

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA**

**FACTORES PRONOSTICOS DE CÁNCER DE SENO: HOSPITAL MILITAR
CENTRAL ENERO 2003 A DICIEMBRE 2008**

PATRICICA CABRERA JARAMILLO, M.D.*

LIZ ADRIANA MORENO, M.D.*

ERICK ANDRÉS CANTOR RIZO, M.D.**

JOAQUIN GUERRA VILLAMIZAR, M.D. **

BOGOTÁ D.C., DICIEMBRE DE 2.009

*Universidad del Rosario **Hospital Militar Central – Universidad Militar Nueva
Granada

INVESTIGADORES E INSTITUCIONES PARTICIPANTES

I. INVESTIGADORES

PATRICIA CABRERA JARAMILLO, M.D.

Médica Cirujana - Universidad del Rosario

Gerente de producto, línea Oncológica - Jassen Cilag S.A.

Aspirante a título de epidemióloga Universidad del Rosario

Patricia.cabrera@gmail.com

LIZ ADRIANA MORENO MORENO, M.D.

Médica Cirujana especialista en Gerencia en Salud Pública - Universidad del Rosario

Consultora Ministerio de la Protección Social

Aspirante a título de epidemióloga Universidad del Rosario

lizadrianam@gmail.com

ERICK ANDRÉS CANTOR RIZO, M.D.

Médico Internista – Universidad del Rosario

Cursando especialización en Hematología y Oncología Clínica

Universidad Militar Nueva Granada

erickrizo@starmedia.com.co

JOAQUIN HERNANDO GUERRA VILLAMIZAR, M.D.

Médico Internista – Universidad del Rosario

Cursando especialización en Hematología y Oncología Clínica

Universidad Militar Nueva Granada

guerrav@usa.net

II. COLABORADORES Y REVISORES

CARLOS TRILLOS, MD

Director Especialización en Epidemiología - Universidad del Rosario

MILCIADES IBÁÑEZ

Profesor de bioestadística

Especialización en Epidemiología

Universidad del Rosario

GILMA HERNÁNDEZ

Profesora de Bioestadística

Especialización en Epidemiología

Universidad CES

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

- Universidad del Rosario - Universidad CES
- Hospital Militar Central
- Universidad Militar Nueva Granada

AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias y profesores.

**FACTORES PRONOSTICOS DE CÁNCER DE SENO: HOSPITAL MILITAR
CENTRAL PERIODO ENERO 2003 A DICIEMBRE 2008**

TABLA DE CONTENIDO

LISTADO DE TABLAS	6
LISTADO DE GRAFICOS Y ANEXOS.....	7
CAPITULO 1: RESUMEN.....	8
CAPITULO 2: INTRODUCCIÓN.....	10
CAPITULO 3: PROBLEMA.....	11
CAPITULO 4: JUSTIFICACIÓN.....	12
CAPITULO 5: MARCO TEORICO.....	13
CAPITULO 6: OBJETIVOS.....	32
5.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	32
5.2 OBJETIVOS SECUNDARIO.....	32
CAPITULO 7: METODOLOGÍA.....	34
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	34
7.2 POBLACIÓN.....	34
7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y CENSURA.....	34
7.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	35
7.5 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	36
7.6 CALIDAD DEL DATO	37
7.7. PLAN DE ANALISIS.....	37
7.8 ASPECTOS ETICOS.....	38
CAPITULO 8: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	41
8.1 DESCRIPCIÓN DEMOGRAFICA Y CLINICA DE LA COHORTE....	41
8.2 RESULTADOS DEL ANALISIS DE SOBREVIDA.....	43
CAPITULO 9: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	58
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	64

LISTADO DE TABLAS

- ❖ Tabla N° 1 Descripción de las variables de estudio
- ❖ Tabla N° 2 Análisis de sesgos
- ❖ Tabla N° 3 Variable edad
- ❖ Tabla N° 4 Variable tipo histológico
- ❖ Tabla N° 5 Variable grado de diferenciación tumoral
- ❖ Tabla N° 6 Agrupación de estadios de tumor
- ❖ Tabla N° 7 Variable Ganglios
- ❖ Tabla N° 8 Variable metástasis
- ❖ Tabla N° 9 Variable receptores estrogénicos
- ❖ Tabla N° 10 Variable recetores progestágenos
- ❖ Tabla N° 11 Variable hormonoterapia
- ❖ Tabla N° 12 Tratamiento con Trastuzumab
- ❖ Tabla N° 13 Variable cirugía
- ❖ Tabla N° 14 Variable radioterapia
- ❖ Tabla N° 15 Mortalidad de pacientes menores y mayores de 50 años
- ❖ Tabla N° 16 Grado histológico del tumor
- ❖ Tabla N° 17 Mortalidad según estadio al momento del diagnóstico
- ❖ Tabla N° 18 Mortalidad según el numero de ganglios comprometidos
- ❖ Tabla N° 19 Mortalidad según identificación de metástasis el momento del diagnóstico
- ❖ Tabla N° 20 Mortalidad según el numero de órganos comprometidos con metástasis
- ❖ Tabla N° 21 Mortalidad según positividad para los receptores estrogénicos
- ❖ Tabla N° 22 Mortalidad según tratamiento con hormonoterapia
- ❖ Tabla N° 23 Mortalidad según positividad para receptores ERB2 por FISH
- ❖ Tabla N° 24 Mortalidad según tratamiento con trastazumab

LISTADO DE GRAFICOS Y ANEXOS

- ❖ Grafico N° 1 Descripción de la búsqueda bibliográfica
 - ❖ Grafico N° 2 Diagrama del desarrollo del estudio a través del tiempo
 - ❖ Grafico N° 3 Sobrevida según compromiso de los ganglios
 - ❖ Grafico N° 4 Sobrevida según compromiso de ganglios
 - ❖ Grafico N° 5 Sobrevida según número de ganglios comprometidos
 - ❖ Grafico N° 6 Sobrevida según positividad para receptores estrogénicos
 - ❖ Grafico N° 7 Sobrevida según tratamiento con hormonoterapia
 - ❖ Grafico N° 8 Sobrevida según positividad para receptores ERB2
 - ❖ Grafico N°9 Sobrevida según tratamiento con Trastuzumab
-
- ❖ Anexo N° 1 Herramienta de recolección de datos.
 - ❖ Anexo N° 2 Aspectos administrativos.
 - ❖ Anexo N° 3 Hojas de vida de los investigadores y coinvestigadores.

CAPITULO 1: RESUMEN

FACTORES PRONOSTICOS DE CÁNCER DE SENO: HOSPITAL MILITAR CENTRAL PERIODO ENERO 2003 A DICIEMBRE 2008

Palabras clave: Cáncer, seno, cohorte, factor pronostico, sobrevida.

Introducción: El cáncer de Seno representa el diagnóstico más frecuente de cáncer en las mujeres y la segunda causa de muerte por esta enfermedad a nivel mundial. El riesgo de desarrollarlo durante la vida es del 13,4% (1 de cada 7 mujeres) y la posibilidad de morir por la enfermedad después del diagnostico es cercana al 30%.

Pacientes y Métodos: Es un estudio de cohorte abierta retrospectiva en el que se analizó la sobrevida según los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de seno del hospital militar central en el periodo de enero de 2003 a diciembre de 2008. Los factores pronósticos son: Edad, estadio del tumor al momento del diagnóstico, Grado de diferenciación del tumor, presencia de metástasis al momento del diagnóstico, presencia de metástasis, número de sitios de metástasis, erb2, presencia de ganglios afectados, número de ganglios positivos, receptores estrogénicos, receptores de progestágeno, tratamiento con trastuzumab, tratamiento con hormonoterapia; el análisis estadístico se realizó a partir de la herramienta de recolección de datos, esta base de datos fue trasladada al programa SPSS.

Resultados: En el estudio participaron 171 mujeres, encontrando 51 pacientes menores de 50 años (29,8%) y 129 pacientes de 50 o mas años (70,2%), El Carcinoma Canalicular Infiltrante fue el tipo de tumor más frecuente encontrando 144 pacientes con este diagnóstico (84,2%), seguido de los carcinomas en estadio IIA en 39 pacientes (22,8%), y luego el carcinoma en estadio avanzado (IIB, IIIA, IIIB, IV) presente en 99 pacientes (57,9%), 8 pacientes presentaron metástasis al momento del diagnostico (4,7%), 22 pacientes presentaban receptores ERB 2

(12.9%), 96 paciente presentaban receptores para estrógenos positivos (56.1%), a 111 pacientes se le realizó Mastectomia Radical Modificada (64,9%), 108 pacientes recibieron tratamiento con hormonoterapia (63%) y 17 pacientes recibieron tratamiento con trastuzumab (9.9%).

De las pacientes que presentaban (88 pacientes) ganglios positivos, 18 habían fallecido a los 5 años (20%), de las cuales 14 tenían mas de 4 ganglios comprometidos (77%). La presencia de receptores para estrógenos positivos se correlaciona con una mayor sobrevida con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.015$). Durante el periodo de tiempo del estudio fallecieron 23 pacientes (13.4%), de las cuales 20 (86%) presentaban Carcinoma Canalicular Infiltrante y 21 (91%) presentaban estadios avanzados del carcinoma.

Conclusiones: Las características demográficas de nuestra población son similares a lo publicado en la literatura, sin variantes estadísticamente significativas frente a los hallazgos internacionales. En nuestro análisis hubo una fuerte correlación de la presencia de estrógenos positivos en relación al tiempo de sobrevida.

CAPITULO 2: INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) representa el diagnóstico más frecuente de cáncer en las mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. De acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 1,2 millones de mujeres tendrán anualmente CM, de las cuales, el 18% se presentarán en América Latina (1). El riesgo de desarrollar CM durante la vida es del 13,4% (1 de cada 7 mujeres) y la posibilidad de morir por la enfermedad después del diagnóstico es cercana al 30% (2).

La mortalidad por CM ha disminuido en los países desarrollados, especialmente en el grupo de mujeres jóvenes debido a la implementación de programas para el control temprano de la enfermedad; sin embargo, en México, Colombia, Costa Rica, Puerto Rico, Argentina y Venezuela se ha encontrado un incremento rápido y progresivo de las tasas de incidencia y mortalidad a partir de 1980, con una razón entre estas que oscila desde 0,40 y 0,58, lo que manifiesta la ausencia de prevención, un mínimo control de los cánceres tempranos y una alta proporción de mujeres que se diagnostican en estados avanzados. (1-2)

CAPITULO 3: PROBLEMA

El cáncer de seno en Colombia es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer. Algunos estudios se han acercado a describir la sobrevida en pacientes colombianas, sin embargo, no se cuenta con datos de sobrevida global, lo que dificulta la estimación del tiempo de vida cuando el clínico se enfrenta a un caso de cáncer de seno, aún conociendo los factores pronósticos asociados.

CAPITULO 4: JUSTIFICACIÓN

Se considera importante la realización de este estudio como descripción de la sobrevida de la población con cáncer de mama del Hospital Militar Central y en general como aporte al conocimiento de la sobrevida y los factores pronósticos en el cáncer de seno en Colombia, como variables importantes para la práctica clínica del médico, la calidad de vida para el paciente y en general para el sistema de salud en términos del costo que significa el segundo cáncer más frecuente en las mujeres colombianas.

CAPITULO 5: MARCO TEORICO

Búsqueda bibliográfica:

Se realizó la búsqueda bibliográfica por medio de Pubmed utilizando los siguientes términos y conectores MESH:

"Survival Analysis"[Mesh] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] AND "Prognosis"[Mesh]

De esta manera se obtuvieron 5823 artículos para los cuales se aplicaron los siguientes límites: Publicado en los últimos 5 años - Humanos – Femenino - Inglés y español - Core Clínicas Journals.

Teniendo en cuenta lo anterior y de acuerdo con los resultados, se refinó el resultado a 198 artículos y 9 revisiones. Posteriormente se realizó el análisis por título y abstract de cada uno de los artículos arrojados por la búsqueda en Pubmed; se realizó la búsqueda de los artículos en texto completo para proceder a su revisión y se encontraron 29 artículos en texto completo por medio de Pubmed free full Text y las bases de datos disponibles (ProQuest, Hinari, Academic Search Complete, Academic Search Complete, BioMed Central, DOAJ: Directory of Open Access Journals en la Universidad del Rosario, EBSCO).



Grafico 1. Descripción de la búsqueda bibliográfica.

