>(18)</sup>.

En el caso de quimioterapia o radioterapia adyuvante, las pacientes con cáncer mamario tienen que esperar por lo menos un mes para presentarse a cita de primera vez en estos servicios, en donde son programadas para colocación de catéter venoso central e inicio de quimioterapia, o simulación virtual e inicio de radioterapia con listas de espera de hasta 2 meses debido a la saturación de los servicios del Instituto.

### 3. MARCO CONCEPTUAL

La etapa clínica al momento del diagnóstico de cáncer de mama es uno de los factores de pronóstico más importantes que influye en la supervivencia de las pacientes. La clasificación más aceptada para etapificar al cáncer mamario es el sistema TNM desarrollado por el Comité Americano contra el Cáncer (por sus siglas en inglés AJCC), que incluye el tamaño tumoral (T), la presencia de enfermedad en ganglios regionales (N) o enfermedad a distancia (M) <sup>(19)</sup>. Es bien sabido que en los países con alto ingreso económico, el diagnóstico de cáncer de mama se realiza principalmente en etapas tempranas de la enfermedad y en contraste, en los países de ingreso medio-bajo o mejor conocidos como países en desarrollo, el diagnóstico de cáncer de mama se realiza predominantemente en etapas clínicas localmente avanzada o metastásica

<sup>(20-22)</sup>.

De acuerdo a la literatura, el retraso en la atención médica de las pacientes con cáncer de mama se ha clasificado de la siguiente manera:

- *Retraso total en la atención del cáncer de mama:* Se define como aquél mayor a tres meses y se mide a partir de que se manifestaron los síntomas hasta la fecha del inicio del tratamiento <sup>(23)</sup> y se ha clasificado en dos tipos <sup>(24-26)</sup>.
  - a) Retraso en la atención asociado a la paciente: Se refiere a la prolongación del período a partir del descubrimiento de los síntomas y la primera consulta médica, con un tiempo aceptado de hasta tres meses.
  - b) Retraso asociado a los servicios de salud: Es el que sucede a partir de la primera consulta médica y el inicio del tratamiento definitivo, y el tiempo varía entre 3 y 6 meses en los estudios publicados en la literatura.

Existen diversas clasificaciones y nombres utilizados para medir el retraso asociado a los servicios de salud; la más comúnmente utilizada es la clasificación de los intervalos en el diagnóstico y en el tratamiento:

- 1) El intervalo en los síntomas y el diagnóstico se define como el tiempo que transcurre a partir de la primera consulta médica a la confirmación del diagnóstico de cáncer.

- 2) El intervalo en el diagnóstico y el inicio de tratamiento se define como el tiempo que transcurre entre el diagnóstico histológico de cáncer y el inicio del tratamiento oncológico. Este último, es el objeto de estudio de este proyecto terminal <sup>(27)</sup>.

Existen otras dos clasificaciones que han sido usadas en estudios que analizan los retrasos en la atención médica. La primera que incluye al médico (tiempo a partir de la primera consulta con el médico de atención primaria a la primera investigación del cáncer) y del sistema de salud (tiempo a partir de la primera investigación del cáncer al inicio de su tratamiento). La segunda clasificación involucra al sistema de referencia (tiempo que transcurre desde que el paciente consulta al médico familiar o general hasta que es referido al médico especialista en cáncer) y a la atención especializada (tiempo a partir de la referencia a un centro de atención especializada al inicio del tratamiento del cáncer) <sup>(28)</sup>. Estas últimas dos clasificaciones se han utilizado en sistemas de salud con atención primaria y secundaria bien organizada como en Reino Unido y Dinamarca, pero en sistemas fragmentados que carecen de registros completos y expedientes electrónicos, como el caso de los sistemas de salud de América Latina, sería difícil determinar estos intervalos <sup>(29)</sup>.

En la literatura, pocos estudios han analizado la prolongación del tiempo entre la confirmación histológica del diagnóstico y el inicio de tratamiento como factor de pronóstico en la supervivencia, pero ninguno es mexicano <sup>(30-33)</sup>. El primero de ellos publicado por O'Malley y colaboradores en 2003, investigó la posible asociación entre la etnia hispana y pobreza con las supervivencias global y específica para cáncer mamario y a su vez se comparó a este grupo con otro grupo de mujeres blancas. Con un total de 13,634 mujeres con cáncer mamario pertenecientes a la base de datos del NCI-SEER (National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results), las mujeres hispanas mayores de 50 años de edad y con mayor nivel de pobreza tuvieron menor supervivencia, a diferencia de las mujeres blancas en quienes el tipo de cirugía, histología tumoral y tratamiento adyuvante fueron los factores que influenciaron la supervivencia específica para cáncer de mama. La supervivencia a 10 años fue de 81% para mujeres de raza blanca, para mujeres hispanas de 75%, 69% para mujeres de raza negra y 79% para mujeres asiáticas. Al ajustar el modelo por etapa clínica el riesgo relativo de muerte disminuyó de 1.81 a 1.29 pero para mujeres hispanas (RR=1.11) y asiáticas

(RR=1.02) no difirió significativamente de las mujeres blancas. Este fue uno de los primeros estudios que enfatizó la necesidad de establecer guías de detección oportuna de cáncer mamario y de tratamiento en mujeres hispanas residentes en Norteamérica <sup>(30)</sup>. El estudio publicado por Redondo y colaboradores, evaluó la supervivencia de 411 mujeres con cáncer de mama en relación con las características histopatológicas, el número de admisiones al servicio de urgencias y el retraso en la atención médica del cáncer mamario. La admisión al servicio de urgencias por síntomas asociados al cáncer y el retraso en la búsqueda de atención médica a partir de la aparición de los síntomas por cáncer se asociaron significativamente con una etapa clínica más avanzada con un RR= 2.41 (IC 95%, 1.19-4.86) para las pacientes con tumores >2cm y un RR= 2.46 (IC 95%1.30-4.66) para las pacientes con invasión a ganglios linfáticos N1 o N2. El efecto en supervivencia libre de enfermedad fue menor en las pacientes que buscaban atención en el servicio de urgencias por síntomas asociados al cáncer mamario (RR= 2.5, CI 95% 1.5-4.2) y el retraso en el diagnóstico de cáncer en las consultas de primera vez y subsecuente se asociaron a una etapa clínica más avanzada y menor supervivencia (RR= 2.04; CI 95% 1.08-3.82) <sup>(31)</sup>.

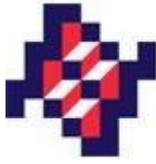
El estudio de Smith, publicado en el año 2008, analizó los factores asociados con mortalidad por cáncer de mama entre mujeres afro americanas y euro americanas pertenecientes a una base de datos de los programas de detección temprana de Carolina del Sur.

Con una muestra de 314 mujeres, no se detectaron diferencias raciales al analizar la edad al diagnóstico, características tumorales o prolongación de los intervalos de atención médica. Así mismo, la prolongación de los tiempos en la atención médica no explicaron las diferencias en las tasas de mortalidad por raza. Sin embargo, la supervivencia sí se vio influenciada por factores de pronóstico (ingreso familiar, edad, histología, grado tumoral, etapa clínica, tamaño tumoral, tipo de tratamiento y expresión de receptores de estrógeno y progesterona), así como una interacción significativa entre la expresión tumoral de receptores hormonales y raza, ya que las mujeres afroamericanas con expresión de receptores hormonales tuvieron mayor riesgo de morir (>4; p<0.001) cuando se compararon con las mujeres europeo americanas. Al comparar a los grupos con expresión negativa de receptores hormonales, las mujeres afroamericanas tuvieron mayor riesgo de morir (razón de riesgo 36-50% mayor que los observados en las mujeres con tumores que expresaron receptores hormonales; p<0.001) <sup>(32)</sup>.

Aunque los estudios descritos anteriormente tuvieron en común la investigación de la asociación entre el retraso en la atención médica y una afeción en supervivencia global,; la ausencia de estratificación entre los distintos tipos de intervalos de atención (asociada al paciente, asociada a los servicios de salud y este último a su vez estratificado en tiempos de espera para inicio de tratamiento, etc.) pudo haber ocasionado que el efecto del retraso en el tratamiento no tuviera un impacto significativo en la supervivencia. El estudio de McLaughlin y colaboradores, demostró que la prolongación del tiempo que transcurre entre la confirmación histológica y el inicio de tratamiento disminuyó la supervivencia de las pacientes en etapas clínicas más avanzadas pero no en las mujeres con tumores en etapa clínica I coincidiendo con los estudios anteriormente descritos <sup>(33)</sup>.

Aunque el objetivo del tratamiento no siempre fue curativo en el caso de enfermedad avanzada, el tratamiento temprano pareció ser un factor de pronóstico significativo que influenció la supervivencia. En este caso, se realizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados por etapa clínica con la finalidad de evaluar supervivencia global y supervivencia específica para cáncer de mama, revelando que, aunque el retraso en el tratamiento no afectó la supervivencia global ( $p=0.37$ ) o supervivencia específica para cáncer de mama ( $p=0.49$ ) entre las pacientes con etapa clínica temprana, en las pacientes con etapas clínicas avanzadas, el retraso en inicio de tratamiento >60 días se asoció con una supervivencia global inferior (HR=, 1.66 IC 95% 1.00-2.77  $p=0.05$ ) así como disminución en la supervivencia específica para cáncer de mama (HR 1.85, IC 95% 1.04-3.27,  $p=0.04$ ) <sup>(33)</sup>.

