



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**FACTORES PRONÓSTICOS PARA METÁSTASIS A DISTANCIA EN
MUJERES CON CARCINOMA MAMARIO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS LIMA, PERÚ
2016 – 2018**

**PRESENTADO POR
RENZO BRUNO FERNÁNDEZ CÓRDOVA**

**ASESOR
MOISÉS APOLAYA SEGURA**

**TESIS PARA OPTAR
EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**LIMA- PERÚ
2022**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE PREGRADO

**FACTORES PRONÓSTICOS PARA METÁSTASIS A DISTANCIA
EN MUJERES CON CARCINOMA MAMARIO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS LIMA, PERÚ
2016 – 2018**

**TESIS PARA OPTAR
EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

PRESENTADO POR:

RENZO BRUNO FERNÁNDEZ CÓRDOVA

ASESOR

MOISÉS APOLAYA SEGURA

LIMA, PERÚ

2022

JURADO

Presidente: Dr. José Antonio Galarreta Zegarra

Miembro: Dr. Sixto Enrique Sánchez Calderón

Miembro: Dr. Luis Felipe Rojas Cama

DEDICATORIA

A mis seres queridos que me han acompañado a lo largo de la carrera universitaria, a mis padres, hermanos, mi familia y amigos, ya que este primer gran logro también es suyo por ser aquellos que me motivaron a ser mejor cada día.

A Naziraliz, Claudia y Kike, quienes, si bien no se encuentran físicamente en este mundo, pero siempre estarán en nuestros corazones, fueron muchas veces motivación, un empuje, y ser sobretodo muy importante en nuestras vidas, les dedico todo mi esfuerzo y trabajo puesto para la realización de esta tesis. ¡Un abrazo al cielo!

“Queda prohibido no luchar por lo que amas, abandonar todo por miedo y no convertir tus sueños en realidad”.

Naziraliz Claudia Fernández Oré

AGRADECIMIENTO

Al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, por acogerme y permitirme realizar este trabajo en sus instalaciones.

Al Dr. Martín Falla Jiménez como asesor temático dentro del Instituto, al Dr. Moisés Apolaya Segura por ser guía quien nos acompañó desde el primer momento en la elaboración de esta tesis.

A Naziraliz Claudia Fernández Oré, por plasmar su dedicación y pasión por el tema de investigación; Y por último y no menos importante, gracias a mis amigos que formé durante estos 7 años de vida universitaria y del último año del internado médico, sin duda no hubiera sido lo mismo sin su preciada amistad,

ÍNDICE

Páginas.

Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
INTRODUCCIÓN	1
I. MATERIALES Y MÉTODOS	4
II. RESULTADOS	6
III. DISCUSIÓN	14
IV. CONCLUSIONES	17
V. RECOMENDACIONES	17
FUENTES DE INFORMACIÓN	18
ANEXO	

RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores pronósticos para metástasis a distancia en mujeres con carcinoma mamario en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2016 – 2018.

Materiales y métodos: En este estudio de casos y controles, de un total de 406 historias clínicas de mujeres diagnosticadas con carcinoma mamario mediante análisis inmunohistoquímico de biopsia, con o sin metástasis a distancia se seleccionaron al azar 203 casos y 203 controles. Se realizó análisis bivariado con regresión logística, prueba de chi-cuadrado y Mann-Whitney-U, y análisis multivariado de regresión logística binaria para comparar los dos grupos en SPSS 25.

Resultados: Por cada año, se incrementa el riesgo en 4% de desarrollar metástasis a distancia; el antecedente familiar de primer o segundo grado de carcinoma mamario (IC 95% 1.01 - 1.06), se eleva un 1.76 el riesgo de desarrollar metástasis a distancia (OR:1.76 IC 95% 1.18 - 2.62). El antecedente de uso de anticonceptivos orales, en 1.63 (OR:1.63 IC 95% 1.09 - 2.42). El antecedente de uso de terapia de reemplazo hormonal, en 1.62 (OR:1.62 IC 95% 1.09 - 2.41). La menarquia temprana, en 1.68 (OR:1.68 IC 95% 1.12 - 2.50). La nuliparidad, en 1.71 (OR: 6.54 IC 95% 1.14 – 2.54).

Conclusiones: El riesgo de presentar metástasis a distancia en pacientes con CM aumentó en 4% por cada año desde su diagnóstico, los antecedentes familiares aumentan el riesgo en 76% de presentar metástasis a distancia. La nuliparidad, menarquía precoz, el diámetro del tumor primario (T3y T4), el grado histológico (moderado y alto) y los ganglios linfáticos con mayor compromiso (N2 y N3) fueron los factores pronósticos más importante para el desarrollo de metástasis a distancia en pacientes con CM.

Palabras clave:

Carcinoma mamario, metástasis, subtipo molecular, antecedentes clínicos

ABSTRACT:

Objective: To identify the risk factors for distant metastasis in women with breast carcinoma in the National Institute of Neoplastic Diseases 2016 - 2018.

Materials and methods: In this case-control study, out of a total of 406 medical records of women diagnosed with Breast carcinoma by means of immunohistochemical analysis of biopsy, with or without distant metastases, 203 cases and 203 controls were randomly selected. Bivariate analysis with logistic regression, chi-square test and Mann-Whitney-U, and multivariate analysis of binary logistic regression were performed to compare the two groups in SPSS 25.

Results: For each year, the risk increases by 4% of develop distant metastases, present a first or second degree relative (95% CI 1.01 - 1.06), the risk of developing distant metastasis increases by 1.76 (OR: 1.76 95% CI 1.18 - 2.62). The history of use of oral contraceptives, in 1.63 (OR: 1.63 95% CI 1.09 - 2.42). The history of use of hormone replacement therapy, at 1.62 (OR: 1.62 95% CI 1.09 - 2.41). Early menarche, at 1.68 (OR: 1.68 95% CI 1.12 - 2.50). Nulliparity, at 1.71 (OR: 6.54 95% CI 1.14 - 2.54).

Conclusions: The risk of presenting distant metastases in patients with BC increases by 4% for each year since diagnosis, family history increases the risk by 76% of presenting distant metastases. Nulliparity, early menarche, diameter of the primary tumor (T3 and T4), histological grade (moderate and high) and lymph nodes with greater involvement (N2 and N3) were the most important prognostic factors for the development of distant metastases in BC patients.

Keywords:

Breast carcinoma, metastasis, molecular subtype, clinical history

INTRODUCCIÓN

Una de las neoplasias con mayor impacto a nivel mundial es el cáncer de mama (CM), dado que, en el último año, se estimó alrededor de 2 millones de casos nuevos y 600 mil decesos a nivel mundial y representan casi el 25% de los diagnósticos de neoplasia en mujeres (1).

En el Perú, el CM ocupa el segundo lugar en frecuencia de los casos de cáncer diagnosticados en mujeres y es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel nacional y el primer lugar en Lima metropolitana (1). Esta enfermedad genera un gran impacto económico, social y demográfico, lo que en muchos casos causa el abandono de la terapia antitumoral, generando una mayor incidencia de hospitalización principalmente por complicaciones, se estima que ocupa el segundo lugar como causa de hospitalización por cáncer (2).

La tasa de supervivencia promedio a 5 años y a 10 años en los estadios III y IV es de 60% y 46% respectivamente. Asimismo, la tasa de supervivencia relativa a 5 años, es de casi 90% para el carcinoma localizado; 70 % si existe diseminación linfática regional; y de 27 % si existe metástasis. De cada 20 pacientes diagnosticadas por primera vez de carcinoma mamario, 1 se encuentra en el estadio IV (3).