EPIDEMIOLOGIA

En Estados Unidos, se han estimado 211.240 nuevos casos por año de cáncer de seno invasivo. En el 2005, se diagnosticaron 40.410 nuevos casos de carcinoma de seno no invasivo (in situ). En 2004, 40.110 mujeres fallecieron por cáncer de seno en Estados Unidos. En 2004 se documentaron 1,450 nuevos casos de cáncer de seno en hombres(3). En Colombia, según el Instituto Nacional de Cancerología(4) el cáncer de mama corresponde, después del Cáncer de cuello uterino y el cáncer de piel, tercer cáncer más prevalente en esta población con un 12.2% y constituye la segunda localización más frecuente en mujeres. (5)

En Colombia no existen Datos claros acerca de la sobrevida a 5 años en Colombia. Algunos autores se han acercado a describir el comportamiento de la sobrevida según los factores de mal pronóstico para dicha enfermedad.(6)

El riesgo de desarrollar a lo largo de la vida carcinoma de seno en mujeres es de 1 de cada 8 mujeres. Esta incidencia aumenta con la edad, pero disminuye después de la menopausia (3).

La tasa de sobrevida en Estados Unidos a 5 años de los pacientes con cáncer de seno es del 87.5% (3).

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo para adquirir el cáncer de mama (8) se cuentan los siguientes:

- Edad avanzada.
- Menstruación a temprana edad.
- Edad avanzada en el momento del primer parto o no haber dado nunca a luz.
- Antecedentes personales de cáncer de mama o de enfermedad benigna (no cancerosa) de mama.
- Madre o hermana con cáncer de mama.
- Tratamiento con radioterapia dirigida a la mama o el tórax.

- Tejido de la mama que es denso en una mamografía.
- Tomar hormonas tales como estrógeno y progesterona.
- Consumo de bebidas alcohólicas.
- Raza blanca.

El cáncer de mama hereditario representa aproximadamente 5 a 10% de todos los casos de esta enfermedad (9). Algunos genes como BCRA 1 y 2, cuando están mutados se han relacionado con la aparición del cáncer de mama son más comunes en ciertos grupos étnicos (9-10)

Las mujeres que tienen un gen alterado relacionado con el cáncer de mama (tales como erb2, BRCA, GEF) y que padecieron de cáncer en una mama, tienen un riesgo más alto de padecer cáncer del seno contralateral, cáncer de ovario y pueden tener un riesgo mayor de padecer otros cánceres, sin embargo, los hallazgos genéticos no se han correlacionado con mayor agresividad tumoral(11) y por ende con el pronóstico una vez se ha diagnosticado el cáncer en mujeres con historia familiar de cáncer de seno(12).

DETECCIÓN Y DIAGNOSTICO

Cualquier cambio detectado por el paciente que sugiera anormalidad en la mama debe ser consultado; existen diferentes pruebas diagnosticas, algunas complementarias. Los más frecuentemente usados son: (7) Examen físico (Autoexamen), mamografía bilateral, ecografía mamaria , biopsia, biopsia por escisión, biopsia por incisión, Biopsia central, biopsia por aspiración con aguja fina (AAF), prueba de receptores de estrógeno y progesterona, IRMN (imágenes por resonancia magnética nuclear).

FACTORES PRONOSTICOS

Existen Factores que afectan el pronóstico y la oportunidad de recuperación del paciente con diagnóstico de cáncer de seno, además de definir las diferentes

opciones de tratamiento; estos factores pronósticos contemplan los siguientes aspectos(8, 13-14):

- El estadio del cáncer (el tamaño del tumor y si está solamente en la mama o si se diseminó hasta los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo).
- El tipo histológico del cáncer de mama.
- Las concentraciones de receptores de estrógeno y progesterona en el tejido tumoral.
- Si las células tienen concentraciones altas de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2 (erb2)/Neu).
- La rapidez con que crece el tumor.
- La edad de una mujer, su salud general y el estado menopáusico (si la mujer aún tiene períodos menstruales).
- Si el cáncer recién se diagnosticó o si recidivó.

El factor pronóstico más importante en Cáncer de seno es el compromiso de ganglios linfáticos axilares(15). Para los pacientes con carcinoma de seno con 1-3 ganglios metastáticos, la tasa de mortalidad promedio anual es el doble de aquellos pacientes sin metástasis; para los pacientes que tienen entre 4-9 o más de 10 ganglios comprometidos, el promedio anual de mortalidad es 4 y 5 veces mayor, respectivamente (15).

Los pacientes con más de 10 ganglios linfáticos comprometidos tienen un pronóstico especialmente pobre, con una mayoría de pacientes presentando enfermedad recurrente en los siguientes 5 años(15). Robledo et al (6) realizaron el análisis de sobrevida con base en el número de ganglios positivos para metástasis y tomando como desenlace la Recaída Local, encontró que 95,9% de las pacientes que tuvieron ganglios negativos estaban libres de Recaída Local a cinco y ocho años. En contraste, quienes tuvieron de uno a tres ganglios presentaron tasas de recaída local a cinco y ocho años de 5,5% y 7,4% respectivamente(6).

Una vez se detecta una metástasis, el tiempo de sobrevida promedio es de 1-2 años(16) y esta se considera de por sí como una enfermedad incurable; sin

embargo, la evidencia muestra una mejoría en el pronóstico en pacientes con cáncer de seno metastásico que reciben agentes quimioterapéuticos modernos, independientemente del tiempo desde el diagnóstico de la metástasis (16). Este mal pronóstico se debe en parte a que las pacientes con metástasis tienen cada vez más metástasis a nivel del sistema nervioso central, aún en la era de los nuevos agentes quimioterapéuticos para el cáncer de seno(17) .

Existe evidencia en Colombia que los pacientes con ganglios negativos pueden estar libres de enfermedad metastásica a cinco años y 88,9% a ocho años. Entre quienes presentan de uno a tres ganglios positivos 17,3% puede evidenciar recaída sistémica dentro de los primeros cinco años de seguimiento y 19,7% dentro de los ocho primeros años. En el grupo de cuatro a diez ganglios positivos, del estudio de Robledo et al (6) 26,1% tuvo metástasis en los primeros cinco años y 34,9% mostró metástasis a ocho años de seguimiento. El grupo que registró más de diez adenopatías positivas presentó tasas de metástasis de 61,9% a cinco años y de 68,2% a ocho años. En este estudio se comprobó una diferencia estadísticamente significativa entre el número de ganglios afectados y la probabilidad de presentar recaída sistémica(6).

En un estudio realizado con 25 años de seguimiento a pacientes con cáncer de seno se observó que 4 factores se relacionan fuertemente con el riesgo de muerte en los primeros 5 años: tamaño del tumor, grado histológico, número de ganglios linfáticos axilares y edad al momento del diagnóstico. Después de 10 a 15 años de seguimiento solo la edad en el momento del diagnóstico fue relacionada al riesgo de muerte. El efecto de factores pronósticos fuertes, excepto la edad al Diagnóstico, fueron limitados en el tiempo(18).

ESTADIFICACIÓN:

La información reunida en el proceso de estadificación determina el estadio de la enfermedad. Es importante conocer el estadio de la enfermedad a fin de planificar el tratamiento (7).

CLASIFICACION TNM DEL CARCINOMA DE SENO

Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas tanto para la clasificación clínica como la patológica. Si la medición se realiza mediante un examen físico, el examinador usará los títulos principales (T1, T2 o T3). Si se usan otras mediciones, como las mediciones mamográficas o patológicas, se pueden usar los subconjuntos de T1. Los tumores se deben medir redondeando la cifra según el incremento más cercano a 0,1 cm (19).

Tumor primario (T)

- TX: el tumor primario no se puede evaluar
- T0: no hay prueba de tumor primario
- Tis: carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* o enfermedad de Paget del pezón sin invasión del tejido de normal de la mama
 - Tis (DCIS): carcinoma ductal in situ
 - Tis (LCIS): carcinoma lobular in situ
 - Tis (Paget): enfermedad de Paget del pezón sin tumor. [*Nota: la enfermedad de Paget relacionada con un tumor se clasifica según el tamaño del tumor.*]

T1: tumor no mayor de 2,0 cm en su mayor dimensión

- T1mic: microinvasión no mayor de 0,1 cm en su dimensión mayor
- T1a: tumor mayor de 0,1 cm, pero no mayor de 0,5 cm en su dimensión mayor
- T1b: tumor mayor de 0,5 cm, pero no mayor de 1,0 cm en su dimensión mayor
- T1c: tumor mayor de 1,0 cm pero no mayor de 2,0 cm en su dimensión mayor

T2: tumor mayor de 2,0 cm, pero no mayor de 5,0 cm en su dimensión mayor

T3: tumor mayor de 5,0 cm en su dimensión mayor

T4: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel, solo como se describe a continuación

- T4a: extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
- T4b: edema (incluso piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o ganglios satélites de la piel limitados a la misma mama
- T4c: ambos casos T4a y T4b
- T4d: carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, fueron extraídos previamente)
- N0: no hay metástasis a ganglio linfático regional
- N1: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) móvil(es)
- N2: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) fijo(s) entre sí o entretelado(s), o a ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes* en *ausencia* de metástasis clínicamente aparente en ganglio linfático
 - N2a: metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre sí (entretelados) o a otras estructuras.
 - N2b: metástasis solamente en ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes* en *ausencia* de metástasis clínicamente aparente de ganglios linfáticos.
- N3: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático axilar o sin este, o en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) clínicamente aparentes* en *presencia* de metástasis clínicamente aparente de ganglio linfático axilar clínicamente evidentes o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático mamario axilar o interno, o sin este.
 - N3a: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)

- N3b: metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilaterale(s) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)
- N3c: metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

* [Nota: clínicamente aparente se define como lo detectado mediante estudios de imagenología (excluyendo la linfoescintigrafía) o por medio de examen clínico, o si su aspecto patológico es marcadamente visible(19).

Clasificación patológica (pN)*

- pNX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, no se extrajeron para su estudio patológico o se extrajeron anteriormente)
- pN0: sin metástasis, histológicamente, en los ganglios linfáticos regionales y sin examen adicional de células tumorales aisladas.
- pN1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares o en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente**
 - pN1mi: micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm)
 - pN1a: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares
 - pN1b: metástasis en ganglios mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente**
 - pN1c: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente** (Si se relaciona con más de tres ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamaros internos se clasifican como pN3b para reflejar un aumento de la carga tumoral.)
- pN2: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparentes** en ausencia de metástasis de

ganglios linfáticos axilares a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) fijos entre sí o a otras estructuras

- pN2a: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
- pN2b: metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparentes* en *ausencia* de metástasis en ganglios linfáticos axilares
- pN3: metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamaros ipsilaterales clínicamente aparentes* en *presencia* de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en los ganglios linfáticos mamaros internos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
 - pN3a: metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares
 - pN3b: metástasis en ganglios linfáticos mamaros ipsilaterales clínicamente aparentes* en *presencia* de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglio linfático centinela pero que no es clínicamente aparente**
 - pN3c: metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

* [Nota: clínicamente aparente se define como lo detectado en estudios de imagenología (excluyendo la linfoscintigrafía) o mediante examen clínico.]

** [Nota: clínicamente no aparente se define como lo no detectado por estudios de imagenología (excluyendo la linfoscintigrafía) o un examen clínico.]

Metástasis a distancia (M)

- MX: no se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia

- M0: no hay metástasis a distancia
- M1: metástasis a distancia

ESTADIOS DEL CANCER DE SENO

Estadio 0 (carcinoma in situ): Hay dos tipos de carcinoma de seno in situ:

Carcinoma ductal in situ (CDIS): afección no invasora en la que se encuentran células anormales en el revestimiento del conducto de la mama. Las células anómalas no se diseminaron afuera de este conducto hasta otros tejidos de la mama. Algunas veces, el CDIS se puede volver cáncer invasor y diseminarse hasta otros tejidos, aunque por el momento no se sabe cómo predecir cuáles lesiones se volverán invasoras(7).

Carcinoma lobular in situ (CLIS): afección en la que se encuentran células anormales en los lóbulos de la mama. Muy raras veces esta afección se vuelve cáncer invasor; sin embargo, el padecer de carcinoma lobular in situ en una mama aumenta el riesgo de padecer de cáncer de mama en cualquier de las mamas (7).

Estadio I: El tumor mide dos centímetros o menos y no se diseminó fuera de la mama (7, 19).

Estadio IIA

- No hay presencia de tumor en la mama, pero el cáncer se encuentra en los ganglios linfáticos axilares (los ganglios linfáticos debajo el brazo); o
- El tumor mide dos centímetros o menos y se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares; o
- El tumor mide más de dos centímetros pero no más de cinco centímetros y no se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares.

Estadio IIB: En el estadio IIB, el tumor tiene alguna de las siguientes características:

- Mide más de dos centímetros, pero no más de cinco centímetros y se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares; o
- Mide más de cinco centímetros, pero no se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares (7, 19).

Estadio IIIA: No se encuentra un tumor en la mama. El cáncer se encuentra en los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras; o el cáncer se puede encontrar en los ganglios linfáticos cercanos al esternón; o

- El tumor mide dos centímetros o menos. El cáncer se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o el cáncer se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón; o
- El tumor mide más de dos centímetros pero no más de cinco centímetros. El cáncer se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o el cáncer se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón.
- El tumor mide más de cinco centímetros. El cáncer se ha diseminado hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o el cáncer se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón (7, 19).