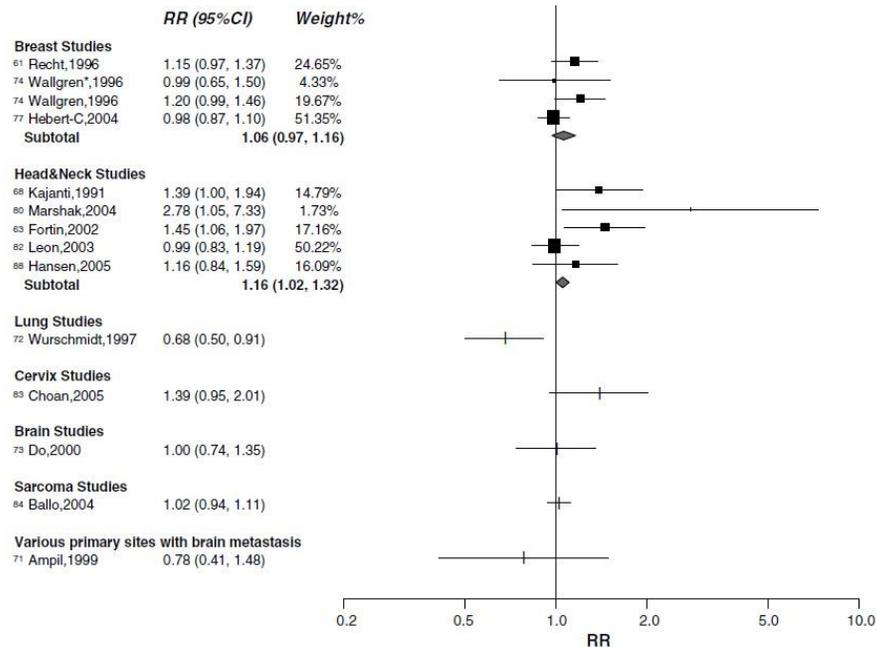
Estos estudios se han analizado en una revisión sistemática que los ha dividido para su análisis en: Relación entre tiempos prolongados de inicio de radioterapia y riesgo de recurrencia local y metástasis a distancia, tiempos prolongados de espera para inicio de radioterapia y supervivencia y por último tiempos prolongados de inicio de radioterapia y calidad de vida <sup>(34)</sup>. Esta misma revisión sistemática reportó una asociación significativa entre tiempos de espera prolongados y un aumento en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama, encontrando que el riesgo relativo (RR) de recurrencia local por cada mes de retraso en la radioterapia adyuvante es  $RR=1.11$ ; (IC 95%, 1.01-1.19).



El riesgo relativo para recurrencia local en pacientes que no recibieron quimioterapia fue similar (RR=1.11; IC 95%, 0.94-1.33) que en las pacientes que recibieron quimioterapia (RR=1.11; IC 95%, 1.03-1.19) (34). Con respecto a la asociación entre tiempos de espera y reducción en la supervivencia global en cáncer de mama no existió una asociación significativa con RR=1.06; (IC 95%, 0.97-1.16) a diferencia de otros tumores (Figura 4).

Otros estudios que han analizado la relación entre el tiempo de inicio de radioterapia y supervivencia han reportado asociación (35) y otros no (36-40). Con respecto al tiempo de espera para el inicio de radioterapia como factor de pronóstico para la supervivencia de las pacientes, algunos estudios realizados en Norteamérica y Europa han publicado sobre la relación entre el tiempo de espera para iniciar este tratamiento y la recurrencia local obteniendo resultados controvertidos. Un estudio inglés reportó que los tiempos de espera para inicio de radioterapia habían aumentado sustancialmente entre 1986 y 1998, y que la espera mayor a 20 semanas se asociaba a una disminución significativa en la supervivencia (41).

**Figura 4.** Meta análisis de 14 estudios que evaluaron relación entre tiempos de espera y reducción en supervivencia global.



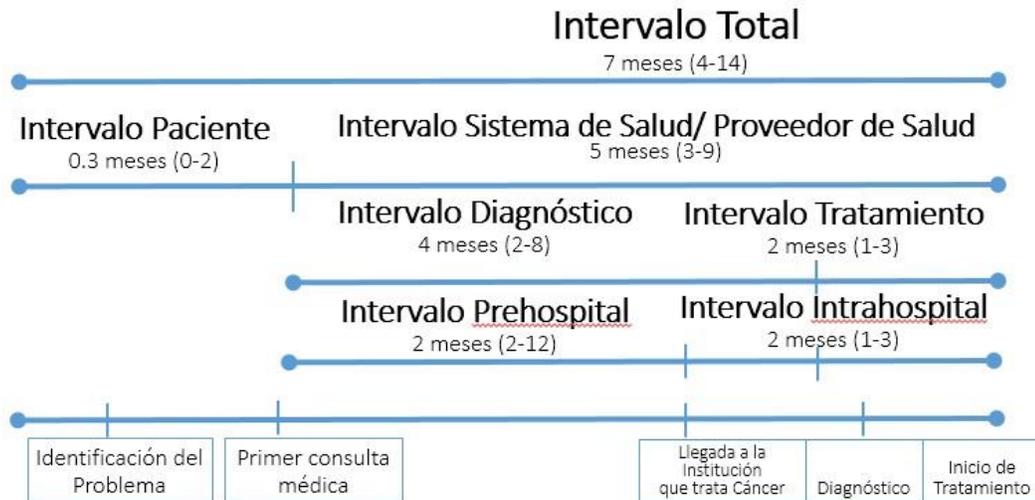
Fuente: Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. Radiother Oncol 2008;87:3e16.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una de las primeras causas de muerte por cáncer en mujeres y alrededor del mundo la reducción de las listas de espera para acceder a los servicios de salud se ha convertido en una prioridad dentro de las políticas de salud pública <sup>(42)</sup>. El tiempo de espera es un indicador de accesibilidad a los servicios de salud y de las inequidades de los pacientes con cáncer <sup>(43)</sup>. De acuerdo a la información disponible en la literatura, las pacientes con etapas clínicas avanzadas (Etapa Clínica III y mayor) que esperan >60 días para iniciar tratamiento tienen un aumento de 66% en la mortalidad global y de 85% en la mortalidad específica por cáncer de mama sin observar un aumento en el riesgo de mortalidad en las pacientes con etapas tempranas <sup>(22)</sup>.

El estudio publicado por Unger et al <sup>(17)</sup> detectaron que la mujer mexicana solicita atención médica con la misma rapidez que lo hace una mujer alemana o inglesa, pero para acceder a la atención médica la mujer mexicana sufre retrasos extremadamente largos (7 meses) antes de que su diagnóstico sea confirmado y este retraso es similar a otros países de ingreso económico medio-bajo. A partir del diagnóstico histológico al inicio del tratamiento pueden pasar >2 meses (Figura 5). Este hallazgo contrasta con la idea de que el retraso en la atención médica se debe a que la paciente pospone la atención médica, como comúnmente se ha creído.

**Figura 5.** Estimado de los retrasos total, asociado al paciente, asociado a los servicios de salud y proveedores, diagnóstico, inicio de tratamiento e intervalos pre hospital e intra hospital de las pacientes con cáncer de mama tratadas en el Hospital General, Centro Médico Nacional Siglo XXI e Instituto Nacional de Cancerología.



Nota aclaratoria: Texto adaptado al idioma español. Las medidas reportadas se refieren al intervalo promedio, con la percentila 25 a 75 indicadas en paréntesis. Fuente: Unger-Saldaña K, Miranda A, Zarco-Espinosa G, Mainero-Ratchelous F, Bargalló-Rocha E, Lázaro-León J. Health System Delay and its Effect on Clinical Stage of Breast Cancer: Multicenter Study. *Cancer*. 2015 Mar 24. doi: 10.1002/cncr.29331.

Preocupados por este problema de salud pública, algunos países europeos han intentado establecer políticas que faciliten el acceso a la atención por el médico especialista e inicio de tratamiento. En Francia por ejemplo, un mes es el tiempo recomendado entre la realización de mastografía e inicio de tratamiento <sup>(44)</sup>. En Reino Unido por ejemplo, desde 1999 el Servicio Nacional de Salud adoptó una política en el que todos los pacientes con sospecha de cáncer debían tener acceso a un especialista en las primeras dos semanas de haber sido referidos por su médico familiar <sup>(45)</sup>. Sin embargo, la implementación de esta estrategia ocasionó paradójicamente un aumento en las listas de espera tanto de los pacientes que eran referidos con el especialista como para las citas de primera vez del hospital de referencia <sup>(46,47)</sup>.

## 5. JUSTIFICACIÓN

Las tasas de mortalidad por cáncer de mama han disminuido a partir de los años 1990 en Europa y Estados Unidos de América, situación que ha sido atribuida principalmente al tamizaje con mastografía y a las innovaciones en la terapia sistémica <sup>(48,49)</sup>. En contraste, en países en desarrollo como el nuestro, las tasas de mortalidad por cáncer continúan siendo las mismas <sup>(50)</sup>.

En México, aún con la creación del Seguro Popular y cobertura en cáncer de mama <sup>(51)</sup> que ha favorecido la atención médica a mujeres no afiliadas a otras instituciones de salud, existen todavía múltiples barreras que impiden que las pacientes con cáncer mamario se diagnostiquen y traten a tiempo, con este tipo de coberturas ahora se hacen más mastografías y más pacientes están afiliadas, pero no hay más infraestructura en espacio y personal para tratarlas oportunamente. Esto ha ocasionado saturación de los servicios y mayores retrasos en la mayoría de las instituciones que tratan pacientes con cáncer.