La metástasis a distancia tiene una supervivencia global de aproximadamente dos años, tiempo que puede variar de meses a años, de acuerdo al subtipo molecular, la terapia recibida y comorbilidades (4). Dentro de la patogénesis multifactorial se encuentran factores hereditarios o no modificables, como antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario relacionadas a mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, quienes son responsables del 5% al 10% del total de los casos de cáncer de mama. Cao A et al (2014) encontró que las pacientes con antecedentes familiares de carcinoma de mama eran más jóvenes, y presentaron un riesgo mayor de recurrencia y metástasis independiente de la edad (4).

No obstante, existe una mayor influencia por factores ambientales, tales como la exposición prolongada a hormonas sexuales femeninas durante el periodo reproductivo, relacionado principalmente por antecedentes como la menarquia

precoz y menopausia tardía, el consumo de hormonas sexuales femeninas exógenas, así como el uso de anticonceptivos orales (5). En una investigación realizada por Moreno A et al (2017), el antecedente de consumo de anticonceptivos orales se asoció a un riesgo 7 veces mayor de metástasis (6). En el 2016, Rauh C et al, evaluó la influencia de la terapia de reemplazo hormonal en la metástasis y la supervivencia de las pacientes con CM, en su estudio; se encontró una mayor asociación durante los primeros 5 años de realizado el diagnóstico, especialmente en el grupo de pacientes con receptor positivo de progesterona. Por el contrario, la paridad resultó ser un factor protector para la metástasis debido a que disminuye la exposición hormonal. Sin embargo, en los últimos años se ha observado una tendencia a postergar y concebir en edades más avanzadas, tener menos o ningún hijo, lo cual se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar esta neoplasia (7) cuya conclusión es correspondiente a Callihan E et al (2016), observó que las pacientes nulíparas tienen un riesgo 2.8 veces mayor de metástasis en comparación con las multíparas. También está documentado el papel de hábitos nocivos como el tabaquismo (8); Murin S et al (2013), determinó un riesgo mayor de 1.76 veces en fumadoras activas para enfermedad metastásica pulmonar de CM (9).

Dentro del aspecto clínico oncológico, cuando la paciente acude al servicio de salud como parte del estudio patológico inicial, se evalúa si existen factores predictores para la enfermedad metastásica. El sistema TNM, el cual comprende la evaluación del tumor primario, nódulos linfáticos y la presencia de metástasis a distancia. Ye J et al (2018), los factores clínico-patológicos como estadio anatómico clínico, tamaño tumoral y el estado de los ganglios linfáticos son factores pronósticos importantes en cáncer de mama. Asimismo, el estudio histopatológico, que incluye principalmente el tipo, grado histológico y la tinción inmunohistoquímica para clasificar los subtipos moleculares (10). Según Sánchez C et al (2016), el 60% de pacientes diagnosticadas por primera vez de CM presentaban grado histológico 3 (11). El estudio de Moreno A et al (2017) revela que el subtipo molecular Her2+ tiene 12 veces la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia, y que la ausencia de receptores de estrógeno (RE) incrementa el riesgo 12 veces de

metástasis a distancia (6). Según Molnár I et al (2018), el tiempo promedio para desarrollar metástasis es de 29 meses (12).

Para disminuir el impacto del CM, se establecieron medidas de prevención, enfocadas en los cambios de estilos de vida en mujeres antes que desarrollen CM. Es por ello, que todos los años se realizan diversas campañas destinadas al diagnóstico temprano, identificando signos sugestivos de malignidad mediante un adecuado examen clínico de mama (2). Sin embargo, estos esfuerzos no han mostrado ser del todo eficaces en la reducción de la morbimortalidad, pues en el 2018, la Dirección General de Epidemiología de Perú encontró que estos programas de cribado sólo detectaron el 7,4 % de los casos y que el 63,9% de los diagnósticos se realizan cuando la enfermedad ya es sintomática, es decir, en etapas avanzadas de la enfermedad, postergando el diagnóstico donde la acción terapéutica es poco eficaz y reduciendo así la sobrevida (3).

La mejora de la situación de esta enfermedad es un verdadero desafío debido a su carácter multifactorial. El conocimiento de la historia natural como de la biología tumoral señala las acciones a realizar, como monitoreos aún más minuciosos de estos factores pronósticos que presentan las pacientes ya diagnosticadas con carcinoma mamario, para prevenir las complicaciones por enfermedad metastásica (13). Igualmente, los novedosos hallazgos de marcadores oncológicos se encuentran en auge, para mejor entendimiento de la biología tumoral como la presencia de células tumorales circulantes y ADN tumoral circulante en sangre periférica en mujeres con carcinoma mamario se ha vinculado con peor pronóstico en pacientes metástasis a distancia. Sin embargo, solo una pequeña proporción de marcadores ha demostrado finalmente ser útil para la valoración de pronóstico (6).

Desgraciadamente, diversos pacientes no obtienen la terapéutica adecuada, por un lado, están los sobre tratados quienes se habrían curado con tratamiento más localizado mientras otros subtratados; es decir, con medicamentos ineficaces. Por esta razón, es necesario identificar los factores de riesgo modificables que repercuten en el desarrollo de esta enfermedad en nuestro país, con el fin de

generar evidencia para el desarrollo de nuevas estrategias, programas y políticas de salud para un control óptimo.

Debido a lo expuesto anteriormente, el objetivo principal de este estudio fue identificar los factores pronósticos para metástasis a distancia en mujeres con carcinoma mamario en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima, Perú, 2016 - 2018.

I. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y diseño

Estudio analítico casos y controles, realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

Población de estudio

La población de estudio fue conformada por 4150 pacientes de sexo femenino mayores de 18 años, diagnosticadas de carcinoma mamario mediante análisis inmunohistoquímico de biopsia, con o sin metástasis a distancia del periodo 2016 - 2018.

Tamaño de la población de estudio

El tamaño de muestra fue conformado tras el cálculo ejecutado en el software Epidat 4.2. utilizando un nivel de confianza de 95%, un error β menor a 5% y un poder del 80%, usando un OR de 2.33; estuvo conformada por un total de 406 pacientes con carcinoma mamario dividida en 203 casos con metástasis a distancia y 203 controles sin metástasis. Se usó una razón de 1 control por caso.

Muestreo

El tipo de muestreo fue de tipo probabilístico estratificado; es decir, se dividió a la población en pacientes con metástasis de carcinoma mamario (casos) y pacientes sin metástasis (controles), y posteriormente, se realizó el muestreo en cada grupo. La selección de la muestra se realizó mediante el software Epidat 4.2, a partir de la lista de los registros de la población en el área de epidemiología del INEN del periodo 2016 - 2018, presentando un total de pacientes diagnosticados por primera vez del año 2016 de 1484, del 2017 de 1296 y del 2018 de 1370, de los cuales se

obtuvo la muestra de 144, 126 y 136 participantes de cada año respectivamente, considerando finalmente 203 casos y 203 controles.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para los casos, fueron ser pacientes mujeres mayores de 18 años, con examen anatomopatológico e inmunohistoquímico del tumor primario, con diagnóstico imagenológico y/o histopatológico de metástasis a distancia, a diferencia de los controles que se consideraron pacientes mujeres con CM pero sin metástasis a distancia.

Criterios de exclusión

Se excluyó para los casos y controles, pacientes con otro tipo de neoplasias concomitante, historias clínicas incompletas o sin datos requeridos para el estudio.

Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Instrumento de recolección de datos

El instrumento utilizado en el estudio fue una ficha de recolección de datos elaborada por los propios investigadores, que consta de 19 variables clasificadas en 4 ítems (características personales, clínicas, características reproductivas y características histopatológicas), fue validada entre 5 expertos en las áreas de Ginecología y Oncología. Se aplicó una prueba piloto en 30 historias clínicas fuera del presente estudio, que fueron seleccionadas de manera probabilística sistemática de pacientes mujeres con carcinoma mamario diagnosticadas el 2018, considerando 15 con metástasis a distancia (casos) y 15 controles, con el fin de evaluar las variables y sus valores; se decidió añadir el quinto valor retroaleolar en la variable de localización de localización del carcinoma mamario.

Técnica de recolección de datos

Se solicitó al área de epidemiología, el acceso al almacén de la lista de historias clínicas aleatorizadas correspondientes al periodo 2016 – 2018, y se recolectó mediante la ficha de recolección de datos, posteriormente, los datos fueron ingresados y tabulados con el programa estadístico SPSS 25.

Procesamiento y análisis de datos

Se hizo uso del programa estadístico SPSS 25, donde se realizó análisis univariado (frecuencias, porcentajes, desviación estándar, media, moda, mediana, valor máximo y mínimo); bivariado (prueba de chi cuadrado para variables dicotómicas y U de Mann - Whitney como prueba no paramétrica para las variables edad y DMFS (tiempo de supervivencia libre de metástasis), y análisis multivariado usando regresión logística binaria.

Aspectos éticos

Se contó con la aprobación de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres (Oficio N° 637 – 2019 – CIEI-FMH-USMP) y del Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Carta N°007-2020-CRPI-DI-DICON/INEN). No se recolectaron datos personales de los participantes como el número de documento de identidad, sus nombres y apellidos, con lo cual se aseguró el anonimato y confidencialidad de los participantes.

II. RESULTADOS

Dentro del estudio se valoró las características clínicas (antecedentes personales, patológicos, familiares y sociodemográficos), donde se incluyeron la edad, con una media de 58.07 años, cuya edad mínima fue de 37 años y máxima de 82 años; el 56.7% presentaba algún familiar de primer o segundo grado con antecedentes de CM, un 58.4% presentaban antecedentes de tabaquismo, según el lugar de procedencia, la mayoría fueron de la costa (55.9%) a diferencia de las regiones selva y sierra, fueron de 13.5% y 30.5% respectivamente. Acerca de las comorbilidades, hubo un 47.3% de pacientes con hipertensión arterial y un 43.1% con diabetes mellitus tipo 2. La segunda categoría fueron las características ginecológicas de las pacientes, dentro de ellas se valoró que el 58.1% presentaban antecedente de uso de anticonceptivos orales; y el 56.7% el uso de terapia de reemplazo hormonal, 59.9%, menarquía precoz; 54.9%, menopausia tardía; y cerca de un 60% no tenían hijos (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y reproductivas en mujeres con carcinoma mamario, INEN, Perú 2016 - 2018

		n = 460	%
Edad	(mediana, RI)	58	7
Lugar de procedencia	COSTA	227	55.90
	SIERRA	124	30.50
	SELVA	55	13.50
Antecedentes familiares de carcinoma mamario	NO	176	43.30
	SI	230	56.70
Tabaquismo	NO	169	41.60
	SI	237	58.40
HTA	NO	214	52.70
	SI	192	47.30
DM2	NO	231	56.90
	SI	175	43.10
Antecedente uso de ACOs	NO	170	41.90
	SI	236	58.10
Antecedente de uso de TRH	NO	176	43.30
	SI	230	56.70
Menarquia precoz	NO	163	40.10
	SI	243	59.90
Menopausia tardía	NO	183	45.10
	SI	223	54.90
Nuliparidad	NO	166	40.90
	SI	240	59.10

HTA: Hipertensión Arterial, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, ACOs: Anticonceptivos orales TRH: terapia de reemplazo hormonal, RI: rango intercuartílico

En la Tabla 2, se observa que, el mayor porcentaje de mujeres con CM presentaba un tumor primario (T) en estadio T2 (2 a 5 cm) con el 46.6%; mientras que, el menor porcentaje presentaba un tumor primario en estadio T4 con el 9.6%. Con respecto a la localización de este tumor, se encontró predominio del cuadrante superior externo (36.7%), en segundo lugar, la región subareolar (19%) y en menor frecuencia el cuadrante ífero interno (13.3%). En la valoración del grado de afectación ganglionar (N), la mayor frecuencia fue del estadio N2 (35.7%) y el más

infrecuente fue el estadio N0 (12.8%). El lugar de metástasis a distancia (M) con mayor predominio fue el sitio óseo (25.1%), seguido del sitio pulmonar (8.9%) y el sitio cerebral (8.6%).

El subtipo molecular más frecuente fue el luminal A (41.9%), seguido del luminal B (26.1%), el Her2 (20.9%) y el basal o triple negativo (11.1%). El grado histológico que predominó fue el grado moderadamente diferenciado (52.2%). El subtipo histológico más frecuente fue el ductal (61.1%), seguido del lobulillar (31.3%) y otros (7.6%).

El tiempo de supervivencia libre de metástasis tuvo una moda de 2 años, la media de 3.39 años, su valor mínimo fue de 1 año y máximo de 7 años.

Tabla 2. Tabla de frecuencias de las características clínicas oncológicas e histopatológicas en mujeres con carcinoma mamario, INEN, Perú 2016 - 2018

		n = 460	%
Tamaño del tumor primario	T1	68	16.70
	T2	189	46.60
	T3	110	27.10
	T4	39	9.60
Localización del tumor primario	SUPEROEXTERNO	149	36.70
	INFEROEXTERNO	65	16.00
	INFEROINTERNO	54	13.30
	SUPEROINTERNO	61	15.00
	SUBAREOLAR	77	19.00
Ganglios linfáticos	N0	52	12.80
	N1	90	22.20
	N2	145	35.70
	N3	119	29.30
Metástasis a distancia	M0	203	50.00
	M1	203	50.00
Lugar de metástasis a distancia	NINGUNO	203	50.00
	PULMÓN	36	8.90
	HÍGADO	14	3.40
	HUESO	102	25.10
	CEREBRO	35	8.60
	OTROS	16	3.90
Subtipo molecular	LUMINAL A	170	41.90
	LUMINAL B	106	26.10
	HER2	85	20.90
	TRIPLE NEGATIVO	45	11.10
Grado histológico	BIEN DIFERENCIADO	86	21.20
	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	212	52.20
	MAL DIFERENCIADO	108	26.60
Subtipo histológico	DUCTAL	248	61.10
	LOBULILLAR	127	31.30
	OTROS	31	7.60
DMFS	(mediana, RI)	3	3

DMFS: Tiempo de supervivencia libre de metástasis

Se aplicó el análisis bivariado con la prueba Chi cuadrado para las variables categóricas: antecedentes familiares de CM, tabaquismo, HTA, DM2, antecedente

de uso de anticonceptivos orales, antecedente de terapia de reemplazo hormonal, menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, tamaño y localización del tumor primario, subtipo molecular, grado histológico, subtipo histológico y ganglios linfáticos; la prueba U – Mann Whitney para las variables cuantitativas: edad y DMFS (Tiempo de supervivencia libre de metástasis) en relación con la variable dependiente de metástasis a distancia (M1) (Tabla 3).

