

FACTORES PRONOSTICOS DE CÁNCER DE SENO: HOSPITAL MILITAR CENTRAL PERIODO 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. **

BOGOTA D.C. ENERO 2010



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



INTRODUCCIÓN

- ▶ El cáncer de mama (CM) representa:
 - El diagnóstico más frecuente de cáncer en las mujeres .
 - Segunda causa de muerte por esta enfermedad 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)
 - 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.
- ▶ 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.

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

JUSTIFICACIÓN

- ▶ Se considera importante la realización de este estudio como descripción de la sobrevida de la población con Ca de Seno del Hospital Militar Central Central.
- ▶ 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.

BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA

- ▶ 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 clinical Journals
- ▶ Con lo cual se refinó el resultado a 198 artículos y 9 revisiones.
- ▶ 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 en la Universidad del Rosario.

EPIDEMIOLOGÍA CA SENO

- ▶ 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 al tercer cáncer más prevalente en esta población con un 12.2% y constituye la segunda localización más frecuente en mujeres. (5)

EPIDEMIOLOGIA CA DE SENO

- ▶ 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)

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 el año 2003 y el año 2008, de acuerdo con los factores pronósticos de la enfermedad y determinar el factor pronóstico más fuertemente asociado a la muerte en esta población.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ▶ 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.
- ▶ Identificar las variables que explican el riesgo proporcional de mortalidad en la cohorte.
- ▶ 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.
- ▶ Determinar cuáles son las variables con mayor efecto sobre la supervivencia en esta población

METODOLOGIA

▶ DISEÑO DEL ESTUDIO:

Cohorte abierta retrospectiva con estudio de sobrevida según los factores pronósticos:

- Edad
- Estadío 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.

POBLACIÓN

- ▶ El universo: 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
- ▶ 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.

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 que no contaban con la información completa en las historias clínicas de las variables sujetas a estudio.
- ▶ **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.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	NATURALEZA	TIPO	SEGUN INTER-RELACION	DEFINICION 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 Distintas clases de tumores que existen en un órgano según las células del tumor
	Cualitativa	Ordinal	Independientes	
TIPO HISTOLOGICO DEL TUMOR	Cualitativa	Ordinal	Independientes	Grado de anomalidad de las células cancerosas comparadas con las células normales.
GRADO DE DIFERENCIACIÓN DEL TUMOR	Cualitativa	Nominal Dicotómicas	- Independientes	Presencia de células tumorales fuera del órgano del que se origino al momento de realizarse el diagnóstico
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
PRESENCIA DE METASTASIS	Cuantitativa	Discreta	Independientes	Numero de órganos comprometidos con células
NUMERO DE SITIOS DE METASTASIS	Cualitativa	Nominal Dicotómicas	- Independientes	Presencia de receptores ERB2 bajo la técnica de hibridación fluorescente in situ
PRESENCIA DE ERB2 POR FISH	Cualitativa		Independientes	Presencia de ganglios positivos para células tumorales originadas en la glándula mamaria
PRESENCIA DE GANGLIOS	Cuantitativa	Discreta	Independientes	Numero de ganglios positivos para células tumorales originadas en la glándula mamaria
NUMERO DE GANGLIOS POSITIVOS				

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- ▶ Historias clínicas de las pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión además de tener Carcinoma de mama atendidas en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá.
- ▶ Recolección de información – homogeneidad en el registro de la información – diseñó un formato de recolección de datos en el programa de EXCEL (Microsoft Office)
- ▶ Para garantizar la seguridad de la información, se generó una copia de seguridad de la base de datos en la memoria del PC donde y en una memoria USB.

CALIDAD DEL DATO

TIPO DE SESGO	ESTRATEGIA PARA CONTROLAR EL SESGO
1. SESGO DE SELECCIÓN	<p>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 que presentaron el diagnóstico de Cáncer de mama del Hospital Militar sin requerir un proceso de selección de cada una de ellas sino que se realizó de acuerdo con el cumplimiento de los criterios de selección.</p> <p>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.</p>
2. SESGO DE INFORMACIÓN	<p>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. Igualmente esta información fue recolectada por el grupo de especialistas quienes previo a iniciar la recolección de la información conocían el formato y su aplicación.</p>

ANALISIS ESTADISTICO

- ▶ Base de datos en Microsoft EXCEL
- ▶ SPSS (versión 17 licencia institucional – Universidad del Rosario).
- ▶ 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).