El sistema de salud mexicano no cuenta con una directriz que recomiende el intervalo ideal en que una paciente con cáncer de mama debe ser tratada a partir de la confirmación del diagnóstico histológico porque no se ha evaluado si el retraso en el inicio de tratamiento confiere un pronóstico adverso para recurrencia tumoral y supervivencia en estas pacientes.

## 6. OBJETIVOS

### **Objetivo General:**

Determinar el impacto del retraso de inicio de tratamiento en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama del INCan durante los años 2005-2012.

### **Objetivos Específicos:**

- Describir las características demográficas, terapéuticas e histopatológicas de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama operable.
- Evaluar las características demográficas, tumorales y de tratamiento como factores de pronóstico para supervivencia.
- Evaluar la prolongación del intervalo -confirmación de diagnóstico por biopsia/ inicio de cualquier tratamiento- como factor de pronóstico en la supervivencia global.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1 Diseño del estudio

Consistió en una cohorte retrospectiva de mujeres tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología a partir del año 2005 al 2012 en la cual se analizó el impacto de la prolongación del tiempo transcurrido entre la confirmación histológica de cáncer y el inicio de tratamiento en la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama.

### 7.2 Obtención de la Información

Se realizó durante la segunda mitad del año 2015 con la revisión de expedientes físicos y electrónicos de pacientes ingresadas en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México, Distrito Federal del 2005 a 2012 a través de una ficha de extracción de datos que permitió conformar una base de datos.

### 7.3 Universo y Muestra

Los números de expediente analizados fueron seleccionados por muestreo aleatorio simple hasta completar la muestra requerida para el estudio. El cálculo del tamaño muestral se abordó con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\left( z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \right)^2}{\left( \log(RR) \right)^2 (1 - \psi)(1 - p)p}$$

De acuerdo a la literatura revisada, en las pacientes con cáncer de mama, el tratamiento se retrasa hasta en un 90% de las pacientes (17). Así, para detectar un riesgo relativo de 1.5, y trabajando con una seguridad del 95% y un poder del 80% se tuvo:

$$n = \frac{(1.96 + 0.842)^2}{(\log(1.5))^2 (1-0.9) \cdot 0.014796} = 531 \text{ pacientes}$$

Esto es, se recogió información de 531 pacientes en total para detectar un efecto de RR=1.5. Se previó que un 20% de los datos correspondieran a observaciones censuradas, el tamaño muestral obtenido se multiplicó por  $\frac{1}{(1-0.2)} = 1.25$  lo que dio un total de 664 pacientes.

Como el conocimiento del efecto pronóstico del retraso en el tratamiento exige ajustar por diferentes covariables en un modelo de regresión de Cox. Intuitivamente, el tratar de ajustar un modelo más complejo con el mismo número de pacientes llevaría consigo una pérdida de precisión en la estimación de los coeficientes y, con ello, del RR asociado a cada una de las variables incluidas en el modelo multivariado. Se realizó la corrección en la ecuación anteriormente descrita para adaptar el tamaño muestral calculado a las variables que se incluyeron en el modelo.

$$n = \frac{\left( z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \right)^2}{(\log(RR))^2 (1-\psi)(1-p)p} \cdot \left( \frac{1}{1-\rho^2} \right)$$

Donde  $\left(\frac{1}{1-\rho^2}\right)$  es el factor de inflación de la varianza donde  $\rho$  denota al coeficiente de correlación de Pearson entre el factor de estudio y aquella otra variable que se incluyó en el modelo. Se aplicó una correlación de 0.25, que implica un factor de inflación de la varianza de  $\frac{1}{(1-0.25^2)}=1.07$ . Por lo tanto el tamaño muestral mínimo necesario fue de **710** pacientes.

#### 7.4 Criterios de Inclusión

- Mujeres mayores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama operable a partir del año 2005 y hasta finales del año 2012.
- Expediente con fechas de diagnóstico e inicio de tratamiento al momento de la realización de la hoja de extracción de datos.
- Etapas clínicas I-IIIa de acuerdo al sistema TNM que son las etapas consideradas operables inicialmente.

#### 7.5 Criterios de Exclusión

- Hombres con cáncer de mama.
- Mujeres con tumores en etapa clínica 0 (carcinoma ductal in situ o lobulillar in situ).
- Mujeres operadas fuera del Instituto y que ingresaran para continuar tratamiento adyuvante.
- Mujeres con cáncer de mama no operable definido en notas por criterios de inoperabilidad de Haagensen: Edema extenso de piel mamaria, nódulos satélites de piel mamaria, cáncer inflamatorio, nódulos tumorales paraesternales, metástasis supraclaviculares comprobadas, edema del brazo, metástasis distantes.

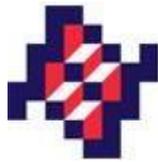
- Mujeres en quienes la etapa clínica inicial no estuviera descrita en el expediente.
- Mujeres con cáncer de mama sincrónico o metacrónico.
- Mujeres con antecedente de cualquier otro tipo de neoplasia a excepción de cáncer de piel no melanoma.
- Mujeres en quienes el tratamiento estándar no haya podido otorgarse por comorbilidades que pusieran en riesgo la vida. Por ejemplo: mujeres con Obesidad Mórbida, Falla Renal o Cardiopatías que no son operables, aquí el tratamiento estándar es la cirugía.
- Mujeres con enfermedad metastásica al inicio.

#### 7.6 Criterios de Eliminación

- Mujeres que solicitaron cita de preconsulta en la institución con apertura de expediente y registro institucional pero por cualquier causa no se presentaron nunca a cita.
- Mujeres en quienes el inicio de tratamiento haya demorado más de 6 meses por cualquier motivo.

#### 7.7 Definición y Operacionalización de Variables

Variable Dependiente: Tiempo transcurrido de la Confirmación Histológica y la ocurrencia de la muerte o término del estudio. Estratificando por el retraso de inicio de inicio de tratamiento.



Variables	Clasificación	Definición	Operacionalización
<b>Demográficas</b>		Características de los Individuos en estudio.	
Edad al diagnóstico histológico de cáncer	Cuantitativa Continua	Años cumplidos al momento de ser diagnosticada con cáncer de mama.	Se registrará como número entero.
Estado Hormonal de la paciente.	Cualitativa Nominal	Definido por la presencia o ausencia de período menstrual de la paciente como premenopáusica o menopáusica.	1.Premenopáusica 2.Postmenopáusica
Peso	Cuantitativa Continua		Con decimales y expresado en kilogramos
Talla	Cuantitativa Continua		Con decimales y expresado en centímetros
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa Continua	Índice obtenido por medio de la fórmula: $IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura}^2 \text{ (Mts.)}}$	Se clasificará en seis grupos de acuerdo a la OMS: 1) <18,50 2) 18,5 - 24,99 3) 25,00 - 29,99 4) 30,00 - 34,99 5) 35,00 - 39,99 6) ≥40,00
Etapa Clínica inicial (TNM)	Cualitativa Ordinal	Estado de la diseminación del cáncer de mama, medido con un sistema de graduación que incluye el tamaño tumoral, ganglios afectados por tumor y presencia o ausencia de metástasis a distancia.	1) I 2) IIA 3) IIB 4) IIIA 5) IIIB



Recurrencia Tumoral	Cualitativa Nominal	Reaparición del cáncer de mama 6 meses posteriores al haberse declarado libre de enfermedad y haber iniciado vigilancia.	1.Si 0.No
Estado al Momento del Análisis estadístico	Cualitativa Ordinal	Estado de sobrevivencia que se tiene registrado de la paciente.	0.Viva 1.Muerta
<b>De tratamiento</b>			
Periodo confirmación histológica a inicio de cualquier tratamiento	Cuantitativa Discreta	Número de días naturales que transcurrieron a partir de que la paciente fue diagnosticada hasta que inició tratamiento.	Se registrará como número entero.
Tipo de cirugía	Cualitativa Nominal	Características de la Cirugía Realizada	1.Cirugía Conservadora 2.Mastectomía
Estatus de los Ganglios	Cualitativa Nominal	Estado de afección de los ganglios (con cáncer o sin cáncer)	1.Si 0.No
Tipo de Tratamiento	Cualitativa Nominal	Modalidad de quimioterapia administrada	1.Neoadyuvante 2.Adyuvante 3.Ninguna
Terapia Hormonal Adyuvante	Cualitativa Nominal	Tratamiento que se otorga posterior a cirugía, quimioterapia y/o radioterapia a las mujeres que tienen tumores productores de estrógeno y progesterona.	1.Si 0.No
<b>Histopatológicas</b>			
Histología	Cualitativa Nominal		1) Ductal Infiltrante 2) Lobulillar infiltrante
Invasión Linfovascular	Cualitativa Nominal		1.Si 0.No

Grado Histológico	Cualitativa Ordinal		1) Bien Diferenciado 2) Moderadamente Diferenciado 3) Poco diferenciado 4) No especificado
Tamaño Tumoral	Cuantitativa Discreta		Se registrará en centímetros y con decimales de ser necesario
Invasión Perineural	Cualitativa Nominal		1.Si 0.No
Receptores de Estrógenos	Cualitativa Nominal		1.Positivos 0.Negativos
Receptores de Progesterona	Cualitativa Nominal		1.Positivos 0.Negativos
Expresión de Her2 Neu	Cualitativa Nominal		1.Positivo 0.Negativo
Subtipo Molecular	Cualitativa Nominal		1.Luminal A 2.Luminal B 3.Her 2 Neu 4.Basal Like

### 7.8 Procedimiento

Se realizó la revisión de expedientes tanto físico como electrónico para almacenar la información obtenida en una ficha de extracción de información para conformar una base de datos.