Este análisis determinó los siguientes resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$) en relación con la edad; se observó que, el riesgo de presentar metástasis a distancia en pacientes con CM aumentó en 4% por cada año tras su primer diagnóstico (IC 95% 1.01 - 1.06). En cuanto a las otras variables, se observó que las pacientes con CM con antecedentes familiares de primer o segundo grado con CM tuvieron un mayor riesgo de tener metástasis a distancia que aquellas que no tenían estos antecedentes (OR:1.76 IC 95% 1.18 - 2.62). Del mismo modo, el antecedente de uso de anticonceptivos orales, antecedente de uso de terapia de reemplazo hormonal, la menarquia temprana y la nuliparidad se asociaron con el desarrollo de metástasis a distancia; OR:1.63 IC 95% (1.09 - 2.42), OR:1.62 IC 95% (1.09 - 2.41), OR:1.68 IC 95% (1.12 - 2.50) y OR: 1.71 IC 95% (1.14 – 2.54), respectivamente. El tabaquismo, la HTA, la DM 2 y la menopausia tardía no tuvieron asociación estadísticamente significativa al desarrollo de metástasis a distancia. El tamaño del tumor primario se asoció al desarrollo de metástasis a distancia, con mayor asociación de los estadíos T3 y T4; OR: 29.63 IC 95% (12.04 - 72.90) y OR: 29.95 IC 95% (9.86 - 85.55), respectivamente.

Los grados histológicos “moderadamente diferenciado” y “mal diferenciado” tuvieron asociación al desarrollo de metástasis a distancia, siendo mayor la asociación en este último; OR: 3.63 IC 95% (1.95 - 6.74) y OR: 37.87 (IC95% 16.70 - 85.87), respectivamente. El número de ganglios linfáticos se asoció al desarrollo de metástasis a distancia, cuando estos eran los estadíos N2 y N3; OR: 3.69 IC 95% (1.82 - 7.49) y OR: 4.93 IC 95% (2.38 - 10.23), respectivamente. Según el DMFS, por cada año libre de metástasis, se presenta un 0.7 veces menos de desarrollar metástasis a distancia (OR: 0.69 IC95% 0.60 - 0.79) (Tabla 3).

Posteriormente, se incluyó en el análisis multivariado por regresión logística binaria, las variables significativas (valor $p < 0.05$), que fueron las mismas variables presentadas anteriormente, de las cuales sólo resultaron significativas, dentro de las variables clínicas, la edad, la cual incrementa el riesgo en 5% de desarrollar metástasis a distancia en pacientes con carcinoma mamario (IC 95% 1.01 - 1.10), el antecedente de nuliparidad, que incrementa el riesgo en 1.94 de desarrollar metástasis a distancia (OR: 1.94 IC 95% 1.09 – 3.44).

Asimismo, las variables del tumor primario T2 distancia (OR: 6.39 IC 95% 2.37 - 17.19), presentan 6.5 más riesgo con respecto al tumor T1 de desarrollar metástasis a distancia, a diferencia del T3 de 26.04 veces mayor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia (OR: 26.04 IC 95% 8.79 - 77.19) y el T4 de 38 veces (OR: 37.99 IC 95% 10.38 – 139.04).

Según el grado histológico, el grado moderadamente diferenciado, presenta 3.34 más probabilidad de desarrollar metástasis a distancia (OR: 4.34 IC 95% 2.03 - 9.24) y el mal diferenciado de 45 veces más riesgo con respecto al bien diferenciado de desarrollar metástasis a distancia (OR: 45.44 IC 95% 16.70 – 123.64). Según el ganglio linfático clínico positivo, el N1 presenta 1.13 veces más riesgo (OR: 1.13 IC 95% 0.37 - 3.42), N2 de 3.6 veces más riesgo (OR: 3.61 IC 95% 1.30 - 10.07), N3 de 3.68 OR más riesgo con respecto al N0 de desarrollar metástasis a distancia (OR: 3.68.93 IC 95% 1.29 - 10.45) (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo para metástasis a distancia en mujeres con carcinoma mamario, INEN, Perú 2016 - 2018

Valores	Metástasis		Sin Metástasis		valor p	OR (crudo)**	IC (95%)		valor p	OR (Ajustado)***		IC (95%)		valor p
	n = 230	%	n = 230	%			LI	LS		LI	LS			
Edad	(Mediana, RI)	58	7	57	9	0.032 (*)	1.04	1.01	1.06	0.011	1.05	1.01	1.10	0.024
Lugar de procedencia	COSTA	119	58,6%	108	53,2%	0.507	1			0.005				
	SIERRA	57	28,1%	67	33,0%		0.77	0.50	1.20					
Antecedente familiar de carcinoma mamario	SELVA	27	13,3%	28	13,8%	0.005	0.88	0.49	1.58					
	NO	74	36,5%	102	50,2%		1			1				
Antecedente de Tabaquismo	SI	129	63,5%	101	49,8%	0.21	1.76	1.18	2.62	0.02	1.76	1.00	3.10	0.052
	NO	73	36,0%	96	47,3%		1							
HTA	SI	130	64,0%	107	52,7%	0.69	1.60	1.07	2.38	0.21				
	NO	105	51,7%	109	53,7%		1							
DM 2	SI	98	48,3%	94	46,3%	0.48	1.08	0.73	1.60	0.69				
	NO	112	55,2%	119	58,6%		1							
Antecedente de uso de ACOs	SI	91	44,8%	84	41,4%	0.016	1.15	0.78	1.71	0.48				
	NO	73	36,0%	97	47,8%		1				1			
Antecedente de uso de TRH	SI	130	64,0%	106	52,2%	0.016	1.63	1.095	2.425	0.016	1.40	0.77	2.53	0.266
	NO	76	37,4%	100	49,3%		1				1			
Menarquia precoz	SI	127	62,6%	103	50,7%	0.011	1.62	1.09	2.41	0.016	0.94	0.50	1.77	0.851
	NO	69	34,0%	94	46,3%		1				1			
Menopausia tardía	SI	134	66,0%	109	53,7%	0.011	1.68	1.12	2.50	0.011	1.41	0.79	2.53	0.243
	NO	85	41,9%	98	48,3%	0.195	1							

	SI	118	58,1%	105	51,7%		1.30	0.88	1.92	0.195				
Nuliparidad	NO	70	34,5%	96	47,3%	0.009	1				1			
	SI	133	65,5%	107	52,7%		1.71	1.14	2.54	0.009	1.94	1.09	3.44	0.025
Tumor primario	T1	7	3,4%	61	30,0%	< 0.001 (**)	1				1			
	T2	81	39,9%	108	53,2%		6.54	2.84	15.04	< 0.001	6.39	2.37	17.19	< 0.001
	T3	85	41,9%	25	12,3%		29.63	12.04	72.90		26.04	8.79	77.19	< 0.001
Localización del tumor primario	T4	30	14,8%	9	4,4%		29.05	9.86	85.55		37.99	10.38	139.04	< 0.001
	SUPEROEXTERNO	77	37,9%	72	35,5%	0.209	1							
	INFEROEXTERNO	25	12,3%	40	19,7%		0.58	0.32	1.06	0.21				
	INFEROINTERNO	31	15,3%	23	11,3%		1.26	0.67	2.36					
	SUPEROINTERNO	28	13,8%	33	16,3%		0.79	0.44	1.44					
Subtipo molecular	SUBAREOLAR	42	20,7%	35	17,2%		1.12	0.65	1.95					
	LUMINAL A	91	44,8%	79	38,9%	0.626	1							
	LUMINAL B	46	22,7%	60	29,6%		1	0.737	1.91	0.62				
	HER2	43	21,2%	42	20,7%		1.14	0.66	1.98					
Grado histológico	TRIPLE NEGATIVO BIEN DIFERENCIADO	23	11,3%	22	10,8%		0.78	0.392	1.55					
	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	14	6,9%	72	35,5%	< 0.001 (**)	1			< 0.001	1			
	MAL DIFERENCIADO	93	45,8%	119	58,6%		3.63	1.95	6.74		4.34	2.03	9.24	< 0.001
Subtipo histológico	DUCTAL	96	47,3%	12	5,9%		37.87	16.70	85.87		45.44	16.70	123.64	< 0.001
	LOBULILLAR	116	57,1%	132	65,0%	0.242	1			0.24				
	OTROS	71	35,0%	56	27,6%		1.44	0.94	2.22					
Lugar de metástasis a distancia	NINGUNO	16	7,9%	15	7,4%		1.21	0.58	2.56					
		0	0%	203	100,0%	< 0.001 (**)								