ANALISIS ESTADISTICO

- ▶ 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.

ANALISIS ESTADISTICO

- ▶ 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.



PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA COHORTE

**N° Total de pacientes que participaron en la cohorte de estudio: 171 mujeres.
Edades: 26 a 84 años.**

VARIABLE EDAD		
RANGO DE EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<50 años	51	29,8
>=50 años	120	70,2
Total	171	100

DESCRIPCIÓN DEMOGRAFICA Y CLINICA DE LA COHORTE

TIPO HISTOLOGICO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Carcinoma Canalicular infiltrante	144	84,2
Carcinoma lobulillar infiltrante	12	7
Carcinoma medular	2	1,2
Carcinoma canalicular in situ	11	6,4
Tumor filodes	2	1,2
Total	171	100

ESTADIO DEL TUMOR

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Temprano	60	35,1
Insitu	12	7
Avanzado (IIB, III, IIIA, IIIB, IIIC y IV)	99	57,9
Total	171	100

DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA COHORTE

GANGLIOS POSITIVOS		
CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sin ganglios	83	48,5
Con <4	52	30,4
Con >4	36	21,1
Total	171	100

DESCRIPCIÓN DEMOGRAFICA Y CLINICA DE LA COHORTE

- ▶ De las 171 pacientes:
 - 138 no presentaban metástasis (19%)
 - 33 si las presentaban (80%) metástasis:
 - 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

METASTASIS		
CARACTERISTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
No metastasis	138	80,7
1 sitio metastasis	25	14,6
2 o mas sitios de	8	4,7
Total	171	100

DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA COHORTE

RECEPTORES DE ESTROGENICOS

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	96	56,1
No	75	43,9
Total	171	100

RECEPTORES DE PROGESTAGENOS

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	89	52
No	82	48
Total	171	100

DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA COHORTE

HORMONOTERAPIA		
CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Tto con hormonoterapia	108	63,2
No hormonoterapia	63	36,8
Total	171	100

DESCRIPCIÓN DEMOGRAFICA Y CLINICA DE LA COHORTE

TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB		
CARACTERISTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Tto trastuzumab	17	9,9
No tto con trastuzumab	154	90,1
Total	171	100

DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA COHORTE

TIPO DE CIRUGÍA		
CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Concervadora	43	25,1
Mastectomía radical modificada	111	64,9
Mastactomía simple	6	3,5
Otros	6	3,5
ND	5	2,9
Total	171	100

DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA COHORTE

TTO CON RADIOTERAPIA		
CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Si	146	85,4
No	25	14,6
Total	171	100

RESULTADOS DEL ANALISIS DE SOBREVIVENCIA



EDAD

- ▶ De acuerdo con los resultados del análisis de sobrevida
 - 23 pacientes fallecieron durante el tiempo del estudio (13.4%).
 - De las pacientes de 50 años o mas murieron el 15%
 - De las pacientes menores de 50 años murieron el 9%.