## 7.9 Métodos de Procesamiento de la Información

Se realizó un análisis de supervivencia en donde cada paciente es seguido durante un determinado período, el evento inicial es la confirmación del diagnóstico histológico de cáncer de mama y el evento final es la muerte a causa de cáncer de mama. La variable respuesta fue el tiempo que transcurrió entre la confirmación de diagnóstico histológico y el evento final o terminación de estudio. La variable de censura se definió por las mujeres que no presentaron los eventos de interés dentro del periodo de estudio, y como mecanismos de censura fueron establecidos: a) muerte por otra causa diferente al cáncer de mama; b) pérdida durante el seguimiento (cambio de domicilio no notificado, negativa a continuar dentro del estudio, falta de seguimiento del tratamiento), y c) todas aquellas mujeres que permanecieron vivas hasta el final del periodo de estudio.

Se realizó un análisis descriptivo que incluyó medidas de dispersión y de tendencia central, además de determinación de supervivencia a los 5 años, de las características demográficas y clínicas, también se obtuvo la supervivencia a los 5 años por tiempo de inicio de tratamiento. Para evaluar el efecto que cada uno de los factores de pronóstico tienen sobre la supervivencia de la población se realizaron comparaciones entre curvas por medio de pruebas como las de Log-rank y Wilcoxon.

Se obtuvieron estimados de Supervivencia global por método de Kaplan-Meier. Se realizó un modelo de riesgos proporcionales o Regresión de Cox para obtener el riesgo de morir a consecuencia del cáncer de mama, ajustado por etapa clínica, invasión linfoscavascular, clasificación molecular, categorías de retraso en el tratamiento, tipo de cirugía, tipo de primer tratamiento, tipo de tratamiento adyuvante y estatus de ganglios. Además también se obtuvieron los Riesgos estratificando por tiempo de inicio de tratamiento <sup>(52)</sup>.

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA.V.14.

## 8. ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD

Se refiere a la disponibilidad de los recursos necesarios para llevar a cabo los objetivos o metas señalados y para este proyecto se dividió en tres:

-Factibilidad Operativa: El personal que compone el servicio de Tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerología estuvo enterado de la realización del estudio y abierto a la implementación de estrategias que permitieran acortar tiempos de espera para inicio de tratamiento en nuestras pacientes en función de los resultados derivados de éste estudio.

-Factibilidad Técnica: Este proyecto contó con el apoyo del Instituto Nacional de Cancerología para la revisión de expedientes electrónicos por medio del software INCANET, además para la revisión de expedientes físicos. La hoja de recolección de datos para la conformación de base de datos y posterior análisis estadístico se realizó con el software STATA en la versión 14.

-Factibilidad Económica: No representó gasto para la Institución sede del proyecto terminal ni para el investigador.

## 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la Secretaría de Salud y de su reglamento de la Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo N° 17, esta investigación se consideró de riesgo mínimo para la cual no se requirió de la firma de consentimiento informado por parte de los pacientes.

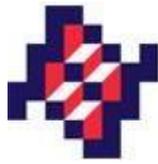
Este proyecto tiene la aprobación de los comités de ética del Instituto Nacional de Salud Pública así como del Instituto Nacional de Cancerología.

## 10. RESULTADOS

La población de estudio consistió en 720 mujeres con cáncer de mama, que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología (INCan) durante los años 2005-2012; la edad promedio fue de 51.5 años, correspondiendo el 67.6% a mujeres de 45 y más años. La mediana de tiempo en que una paciente inicia tratamiento en el INCan es de 26 días (Rango intercuartil 1-158 días). El 67.4% de la población era postmenopáusica al diagnóstico, las etapas localmente avanzadas IIB, IIIA y IIIB fueron las más frecuentes con el 65.7%. El 67.8% de la mujeres tenia invasión de ganglios. Los tumores mayores de 2cm se distribuyeron en el 73.1%, y la invasión ganglionar estuvo presente en el 67.8% de las mujeres con cáncer de mama. Como parte de los datos obtenidos se evaluaron las características moleculares de la enfermedad con 65% de las pacientes con tumores clasificados dentro del grupo Luminal A y 20.3% con enfermedad en el grupo triple negativo (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características Demográficas y Clínicas de las Mujeres con Cáncer de Mama del Instituto Nacional de Cancerología, México, 2005-2012.

Variable	n= 720 (%)
<b>Edad al Diagnóstico</b>	
<45 años	233 (32.4)
45 y más años	487 (67.6)
Edad en años, media (DS)*	51.5 (11.8)
<b>Índice de Masa Corporal</b>	
Normal	186 (25.8)
Sobrepeso	293 (40.7)
Obesidad	241 (33.5)
<b>Estado Hormonal</b>	
Premenopáusica	235 (32.6)
Postmenopáusica	485 (67.4)
<b>Etapas Clínicas</b>	
I	90 (12.5)
IIA	157 (21.8)
IIB	190 (26.4)



IIIA	172 (23.9)
IIIB	111 (15.4)
Histología	
Ductal Infiltrante	656 (91.1)
Lobulillar Infiltrante	64 (8.9)
Tamaño Tumoral	
<2.0cm	194 (26.9)
2.1 -5.0 cm	278 (38.6)
>5.0 cm	248 (34.5)
Grado Nuclear	
Bien Diferenciado	165 (23.0)
Moderadamente Diferenciado	261 (36.4)
Pobrementemente Diferenciado	292 (40.6)
Permeación Linfovascular	
Ausente	621 (86.2)
Presente	99 (13.8)
Receptores de Estrógeno	
No	251 (34.9)
Si	469 (65.1)
Receptores de Progesterona	
No	331 (46.0)
Sí	389 (54.0)
Clasificación Molecular	
Luminal A	468 (65.0)
Luminal B	39 (5.4)
Her2Neu	67 (9.3)
Triple Negativo	146 (20.3)
Invasión de Ganglios	
No	232 (32.2)
Sí	488 (67.8)

\*Desviación estándar

Con respecto al tratamiento, el 74.2% de la población inició tratamiento pasados los 15 días posteriores a su ingreso al INCan, predominando las mujeres que inician entre los primeros 15 y 30 días de haberse confirmado el diagnóstico (32.5%). La modalidad preferente de inicio de tratamiento fue la quimioterapia neoadyuvante (53.5%) que puede explicarse por las pacientes que debutaron con enfermedad localmente avanzada. La mastectomía se realizó en el 83.6% de las mujeres. Respecto a la distribución del tratamiento adyuvante 222 correspondieron a la radioterapia (30.8%), 306 a la quimioterapia (42.5%) 130 a la hormoterapia (18.1) y 62 estuvieron en vigilancia (8.6%) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Características de Tratamiento de las Mujeres con Cáncer de Mama del Instituto Nacional de Cancerología, México, 2005-2012.

Variables	n=720 (%)
Tiempo de Retraso para Inicio	
<15 días	186 (25.8)
15-29 días	234 (32.5)
30-44 días	170 (23.6)
45 y más días	130 (18.1)
Primer Tratamiento Realizado	
Cirugía	318 (44.2)
Quimioterapia Neoadyuvante	385 (53.5)
Hormonoterapia Neoadyuvante	17 (2.3)
Tipo de Cirugía	
Conservadora	118 (16.4)
Mastectomía	602 (83.6)
Tratamiento Adyuvante	
Radioterapia	222 (30.8)
Quimioterapia	306 (42.5)
Hormonoterapia	130 (18.1)
Vigilancia	62 (8.6)
Tipo de Quimioterapia	
Neoadyuvante	389 (54.0)
Adyuvante	223 (31.0)
Ninguna	108 (15.0)
Radioterapia	
No	243 (33.8)
Sí	477 (66.2)

La supervivencia global a 5 años fue de 84%. Las pacientes en etapa I tuvieron una supervivencia global a 5 años de 94.1%, las mujeres en etapa IIA una supervivencia de 91.4%, aquellas en etapa IIB una supervivencia de 90%, y las pacientes en etapa IIIA y IIIB una supervivencia de 76.3% y 66.3% respectivamente ( $p < 0.001$ ). La supervivencia de las pacientes cuando se estratificó por tamaño tumoral es del 90% cuando el tamaño tumoral fue  $< 2$  cm, 89% en tumores de 2 a 4.9 cm así como 72.3% en las pacientes con tumores  $> 5$  cm ( $p < 0.001$ ). Al estudiar a la población por grupos moleculares, las pacientes categorizadas como Luminal A tuvieron una supervivencia de 88.4%, pacientes en categoría Luminal B 89.3%, y pacientes Her2Neu puro y triple negativo una supervivencia de 85.1% y 66.9% ( $p < 0.001$ ). La edad al diagnóstico, el índice de masa corporal, estado hormonal, histología, grado nuclear, permeación linfovascular, receptores de estrógenos no evidenciaron diferencias significativas entre los grupos. Con respecto a la supervivencia, se determinó el punto de corte más significativo a partir de la cual la supervivencia global disminuyó. De esta manera se encontró una asociación significativa entre los intervalos de inicio de tratamiento menores a 45 días y mayor supervivencia (Tabla 4).