Estadio IIIB: En el estadio IIIB, el tumor puede tener cualquier tamaño y el cáncer:

- Se diseminó hasta la pared del pecho o a la piel de la mama; y
- Se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o el cáncer se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón.
- El cáncer que se diseminó hasta la piel de la mama se llama cáncer de mama inflamatorio. Para mayor información, consultar la sección sobre Cáncer de mama inflamatorio (7, 19).

Estadio IIIC: En el estadio IIIC, puede no haber signos de cáncer en la mama o el tumor puede tener cualquier tamaño y se puede haber diseminado hasta la pared del pecho o a la piel de la mama. Asimismo, el cáncer:

- Se diseminó hasta los ganglios linfáticos por arriba o debajo de la clavícula; y se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos axilares o hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón.
- El cáncer que se diseminó hasta la piel de la mama se llama cáncer de mama inflamatorio. Para mayor información, consultar la sección sobre Cáncer de mama inflamatorio.
- El cáncer de mama en estadio IIIC se divide en estadio IIIC operable y estadio IIIC inoperable (7, 19-20).

En el estadio IIIC operable, el cáncer:

- Se encuentra en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o
- Se encuentra en los ganglios linfáticos debajo de la clavícula; o
- Se encuentra en ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos cercanos al esternón.

En el estadio IIIC no operable del cáncer de mama, el cáncer se diseminó hasta los ganglios linfáticos por arriba de la clavícula.

Estadio IV: En el estadio IV, el cáncer se diseminó hasta otros órganos del cuerpo, con mayor frecuencia hasta los huesos, los pulmones, el hígado o el cerebro (7, 19).

El pronóstico de los diferentes tipos histológicos de cancer de mama no está dado solamente por el grado de infiltración sino por el perfil molecular de cada subtipo de cáncer.

Se ha mencionado en la literatura que los pacientes con Carcinoma lobulillar in situ tienen una incidencia más alta de carcinoma invasivo y por ende tienen un peor

pronóstico, esto relacionado por una menor posibilidad de realizar una resección quirúrgica completa, a diferencia del carcinoma ductal (21). Estos estudios sugieren que el tamizaje y diagnóstico del carcinoma ductal in situ en mujeres jóvenes puede ser una manera de reducir el riesgo de una enfermedad avanzada posteriormente (21).

El tumor filodes maligno es una lesión fibroepitelial que corresponde a nivel mundial a menos del 1% de las neoplasias primarias del seno. Con una incidencia de 2.1 casos por millón de mujeres, tratándose de una neoplasia impredecible y algunas veces agresiva. Este tipo de tumor parece no responder a la mastectomía en términos de supervivencia, y se concluye que las mujeres que se someten a una resección del tumor tienen una supervivencia similar a aquellas con mastectomía.(22)

TRATAMIENTO

Existen diferentes tratamientos disponibles para las pacientes de cáncer con mama. Algunos tratamientos son estándar y otros se encuentran en evaluación en ensayos clínicos.

La quimioterapia neoadyuvante constituye un beneficio significativo en supervivencia para aquellas mujeres menores de 70 años con Cáncer de seno de riesgo moderado a alto. Estos beneficios parecen ser mayores en mujeres jóvenes. Esto es principalmente debido a factores biológicos incluyendo una incidencia más alta de cáncer grado III y negativos para receptores hormonales, La falla ovárica inducida por quimioterapia puede ser un factor influyente en mujeres con tumores positivos para receptores de estrógenos(23).

El acceso al tratamiento con nuevas terapias, incluyendo la terapia hormonal ha cambiado la historia natural del cáncer de seno; S Chia et al fueron quienes primero demostraron que el acceso a este tipo de terapias ha aumentado la sobrevivencia de las pacientes con cáncer de seno en la última década. (24)

Cirugía Conservadora

La mayoría de las pacientes de cáncer de mama se someten a cirugía con el fin de extirpar el cáncer de la mama. Habitualmente se extirpan algunos de los ganglios linfáticos axilares los cuales se estudian para verificar si contienen células cancerosas (7).

Cirugía para preservar la mama: una operación para extirpar el cáncer, pero no la mama misma (25). Incluye los siguientes procedimientos: Cuadrantectomía, Mastectomía parcial, Mastectomía total, Mastectomía radical modificada y Mastectomía radical.

Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento para el cáncer en el que se usan rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para destruir células cancerosas o impedir que crezcan. Hay dos tipos de radioterapia. La radioterapia externa usa una máquina fuera del cuerpo que envía radiación al área donde se encuentra el cáncer. La radioterapia interna usa una sustancia radiactiva sellada en agujas, semillas, alambres o catéteres que se colocan directamente dentro del cáncer o cerca del mismo. La forma en que se administra la radioterapia depende del tipo y el estadio del cáncer que se está tratando(7).

Con respecto a la radioterapia como factor pronóstico de la supervivencia en pacientes con cáncer de seno, se ha sugerido en la literatura que la radioterapia no debería ser omitida en la cirugía conservadora, excepto por contraindicaciones médicas tales como enfermedad sistémica vascular o historia previa de irradiación. Aunque el riesgo de mortalidad puede parecer pequeño, en la práctica diaria en la población general puede traducirse en una desventaja de supervivencia considerable para pacientes en quienes se ha omitido la radioterapia. Es importante considerar a nivel individual la indicación de radioterapia, la toma de la decisión requiere una evaluación de los riesgos, dependiendo de las características histopatológicas del tumor, comorbilidades y expectativa de vida de la mujer (26).

Por otra parte, se han estudiado diferentes tipos de radioterapia, entre ellas la braquiterapia acelerada con irradiación parcial del seno, encontrando resultados alentadores tres años después de la terapia, en términos de eficacia, cosmesis y toxicidad. Igualmente, las terapias de baja intensidad han demostrado que, después de la cirugía para el cáncer de seno, un esquema de radioterapia de bajas dosis parecen ofrecer control regional del tumor y menores efectos adversos en el tejido.(27)

Quimioterapia

El gen *erb2*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 17, codifica un receptor de membrana con actividad tirosina-cinasa involucrado en regulación de la proliferación celular, la motilidad y la apoptosis y se conoce como una variable de mal pronóstico para el cáncer de seno(28), sin embargo, el tratamiento con Trastuzumab mejora la supervivencia de las pacientes con receptores para *erb2* positivas en un 33% (28) cuando se adiciona a la terapia convencional neoadyuvante en pacientes con cánceres operables(28-29).

Terapia hormonal

Las hormonas son sustancias elaboradas por las glándulas del cuerpo que circulan por el torrente sanguíneo las cuales pueden hacer crecer ciertos cánceres. La terapia hormonal es un tratamiento para el cáncer en el que se extraen las hormonas o se bloquea su acción, y se impide el crecimiento de las células cancerosas (7),es así como si las pruebas realizadas a las pacientes muestran que las células cancerosas ofrecen sitios donde pueden adherirse las hormonas (receptores), se utilizan medicamentos, cirugía o radioterapia para reducir la producción de hormonas o impedir su funcionamiento.

Los estrógenos, son un tipo de hormonas que hace crecer algunos cánceres de mama, es elaborada en su mayor parte por los ovarios (20) y el tratamiento para impedir su elaboración es la ablación ovárica (7, 20).

La terapia hormonal con tamoxifeno a menudo se suministra a pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama y a pacientes de cáncer metastásico de mama. La terapia hormonal con tamoxifeno o estrógenos puede actuar sobre las células de todo el cuerpo y puede aumentar la posibilidad de padecer cáncer del endometrio (14,15). Las mujeres que toman tamoxifeno se deben someter a un examen pélvico todos los años para verificar si hay signos de cáncer. Cualquier sangrado vaginal que no sea sangrado menstrual se debe comunicar a un médico tan pronto como sea posible (7).

Las pacientes con cáncer de seno con tumores positivos para receptores estrogénicos se benefician de tratamiento adyuvante con Tamoxifeno sin importar su estatus de ganglios, estado menopáusico y su edad(30).

La terapia hormonal con un inhibidor de la aromatasa se administra a algunas mujeres posmenopáusicas que padecen de cáncer de mama hormonodependiente. El cáncer de mama hormonodependiente necesita de la hormona estrógeno para crecer. Los inhibidores de la aromatasa disminuyen el estrógeno en el cuerpo porque impiden que una enzima que se llama aromatasa convierta el andrógeno en estrógeno (7).

Ciertos inhibidores de la aromatasa pueden usarse para el tratamiento de cáncer de mama en un estadio temprano como terapia adyuvante o después de dos años o más de tamoxifeno. Los inhibidores de la aromatasa se están probando en ensayos clínicos para compararlos con la terapia hormonal con tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama metastático (7, 31).

Tanto la supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de enfermedad(32) y la supervivencia global mejoran con la hormonoterapia; además, el tratamiento prolongado aumenta su efecto. Los pacientes con cánceres positivos para receptores de estrógenos, quienes reciben terapia hormonal adyuvante tienen una mejor supervivencia global que aquellos tumores negativos para receptores de estrógenos(32). La positividad en receptores hormonales es fundamental para la

respuesta al tamoxifeno; el estado de los receptores de estrógeno es el mejor marcador predictivo establecido (30). Sin embargo, existen modelos que sugieren que la estrategia óptima de tratamiento endocrino puede diferir con base en las características biológicas de los tumores de cáncer de seno. Los pacientes con tumores positivos para receptores estrogénicos y para receptores de progestágenos lograron una supervivencia libre de enfermedad con tamoxifen(33).

TRATAMIENTO DEL CANCER DE SENO POR ESTADIO

Carcinoma ductal in situ (CDIS): Este tratamiento puede incluir los siguientes procedimientos(7):

- Cirugía para preservar la mama y radioterapia, con tamoxifeno o sin este.
- Mastectomía total, con tamoxifeno o sin este.
- Cirugía para preservar la mama, sin radioterapia.
- Participación en ensayos clínicos que prueban la cirugía para preservar la mama y el tamoxifeno, con radioterapia o sin ella.

Carcinoma lobular in situ (CLIS): Este tratamiento puede incluir los siguientes procedimientos (7):

- Biopsia para diagnosticar el CLIS seguida de exámenes regulares y mamografías regulares a fin de detectar cambios tan pronto como sea posible. Esto se conoce como observación.
- Tamoxifeno para reducir el riesgo de padecer de cáncer de mama.
- Mastectomía profiláctica bilateral. Esta opción de tratamiento se usa a veces para mujeres que tienen un riesgo alto de padecer de cáncer de mama. La mayoría de los cirujanos cree que en estos casos es un tratamiento más radical que el que se necesita (11).
- Participación en ensayos clínicos que prueban medicamentos para prevenir el cáncer.

Cáncer de mama en estadios I, II, IIIA y IIIC operable: Este tratamiento puede incluir los siguientes procedimientos (7):

- Cirugía para preservar la mama para extirpar solo el cáncer y parte del tejido que rodea la mama, seguida por disección de ganglios linfáticos y radioterapia.
- Mastectomía radical modificada con cirugía para la reconstrucción de la mama o sin ella.
- Participación en un ensayo clínico que evalúe la biopsia de ganglios linfáticos centinela, seguida de cirugía.
- La terapia adyuvante (tratamiento suministrado después de la cirugía para aumentar la probabilidad de curación) puede incluir los siguientes procedimientos (7):
 - Radioterapia dirigida a los ganglios linfáticos cerca de la mama y la pared torácica después de una mastectomía radical modificada.
 - Quimioterapia sistémica, con terapia con hormonas o sin esta.
 - Terapia con hormonas.
 - Participación en un ensayo clínico de trastuzumab combinado con quimioterapia sistémica (7).

Cáncer de mama en estadio IIIB y estadio IIIC inoperable: Este tratamiento puede incluir los siguientes procedimientos(7):

- Quimioterapia sistémica.
- Quimioterapia sistémica seguida de cirugía (cirugía para preservar la mama o mastectomía total), con disección de ganglios linfáticos seguida de radioterapia. Se puede administrar terapia sistémica adicional (quimioterapia, terapia con hormonas o ambas).
- Participación en ensayos clínicos que evalúan medicamentos nuevos contra el cáncer, combinaciones de medicamentos nuevos y formas nuevas de administración de tratamiento.

Cáncer de mama en estadio IV y metastásico: Este tratamiento puede incluir los siguientes procedimientos (7):

- Terapia con hormonas o quimioterapia sistémica con trastuzumab o sin este.
- Terapia con inhibidores de la tirosina kinasa como lapatinib, combinado con capecitabina.
- Radioterapia o cirugía para el aliviar el dolor y otros síntomas.
- Participación en ensayos clínicos que prueban quimioterapia sistémica o terapia con hormonas nuevas.
- Participación en ensayos clínicos de combinaciones nuevas de trastuzumab con medicamentos anticancerosos.
- Participación en ensayos clínicos de combinaciones nuevas de lapatinib con medicamentos anticancerosos.
- Participación en ensayos clínicos que analizan otros enfoques, incluso quimioterapia de dosis altas con trasplante de células madre(7).
- Medicamentos con bisfosfonato para reducir la enfermedad de los huesos y el dolor, cuando el cáncer se diseminó hasta el hueso (7).