	PULMÓN	36	17,7%	0	0,0%									
	HÍGADO	14	6,9%	0	0,0%									
	HUESO	102	50,2%	0	0,0%									
	CEREBRO	35	17,2%	0	0,0%									
	OTROS	16	7,9%	0	0,0%									
Ganglios linfáticos	N0	13	6,4%	39	19,2%	< 0.006 (**)	1			< 0.006	1		0.003	
	N1	36	17,7%	54	26,6%		2.00	0.94	4.26		1.13	0.37	3.42	< 0.001
	N2	80	39,4%	65	32,0%		3.69	1.82	7.49		3.61	1.30	10.07	< 0.001
	N3	74	36,5%	45	22,2%		4.93	2.38	10.23		3.68	1.29	10.45	< 0.001
DMFS	(Mediana, RI)	3	2	4	3	< 0.001 (*)	0.69	0.60	0.79	< 0.001	0.73	0.60	0.88	< 0.001

HTA: Hipertensión Arterial, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, ACOs: Anticonceptivos orales TRH: terapia de reemplazo hormonal, RI: rango intercuartílico, DMFS: Tiempo de supervivencia libre de metástasis

(*) Prueba U - Mann Whitney

(**) Regresión logística

(***) Modelo multivariado por regresión logística binaria

III. DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra una asociación significativa entre los factores de riesgo ya conocidos de CM para el pronóstico y desarrollo de metástasis a distancia. En relación a las características clínicas, se tuvo como promedio de 58 años, (Cáceres H et al, (2015) en La Habana, donde su media fue de 52 años, el cual refleja, a comparación de nuestro país, una detección más precoz de la neoplasia, con menores complicaciones y probabilidad de invasión, cuyo pronóstico es más favorable (14). Tanto la edad más temprana menor de 35 años como la más avanzada en el momento del diagnóstico se han relacionado con un mal pronóstico. Sin embargo, investigaciones actuales orientan que las recurrencias entre mujeres jóvenes diagnosticadas con cáncer de mama se han vuelto menos frecuentes con el tiempo, tampoco el impacto de la edad sobre la supervivencia después de la recaída no se ha establecido explícitamente (6).

En relación a la historia familiar, Cao A et al (2014); en China, determinó asociación de metástasis a distancia con cáncer de mama diferenciando tanto de presentación aislada y familiar, siendo estos últimos con antecedentes familiares más jóvenes, de menor tamaño pero de mayor grado de malignidad e incluso mostraron un riesgo superior de recurrencia, concluyendo que se incrementa el riesgo en 20%, a comparación con el presente estudio que se incrementa en alrededor de 4 veces más (76%), reflejando que el componente hereditario es predominante en nuestra población (5). Esto se puede explicar por confluencia de factores genéticos con predisposición a una manifestación temprana de CM posiblemente atribuible en cierto grado a las mutaciones BRCA1 o BRCA2 más frecuentes en pacientes con antecedentes familiares, además que las personas con antecedentes familiares de CM se anteponen realizar tamizajes para detección precoz por lo que presentan un tamaño de tumor reducido en el diagnóstico inicial (7).

Con respecto a los antecedentes de paridad, Fatima H et al (2017) en Pakistán, encontró que las mujeres que han iniciado su periodo reproductivo previo los 20 años presentan una disminución a la mitad de riesgo para desarrollo de CM y mucho menos probable su progreso a metástasis en comparación con las mujeres nulíparas, explicado por la pausa estrogénica que se muestra en el periodo

reproductivo (15). No se observó estadísticamente significativo que el número de paridad contribuya a disminuir la prevalencia de CM y metástasis a hueso. Sin embargo, las pacientes con antecedentes de nuliparidad se relacionaron con presentar mayor tendencia metástasis a hueso, existe actualmente una inclinación al aplazamiento en la maternidad, por lo que se estima un crecimiento de esta problemática de salud a nivel global (15). Callihan E et al (2016) Colorado EE UU, encontró resultados que el CM diagnosticado dentro de los cinco años posteriores al parto tiene un riesgo 2.8 veces mayor de metástasis y un riesgo de mortalidad 2,7 veces mayor en semejanza a las pacientes nulíparas, reflejando que una paridad posparto es también considerado un factor de pronóstico independientemente de la recurrencia y mortalidad; en la relación a este resultado se ha determinado que la involución de la glándula mamaria posterior al parto suscita el desarrollo, la invasión y metástasis tumorales en modelos preclínicos (8).

Kalantari Khandani B (2018) en Kerman, en Irán, un estudio con población semejante, uno de los factores relacionados con la metástasis fue el lugar de residencia, quienes de áreas rurales presentaban una mayor probabilidad de desarrollo de metástasis en semejanza con los de ubicaciones urbanas, debido a la baja alfabetización, conocimiento de la enfermedad, derivación tardía y falta de acceso a instalaciones idóneas para diagnóstico y manejo clínico, los cuales pueden ser considerados fundamento de esta asociación. Asimismo, resultó significativo que uno de los factores determinantes en la metástasis fue vivir en áreas socioeconómicas bajas. No obstante, en el presente estudio no hubo relación significativa del lugar de procedencia según las 3 regiones del país para desarrollo de metástasis a distancia por la heterogeneidad de los factores anteriormente mencionados (16).

Por otra parte, tenemos el antecedente de tabaquismo, Murin S et al (2013) en California, EE UU, encontró que existe 1.76 veces riesgo en las fumadoras activas para enfermedad metastásica pulmonar en comparación con las mujeres sin enfermedad metastásica pulmonar (9). Moreno A et al (2017) en ciudad de México, encontró que más del 75% tenían antecedente de tabaquismo presentaron metástasis a distancia, de lo que se concluye que el tabaquismo presenta 5 veces

de riesgo de metástasis; se ha demostrado múltiples mecanismos de injuria pulmonar como la hiperoxia, radiación y exposición a la bleomicina, aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica pulmonar en modelos animales de cáncer, debido a alteraciones en la función inmunitaria, aumento de la permeabilidad (6). Sin embargo, no fue significativa la asociación en la presente investigación, a pesar de ser el agente carcinógeno principal en el mundo. Otro factor fue el antecedente de uso de anticonceptivos orales que presentaron 7 veces de mayor riesgo de desarrollar CM, y en un 1.63 veces de desarrollar metástasis a distancia, si bien el riesgo en el efecto en la génesis de la neoplasia primaria es mucho mayor, no desmerece un papel en la génesis de la diseminación dado a la exposición hormonal estrogénica mayor (6).

Como diversos tumores sólidos, el CM inicia de manera localizada, posteriormente se disemina a los ganglios linfáticos y órganos distantes. En relación a la afectación ganglionar, se encontró que las pacientes con CM diagnosticadas en su primera consulta con metástasis a distancia, cuyo compromiso ganglionar N0 y N1 presentaron una menor probabilidad de OR 9.11 con IC 95% de metástasis a distancia que las pacientes con N3 en su primer diagnóstico, a diferencia del presente estudio cuyo estadio de linfonodo N3 de enfermedad metastásica fue 4.93 veces más en comparación con el estadio N0, se detalla la presencia de cáncer en ganglios linfáticos comprometidos según el número, ubicación para establecer un plan terapéutico y pronóstico. El lugar más frecuente de metástasis fue a hueso, de igual manera que el presente estudio y en la literatura mundial. pero distinto de Gohari et al, estudio de Teherán, Irán que demostró que los órganos más comunes implicados en la metástasis fueron cerebro e hígado (Gohari et al., 2013). Con relación del tiempo de desarrollo de metástasis a distancia desde el diagnóstico (7), Molnár I et al (2018) en Hungría, encontró una media de 29 meses suficientes posterior al diagnóstico primario, en el presente estudio fue de 36 meses, el cual es un poco más tardío, está relacionado con la poca sintomatología y detección tardía de compromiso secundario (12).