**Tabla 4.** Supervivencia de las Mujeres con Cáncer de Mama por características Demográficas y Clínicas del Instituto Nacional de Cancerología, México, 2005-2012.

Variables	Supervivencia a los 5 años (%) <sup>*</sup>	Valor de "p" <sup>‡</sup>
Edad al Diagnóstico		
<45 años	83.6	0.310
45 y más años	83.9	
Índice de Masa Corporal		
Normal	86.7	0.315
Sobrepeso	81.5	
Obesidad	84.3	
Estado Hormonal		
Premenopáusica	82.9	0.559
Posmenopáusica	84.2	
Etapas Clínicas		
I	94.1	<0.001
IIA	91.4	
IIB	90.0	
IIIA	76.3	
IIIB	66.3	
Histología		
Ductal Infiltrante	83.5	0.233
Lobulillar Infiltrante	87.0	
Tamaño Tumoral		
<2cm	89.9	<0.001
2-5cm	90.0	
>5cm	72.3	
Grado Nuclear		
Bien Diferenciado	89.9	0.134
Moderadamente Diferenciado	86.7	
Pobremente Diferenciado	78.1	
Permeación Linfovascular		
Ausente	84.4	0.308
Presente	80.4	
Receptores de Estrógeno		
No	76.9	0.238
Sí	87.6	
Receptores de Progesterona		
No	79.3	<0.001
Sí	87.6	
Clasificación Molecular		
Luminal A	88.4	<0.001
Luminal B	89.3	
Her2Neu	85.1	
Triple Negativo	66.9	
Tipo de Cirugía		
Conservadora	93.5	<0.001
Mastectomía	82.0	



Invasión de Ganglios		
Negativos	94.5	<0.001
Positivos	78.8	
Primer Tratamiento Realizado		
Cirugía	91.1	
Quimioterapia Neoadyuvante	77.8	<0.001
Hormonoterapia Neoadyuvante	86.2	
Tratamiento Adyuvante		
Radioterapia	84.3	
Quimioterapia	85.9	0.001
Hormonoterapia	85.6	
Retraso en el Inicio de Tratamiento		
<15 días	83.5	
>=15 días	83.9	0.076
<30 días	84.9	
>=30 días	82.2	0.002
<45 días	84.0	
>=45 días	82.6	0.001

\*Método de Kaplan Meier

‡ Prueba de Log-Rank

Con respecto a la supervivencia, se estratificó a la población por categorías de inicio de tratamiento antes y después de 45 días. Como se muestra en la tabla 5 el grupo de pacientes obesas, las postmenopáusicas, las etapas localmente avanzadas, las que presentaron permeación linfovascular, y las mujeres que sin expresión de receptores estrogénicos fueron las más propensas iniciar el tratamiento a partir de los 45 y más días, hubo una diferencia estadísticamente significativa con respecto a quienes iniciaron el tratamiento antes de los 45 días ( $p < 0.005$ ).

**Tabla 5.** Características Demográficas y Clínicas de las Mujeres con Cáncer de Mama por Inicio de Tratamiento Antes y Después de 45 días. Instituto Nacional de Cancerología, México, 2005-2012.

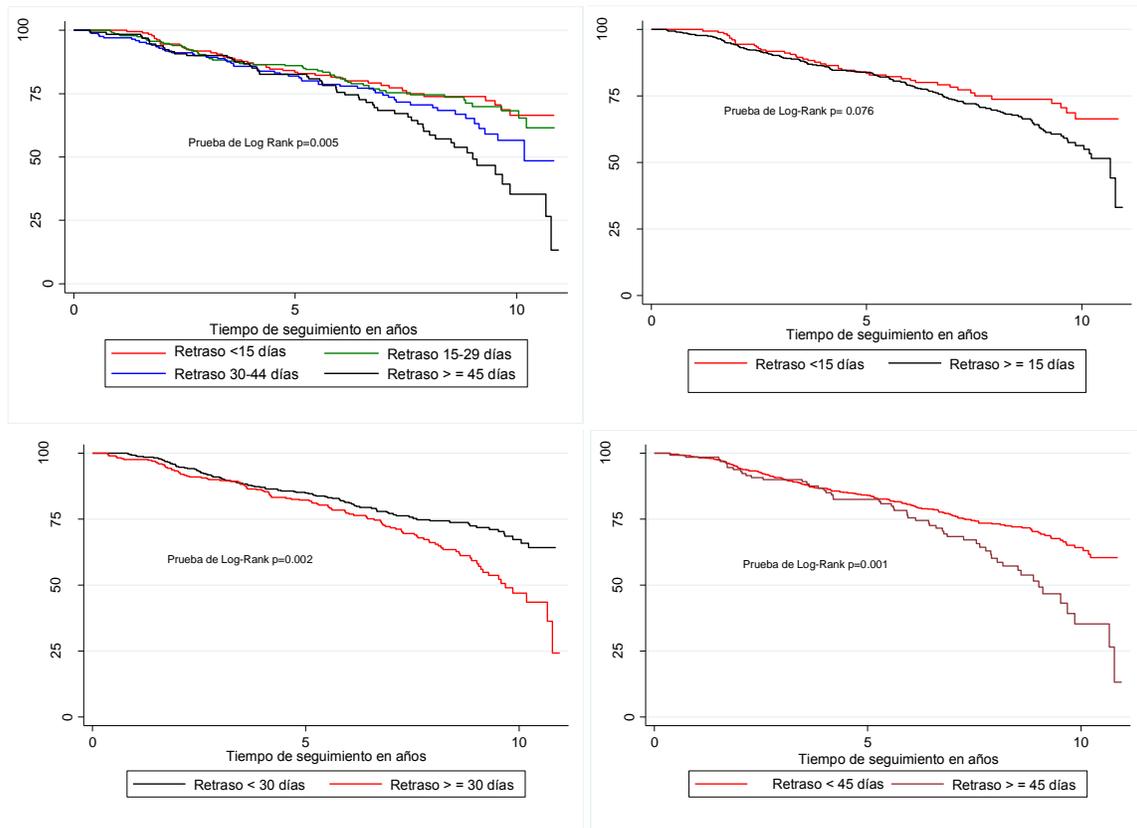
Características	Inicio de tratamiento		Total n=720 (%)	Valor de "p" *
	<45 días n= 590 (%)	45 y más días n=130 (%)		
<b>Edad al Diagnóstico</b>				
<45 años				
45 y más años	200 (33.9)	33 (25.4)	233 (32.4)	0.060
	390 (66.1)	97 (74.6)	487 (67.6)	
<b>Índice de Masa Corporal</b>				
Normal				
Sobrepeso	163 (27.6)	23 (17.7)	186 (25.8)	
Obesidad	241 (40.9)	52 (40.0)	293 (40.7)	0.020
	186 (31.5)	55 (42.3)	241 (33.5)	
<b>Estado Hormonal</b>				
Premenopáusicas	204 (34.6)	31 (23.9)	235 (32.6)	0.018
Posmenopáusicas	386 (65.4)	99 (76.1)	485 (67.4)	
<b>Etapas Clínicas</b>				
I	65 (11.0)	25 (19.2)	90 (12.5)	
IIA	131 (22.2)	26 (20.0)	157 (21.8)	
IIB	152 (25.8)	38 (29.2)	190 (26.4)	0.013
IIIA	141 (23.9)	31 (23.9)	172 (23.9)	
IIIB	101 (17.1)	10 (7.7)	111 (15.4)	
<b>Histología</b>				
Ductal Infiltrante	536 (90.9)	120 (18.3)	656 (91.1)	
Lobulillar Infiltrante	54 (9.1)	10 (7.7)	64 (8.9)	0.596
<b>Tamaño Tumoral</b>				
<2 cm	154 (26.1)	40 (30.8)	194 (26.9)	
2.01 – 4.9	228 (38.6)	50 (38.5)	278 (38.6)	0.476
>5cm	208 (35.3)	40 (30.7)	248 (34.5)	

Grado Nuclear				
Bien Diferenciado	133 (22.6)	32 (24.6)	165 (23.0)	
Moderadamente Diferenciado	207 (35.2)	54 (41.5)	261 (36.4)	0.204
Permeación Linfocascular				
Ausente	519 (88.0)	102 (78.5)	621 (86.2)	
Presente	71 (12.0)	28 (21.5)	99 (13.8)	0.004
Receptores de Estrógeno				
No	219 (37.1)	32 (24.6)	251 (34.9)	
Si	371 (62.9)	98 (75.4)	469 (65.1)	0.007
Receptores De Progesterona				
No	280 (47.5)	51 (39.2)	331 (46.0)	0.088
Si	310 (52.5)	79 (60.8)	389 (54.0)	
Clasificación Molecular				
Luminal A				
Luminal B	372 (63.0)	96 (73.8)	468 (65.0)	
Her2Neu	34 (5.8)	5 (3.9)	39 (5.4)	
Triple Negativo	59 (10.0)	8 (6.1)	67 (9.3)	0.130
	125 (21.2)	21 (16.2)	146 (20.3)	
Ganglios				
Negativos	179 (30.3)	153 (40.8)	232 (32.2)	
Positivos	411 (69.7)	77 (59.2)	488 (67.8)	0.021

\*Prueba de Chi Cuadrada

Las pacientes tratadas en los primeros 15 días de haber sido diagnosticadas tuvieron una supervivencia a 5 años de 83.5%, las pacientes tratadas entre 15 y 29 días una supervivencia de 84.9%, y a partir de 30 días de retraso en el inicio de tratamiento la supervivencia comenzó a verse afectada (82.2%) (Figura 6).