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

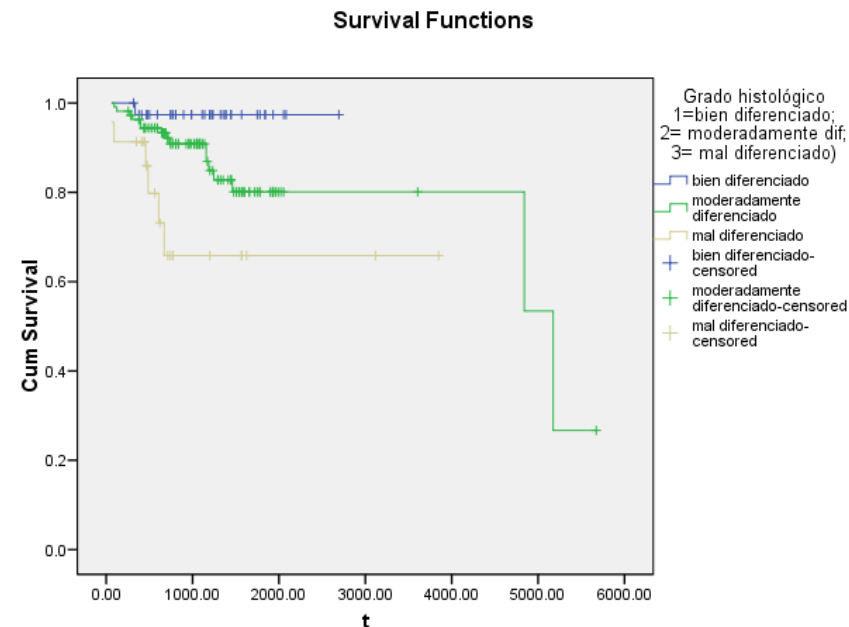
DIAGNÓSTICO HISTOLOGICO

- ▶ Veinte pacientes presentaban un Carcinoma Canalicular Infiltrante (86%).
- ▶ Una paciente presentaba un carcinoma lobulillar infiltrante.
- ▶ Una paciente presentaba un carcinoma medular.
- ▶ Una paciente presentaba un tumor filodes.

Diagnóstico Histológico		
	Edad 50	
	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma Canalicular Infiltrante	20	86.9%
Carcinoma lobulillar infiltrante	1	4.3%
Carcinoma medular	1	4.3%
Tumor filodes.	1	4.3%
Total	23	100%

GRADO DE DIFERENCIACIÓN DEL TUMOR

- ▶ 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).



ESTADIO DEL TUMOR AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

- ▶ Se evidenció que:
 - 2 pacientes con un estadio del tumor temprano fallecieron durante el tiempo del estudio (3.3%).
 - 21 pacientes con estadios avanzados fallecieron (21%)
 - No se presentó mortalidad en las pacientes que presentaron un carcinoma In situ.

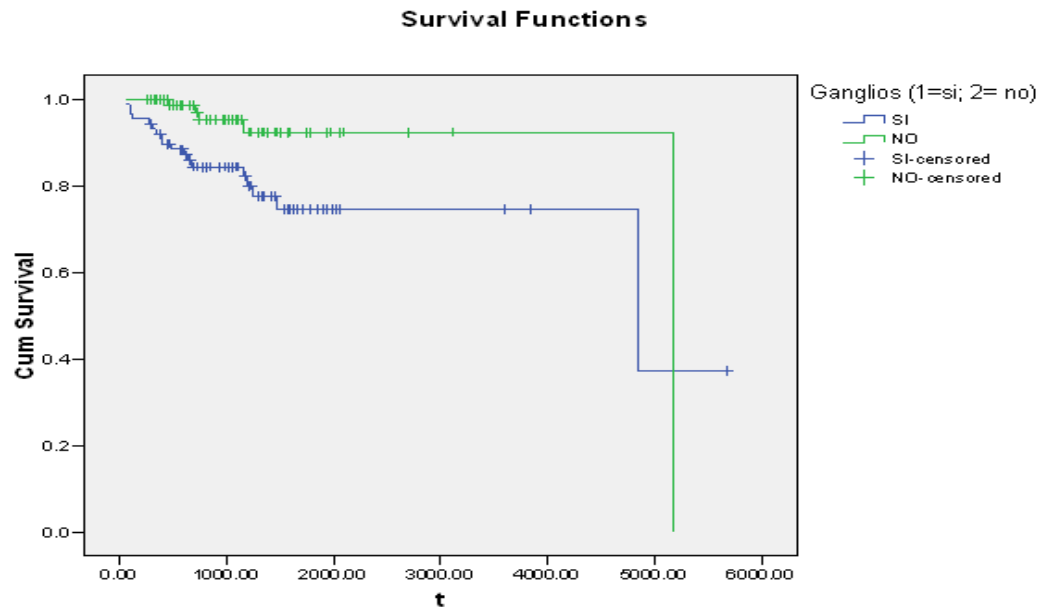
Mortalidad según estadio del tumor al momento del diagnóstico.				
	Estadio			Total
	Temprano	In situ	Avanzado (IIB, III, IIIA, IIIB, IIIC y IV)	
Paciente fallecido	2	0	21	23
No fallecido	58	12	78	148
Total	60	12	99	171

NÚMERO DE GANGLIOS COPROMETIDOS

- ▶ 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).