SEGUIMIENTO

Pruebas de ensayos aleatorizados indican que el seguimiento periódico con exploración ósea, ecografía hepática, radiografías de tórax y análisis de sangre para evaluar la función hepática no mejoran la supervivencia ni la calidad de vida si se comparan con los exámenes físicos de rutina (31, 34). Aún cuando estos exámenes permiten detectar más temprano la enfermedad recidivante, la supervivencia de la paciente no se ve afectada (7, 34). Con base en estos datos, algunos investigadores recomiendan que un seguimiento aceptable se limite al examen físico y la mamografía anual para pacientes asintomáticas que completan su tratamiento para cáncer de mama en estadios I a III (34). La frecuencia del seguimiento y el carácter apropiado de las pruebas de detección después de

terminar el tratamiento primario para el cáncer de mama en estadios I a III continúan siendo temas polémicos, sin embargo las guías de seguimiento actualmente utilizadas corresponde al grupo NCCN (35).

CAPITULO 6. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Calcular la sobrevida de las pacientes con diagnóstico de Carcinoma de mama atendidas en el Hospital Militar Central durante el periodo transcurrido entre enero del año 2003 y diciembre del 2008, de acuerdo con los factores pronósticos de la enfermedad y determinar el factor pronóstico más fuertemente asociado a la muerte en esta población.

1.2. OBJETIVO SECUNDARIOS

1.2.1. Describir las características demográficas de las pacientes con carcinoma de seno, atendidas en el Hospital Militar Central en el periodo comprendido entre enero de 2003 a diciembre de 2008.

1.2.2. Identificar las variables que explican el riesgo proporcional de mortalidad en la cohorte.

1.2.3. Establecer la distribución de sobrevida en las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama en el Hospital Militar Central según los factores de mal pronóstico para esta patología.

1.2.4. Determinar cuáles son las variables con mayor efecto sobre la supervivencia en esta población

CAPITULO 7: METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte abierta retrospectiva para el estudio de sobrevida según los factores pronósticos Edad, estadio del tumor al momento del diagnóstico, Grado de diferenciación del tumor, presencia de metástasis al momento del diagnóstico, presencia de metástasis, número de sitios de metástasis, erb2, presencia de ganglios afectados, número de ganglios positivos, receptores estrogénicos, receptores de progestágeno, tratamiento con trastuzumab, tratamiento con hormonoterapia.

7.2. POBLACIÓN

El universo está conformado por las pacientes con patología oncológica de mama. La población de referencia y disponible se compone de las pacientes con patología oncológica de mama en la ciudad de Bogotá y la población de muestra serán las pacientes con patología oncológica de mama atendidas en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá en el periodo comprendido entre enero de 2003 a diciembre de 2008.

7.3. CRITERIOS EN INCLUSION, EXCLUSION Y CENSURA

Criterios de inclusión: Casos incidentes de Carcinoma de mama atendidos en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá durante el periodo de enero de 2003 a diciembre de 2008.

Criterios de exclusión: Pacientes de genero masculino con diagnóstico de carcinoma de mama atendidos durante el mismo periodo, pacientes fallecidas que cuya fecha de muerte no se encontraba en los registros de la historias clínicas.

Criterios de censura: La variable de censura fue definida basada en el evento del presente estudio (muerte); de esta manera las censuras corresponden a las mujeres vivas al corte de análisis de la cohorte, es decir, aquellas que no presentaron el evento.

7.4. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Las variables sujetas a estudio son las siguientes:

Tabla 1. Descripción de las variables de estudio

NOMBRE DE LA VARIABLE	NATURALEZA	TIPO	SEGÚN INTER - RELACIÓN	DEFINICIÓN OPERATIVA
EDAD	Cuantitativa	Continua – Discreta	Independientes	Tiempo de vida cronológico expresado en años.
ESTADIO DEL TUMOR AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	Cuantitativa	Ordinal	Independientes	Es el grado de compromiso del órgano, estructuras adyacentes o a distancias del tumor
TIPO HISTOLOGICO DEL TUMOR	Cualitativa	Ordinal	Independientes	Distintas clases de tumores que existen en un órgano según las células del tumor
GRADO DE DIFERENCIACIÓN DEL TUMOR	Cualitativa	Ordinal	Independientes	Grado de anormalidad de las células cancerosas comparadas con las células normales.
PRESENCIA DE METASTASIS EN EL MOMENTO DE REALIZAR EL DIAGNÓSTICO	Cualitativa	Nominal - Dicotómicas	Independientes	Presencia de células tumorales fuera del órgano del que se origino al momento de realizarse el diagnostico
PRESENCIA DE METASTASIS	Cualitativa	Nominal - Dicotómicas	Independientes	Presencia de células tumorales fuera del órgano del que se origino
NUMERO DE SITIOS DE METASTASIS	Cuantitativa	Discreta	Independientes	Numero de órganos comprometidos con células
PRESENCIA DE ERB2 POR FISH	Cualitativa	Nominal - Dicotómicas	Independientes	Presencia de receptores ERB2 bajo la técnica de hibridación fluorescente in situ
PRESENCIA DE GANGLIOS	Cualitativa	Dicotómica	Independientes	Presencia de ganglios positivos para células tumorales originadas en la glándula mamaria.
NUMERO DE GANGLIOS POSITIVOS	Cuantitativa	Discreta	Independientes	Numero de ganglios positivos para células tumorales originadas en la glándula mamaria
PRESENCIA DE RECEPTORES ESTROGENICOS	Cualitativa	Nominal - Dicotómicas	Independientes	Presencia de receptores positivos para estrógenos
PRESENCIA DE RECEPTORES DE PROGESTAGENOS	Cualitativa	Nominal - Dicotómicas	Independientes	Presencia de receptores positivos para progestágenos
TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB	Cualitativa	Nominal - Dicotómicas	Independientes	Paciente que recibió tratamiento con trastuzumab
TRATAMIENTO CON HORMONOTERAPIA	Cualitativa	Nominal - Dicotómicas	Independientes	Paciente que recibió tratamiento con hormonoterapia

Como variable de desenlace o dependiente se tomo la muerte de las pacientes y como variables independiente se tuvieron en cuenta los factores pronósticos de la enfermedad los cuales se presentan a continuación:

- Sociodemografico: Variable edad
- Clínicas: Estadio, presencia de ganglios positivos, presencia de metástasis y si estas se presentaban al momento del diagnostico, lugar anatómico de las metástasis, presencia de receptores EB2 por FISH, presencia de estrógenos y progestágenos, tratamiento con hormonoterapia, cirugía, radioterapia y trastuzumab.
- Histológico: Tipo y diferenciación del cáncer.

7.5 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recolección de la información la realizó el equipo de investigación a partir de fuentes secundarias como son las historias clínicas de las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Para facilitar el proceso de recolección de información y garantizar la homogeneidad en el registro de la información, el equipo investigador diseñó un formato de recolección de datos en el programa de EXCEL (Microsoft Office), el cual fue utilizado como instrumento para la captura de información. (*Anexo 1 - Herramienta de recolección de datos*).

Para garantizar la seguridad de la información, se generó una copia de seguridad de la base de datos en la memoria del PC donde se realizó la base de datos y en una memoria USB.

Grafico 2. Diagrama del desarrollo del estudio a través del tiempo.



7.6. CALIDAD DEL DATO

Tabla 2. Análisis de sesgos.

TIPO DE SESGO	ESTRATEGIA PARA CONTROLAR EL SESGO
1. SESGO DE SELECCIÓN	Teniendo en cuenta que este tipo de sesgos tiene que ver con la validez interna y externa del estudio, el grupo investigador decidió conformar la cohorte con todas las pacientes cumplieron los criterios de selección claramente definidos en la población del Hospital Militar central de la ciudad de Bogotá. Dado que se trata de un estudio de cohorte retrospectivo y la información fue extraída de las historias clínicas no se corrió el riesgo de presentar dificultades con el seguimiento de las pacientes.
2. SESGO DE INFORMACIÓN	Teniendo en cuenta que el sesgo de información puede afectar la validez interna del estudio el grupo investigador estableció previo a la recolección de los datos un formato para su realización el cual se utilizó en el 100% de las pacientes. Esta información fue recolectada por el grupo de especialistas quienes previo a iniciar la recolección de la información conocían el formato y su aplicación.

7.7. PLAN DE ANALISIS

Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico se digitó la información correspondiente a las variables de estudio en la herramienta de recolección de datos, la cual se trata de una base de datos creada en el programa Microsoft EXCEL; posteriormente esta base de datos fue trasladada al programa SPSS por medio de la herramienta del mismo programa que permite abrir directamente una base de datos de EXCEL en el programa SPSS (versión 17 licencia institucional – Universidad del Rosario) sin tener que manipular la información contenida en la misma.

El análisis estadístico de sobrevida se llevó a cabo mediante la medición de la proporción de la mortalidad con el método de Kaplan-Meier, evaluando la sobrevida con relación a las diferentes variables pronóstico, analizando posteriormente la sobrevida según la distribución de la sobrevida por cuartiles (percentil 25, percentil 50 o mediana, percentil 75).

La comparación de las variables del estudio (edad, ganglios positivos para metástasis, presencia de metástasis, tipo de receptores hormonales, tipo histológico, diferenciación del tumor y su estadio, y el tratamiento de hormonoterapia y con el Trastuzumab) se hizo mediante un análisis bivalente utilizando las pruebas de Log-rank y Breslow.

La mortalidad de la cohorte se analizó por medio de la prueba y la gráfica de 1 – la supervivencia. Para evaluar la distribución de sobrevida por las variables, tipo histológico, número de ganglios positivos, tipos de marcadores, la presencia o no de metástasis y el tipo de terapia se utilizará la prueba de Log-rank en variables con tres categorías o más, se realizó una comparación por parejas ajustando los niveles de significancia por comparaciones múltiples.

De la misma manera se realizó un modelo de regresión logística de Cox o modelo de riesgos proporcionales con el fin de evaluar simultáneamente el efecto independiente de las variables o factores pronósticos que en el análisis bivariado mostraron significancia estadística. En este análisis se corrió el modelo con el método Forward para obtener el factor pronóstico más fuerte en esta población.

7.8. ASPECTOS ETICOS:

En el presente trabajo se adjunta la hoja de vida de los miembros del equipo de Investigación de tal manera que se pueda evaluar la idoneidad, trayectoria y calidad con la que cuenta el equipo, así como los posibles conflictos de interés de cada uno de ellos.

Erick Cantor Rizo y Joaquín Guerra, médicos especialistas en medicina interna, quienes se encuentran finalizando la especialización de hematología y oncología clínica en la Universidad Militar Nueva granada, fueron quienes evidenciaron el problema, realizaron la búsqueda de la literatura y propusieron el proyecto a la Universidad. Adicionalmente realizaron la revisión de las historias clínicas en el Hospital Militar Central, supervisando mutuamente el trabajo de cada uno en esta tarea.

Liz Adriana Moreno y Patricia Cabrera, médicas en entrenamiento en epidemiología, se encargaron del diseño del estudio, construcción del protocolo de investigación y de la generación y análisis de los datos.

El trabajo fue realizado en el Hospital Militar Central, fundado hace 72 años, con amplia experiencia en la Oncología clínica y en la docencia en esta área, recibe pacientes pertenecientes al régimen de las fuerzas militares de Colombia, donde se encuentran cubiertos en salud los miembros activos y pensionados de las fuerzas militares y sus familias, por lo cual se cuenta con una población heterogénea.

Con respecto a la pregunta de investigación, se evaluó previamente su validez e impacto teniendo en cuenta que en Colombia se conoce poco acerca de la sobrevivencia del cáncer de seno con relación a los factores pronósticos conocidos ya para esta patología.

El grupo de investigadores, compuesto por dos médicos internistas en entrenamiento de Hemato - oncología y dos aspirantes al título de epidemiólogas, tienen el interés de desarrollar y publicar los resultados de este trabajo con diferentes fines, el principal de ellos la importancia del conocimiento científico y el aporte al conocimiento de la patología en la población colombiana. Tanto los aspirantes al título de médicos especialistas en Hematología y Oncología clínica como las aspirantes al título de epidemiólogas requieren del desarrollo de este trabajo para la obtención del título académico de la especialización de la Universidad Militar Nueva Granada y la Universidad del Rosario, respectivamente. Los médicos internistas aspirantes al título de especialistas en Hematología y Oncología clínica al igual que una de las aspirantes al título de epidemióloga no declaran conflictos de interés para el presente trabajo. La otra de las aspirantes a epidemióloga, trabaja en la industria farmacéutica específicamente con medicamentos del área de la hematología, que no se relacionan con los medicamentos o patologías mencionadas en el presente trabajo, y el desarrollo de esta investigación no supone conflictos de interés.