Asimismo, tanto el tamaño del tumor primario como la afectación ganglionar influyen directamente en la génesis de metástasis a distancia. Igualmente, el

presente estudio mostró que estas dos variables son determinantes en conjunto con el grado histológico para su desarrollo, resultando el subtipo HER2 el de mayor relevancia con 42,1% y cerca del 79,2% de estos, presentaron metástasis múltiples con inclinación a cerebro, así como de la menor supervivencia libre de metástasis (DMFS) con 21 meses; mientras que el subtipo luminal A (LUMA) fue el menos agresivo, mejor perfil pronóstico y de tipo único, e incluso tenía como preferencia al hueso, seguido de hígado y pulmón con mayor DMFS (12).

Otro estudio en China, de Ye J et al (2018) realizado en Pekín, reveló que el estadio anatómico clínico, el tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos son factores pronósticos importantes de CM, e igualmente que, en el presente estudio, fueron significativos los 2 últimos parámetros (10). En relación a la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Dávila-Arias C et al (2015) en Granada (España), encontró que los factores más relacionados con SLE, son el tamaño, positividad a HER2, tipo y grado histológico del tumor primario, y de mayor significancia la afectación ganglionar, por cada año libre de metástasis después del diagnóstico de CM, menor riesgo en 31% para estadio IV (17). Del mismo modo, Cáceres H et al (2015) se observó coincidencia con el presente estudio en sus resultados que el 44% presentaba tumor mayor de 2 cm y menor de 5 cm y el 70% presentaba afectación ganglionar, concluyendo que existe predominio del tamaño tumoral T2 y la afectación de nódulo linfático positivo N2, ya que generalmente son las etapas más frecuentemente encontradas al momento del diagnóstico inicial (14).

En relación al grado histológico, Sánchez C et al (2016) en Chile, encontró que el 60% de las pacientes diagnosticadas por primera vez de CM presentaba grado histológico indiferenciado con muy mal pronóstico, sin embargo, en el presente estudio, la mayoría de pacientes fueron diagnosticadas en estadio 2 o moderadamente diferenciado, asimismo la prevalencia de subtipo HER2 fue mayor en las pacientes con CM, incluso tienen 12 veces la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia; sin embargo en el presente estudio como en la literatura general fue el subtipo luminal A (6)(11).

Los pacientes con receptores de hormonas positivos generalmente tienen un pronóstico más favorable, y los pacientes con tumores con receptores de hormonas positivos tanto para el receptor de estrógeno como para el receptor de progesterona tienen una supervivencia significativamente más prolongada que los tumores con un solo receptor de hormonas positivo. Referente a la clasificación histológica, Callihan E et al (2016) Colorado EE UU, encontró que el 90% fueron del tipo histológico ductal y el 70% fueron grado histológico 3, no obstante, el tipo histológico lobulillar, presenta un papel de mayor relevancia con el 26%, pero con mayor frecuencia el ductal (65%) (8). En el estudio de Garcés M y et al (2015) en Lima, Perú, que realizó en la misma institución, se encontró que la recurrencia a distancia al primer año de seguimiento fue más común en el subtipo triple negativo; al tercer y quinto año en el subtipo HER2, a diferencia del luminal A y luminal B con menor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia en todo el seguimiento, pero no resultó significativo la clasificación molecular (18).

Una limitación de este estudio fue que solo se estableció de datos de 3 años para llevar a cabo el análisis, lo que conlleva a un tamaño de muestra reducido; esto limita el poder estadístico del estudio y dificulta realizar comparaciones con investigaciones con población mayor, asimismo, no se consideró el alcoholismo y el índice de masa corporal, conocidos factores de riesgo para CM, ya que no se consignan en las fuentes secundarias. Dentro de las fortalezas de que las historias clínicas se encontraban completas, se trata de un estudio innovador sirviendo como guía para futuras investigaciones sobre los factores pronósticos y su repercusión en la patogénesis.

IV. CONCLUSIONES

En conclusión, dentro de las características clínicas, el riesgo de presentar metástasis a distancia en pacientes con CM aumentó en 4% por cada año desde su diagnóstico, los antecedentes familiares aumentan el riesgo en 76% de presentar metástasis a distancia. Asimismo, resultaron significativos que la nuliparidad, menarquía precoz, el diámetro del tumor primario (T3y T4), el grado histológico (moderado y alto) y los ganglios linfáticos con mayor compromiso (N2 y N3) fueron los factores pronósticos más importante para el desarrollo de metástasis a distancia en pacientes con CM. Probablemente, el significado biológico inferido de estos hallazgos sea que en tumores más grandes, el mayor compromiso ganglionar y grado de diferenciación histológica de cáncer de mama presentan mayor valor en los riesgos de recurrencia,. El estudio principalmente revela la importancia de estos datos clínicos con el fin de predecir complicaciones de la enfermedad metastásica. Estos resultados enfatizan la importancia del diagnóstico temprano, la educación adecuada y la concientización para que las mujeres se realicen exámenes de detección periódicos.

V. RECOMENDACIONES

El CM rempresenta un reto para los profesionales de la salud comprometidos en la atención de las pacientes que padecen de esta afectación que presenta características clínicas especiales, y más aún en las que influyen en la patogénesis de la metástasis, por lo cual hay que saber identificarlas para anticiparse a la diseminación a distancia.

Por tal razón, se recomienda realizar un abordaje rápido y efectivo de los antecedentes de exposición hormonal, nuliparidad, antecedentes familiares y entre otros, más que las variables histopatológicas que se determinan mas tardíamente, con la finalidad de realizar un diagnóstico temprano, y así poder ofrecer el tratamiento oportuno el cual mejorará la condición clínica y la sobrevida del paciente.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ramos M et al. Situación epidemiológica del cáncer de acuerdo a la vigilancia epidemiológica de cáncer basada en registros hospitalarios. [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2018. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2018/31.pdf>
2. Equipo Técnico de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer con la participación de representantes de las instancias de la sede central del Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Plan Nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú 2017 - 2021 [Internet]. Ministerio de Salud; 2017. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf&ved=2ahUKEwiy2KaL5a7hAhUiwVkkKHdOFBKQQFjAEegQIBRAC&usg=AOvVaw0gk0AG3auCD1JfPZ6em1BO>.
3. Instituto Nacional de Salud. Casos nuevos de cáncer registrados en INEN, periodo 2000-2017 [Internet]. Portal INEN; 2017 [citado el 24 de mayo de 2019]. Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/wp-content/.../INEN-CASOS-NUEVOS-2000-2017_VF.pdf
4. Devita V et al. Cáncer, principios y práctica de oncología. 10a ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott and Williams Wilkins; 2015. 2280 p.
5. Cao A-Y, HE M, DI G-H, WU J, LU J-S, LIU G-Y, et al. Influence of a family history of breast and/or ovarian cancer on breast cancer outcomes. *Exp Ther Med* [Internet]. 2011 [citado el 21 de mayo de 2019];2(5):917–23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440758/>
6. Moreno A A, Corres Molina M, Góngora Moo J, Romero Morelos P, Bandala C. Breast Cancer Metastasis Associations with Clinicopathological Characteristics in Mexican Women Younger than 40 Years of Age. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 01 de 2016;17(11):5019–23.
7. Rauh C et al. C, Schuetz F, Rack B, Stickeler E, Klar M, Orlowska-Volk M, et al. Hormone Therapy and its Effect on the Prognosis in Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. junio de 2015 [citado el 21 de mayo de 2019];75(6):588–96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490917/>
8. Callihan EB, Gao D, Jindal S, Lyons TR, Manthey E, Edgerton S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. abril de 2013 [citado el 21 de mayo de 2019];138(2):549–59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608871/>