NÚMERO DE GANGLIOS COPROMETIDOS

- ▶ 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.



NÚMERO DE GANGLIOS COPROMETIDOS

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.

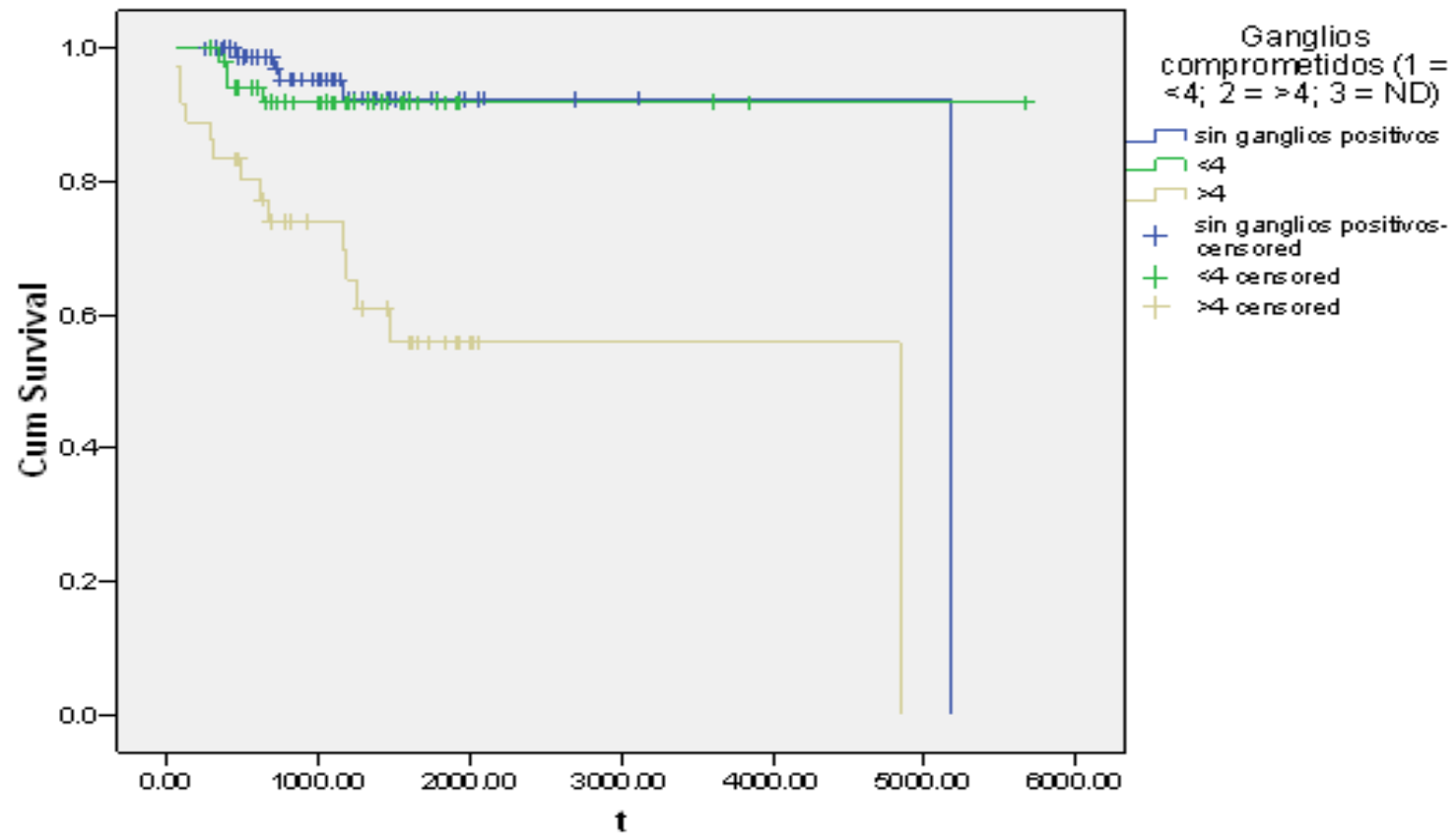
Mortalidad según el número de ganglios comprometidos				
	Ganglios comprometidos (1=<4; 2=>4; 3=ND)			Total
	Sin ganglios positivos	< 4	>4	
Paciente fallecido	5	4	14	23
No fallecido	78	48	22	148
Total	83	52	36	171

NÚMERO DE GANGLIOS COPROMETIDOS

- ▶ 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).