De acuerdo con la Resolución 8430 del 4 de octubre de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, y en

especial con su Artículo N° 11 se considera que esta investigación no tiene riesgo, toda vez que es un estudio retrospectivo que empleó un método la investigación documental retrospectiva mediante la revisión de las historias clínicas de las pacientes con cáncer de seno del Hospital Militar Central de Bogotá, en el cual no se hizo ninguna intervención, modificación o alteración de ningún tipo de variable (biológica, fisiológica, psicológica o social) de las pacientes de la cohorte.

Por otra parte, y teniendo en cuenta que en este estudio no se contactarían a las pacientes de la cohorte y el mismo no les ocasionaría ningún daño ni pondría en riesgo su salud o su vida, no se requirió la aprobación por el comité de ética del Hospital Militar Central, toda vez este es un estudio no intervencionista de índole retrospectivo, que no afectaría el tratamiento de las pacientes, siendo el principio fundamental del mismo el de beneficencia y no maleficencia.

Por su parte el Hospital Militar Central dio su aprobación al protocolo del estudio de manera verbal a través del Jefe del Servicio de Hemato-Oncología, doctor Javier Godoy en Febrero de 2008, momento en el cual se inició la revisión de las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de la institución.

Revisadas las historias clínicas, se creó la base de datos con la información correspondiente a las variables de estudio y no se consignó ningún dato correspondiente a información personal de las pacientes para proteger su identidad y su privacidad. La publicación de estos datos se realizará sólo con el consentimiento de la institución.

CAPITULO 8. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

8.1. DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA COHORTE

Variable: Edad. En el estudio participaron 171 mujeres las cuales se encontraban entre los 26 y 84 años. Para el análisis se establecieron rangos de edad (<50 años y >=50 años) encontrando que 51 pacientes tenían menores de 50 años (29.8%) y 129 pacientes tenían 50 años o mas (70,2%).

Tabla 3. Variable edad.

Variable edad.		
Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje
<50 años	51	29,8%
>=50 años	120	70,2%
Total	171	100,0%

El tiempo de seguimiento promedio de las pacientes de la cohorte fue de 3.62 años lo que corresponde a 1301,7 días. El tiempo de seguimiento promedio de las pacientes de la cohorte que fallecieron fue de 2.726 años lo que corresponde a 981.6 días.

Variable: Tipo histológico. De las 171 pacientes, 144 presentaron Carcinomas Canaliculares Infiltrantes (84,2%), 12 pacientes presentaban un Carcinoma lobulillar infiltrante (7%), 2 pacientes presentaban un Carcinoma medular (1,2%), 11 pacientes presentaban un Carcinoma Canalicular in situ (6,4%) y 2 pacientes presentaban un Tumor filodes (1,2%).

Tabla 4. Variable Tipo Histológico.

Tipo Histológico	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma Canalicular infiltrante	144	84,2%
Carcinoma lobulillar infiltrante	12	7,0%
Carcinoma medular	2	1,2%
Carcinoma canalicular in situ	11	6,4%
Tumor filodes	2	1,2%
Total	171	100,0%

Variable: Grado de diferenciación tumoral. De las 171 pacientes se encontró que 39 tenían tumores bien diferenciados (22,8), 109 estaban moderadamente diferenciados (63,7%) y 23 estaban mal diferenciados (13,5%).

Tabla 5. Variable Grado de diferenciación tumoral

Grado de diferenciación del tumor	Frecuencia	Porcentaje
Bien diferenciado	39	23%
Moderadamente diferenciado	109	64%
Mal diferenciado	23	13%
Total	171	100%

Variable: Estadio del tumor. De las 171 pacientes 21 presentaban un estadio I (12,3%), 12 pacientes presentaban un tumor In Situ (7%), 39 pacientes presentaban un tumor en estadio IIA (22,8), 28 pacientes presentaban un tumor en estadio IIB (16,4%), 1na paciente presentaba un tumor en estadio III (6%), 29 pacientes presentaban un tumor con estadio IIIA (17%), 27 pacientes presentaban un tumor con estadio IIIB (15,8%), 3 pacientes presentaban un tumor con estadio IIIC (1,8%) y 11 pacientes presentaban un tumor con estadio IV (6,4%).

Agrupación del estadio del tumor. Se presentaron 60 pacientes con un estadio temprano del tumor (35,1%), 12 pacientes con carcinoma insitu (7%) y 99 pacientes con carcinoma en estadio avanzado (57,9%).

Tabla 6. Agrupación del estadio del tumor.

Agrupación según el estadio del tumor	Frecuencia	Porcentaje
Temprano	60	35%
Insitu	12	7%
Avanzado (IIB, III, IIIA, IIIB, IIIC y IV)	99	58%
Total	171	100%

Variable: Ganglios. De las 171 pacientes 88 presentaban ganglios positivos para metástasis (51,5%) de las cuales 52 pacientes presentaban menos de 4 ganglios

positivos (59%) y 36 pacientes presentaban más de 4 ganglios positivos. Por otra parte se encontró que 83 pacientes presentaban ganglios negativos (48%).

Tabla 7. Variable Ganglios.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Sin ganglios positivos	83	48,5%
Con <4	52	30,4%
Con >4	36	21,1%
Total	171	100,0%

Variable: Metástasis. De las 171 pacientes 138 no presentaban metástasis (19%) y 33 si las presentaban (80%), de estas últimas 8 tenían metástasis al momento de hacer el diagnostico (4,7%) y 23 las presentaron posteriormente (13,5%). 2 casos no tenían la fecha confiable por lo que no fueron sujeto de este análisis.

Tabla 8. Variable metástasis.

Sitios de metástasis	Frecuencia	Porcentaje
No metástasis	138	80,7%
1 sitio metástasis	25	14,6%
2 o mas sitios de metástasis	8	4,7%
Total	171	100,0%

Variable: Receptores ERB2. De las 171 pacientes 22 pacientes presentaban este tipo de receptores (12.9%), 139 pacientes no los presentaban (81%) y en 10 pacientes no se encontró información relacionada con este tipo de receptores (5.8%).

Variable: Receptores de estrógenos. De las 171 pacientes 96 presentaban receptores para estrógenos positivos (56%) y 75 no los presentaban (43,9%).

Tabla 9. Variable receptores de estrógenos.

Presencia de receptores estrógenicos	Frecuencia	Porcentaje
si	96	56,1%
no	75	43,9%
Total	171	100,0%

Variable: Receptores de progestágenos. De las 171 pacientes, 89 presentaban receptores para progestágenos positivos (52%) y 82 no los presentaban (48%).

Tabla 10. Variable receptores de progestágenos.

Presencia de receptores para progestágenos	Frecuencia	Porcentaje
si	89	52,0%
no	82	48,0%
Total	171	100,0%

Variable Hormonoterapia. De las 171 pacientes, 108 recibieron tratamiento con hormonoterapia (63%) y 63 no recibieron este tipo de tratamiento (36,8%).

Tabla 11. Variable Hormonoterapia

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Tto con hormonoterapia	108	63,2%
No hormonoterapia	63	36,8%
Total	171	100,0%

Variable Tratamiento con Trastuzumab. De las 171 pacientes 17 recibieron tratamiento con trastuzumab (9.9%) y 153 no lo recibieron este tipo de tratamiento (90,1%).

Tabla 12. Variable Tratamiento con Trastuzumab

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Tto trastuzumab	17	9,9%
No tto con trastuzumab	154	90,1%
Total	171	100,0%

Variable: Tipo de Cirugía. De las 171 pacientes a 43 le realizaron cirugía conservadora (25,1%), a 111 se le realizó Mastectomía Radical Modificada (64,9%), a 6 se les realizó Mastectomía Simple (3,5%), y a 6 pacientes de les realizó otro tipo de cirugías (3,5%).

Tabla 13. Variable Cirugía

Tipo de cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Conservadora	43	25,1%
Mastectomía radical modificada	111	64,9%
Mastectomía simple	6	3,5%
Otros	6	3,5%
ND	5	2,9%
Total	171	100,0%

Variable: Radioterapia. De las 171 pacientes 146 recibieron tratamiento con radioterapia (85.4%) y 25 no la recibieron (14,6%).

Tabla 14. Variable Radioterapia

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Si	146	85,4%
No	25	14,6%
Total	171	100,0%

8.2. RESULTADOS DEL ANALISIS DE SOBREVIDA

Edad: De acuerdo con los resultados del análisis de sobrevida 23 pacientes fallecieron durante el tiempo del estudio (13.4%). De las 171 pacientes analizadas 120 tenían 50 años o más y 46 pacientes tenían menos de 50 años. De las pacientes de 50 años o mas murieron el 15% y de las pacientes menores de 50% murieron el 9%.

Tabla 15. Mortalidad de las pacientes menores y mayores de 50 años.

Mortalidad de las pacientes menores y mayores de 50 años.			
	Edad 50		Total
	<50 años	>=50 años	
Paciente fallecido	5	18	23
No fallecido	46	102	148
Total	51	120	171

Diagnóstico histológico: De las 23 pacientes fallecidas 20 presentaban un Carcinoma Canalicular Infiltrante (86%), Una paciente presentaba un carcinoma lobulillar infiltrante, Una paciente presentaba un carcinoma medular y 1na paciente presentaba un tumor filodes.

De acuerdo con la tabla de contingencia se evidenció que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la sobrevida de las pacientes con tumor filodes y aquellas con carcinoma canalicular infiltrante (P=0.037)

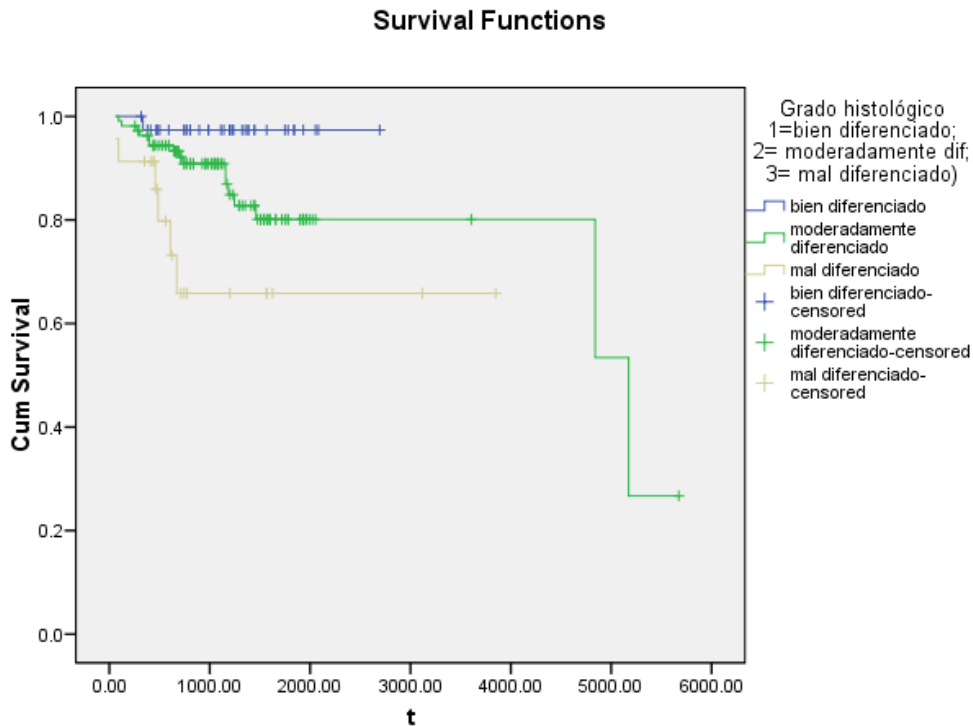
Variable grado de diferenciación del tumor: Se evidenció que de las 171 pacientes el 22.8% presentaba un tumor bien diferenciado, el 63% presentaba un tumor moderadamente diferenciado y el 13% eran tumores mal diferenciados, tal como se observa en la tabla 16.

Tabla 16: Grado histológico del tumor.

	Frecuencia	Porcentaje
Bien diferenciado	39	22,8%
Moderadamente diferenciado	109	63,7%
Mal diferenciado	23	13,5%
Total	171	100,0%

De acuerdo con la tabla de contingencia se evidenció que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la sobrevida de las pacientes con tumores bien y moderadamente diferenciados Vs la sobrevida de las pacientes con tumores mal diferenciados (P=0.002 y P=0.034 respectivamente). No existe una diferencia estadísticamente significativa entre la sobrevida de las pacientes con tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados (P=0.071).

Grafico 3. Sobrevida según grado histológico.



Estadío al Diagnóstico: Se evidencio que 2 pacientes con un estadio del tumor temprano fallecieron durante el tiempo del estudio (3.3%), 21 pacientes con estadios avanzados fallecieron (21%) y no se presentó mortalidad en las pacientes que presentaron un carcinoma In situ.