9. Murin S et al. S, Inciardi J. Cigarette Smoking and the Risk of Pulmonary Metastasis From Breast Cancer. *Chest* [Internet]. el 1 de junio de 2001 [citado el 21 de mayo de 2019];119(6):1635–40. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215523064>
10. Ye J, Wang W, Xin L, Owen S, Xu L, Duan X, et al. The Clinicopathological Factors Associated with Disease Progression in Luminal A Breast Cancer and Characteristics of Metastasis: A Retrospective Study from A Single Center in China. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4549–56.
11. Sánchez R C, Acevedo C F, Petric G M, Galindo A H, Domínguez C F, León R A, et al. Cáncer de mama metastásico: Caracterización de una cohorte según subtipos. *Rev Médica Chile* [Internet]. abril de 2014 [citado el 21 de mayo de 2019];142(4):428–35. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872014000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
12. Molnár IA, Molnár BÁ, Vízkeleti L, Fekete K, Tamás J, Deák P, et al. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Arch Int J Pathol.* marzo de 2017;470(3):275–83.
13. Casciato D et al. *Manual de oncología clínica. 7a ed. Vol. 1.* Philadelphia: Lippincott and Williams Wilkins; 2013. 929 p.
14. Cáceres Lavernia HH, Camacho Rodríguez R, Ropero Toirac RDJ, Barreras González JE, Cruz Camejo Y. Cáncer de mama metastático estudio de serie de casos: Instituto Nacional Oncología y Radiobiología 2000-2003. *Rev Habanera Cienc Médicas* [Internet]. septiembre de 2010 [citado el 21 de mayo de 2019];9(3):342–52. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2010000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Fatima H, Siddiqui M, Ahmed A, Maqbool A, Ikram H. Role of Breast Feeding and Parity in Prevalence of Breast Cancer and Bone Metastasis. *J Cancer Tumor Int* [Internet]. el 29 de junio de 2016 [citado el 21 de mayo de 2019];1:1–8. Disponible en: <http://www.journaljcti.com/index.php/JCTI/article/view/19242>
16. Kalantari B B, Tavakkoli L, Khanjani N. Metastasis and its Related Factors in Female Breast Cancer Patients in Kerman, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 25 de 2017;18(6):1567–71.
17. Arias CD, Ocón O, Fernández MF, Nacle JPA, Sánchez MJ, Fernández JA, et al. Factores relacionados con la supervivencia libre de enfermedad en el cáncer de mama. *Med Clínica* [Internet]. 2014 [citado el 21 de mayo de 2019];143(7):293–9. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4812913>

18. Garces M et al. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. Carcinomas [Internet]. el 15 de junio de 2012 [citado el 4 de diciembre de 2019];2(1):3–12. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/carcinos/v2n1_2012/pdf/a02v2n1.pdf

ANEXO

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS					
I. ANTECEDENTES PERSONALES					
Edad			Antecedente de Tabaquismo	sí	1
				No	2
Nivel de instrucción	Primaria	1	Lugar de Nacimiento	Costa	1
	Secundaria	2		Sierra	2
	Superior	3		Selva	3
Antecedente familiar de cáncer de mama	Madre	1	Diabetes mellitus tipo 2	Si	1
	Hermana	2			
	Tía	3			
	Prima	4		No	2
II. ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS					
Uso de anticonceptivos orales	Sí	1	Terapia de reemplazo hormonal	Sí	1
	No	2		No	2
Menarquía precoz	Sí	1	Menopausia tardía	Sí	1
	No	2		No	2
Nuliparidad	Sí	1	Lactancia materna exclusiva	Sí	1
	No	2		No	2

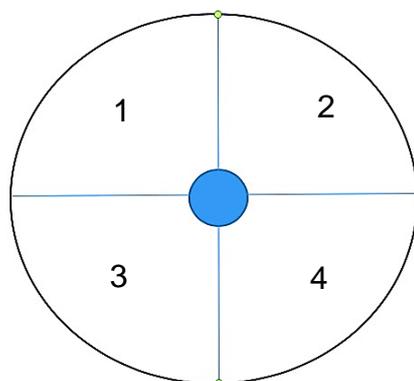
III. CARÁCTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Subtipos moleculares	Luminal	1	Grado histológico	I	Bien diferenciado	1
	Luminal B	2		II	Moderadamente diferenciado	2
	Her2	3		III	Mal diferenciado	3
	Triple negativo	4				
Tipo histológico				Ductal		1
				Lobulillar		2
				Otro		3

IV. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) en meses:		
Localización de metástasis	Pulmón	1
	Hígado	2
	Hueso	3
	Cerebro	4
	Otros	5

Localización del carcinoma mamario



ESTADIO	T	N	M	
I	1	0	0	1
IIA	1	1	0	
	2	0	0	2
IIB	2	1	0	
	3	0	0	4
IIIA	1	2	0	
	2	2	0	5
	3	1	0	
IIIB	4	1-2	0	6
IIIC	Cualquier T	3	0	7
IV	Cualquier T	Cualquier M	1	8

MATRIZ DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Tipo de Naturaleza	Tipo de variable según su relación	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de Verificación
Edad	Cantidad de años cumplidos hasta la fecha de diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Independiente	Años	De Razón	-	-	Historia Clínica
Antecedente familiar de cáncer de mama	Familiar de primer y segundo Grado con cáncer de mama	Cualitativa Politómica	Independiente	Familiar	Nominal	Madre	-	Historia Clínica
						Hermana		
						Tía		
						Prima		
						Ninguno		
Antecedente de tabaquismo	Historia personal de consumo de cigarro	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Afirmación del antecedente de tabaquismo	Nominal	si no	-	Historia Clínica
Comorbilidades	Entidades Nosológicas superpuestas al cáncer de mama	Cualitativa Politómica	Independiente	Nombre de Enfermedad	Nominal	Hipertensión Arterial	-	Historia Clínica
						Diabetes Mellitus tipo II	-	
						Otras	-	
						Sin comorbilidad	-	
Lugar de Nacimiento	Región del Perú de origen del paciente	Cualitativa Politómica	Independiente	Nombre de la Región	Nominal	Costa	Regiones de la costa del Perú	Historia Clínica
						Sierra	Regiones de la sierra del Perú	
						Selva	Regiones de la selva del Perú	

Localización del tumor	Cuadrante donde predomina la lesión tumoral	Cualitativa Politémica	Independiente	Cuadrante de mama	Nominal	SE	Superoexterno	Historia Clínica
						IE	Inferoexterno	
						II	Inferointerno	
						SI	Superointerno	
						R	Retroareolar	
Subtipos moleculares	Clasificación molecular según la presencia o no de receptores hormonales y de crecimiento por tinción inmunohistoquímica	Cualitativa Politémica	Independiente	Receptores moleculares positivos	Nominal	Luminal A	RE(+) RP(+/-) HER2/neu (-) Ki 67<14%	Historia Clínica
						Luminal B	RE(+) RP(+/-) HER2/neu (+/-) Ki 67>14%	
						Her2	RE(-) RP(-) HER2/neu(+) Ki 67>14%	
						Triple negativo	RE (-) RP (-) HER2/neu (-)	
Grado histológico	Clasificación de los grados histopatológicos de la lesión tumoral	Cualitativa Politémica	Independiente	Grado de diferenciación	Ordinal	I	Bien diferenciado	Historia Clínica
						II	Moderadamente diferenciado	
						III	Mal diferenciado	
Tipo histológico	Clasificación histopatológica de la lesión tumoral	Cualitativa Politémica	Independiente	Tipo histológico	Nominal	Ductal Lobulillar Otros	-	Historia Clínica
			Independiente	centímetros	Ordinal	T1	< 2 cm	Historia Clínica