**Figura 6.** Supervivencia de las Mujeres con Cáncer de Mama por Categorías de Retraso en el Inicio de Tratamiento. Instituto Nacional de Cancerología, México. 2005-2012.



Se realizó un análisis estratificado por inicio de tratamiento para determinar qué pacientes podrían beneficiarse de ser tratadas en los primeros 45 días de haber sido diagnosticadas. Nuestros hallazgos sugieren que las pacientes con cáncer de mama deben iniciar tratamiento preferiblemente dentro de los primeros 45 días en que se confirmó el diagnóstico ya que la supervivencia disminuye al aumentar el tiempo en que inicia este, sobre todo en las mujeres con tumores en etapas clínicas avanzadas, en la etapa IIIA la supervivencia es de 78.2% si se inicia el tratamiento antes de los 45 días y de 67.2% si se inicia después de los 45 días, lo mismo pasa con las mujeres postmenopáusica de 84.7% a 82.3%, así como en tumores triple negativo (de 67.1% a 66%), lo mismo para los ganglios linfáticos (79.3% a 76.0%)(Tabla 6).

**Tabla 6.** Supervivencia de las Mujeres con Cáncer de Mama de acuerdo al Inicio de Tratamiento Antes y Después de 45 días Instituto Nacional de Cancerología, México, 2005-2012.

Variable	Supervivencia calculada a los 5 años por inicio de tratamiento (%)		Valor de “p” <sup>‡</sup>
	<45 días	45 y más días	
	n=590 (%) <sup>*</sup>	n= 130 (%) <sup>*</sup>	
Edad al Diagnóstico			
<45 años	83.9	81.2	0.679
45 y más años	84.1	83.0	
Índice de Masa Corporal			
Normal	86.0	91.3	
Sobrepeso	82.2	78.2	0.451
Obesidad	84.5	82.8	
Estado Hormonal			
Premenopáusica	82.8	83.5	0.823
Postmenopáusica	84.7	82.3	
Etapas Clínicas			
I	95.1	91.4	
IIA	92.9	84.3	
IIB	90.2	89.2	<0.001
IIIA	78.3	67.2	
IIIB	65.1	80.0	
Histología			
Ductal Infiltrante	83.8	81.9	0.223
Lobulillar Infiltrante	86.4	90.0	
Tamaño Tumoral			
<2cm	92.7	79.7	
2-5cm	89.2	93.8	<0.001
>5cm	72.3	72.0	

Grado Nuclear			
Bien Diferenciado	89.7	90.5	
Moderadamente Diferenciado	88.7	79.1	0.089
	75.5	81.0	
Permeación Linfovascular			
Ausente	84.4	84.0	0.395
Presente	81.3	77.5	
Receptores de Estrógeno			
No	77.2	74.8	0.098
Sí	88.2	85.2	
Receptores de Progesterona			
No	79.5	78.1	<0.001
Sí	88.2	85.5	
Clasificación Molecular			
Luminal A	89.1	86.0	
Luminal B	90.8	80.0	<0.001
Her2 Neu	84.8	87.5	
Triple Negativo	67.1	66.0	
Invasión de Ganglios			
No	95.1	92.2	<0.001
Sí	79.3	76.0	

\*Método de Kaplan Meier. † Prueba de Log-Rank

Los factores pronósticos en los cuales se reconoció una menor supervivencia en relación con la etapa clínica IIA (RR=1.8; IC95%0.8-4.4), la etapa clínica IIIB (RR=2.8; IC95% 1.2-6.7), el retraso de inicio de tratamiento con 45 días y más (RR=2.0; IC95%1.4-2.8), la invasión linfovascular (RR=2.0; IC95%1.02-2.2), y la categoría molecular triple negativo (RR=1.5, IC95% 1.1-2.3) (Tabla 7).

**Tabla 7.** Factores pronósticos en las Mujeres con Cáncer de Mama del Instituto Nacional de Cancerología, México, 2005-2012.

Variable	RR*	IC 95%	RR**	IC 95%
<b>Etapa Clínica</b>				
I	1.0 <sup>‡</sup>		1.0 <sup>‡</sup>	
IIA	0.9	0.5-1.9	0.8	0.4-1.6
IIIB	1.3	0.7-2.4	0.7	0.3-1.6
IIIA	3.1	1.7-5.5	1.8	0.8-4.4
IIIB	5.1	2.8-9.3	2.8	1.2-6.7
<b>Retraso en Inicio de Tratamiento</b>				
<45 días	1.0 <sup>‡</sup>		1.0 <sup>‡</sup>	
45 y más días	1.7	1.2-2.3	2.0	1.4-2.8
<b>Invasión Linfovascular</b>				
Ausente	1.0 <sup>‡</sup>		1.0 <sup>‡</sup>	
Presente	1.2	0.8-1.8	2.0	1.02-2.2
<b>Clasificación Molecular</b>				
Luminal A	1.0 <sup>‡</sup>		1.0 <sup>‡</sup>	
Luminal B	1.4	0.8-2.6	1.7	0.9-3.1
Her2Neu	1.2	0.8-2.0	1.2	0.7-1.9
Triple Negativo	1.9	1.4-2.5	1.5	1.1-2.3

\*Razón de riesgo cruda. <sup>‡</sup> Categoría de referencia

\*\*Razón de riesgo ajustada por etapa clínica, invasión linfovascular, clasificación molecular, categorías de retraso en el tratamiento, tipo de cirugía, tipo de primer tratamiento, tipo de tratamiento adyuvante y estatus de ganglios.

Cuando el modelo se estratifica por retraso en el tratamiento, el riesgo de morir aumenta, pero no es estadísticamente significativo, en relación con la clasificación molecular triple negativo (RR=1.9; IC95%0.8-4.5), el luminal B (RR=2.4; IC95% 0.6-9.2) en quienes se retrasa el inicio de tratamiento (Tabla 8).

**Tabla 8.** Factores pronósticos por Retraso en el Inicio de Tratamiento en Mujeres con Cáncer de Mama del Instituto Nacional de Cancerología, México, 2005-2012.

Variable	Inicio de tratamiento			
	<45 días		45 y más días	
	RR*	IC 95%	RR*	IC95%
<b>Etapa Clínica</b>				
I	1.0 <sup>‡</sup>		1.0 <sup>‡</sup>	
IIA	1.0	0.4-3.0	0.8	0.2-2.8
IIB	1.2	0.4-3.9	0.3	0.1-1.4
IIIA	3.0	0.9-9.6	1.4	0.3-7.9
IIIB	5.0	1.6-16.2	1.4	0.2-9.0
<b>Clasificación Molecular</b>				
Luminal A	1.0 <sup>‡</sup>		1.0 <sup>‡</sup>	
Luminal B	1.4	0.7-2.9	2.4	0.6-9.2
Her2Neu	1.1	0.6-2.0	1.1	0.3-3.7
Triple Negativo	1.5	0.9-2.2	1.9	0.8-4.5
<b>Permeación Linfocelular</b>				
Ausente	1.0 <sup>‡</sup>		1.0 <sup>‡</sup>	
Presente	1.7	1.03-2.7	1.5	0.8-3.2
<b>Primer Tratamiento</b>				
Cirugía	1.0 <sup>‡</sup>		1.0 <sup>‡</sup>	
Quimioterapia	1.1	0.6-1.9	1.1	0.4-2.9
Hormonoterapia	0.5	0.1-2.4	-	-
Neoadyuvante				

\*Razón de riesgo ajustada por etapa clínica, invasión linfocelular, clasificación molecular, categorías de retraso en el tratamiento, tipo de cirugía, tipo de primer tratamiento, tipo de tratamiento adyuvante y estatus de ganglios.

<sup>‡</sup> Categoría de referencia.



## 11. DISCUSIÓN

En los últimos años, el cáncer de mama ha sido objeto de múltiples campañas de prevención y detección temprana. Dentro de estas campañas se ha reforzado el concepto de diagnóstico oportuno, ya que las etapas avanzadas al diagnóstico conllevan un pronóstico adverso para la supervivencia <sup>(53)</sup>. Aunque el tratamiento de cáncer debe ser inmediato en todos los casos, no existen guías establecidas que sugieran el intervalo aceptable entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento. Muchos factores pueden contribuir a este retraso, y aunque se han realizado algunos estudios para analizar la influencia que éste puede tener en la supervivencia, los resultados son controversiales. Independientemente de la causa, el retraso en el inicio de tratamiento causa ansiedad y depresión tanto a pacientes como familiares. Un estudio que examinó la calidad de vida durante el proceso de las pacientes con cáncer de mama, determinó que para el 95% de las pacientes el periodo más estresante fue el tiempo de espera para iniciar tratamiento <sup>(54)</sup>. Ésta situación es entendible debido a que la mayoría temen que la enfermedad avance durante este tiempo de espera.

En los resultados de este proyecto se observó que la terapia neoadyuvante fue una práctica habitual que debió traducirse en un mayor número de cirugías conservadoras, no obstante hasta el año 2010 la mayoría de las pacientes eran tratadas con mastectomía total o radical (83.6%) y a partir del año 2011 hubo una tendencia al aumento en la realización de cirugía conservadora, lo cual aumentó la utilización de radioterapia externa adyuvante.