Tabla 17. Mortalidad según estadio al Diagnóstico.

Mortalidad según estadio del tumor al momento del diagnóstico.				
	Estadio			Total
	Temprano	Insitu	Avanzado (IIB, III, IIIA, IIIB, IIIC y IV)	
Paciente fallecido	2	0	21	23
No fallecido	58	12	78	148
Total	60	12	99	171

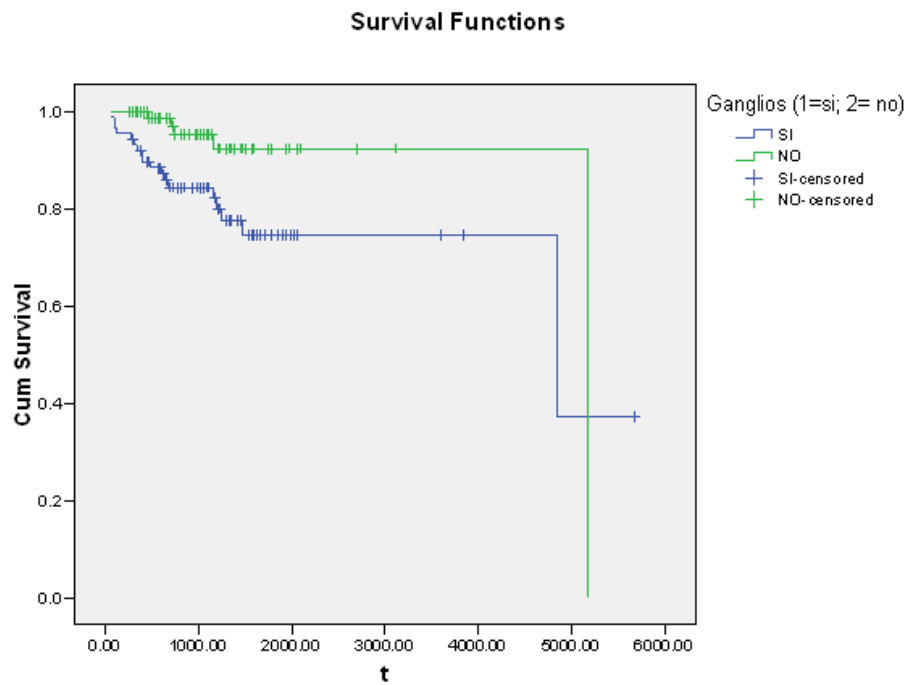
Ganglios positivos: De las 171 pacientes se evidenció que 83 no presentaban ganglios positivos para metástasis, 52 presentaron menos de 4 ganglios positivos y 36 más de 4 ganglios positivos.

Se evidenció que existe una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida de las pacientes con y sin ganglios positivos para metástasis ($p= 0.012$) a favor de las pacientes que no presentaban ganglios positivos.

Tabla 18. Mortalidad según número de ganglios comprometidos.

Mortalidad según el número de ganglios comprometidos				
	Ganglios comprometidos (1= ≤ 4 ; 2= >4 ; 3=ND)			Total
	Sin ganglios positivos	< 4	>4	
Paciente fallecido	5	4	14	23
No fallecido	78	48	22	148
Total	83	52	36	171

Gráfico 4. Sobrevida según compromiso de ganglios.



De las 83 pacientes que no presentaban ganglios positivos, a los 5 años de seguimiento habían fallecido 5 pacientes lo que corresponde al 6% de ellas.

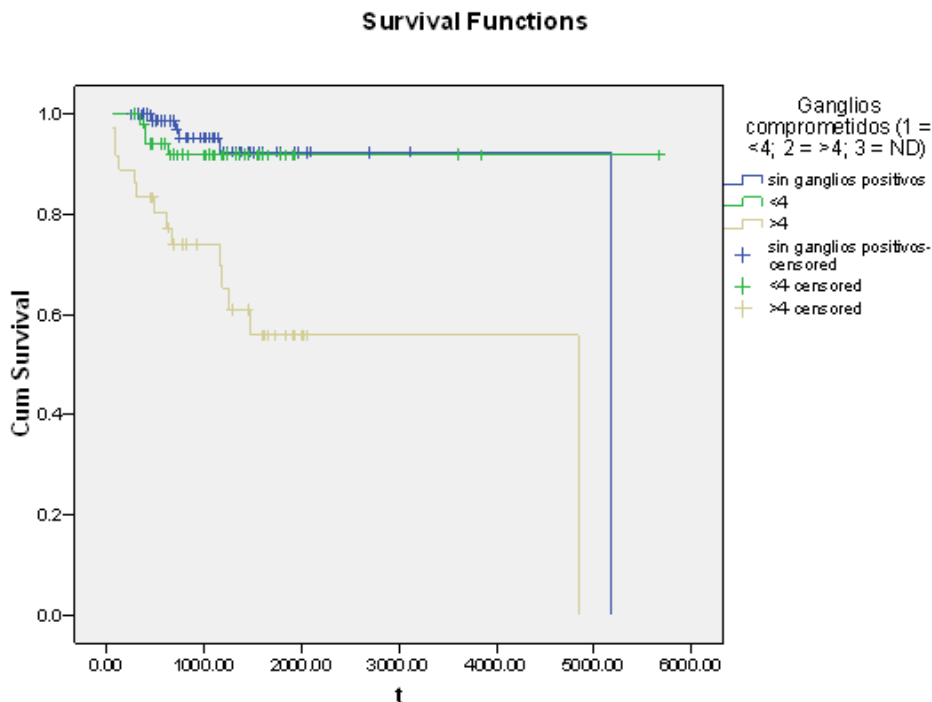
De las 88 pacientes con ganglios positivos, el 20% habían fallecido a los 5 años (18 pacientes), de las cuales el 77% (14 pacientes) eran pacientes con mas de 4 ganglios

comprometidos y el 22% restante (4 pacientes) eran pacientes con menos de 4 ganglios positivos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior el análisis de sobrevida nos permitió evidenciar una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.012$) entre la sobrevida de las pacientes con y sin ganglios positivos a favor de aquellas con ganglios negativos.

Teniendo en cuenta estas diferencias se realizó un análisis con tablas de contingencia para identificar en cual de los grupos se encontraba la diferencia, evidenciándose que la diferencia estaba presente entre las pacientes con mas de 4 ganglios comprometidos y los dos grupos restantes de análisis ($P= 0.00$ para el grupo de pacientes sin metástasis y $p= 0.001$ para pacientes con menos de 4 ganglios comprometidos).

Grafico 5. Sobrevida según número de ganglios comprometidos.



Metástasis: Se encontró que el 19% de las pacientes del estudio (33 pacientes) presentaban metástasis y 138 no las presentaban (80.7%).

De las pacientes con metástasis el 30% (10 pacientes) las presentaban al momento del diagnóstico y el 69% (23 pacientes) no las presentaban al momento del diagnóstico.

De las 10 pacientes con metástasis al diagnóstico murieron el 90% durante el periodo de realización del estudio y de las pacientes sin metástasis al diagnóstico murieron 47.8%. Se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre las pacientes con metástasis al diagnóstico y sin metástasis al diagnóstico, evidenciándose una mayor supervivencia en estas últimas ($P=0.000$)

Tabla 19. Mortalidad según identificación de metástasis al momento del Diagnóstico.

PRESENCIA DE METASTASIS AL DIAGNÓSTICO				
	No metástasis	Con metástasis al Diagnóstico	Sin metástasis al Diagnóstico	Total
Paciente fallecido	3	9	11	23
No fallecido	135	1	12	148
Total	138	10	23	171

De las 33 pacientes que presentaban metástasis el 24% las tenían en 2 o más órganos (8 pacientes) y la mortalidad de estas pacientes fue del 100% durante la realización del estudio. El 76% de las pacientes (25 pacientes) presentaban metástasis en un órgano de las cuales fallecieron el 48% (12 pacientes).

Tabla 20. Mortalidad según número de órganos con metástasis.

Mortalidad según número de órganos con metástasis				
	No metástasis	1 sitio metástasis	2 o más sitios de metástasis	Total
Paciente fallecido	3	12	8	23
No fallecido	135	13	0	148
Total	138	25	8	171

Si entramos a analizar la supervivencia de las pacientes que no presentaban metástasis contra las que si presentaban metástasis encontramos que existe una diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.000$) entre los dos grupos de pacientes.

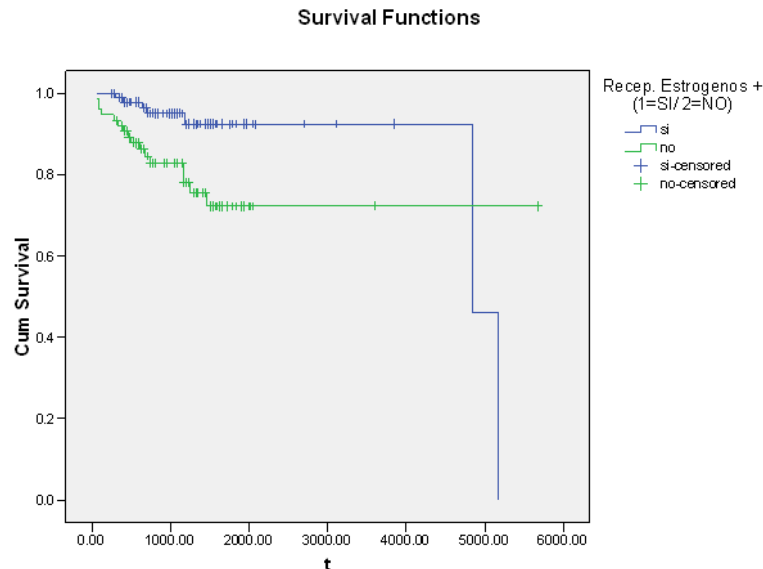
Cuando se analiza la mortalidad en los diferentes grupos encontramos que existe una diferencia estadísticamente significativa favoreciendo las pacientes que presentan metástasis en 2 órganos afectados sobre las pacientes que no presentan metástasis o que la presentan en solo un órgano.

Receptores de estrógenos: De las 171 pacientes, 96 (56%) presentaron receptores de estrógenos positivos, de las cuales murieron el 7% durante el tiempo de realización del estudio, las 75 pacientes restantes (44%) no presentaron receptores de estrógenos y de este grupo murieron el 21%. De acuerdo con el análisis se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de sobrevivida de estos dos grupos de pacientes a favor de las pacientes con receptores de estrógenos positivos (P= 0.015%).

Tabla 21. Mortalidad según positividad para receptores de estrógenos.

Mortalidad según positividad para receptores de estrógenos			
	Si	No	Total
Paciente fallecido	7	16	23
No fallecido	89	59	148
Total	96	75	171

Grafico 6. Sobrevivida según positividad para receptores de estrógenos.



Receptores de progestágenos: De las 171 pacientes, 89 (52%) presentaron receptores de progestágenos positivos, de este grupo de pacientes murieron el 10% durante el tiempo de realización del estudio. Las 82 pacientes restantes (48%) no presentaron receptores de este tipo y de este grupo murieron el 17%.

De acuerdo con el análisis de sobrevida no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes que tuvieron tumores positivos para receptores de progestágenos y aquellas que no los presentaron. (P= 0.07%).

Hormonoterapia: Se encontró que de las 171 pacientes analizadas en el estudio, a 108 se les administró hormonoterapia (63.2%). De estas 108 pacientes 71 tenían receptores para estrógenos y progestagenos, 22 tenían exclusivamente receptores estrogenicos, 14 pacientes tenían exclusivamente receptores para progestagenos y una paciente no tenía receptores positivos ni para estrógenos ni para progestagenos.

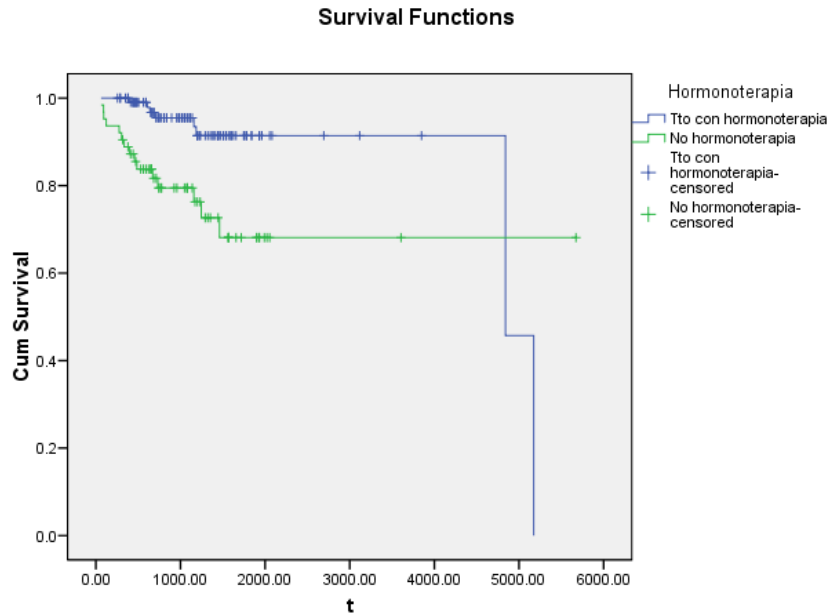
De las pacientes que recibieron manejo con hormonoterapia 8 murieron (7%) al término del estudio, de las cuales 6 tenían receptores positivos para estrógenos y progestagenos, 1 tenía receptores positivos para progestagenos y 1 no tenía receptores positivos para estrógenos ni para progestagenos.