Tamaño del tumor	Diámetro mayor de la lesión tumoral	Cualitativa Politómica				T2	2-5 cm	
						T3	> 5 cm	
						T4	Tumor de cualquier tamaño que se extiende a la pared torácica o piel	
Metástasis	Diseminación del cáncer hacia otro territorio diferente al órgano de origen	Cualitativa Politómica	Dependiente	Presencia de metástasis	Nominal	M0	No hay metástasis a distancia	Historia Clínica
						M1	Metástasis a distancia.	
Localización de metástasis	Ubicación de la metástasis confirmada o por estudio de imagen	Cualitativa Politómica	Dependiente	Órgano donde se ubica la metástasis	Nominal	Pulmón	-	Historia Clínica
						Hígado	-	
						Hueso	-	
						Cerebro	-	
						Otros	-	
Ganglio linfático regional	Ganglio linfático que drena linfa desde la región que rodea el tumor.	Cualitativa	Independiente	Presencia o no de adenopatía	Ordinal	N0	Ausencia de afección a ganglios axilares	Historia clínica
						N1	Ganglios axilares móviles homolateral al tumor primario	
						N2	Ganglios axilares fijos o mamarios internos homolateral al tumor primario.	
						N3	Ganglios linfáticos homolaterales	

							infraclavicular con o sin ganglios axilares. Ganglios mamarios internos ganglios axilares homolaterales Ganglios homolaterales supraclaviculares.	
Uso de anticonceptivos orales	Uso de fármacos que evitan el embarazo en mujeres sexualmente activas	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Afirmación de uso de ACOs	Nominal	Sí	1	Historia Clínica
						No	2	
Terapia de reemplazo hormonal	Tratamiento hormonal para reemplazar las hormonas naturales cuando las que produce el cuerpo no son suficientes.	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Afirmación de uso de Terapia de reemplazo hormonal	Nominal	Sí	1	Historia Clínica
						No	2	
Menarquía precoz	Comienzo de la menstruación a edad menor de 12 años	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Afirmación de menarquía	Nominal	Sí	1	Historia Clínica
						No	2	
Menopausia tardía	Cese permanente de la menstruación a edad mayor de 55 años	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Afirmación de menarquía precoz	Nominal	Sí	1	Historia Clínica
						No	2	
Nuliparidad	Mujer que no ha tenido hijos	Cualitativa Dicotómica	Independiente	Afirmación de ausencia de hijos	Nominal	Sí	1	Historia Clínica
						No	2	
La supervivencia libre de	Tiempo transcurrido o entre	Cuantitativa Discreta	Independiente	Número de meses	Discreta	-	-	Historia Clínica

metástasis a distancia (DMFS)	desde el diagnóstico o patológico del tumor y la primera detección de metástasis a distancia.							
-------------------------------	---	--	--	--	--	--	--	--

MATRIZ DE CONSISTENCIA

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	POBLACIÓN Y MUESTRA	DISEÑO	INSTRUMENTO	RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS
<p>¿Cuáles son los factores de riesgo para metástasis a distancia en mujeres con carcinoma mamario en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2016 - 2018?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Determinar los factores de riesgo para metástasis a distancia en mujeres con carcinoma mamario en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2016 – 2018.</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <p>Determinar si la edad, nivel de instrucción, antecedente familiar de cáncer de mama, antecedente de tabaquismo, lugar de nacimiento y Diabetes Mellitus tipo 2 son factores de riesgo para metástasis a distancia en mujeres con carcinoma mamario.</p> <p>Determinar si el uso de anticonceptivos orales, menarquía precoz, nuliparidad, terapia de reemplazo hormonal, menopausia tardía y lactancia materna exclusiva son factores de riesgo para metástasis a distancia en mujeres con carcinoma mamario.</p> <p>Determinar si las características histopatológicas (subtipos moleculares, grado y tipo histológico), tamaño del tumor primario y la supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) son factores de riesgo para metástasis a distancia en mujeres con carcinoma mamario.</p>	<p>Hipótesis Alternativa (H1):</p> <p>Existe relación entre los factores de riesgo y el desarrollo de metástasis a distancia en mujeres con carcinoma mamario en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2016 – 2018.</p> <p>Hipótesis Nula (H0):</p> <p>No existe relación entre los factores de riesgo y el desarrollo de metástasis a distancia en mujeres con carcinoma mamario en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2016 – 2018.</p>	<p>VARIABLES DEPENDIENTES</p> <p>Presencia de Metástasis</p> <p>Localización de metástasis</p> <p>VARIABLES INDEPENDIENTES</p> <p>Edad</p> <p>Antecedente familiar de cáncer de mama</p> <p>Antecedente de tabaquismo</p> <p>Comorbilidades</p> <p>Lugar de procedencia</p> <p>Tamaño del tumor</p> <p>Localización del tumor</p> <p>Ganglio linfático regional</p> <p>Subtipos moleculares</p> <p>Tipo histológico</p> <p>Grado histológico</p> <p>Uso de anticonceptivos orales</p> <p>Terapia de reemplazo hormonal</p> <p>Menarquía precoz</p> <p>Menopausia tardía</p> <p>Nuliparidad</p> <p>La supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS)</p>	<p>POBLACIÓN</p> <p>Está conformada por 4166 pacientes mujeres mayores de 18 años, diagnosticadas de carcinoma mamario mediante análisis inmunohistoquímico de biopsia, con o sin metástasis a distancia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2016 - 2018.</p> <p>MUESTRA</p> <p>El cálculo del tamaño de la muestra fue ejecutado en el software Epidat versión 4.2, utilizando un nivel de confianza de 95%, un error β menor a 5% y un poder del 80%, usando un OR de 2.33, por lo tanto la muestra está constituida por un total de 406 pacientes con cáncer de mama dividida en 203 casos con metástasis a distancia y 203 controles sin metástasis a distancia.</p> <p>MUESTREO</p> <p>Para el presente estudio se realizará un muestreo probabilístico aleatorio sistemático mediante el software Epidat versión 4.2, por lo que se obtendrá una lista de los registros de la población.</p>	<p>ENFOQUE DE ESTUDIO</p> <p>- cuantitativo</p> <p>TIPO DE ESTUDIO</p> <p>- Analítico</p> <p>- Observacional</p> <p>- Retrospectivo</p> <p>- Caso y Control</p>	<p>Ficha de recolección de datos diseñada por el investigador</p>	<p>Se capacitará a 4 recolectores previa estandarización del procedimiento a seguir. Dado que el estudio será de tipo casos controles, los casos estarán conformados por las pacientes con cáncer de mama no metastásico y los controles por las pacientes con cáncer de mama metastásico. La población casos y controles serán determinados en el programa Epidat versión 4.2; sólo los seleccionados mediante el muestreo probabilístico aleatorio sistemático participarán en el proyecto. Se solicitará el acceso al almacén de las historias clínicas correspondientes al periodo 2016 – 2018 y se recolectará la información relacionada con el estudio de investigación. Para el presente estudio no se tomará en cuenta las historias clínicas incompletas. Una vez terminada la recolección de datos desde enero del 2020 hasta julio del mismo año, estos serán guardados para su posterior tabulación en el software estadístico SPSS versión 25.</p>