Este estudio sugiere que el retraso en el inicio de tratamiento mayor a 45 días tiene impacto en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Dos estudios de Korea reportaron resultados similares, en el reportado por Shin et al sugieren que para las pacientes con cáncer de mama el riesgo de morir se duplica en las mujeres en quienes su cirugía se retrasa más de 12 semanas <sup>(55)</sup>. El segundo realizado por Yun et al sugirió que sobre todo en hospitales con un alto volumen de pacientes, un retraso mayor a 4 semanas a partir del diagnóstico aumenta el riesgo de morir 1.6 veces <sup>(56)</sup>. Ambos estudios utilizaron registros nacionales así como datos de aseguradoras lo que podría prestarse a errores en la recopilación de información. En contraste, nuestro estudio utilizó expedientes electrónicos derivados de una

sola institución lo que ofrece información clínico patológica más detallada, además de que se excluyeron también a pacientes con retrasos mayores a 6 meses que pudieron haber ignorado su diagnóstico, rechazaron tratamiento estándar o que optaron por tratamiento alternativo fuera de la institución.

Otros estudios previos han reportado el impacto del retraso en el tratamiento en la supervivencia en varios subgrupos de pacientes. En los estudios realizados por Smith et al y Redondo et al se analizó el retraso en el tratamiento <1 mes y >1 mes sin encontrar diferencias significativas <sup>(31,32)</sup>. Este estudio analizó el retraso en el tratamiento <45 días y >45 días encontrando diferencias significativas. Se estratificó a las pacientes por etapa clínica al diagnóstico, ya que en ausencia de estratificación el efecto del retraso del tratamiento en la supervivencia no era evidente. Este hallazgo podría explicar el por qué algunos estudios fallaron en demostrar una disminución significativa en la supervivencia. Aunque el retraso en el inicio de tratamiento disminuyó la supervivencia en mujeres con enfermedad temprana, esta disminución no fue significativa a diferencia de las pacientes con enfermedad localmente avanzada en quienes la supervivencia disminuyó notablemente, siendo consistente con literatura previa en la que no se ha reportado un efecto significativo en mujeres con retraso en el tratamiento en etapa temprana <sup>(57-59)</sup>.

Este proyecto terminal no está exento de limitaciones y sesgos, ya que por la naturaleza retrospectiva nuestros hallazgos no pueden generalizarse a todas las poblaciones y aplican únicamente al Instituto Nacional de Cancerología. Incluso, no nos permiten normar una conducta dentro del servicio de tumores mamarios pero orienta hacia un grupo específico de mujeres en quienes el tratamiento debe iniciar preferentemente en los primeros 45 días a partir de la confirmación de diagnóstico: Mujeres con enfermedad Etapa IIIA o IIIB, Her2Neu puros y Triple Negativo. Hubiera sido de utilidad además identificar los factores propios de la Institución que contribuyen al retraso en el inicio de tratamiento (múltiples biopsias, descompostura de mastógrafos, equipos de tomografía o turnos quirúrgicos).



Otra de las limitaciones es el tamaño de la muestra, en la que probablemente debió seleccionarse una muestra mayor por cada etapa clínica a analizar lo cual pudo haber disminuido el efecto en supervivencia del retraso del tratamiento en etapas tempranas.

Un estudio que desea analizar el efecto del retraso en el inicio de tratamiento enfrenta el dilema ético de no poder aleatorizar prospectivamente a las pacientes por categorías de retraso, por lo que teniendo naturaleza retrospectiva es una herramienta útil que abre un área de oportunidad para la realización de más proyectos que permitan normar una conducta sobre los tiempos apropiados en que una paciente debe iniciar tratamiento.

A pesar de la prevalencia de estudios que sugieren que el retraso en el tratamiento se asocia con menor supervivencia, es difícil llegar a una conclusión que afirme este hecho. Es lógico pensar que un tiempo de espera largo se asociará en consecuencia con una etapa clínica más avanzada y en consecuencia una supervivencia menor propia de la etapa clínica en que la paciente se encuentre al iniciar tratamiento.

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que el inicio del tratamiento dentro de los primeros 45 días en que una paciente es diagnosticada con cáncer de mama no afecta la supervivencia en comparación con las que se tratan después de este tiempo. Deberán realizarse más estudios que permitan identificar a los grupos de mujeres con mayor riesgo de retrasarse en su tratamiento incluyendo factores culturales y socioeconómicos que pudieran aportar mayores conocimientos a este tema.



## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Anaya-Ruiz Maricruz, Vallejo-Ruiz Verónica, Flores-Mendoza Lilian, Pérez-Santos Martín. Female Breast Cancer Incidence and Mortality in Mexico, 2000-2010. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014, 15 (3), 1477-1479.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al (2011). Global cancer statistics. *CA: Cancer J Clin*, 6, 69-90.
3. Taghavi Afsoon, Zeinab Fazeli, Mohsen Vahedi, et al (2012). Increased Trend of Breast Cancer Mortality in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13, 367-370.
4. Shaukat U, Muhammad I, Mehmood N (2013). Epidemiology, major risk factors and genetic predisposition for breast cancer in the Pakistani population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 5625-9.
5. Latache C, Desandes E, Mayeux D, Stines J, Guillermin F. Providers delays among patients with breast cancer in a Regional Cancer Care Network: feasibility of personal care Schedule. *Bull Cancer* 2004.;91:965-71.
6. Unger-Saldaña K. Breast cancer early diagnosis in developing countries. *World J Clin Oncol* 2014 August 10; 5(3): 465-477.
7. Olivotto IA, Bancej C, Goel V, Snider J, McAuley RG, Irvine B, et al. Waiting times from abnormal breast screen to diagnosis in 7 Canadian provinces. *CMAJ* 2001;165:277e83.
8. Brett J, Austoker J, Ong G. Do women who undergo further investigation for breast screening suffer adverse psychological consequences? A multi-centre follow-up study comparing different breast screening result groups five months after their last breast screening appointment. *J Public Health Med* 1998;20:396e403.
9. Siciliani L, Martin S. An empirical analysis of the impact of choice on waiting times. *Health Econ* 2007;16:763e79.
10. Balabram D, Cassio T, Gobbi H. Survival of patients with operable breast cancer (Stages I-III) at a Brazilian public hospital – a closer look into cause-specific mortality. *BMC Cancer* 2013, 13:434.
11. [Internet] Plan cancer 2009e2013. Available from:., <http://www.plan-cancer.gouv.fr/leplan-cancer/presentation.html>; 2012 Sept 11.

12. Potter S, Govindarajulu S, Shere M, Braddon F, Curran G, Greenwood R, et al. Referral patterns, cancer diagnoses, and waiting times after introduction of two week wait rule for breast cancer: prospective cohort study. *BMJ* 2007;335:288.
13. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, et al: Influence of delay on survival in patients with breast cancer: A systematic review. *Lancet* 353: 1119-1126, 1999.14)
14. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907;46(1):1-19.
15. Chávarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PE, Knaul F, Mohar A, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol*. 2012 Aug;13(8):e335-43.
16. Rodríguez Ríos M, Uscanga Sánchez R, Gutiérrez Vega P, GA JG. Factores asociados a la oportunidad en el diagnóstico de cáncer de mama. *Rev Sanid Milit Mex* 2003;57(5):291-298.
17. Unger-Saldaña K, Miranda A, Zarco-Espinosa G, Mainero-Ratchelous F; BargallóRocha E, Lázaro-León J. Health System Delay and its Effect on Clinical Stage of Breast Cancer: Multicenter Study. *Cancer*. 2015 Mar 24. doi: 10.1002/cncr.29331.
18. Datos proporcionados por el servicio de Archivo Clínico del Instituto Nacional de Cancerología.
19. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti AE. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer, 2010.
20. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Globocan 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base No. 11 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
21. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, E Silva GA, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9: 730-756.



22. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, Chen K, Chia KS, Chen JG, Law SC, Ahn YO, Xiang YB, Yeole BB, Shin HR, Shanta V, Woo ZH, Martin N, Sumitsawan Y, Sriplung H, Barboza AO, Eser S, Nene BM, Suwanrungruang K, Jayalekshmi P, Dikshit R, Wabinga H, Esteban DB, Laudico A, Bhurgri Y, Bah E, AlHamdan N. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population based study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 165-173.
23. Unger-Saldaña K, Infante-Castañeda C. Delay of medical care for symptomatic breast cancer: A literature review. *Salud Publica Mex* 2009;51 suppl 2:S270-S285.
24. Bright K, Barghash M, Donach M, de la Barrera MG, Schneider RJ, Formenti SC. The role of health system factors in delaying final diagnosis and treatment of breast cancer in Mexico City, Mexico. *Breast* 2011;20 suppl 2:S54-S59.
25. Knaul F, Bustreo F, Ha E, Langer A. Breast cancer: why link early detection to reproductive health interventions in developing countries? *Salud Publica Mex* 2009;51 suppl 2:s220-s227.
26. Torti RA, Winship T. Culpability for delay in the treatment of breast cancer. *Med Ann Dist Columbia* 1963; 32: 132-133
27. Facione NC. Delay versus help seeking for breast cancer symptoms: a critical review of the literature on patient and provider delay. *Soc Sci Med* 1993; 36: 1521-1534
28. Ramirez AJ, Westcombe AM, Burgess CC, Sutton S, Littlejohns P, Richards MA. Factors predicting delayed presentation of symptomatic breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999; 353: 1127-1131.
29. Olesen F, Hansen RP, Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. *Br J Cancer* 2009; **101** Suppl 2: S5-S8.
30. O'Malley CD, Le GM, Glaser SL, Shema SJ, West DW. Socioeconomic status and breast carcinoma survival in four racial/ethnic groups: a population-based study. *Cancer*, 2003, 97(5):1303-1311.
31. Redondo M, Rodrigo I, Pereda T, et al: Prognostic implications of emergency admission and delays in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 17:595599, 2009