Tabla 22. Mortalidad según tratamiento con hormonoterapia.

Mortalidad según tratamiento con hormonoterapia.			
	Tratamiento con hormonoterapia	No tratamiento con hormonoterapia	Total
Paciente fallecido	8	15	23
No fallecido	100	48	148
Total	108	63	171

La sobrevida de las pacientes que recibieron tratamiento con hormonoterapia mostró una diferencia estadísticamente significativa frente a las que no recibieron este tipo de tratamiento (P=0.003), favoreciendo a aquellas que recibieron tratamiento con hormonoterapia.

Grafico 7. Sobrevida según tratamiento con hormonoterapia.



Receptores erb2 por FISH: De las 171 pacientes, 22 tenían receptores para ERB2 positivos, 139 no los tenían, no se contaba con la información de 10 pacientes.

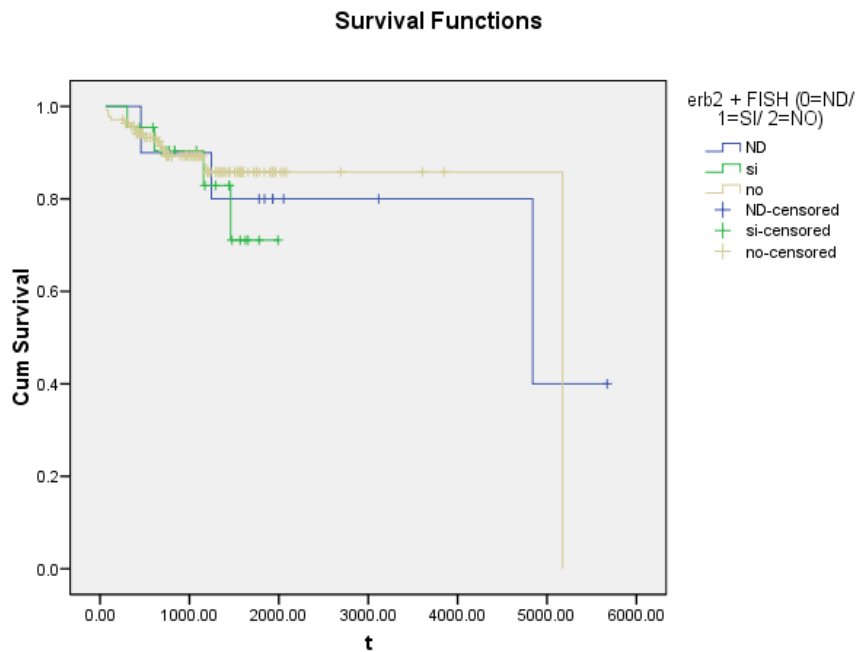
De las 22 pacientes con receptores positivos, 17 recibieron tratamiento con Trastuzumab.

La mortalidad se presentó de la siguiente manera: De las 22 pacientes con estrógenos positivos murieron 4 (18%), de las 139 pacientes con receptores para ERB2 negativos murieron 16 (11.5%) y de las 10 pacientes de las que no se tenía la información fallecieron 3 (30%). En este caso el análisis de sobrevida mostró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos de análisis de esta variable (P=0.8).

Tabla 23. Mortalidad según positividad para receptores erb2 por FISH.

Mortalidad según positividad para receptores erb2 por FISH.				
	ND	Si	No	Total
Paciente fallecido	3	4	16	23
No fallecido	7	18	123	148
Total	10	22	139	171

Grafico 8. Sobrevida según positividad para receptores erb2.



Tratamiento con Trastuzumab. De las 171 pacientes 17 recibieron tratamiento con trastuzumab (9.9%) y 154 no lo recibieron (90,1%). Estas 17 pacientes tenían receptores ERB2 positivos.

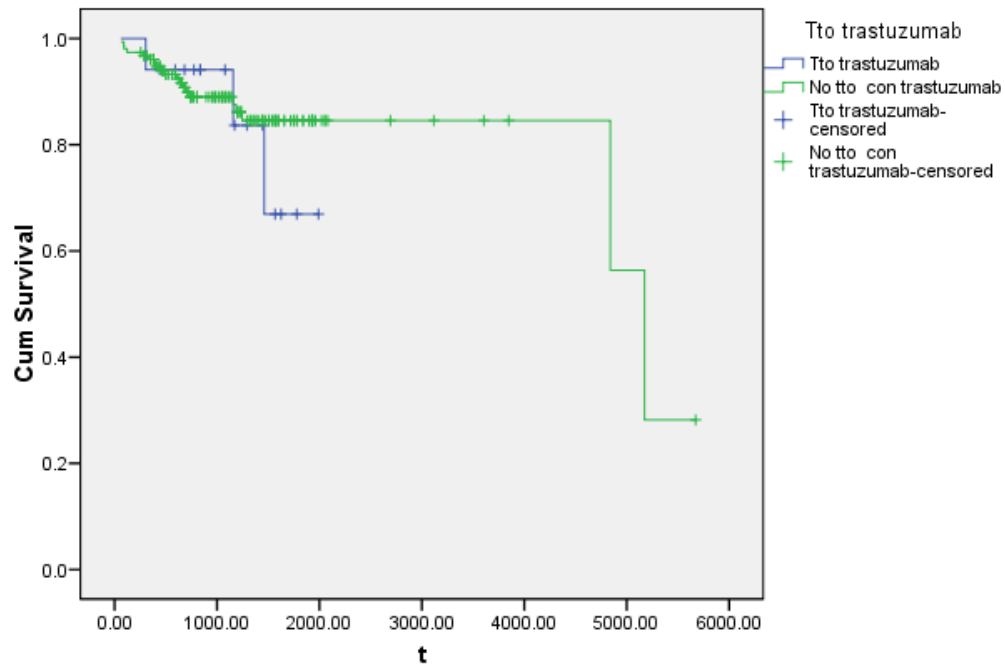
De las pacientes que recibieron trastuzumab murieron 3 (17%) de las cuales una de ellas tenía un estadio IV y 2 un estadio IIIB al momento del diagnóstico.

Tabla 24. Mortalidad según tratamiento con Trastuzumab.

Mortalidad según tratamiento con Trastuzumab			
	Tratamiento con Trastuzumab	No Tratamiento con Trastuzumab	Total
Paciente fallecido	3	20	23
No fallecido	14	134	148
Total	17	154	171

El análisis de sobrevida mostró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes que recibieron tratamiento con Trastuzumab y las que no lo recibieron (P=0.8)

Grafico 9. Sobrevida según tratamiento con trastuzumab.



Como parte del análisis se encontró que 43 pacientes presentaban receptores negativos para estrógenos, progestagenos y ERB2 (25%). De estas 43 pacientes fallecieron 9 (20%) durante la realización del estudio.

Teniendo en cuenta los resultados derivados del análisis de Kaplan Meier, se realizó un análisis de regresión de Cox con las siguientes variables:

- Ganglios comprometidos
- Metástasis al Diagnóstico
- Estadio del tumor (temprano o avanzado)
- Receptores de estrógeno
- Edad

Obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 25. Variables Dummy para el modelo multivariado

Codificación de las variables categóricas				
		Frecuencia	-1	-2
Estadío recodificado (temprano y avanzado)	1= temprano;	60	0	0
	2= in situ;	12	1	0
	3= avanzado (IIB, III, IIIA, IIIB, IIIC, IV).	99	0	1
Ganglios comprometidos	0= sin ganglios positivos	83	0	0
	1=<4	52	1	0
	2=>4	36	0	1
Receptores de estrógeno	1=si	96	0	
	2=no	75	1	
Metastasis	0= no metástasis	138	0	0
	1=1 sitio metástasis	25	1	0
	2= 2sitios de metástasis	8	0	1
Metástasis al Dx	1= con metástasis al Dx	10	1	
	2= sin metástasis al Dx	161	0	
Edad	0=>40 años	152	0	
	1=<40 años	19	1	

Tabla 26. Modelo de regresión logística de Cox en método Forward

		B	SE	Wald	df	Sig	Exp (B)	95% TC para Exp (B)	
								lower	upper
Step1	Metast asis al diagnóstico	3.349	0,453	54,764	1	0,000	28.488	11.733	69,172
Step2	Metast asis al diagnóstico	1.788	0,501	12,713	1	0,000	5,978	2,237	15,975
	metastasis			25,406	2	0,000			
	metastasis (1)	2.561	0,689	13,823	1	0,000	12,955	3,357	49,989
	metastasis (2)	3.751	0,744	25,406	1	0,000	42,567	9,899	183,034
Step 3	Metast asis al diagnóstico	1.806	0,505	12,773	1	0,000	6,087	2,261	16,392
	metastasis			29,394	2				
	metastasis (1)	2.373	0,691	11,791	1	0,001	10,729	2,769	41,57
	metastasis (2)	4.043	0,749	29,137	1	0,000	57,023	13,135	247,551
	receptores estrógeno	1.322	0,532	6.184	1	0,013	3,751	1,323	10,635
Step 4	edad	-1.616	0,661	5,978	1	0,014	0,199	0,054	0,726
	Metast asis al diagnóstico	2.073	0,583	12,645	1	0,000	7,95	2,536	24,924
	metastasis			32,351	2				
	metastasis (1)	2.755	0,685	16.171	1	0,000	15,726	4.106	60,236
	metastasis (2)	4.933	0,868	32,298	1	0,000	138,8	25.324	760,762
	receptores estrogénos	1.712	0,558	9,417	1	0,002	5,54	1,856	16,534

Se muestra que las metástasis al diagnóstico es el factor pronóstico más fuertemente relacionado en el tiempo con la muerte por cáncer de seno en esta cohorte, con un HR de 6.013 y una p de 0.00 e intervalo de confianza de (2.069, 17.477) siendo este un factor de riesgo para morir de cáncer de seno, seguido por la presencia de receptores de estrógenos siendo este un factor protector en el tiempo para las pacientes con diagnóstico de cáncer de seno con un HR de 5.24, una p de 0.003 y un intervalo de confianza de (1.739, 15.794). Por último, como factor de riesgo para morir por cáncer de seno en el tiempo está el número de metástasis, de tal suerte que entre mayor número de sitios con metástasis, mayor riesgo de morir por cáncer de seno, con una HR de 94.325, una P estadísticamente significativa con un Intervalo de confianza de (18.903, 470.679), tal como se muestra en la tabla 27.

Tabla 27. Variables más fuertemente predictivas en el tiempo según el modelo de regresión logística de Cox.

Variable	HR	P	(95%CI)
Metastasis al diagnóstico	6.013	0.01	(2.069, 17.477)
Receptores <estrogenicos (ER)	5.241	0.003	(1.739, 15.794)
Numero de sitios de metástasis	94.325	0.000	(18.903, 470.679)

CAPITULO 9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Discusión

Un grupo variado de factores pronósticos se han estudiado buscando entender el comportamiento clínico del carcinoma de mama. Este estudio realizado en un único centro permite un análisis de la población de un sistema de salud cerrado, conformado por la población que conforman las fuerzas militares de Colombia y sus familias, considerándose una población centralizada, de la cual se espera que a través de sus programas de prevención y promoción identifique este tipo de patologías de manera temprana gracias a un fácil acceso a una atención especializada (12).

En Estados Unidos, se han estimado 211.240 nuevos casos de cáncer de seno invasivo por año. Según el Instituto Nacional de Cancerología(4) el cáncer de mama en Colombia corresponde, después del Cáncer de cuello uterino y el cáncer de piel, el tercer cáncer más prevalente a nivel país con un 12.2% y constituye la segunda localización más frecuente en mujeres. (5)

En este estudio el tiempo de seguimiento promedio de las pacientes de la cohorte fue de 3.62 años lo que corresponde a 1301,7 días y el tiempo de seguimiento promedio de las pacientes de la cohorte que fallecieron fue de 2.726 años lo que corresponde a 981.6 días.

De acuerdo con la literatura la tasa de sobrevida en Estados Unidos a 5 años de los pacientes con cáncer de seno es del 87.5% (3), lo cual es muy similar con los resultados de este estudio en donde se evidenció una sobrevida del 86.6% de las pacientes. Es de anotar que el tiempo de seguimiento fue de 3.62 años para el total de las pacientes de la cohorte. Este tiempo se pudo haber disminuido dado que una porción importante de las mujeres fueron diagnosticadas tardíamente con respecto al estadio de la enfermedad, lo que les confiere una menor sobrevida.

De acuerdo con lo publicado el aumento de la edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad(12), lo cual coincide con los resultados de este estudio donde encontramos que el 70.2% de las pacientes tienen 50 o más

años de edad, de las cuales murieron el 15%. El grupo de las mujeres menores de 50 años corresponden a un 29.8%, de las cuales murieron el 9% durante el periodo de análisis.

En la población estudiada el carcinoma canalicular infiltrante (84%) y el carcinoma lobulillar infiltrante (7%) fueron los tumores más frecuentes, seguidos del medular y del canalicular in situ y del tumor filodes (1%, 6%, y 1% respectivamente) similar a lo encontrado en la literatura(12).

El grado histológico más frecuente fue el moderadamente diferenciado (63.7%), seguido por el bien diferenciado (22.8%), y el mal diferenciado (13.5%); al realizar el análisis de sobrevida de las pacientes que cursaban con esta característica se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida a favor del grado histológico bien diferenciado ($p= 0.02$) y moderadamente diferenciado ($p=0.034$) vs el mal diferenciado, no se encontró diferencia estadística entre la sobrevida del bien vs el moderadamente diferenciado; lo cual sugiere un pronóstico similar para estos dos grados histológicos.

La mortalidad de las pacientes con carcinoma canalicular infiltrante fue del 13.8%, del carcinoma lobulillar infiltrante fue del 8.3%; del medular y del tumor filodes fue del 50%, mostrando una diferencia estadísticamente significativa a favor de la sobrevida del carcinoma canalicular infiltrante vs el tumor filodes ($p=0.037$). Al revisar de manera puntual los subtipos histológicos medular y filodes se encontró que los eventos estaban relacionados con el estadio avanzado de la enfermedad al diagnóstico. Como se observó en el estudio publicado por Macdonald et al(22).

Las pacientes con carcinoma in situ fueron 12 (7%) de las cuales ninguna murió, las pacientes con estadio temprano (I, IIA) fueron 60 (35.1%) de las cuales fallecieron 2 y las pacientes con estadios avanzados (IIB, IIIA, IIIB, IV) fueron 99 (58%) de las cuales fallecieron 21, mostrando que a pesar de ser una población con acceso rápido y oportuno al sistema, hubo una mayor frecuencia de estadios avanzadas al diagnóstico.

Con respecto al compromiso ganglionar, se observó que el grupo de pacientes con ganglios positivos presentaban una mayor mortalidad (20%) frente a las que no los

presentaban (0.6%); ($p=0.012$), esto fue más contundente con el análisis según el número de ganglios, donde se evidenció una diferencia significativa ($p=0.0001$) a favor de aquellas pacientes con menos de cuatro ganglios comprometidos. Similar a lo publicado en la revisión de Giordano et al (36) y datos presentados por Robledo et al(6).

La frecuencia de metástasis al diagnóstico es un factor mal pronóstico, ya que en este estudio las pacientes con esta característica fallecieron en un 90%, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a las que no tenían metástasis el momento de realizarse el diagnóstico ($p=0.001$). Estos datos son similares a los presentados por Gennari et al(16), en el análisis retrospectivo a 20 años donde se evalúa la supervivencia de pacientes con metástasis.

El procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia en nuestra institución fue la Mastectomía Radical Modificada en 64,9%, esto en relación a los estadios avanzados encontrados en la cohorte.

La presentación de receptores para estrógenos en la cohorte fue del 56.1%, y para receptores progestágenos fue del 52%, datos presentados en la literatura muestran una frecuencia de los receptores hormonales entre 50 – 60%(12).

La presencia de receptores estrogénicos positivos se correlaciona con una mayor supervivencia en estas pacientes lo cual se observa con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.015$) frente a las pacientes que no los expresan, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa cuando los receptores progestágenos son positivos ($p=0.07$), estos hallazgos son similares a lo presentado por Punglia et al (33), quienes encontraron menor supervivencia libre de progresión en las pacientes con progestagenos positivos.

De acuerdo con los resultados de este estudio se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de las pacientes que recibieron y las que no recibieron hormonoterapia. ($p=0.003$), siendo este resultado acorde con lo publicado en la literatura(12, 30, 32).

Otro de las variables evaluadas en esta oportunidad fue la presencia del ERB2, el cual no había sido estudiado en esta población y que es considerado como un predictor de mal pronóstico en las pacientes con este tipo de patología.

En este estudio se evidenció que 22 pacientes presentaron ERB2 positivos, correspondiendo al 12.8% del total de la población de la cohorte, de estas pacientes 17 recibieron tratamiento con trastuzumab en las diferentes indicaciones neoadyuvancia, adyuvancia y metastático lo que corresponde a un 9.9% del total de la población estudiada. Hay que tener en cuenta que este medicamento se comenzó a usar desde año 2002 para la enfermedad metastásica, posteriormente se incluyó con otras indicaciones (28-29, 35).

De las pacientes que recibieron trastuzumab murieron 3 (17%) de las cuales una de ellas tenía un estadio IV y 2 un estadio IIIB al momento del diagnóstico, en el análisis de supervivencia no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes que recibieron tratamiento con Trastuzumab y las que no lo recibieron ($P=0.8$).

Se encontraron 43 pacientes (25%) triple negativas, que son las pacientes con receptores negativos para estrógenos, progestágenos y ERB2. De estas 43 pacientes fallecieron 9 (20%) durante la realización del estudio. A pesar de que se considera que las pacientes triple negativas tienen un peor pronóstico según lo descrito en la literatura (12, 14-15) no podemos concluir lo mismo en este aspecto con los resultados obtenidos en el estudio.

Se encontró que las metástasis al diagnóstico es la variable más fuertemente asociada en el tiempo a la muerte por cáncer de seno en esta cohorte. Las siguientes variables más fuertemente asociadas a muerte en el tiempo fue la presencia de receptores de estrógeno la cual es un factor de buen pronóstico y el número de sitios de metástasis como factor de mal pronóstico, lo cual se relaciona con lo encontrado en la literatura (12, 14, 15).

Conclusiones

1. De acuerdo con la literatura la tasa de sobrevida en Estados Unidos a 5 años de los pacientes con cáncer de seno es del 87.5% (3), lo cual es muy similar con los resultados de este estudio en donde se evidenció una sobrevida del 86.6% de las pacientes. Es de anotar que el tiempo de seguimiento fue de 3.62 años para el total de las pacientes de la cohorte. Este tiempo se pudo haber disminuido dado que una porción importante de las mujeres fueron diagnosticadas tardíamente con respecto al estadio de la enfermedad, lo que les confiere una menor sobrevida.
2. De acuerdo con lo publicado el aumento de la edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad(12), lo cual coincide con los resultados de este estudio.
3. Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida entre las pacientes con un tumor bien y moderadamente diferenciado contra las pacientes con tumores con mal diferenciados ($p= 0.02$).
4. Se evidenció una menor sobrevida en las pacientes que cursaban con ganglios positivos, mas aún cuando el total de ganglios positivos eran mayores o igual a 4, similar a lo publicado en la revisión de Giordano et al (36) y datos presentados por Robledo et al(6).
5. La mortalidad de las pacientes con metástasis al diagnóstico fue del 90% lo que permite considerar que las metástasis al diagnóstico son un factor de mal pronóstico.
6. La presencia de receptores estrogénicos positivos se correlaciona con una mayor sobrevida en estas pacientes, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa cuando los receptores progestágenos son positivos ($p=0.07$).
7. De acuerdo con los resultados de este estudio existe una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida de las pacientes que recibieron y las que no recibieron hormonoterapia. ($p=0.003$).

8. No se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes que recibieron tratamiento con Trastuzumab y las que no lo recibieron ($P=0.8$).

9. En este estudio no se puede concluir que las pacientes triple negativas tienen un peor pronóstico según lo descrito en la literatura (12, 14-15) .

10. Es importante continuar estudiando el riesgo de muerte con relación a la presencia o no de metástasis en el momento del diagnóstico de cáncer de seno, así como con relación a el número de sitios de metástasis, ya que son factores previamente poco estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Robles S. Breast cancer in Latin America and the Caribbean. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2002;11(3):178-85.
2. Organization PAH. *Health in the Americas*. Washington DC: PAHO; 1998.
3. Society AC. *Cancer Facts and Figures*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2009 [cited 2009 September 2009].
4. Pardo C. Casos nuevos de Cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia 2002. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003;7(3):4-19.
5. Piñeros M. INCIDENCIA DE CÁNCER EN COLOMBIA:IMPORTANCIA DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓNEN LA OBTENCIÓN DE CIFRAS ESTIMATIVAS. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2004;8(1):5-14.
6. Robledo J. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. *revista Colombiana de Cirugía*. 2005.
7. DeVita. *Principles in Practice of Oncology*. 8th ed2009.
8. Simpson J. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(10):2059-69.
9. Claus EB. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73(3):643-51.
10. Blackwood MA. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(5):1969-77.
11. Biesecker B. Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *JAMA*. 1993;269(15):1970-74.
12. Hunt K. *Breast Cancer*. 2nd ed. Aman B, editor. Texas2008.
13. Rosen P. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9(9):1650-61.
14. Rosen P. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(11):2090-100.
15. Montero A. The Natural history of Breast Carcinoma in patients with > 10 Metastatic Axillary Lymph Nodes before and after the Advent of Adjuvant therapy. *Cancer*. [Clinical Trial]. 2005 July 15;104(2):229-35.

16. Gennari A. Survival of Metastatic Breast Carcinoma Patients over a 20-year Period. *Cancer*. [clinical trial]. 2005 October 15;104(8):1742 - 50.
17. Montemurro F. The risk of Central Nervous System Metastases after Trastuzumab Therapy in Patients with Breast Carcinoma. *Cancer*. [Correspondence]. 2005 March 15;103(6):1314 - 8.
18. Arriagada R. Twenty five years of follow up in patients with operable breast carcinoma, Correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each five year period. *Cancer*. [cohort]. 2006 Feb 15;106(4):743-50.
19. AJCC. *AJCC Cancer Staging Handbook 6th ed.* AJCC, editor2001.
20. Cobleigh M. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. A time for change. Breast Cancer Committees of the Eastern Cooperative Oncology Group. *JAMA*. 1994;272(7):540-5.
21. Li CI. Risk of Invasive Breast Carcinoma among women doagnosed with Ductal Carcinoma IN situ and Lobular Carcinoma In Situ, 1988-2001. *Cancer*. [Clinical Trial]. 2006 May 15;106(10):2104 - 12.
22. Macdonald. Malignant Phyllodes Tumor of te female breast, association of primary therapy with cause-specific survival from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) Program. *Cancer*. 2006 November 1;107(9):2127 - 13.
23. Smith IE. Medical treatment of esrly breast cancer. III: chemotherapy. *BMJ*. [Practice]. 2006 21 jan 2006;332:161-2.
24. Chia SK. The Impact of New Chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based Cohort of women with metastatic Breast Cancer. *Cancer*. [Cohort study]. 2007 september 1;110(5):973 - 9.
25. Hang-Fu L. -of-the-art breast reconstruction. *Cancer*. 1991;68(5 supplement):1148-56.
26. Vinh-Hung V. Breast - Conserving surgery with or without Radiotherapy: POoled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004 Jan 21 2004;96(2):115-21.
27. group TSt. The UK Standarization of Breast Radiotherapy (START) trial B of Radiotherapy Hypofractionation for treatment of early breast cancer: a Randomized trial. *The Lancet*. 2008 March 29;37:1098-107.
28. Garrison LP. Cost - effectiveness analysis of Trastuzumab in the Adyuvant setting for treatment of HER2-POssitive Breast Cancer. *Cancer*. 2007 Aug 1 2007;110(3):489-98.

29. Romond EH. Trastuzumab plus adjuvant Chemotherapy for operable HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005 oct 20 2005;353(16):1673-84.
30. Jirstrom K. Pathology parameters and adjuvant Tamoxifen response in a Randomized pre-menopausal Breast Cancer Trial. *Journal of clinical Pathology*. 2005;58(2):1135-42.
31. Investigators TG. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA*. 1994;271(20):1587-92.
32. Berry DA. Estrogen-Receptor Status and Outcomes of Modern Chemotherapy for Patients with Node Positive Breast Cancer. *JAMA*. [retrospective trial]. 2006 April 12;295(4):1658 - 887.
33. Punglia RS. The impact of tumor Progesterone receptor status and optimal adjuvant endocrine therapy for post menopausal patients with early stage breast cancer, a decision analysis. *Cancer*. 2006 june 15;106(12):2576-82.
34. Khatcheressian J. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(31):5091-7.
35. NCCN. NCCN Guidelines Breast Cancer 2009.
36. Giordano SH. Is Breast Cancer Survival Improving? *Cancer*. [Revision]. 2004 January 1;100(1):44-52.