32. Smith ER, Adams SA, Das IP, et al: Breast cancer survival among economically disadvantaged women: The influences of delayed diagnosis and treatment on mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:2882-2890, 2008.
33. McLaughlin J, Anderson R, Ferketich A, Seiber E, Balkrishnan R, and Paskett E. Effect on Survival of Longer Intervals Between Confirmed Diagnosis and Treatment Initiation Among Low-Income Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 30:4493-4500. 2012.
34. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2008;87:3e16.
35. Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:23e35.
36. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL, Murthy AK. Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Cancer* 1995;76:2497e2503.
37. Hebert-Croteau N, Freeman CR, Latreille J, Rivard M, Brisson J. A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:187e196.
38. Huang J, Barbero L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? *J Clin Oncol* 2003;3:555e563.
39. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:649e659.
40. Redaniel M, Martin R, Cawthorn S, Wade J, Jeffreys M. The association of waiting times from diagnosis to surgery with survival in women with localised breast cancer in England. *Clinical Oncology* 23 (2011) 442e448.
41. Mikeljevic J, Haward RA, Johnston C, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004;90:1343e1348.



42. [Internet]Plan cancer 2009e2013. Available from:; <http://www.plan-cancer.gouv.fr/leplan-cancer/presentation.html>; 2012 Sept 11.
43. Olivotto IA, Gomi A, Bancej C, Brisson J, Tonita J, Kan L, *et al.* Influence of delay to diagnosis on prognostic indicators of screen-detected breast carcinoma. *Cancer* 2002;94(8):2143-50.
44. ANAES. Chirurgie des lésions mammaires:prise en charge de première intention 2002
45. Richards MA. The national awareness and early diagnosis initiative in England: assembling the evidence. *Br J Cancer* 2009;101(Suppl. 2):S1e4.
46. Robinson D, Bell CM, Møller H, Basnett I (2003) Effect of the UK government's 2week target on waiting times in women with breast cancer in southeast England. *Br J Cancer* 89(3): 492–496.
47. Potter S, Govindarajulu S, Shere M, Braddon F, Curran G, Greenwood R, *et al.* Referral patterns, cancer diagnoses, and waiting times after introduction of two week wait rule for breast cancer: prospective cohort study. *BMJ* 2007;335:288.
48. Masood S. Coming together to conquer the fight against breast cancer in countries of limited resources: the challenges and the opportunities. *Breast J* 2007;13(3):223-5.
49. Jones AL. Reduction in mortality from breast cancer. *BMJ* 2005;330(7485):205-6.
50. Frenk J, Gonzalez-Pier E, Gomez-Dantes O, Lezana MA, Knaul FM. [Comprehensive reform to improve health system performance in Mexico]. *Salud Publica Mex* 2007;49 Suppl 1:S23-36.
51. Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Sistema de Protección Social en Salud: Informe de resultados al primer semestre de 2008. México D.F.: Secretaría de Salud; 2008.
52. Rebas P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cir Esp.* 2005;78(4):222-30.
53. Richards MA. The size of the prize for earlier diagnosis of cancer in England. *Br J Cancer* (2009) 101: S125–S129.
54. Ganz PA. Quality of life across the continuum of breast cancer care. *Breast J.* 2000;6:324-30.



55. Shin DW, Cho J, Kim SY, Guallar E, Hwang SS, Cho B, et al. Delay to curative surgery greater than 12 weeks is associated with increased mortality in patients with colorectal and breast cancer but not lung or thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2468-76
56. Yun YH, Kim YA, Min YH, Park S, Won YJ, Kim DY, et al. The influence of hospital volume and surgical treatment delay on long-term survival after cancer surgery. *Ann Oncol.* 2012;23: 2731-7
57. Sheridan B, Fleming J, Atkinson L, et al: The effects of delay in treatment of survival rates in carcinoma of the breast. *Med J Aust* 1971, 1:262-267.
58. Wilkinson GS, Edgerton F, Wallace HJ Jr, et al: Delay, stage of disease and survival from breast cancer. *J Chronic Dis* 1979,32:365-373.
59. Charlson ME: Delay in the treatment of carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 160:393-399, 1985

### 13. ANEXOS

#### Cronograma de Actividades

Actividades	Meses de Realización del Proyecto Terminal													
	Febrero 2015	Marzo 2015	Abril 2015	Mayo 2015	Junio 2015	Julio 2015	Agosto 2015	Septiembre 2015	Octubre 2015	Noviembre 2015	Diciembre 2015	Enero 2016	Febrero 2016	Marzo 2016
Elección del Título de PT	■													
Búsqueda Bibliográfica sobre el Tema	■													
Elección de información para elaboración de Protocolo		■	■											
Elaboración de Protocolo		■	■											
Correcciones con Director			■	■	■	■	■							
Correcciones con Asesor			■	■	■	■	■							
Entrega de Documentos a Coordinación INSP								■	■					
Autorización de Proyecto por comité de Ética INSP								■	■					
Recolección de Datos									■	■	■			
Análisis e Interpretación de Datos												■	■	
Conclusión y Recomendaciones												■	■	
Presentación ante el jurado del INSP													■	
Evaluación por el Comité de Ética INSP														■
Presentación ante Bioética y Epidemiología INSP														■

### Instrumento

FOLIO

Caracterización de la mujer:

	Número de Expediente:	<input type="text"/>
	Fecha de ingreso al Instituto:	<input type="text"/>
1	Fecha de nacimiento de la paciente:	1. <input type="text"/>
2	Edad al diagnóstico:	2. <input type="text"/>
3	Estado Hormonal: 1) Premenopáusica 2) Postmenopáusica	3. <input type="text"/>
4	Talla _____ m	4. <input type="text"/>
5	Peso _____ kg	5. <input type="text"/>
6	Índice de masa corporal _____	6. <input type="text"/>

Caracterización de la enfermedad:

Padecimiento de interés (cáncer de mama)		
7	Fecha del primer contacto con los servicios de salud a causa del padecimiento:	7. <input type="text"/>
8	Fecha de la primera consulta con médico especialista:	8. <input type="text"/>
9	Fecha de diagnóstico histopatológico de cáncer mama:	9. <input type="text"/>
10	Estadio Clínico 0. IA 1. IB 2. IIA 3. IIB 4. IIIA	10. <input type="text"/>



11	Tipo histológico 1. Canalicular infiltrante 2. Lobulillar infiltrante	11. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	SBR. _____	12. <input type="checkbox"/>
13	Grado nuclear 1. 1 2. 2 3. 3	13. <input type="checkbox"/>
	Estado de los receptores de estrógeno 1. Positivo      2. Negativo	15. <input type="checkbox"/>
	Estado de los receptores de progesterona 1. Positivo      2. Negativo	16. <input type="checkbox"/>
17	Tamaño del tumor: _____ x _____ x _____ cm.	17. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
18	Permeación Linfovascular 1. Si 2. No 3. Se ignora	18. <input type="checkbox"/>
19	Invasión perineural 1. Si 2. No 3. Se ignora	19. <input type="checkbox"/>
	sobre expresión Her 2 – neu 1. Sí 2. No 3. Se ignora	20. <input type="checkbox"/>
21	Fecha de Primer Tratamiento	21. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
22	Tipo de tratamiento quirúrgico 1. Conservadora 2. Mastectomía total 3. MRM	22. <input type="checkbox"/>



23	Subtipo Molecular del Cáncer Mamario 1.Luminal A 2.Luminal B 3.Her 2 Neu 4.Basal Like	23. <input type="checkbox"/>
24	Uso de tratamiento quimioterápico: 1. Si 2. No 3. Se ignora	24. <input type="checkbox"/>
25	Tipo de quimioterapia 1. Adyuvante 2. Neoadyuvante	25 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
26	Uso de hormonoterapia 1. Sí 2. No 3. Se ignora	26. <input type="checkbox"/>
27	Fecha de Inicio de Vigilancia	27. <input type="checkbox"/>
28	Recurrencia 1. Sí 2. No 3. Se ignora	28. <input type="checkbox"/>
29	Sitio de la Recurrencia 1. Local 2. Distante	29. <input type="checkbox"/>
30	Fecha de la recurrencia	30. <input type="text"/>
31	Fecha de la última medición	31. <input type="text"/>



32	<p>Estado a la última medición</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vivo</li><li>2. Muerto por causa diferente a Ca Mama</li><li>3. Muerto por Ca Mama</li><li>4. Perdido</li></ol>	32. <input type="checkbox"/>
----	---	------------------------------

Este documento fue editado e  
impreso en los talleres de



Centro de Impresión Digital  
"EXPERTOS EN IMPRESIÓN Y  
ENCUADERNACIÓN DE DOCUMENTOS"  
**[www.mitesis.mx](http://www.mitesis.mx)**

---

**68 47 31 77**  
**[mitesis.mx@gmail.com](mailto:mitesis.mx@gmail.com)**