NÚMERO DE GANGLIOS COPROMETIDOS

Survival Functions



METÁSTASIS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.

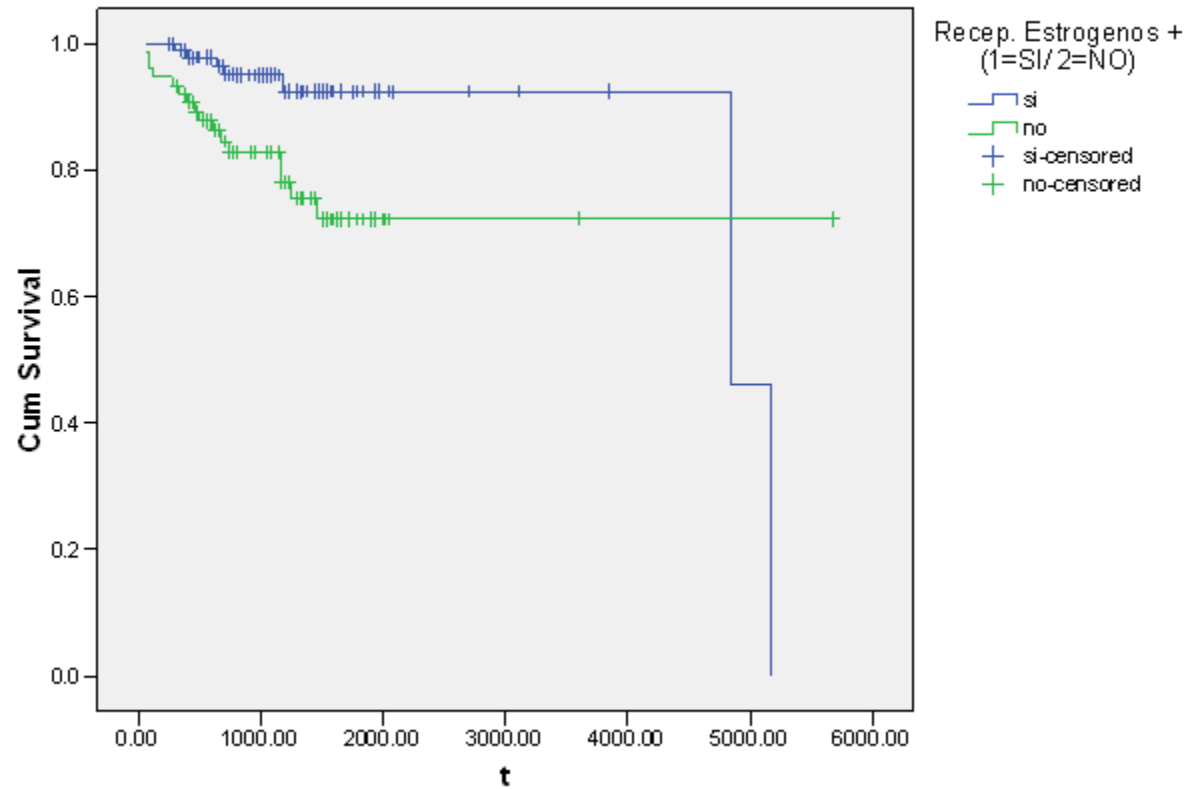
- ▶ 33 pacientes (19%) presentaban metástasis.
 - 10 pacientes (30%) las presentaban al momento del diagnóstico de las cuales fallecieron el 90% durante el periodo de realización del estudio.
 - 23 pacientes (69%) no las presentaban al momento del diagnóstico de las cuales fallecieron el 47.8%.
 - Existe una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre las pacientes con metástasis al diagnóstico y sin metástasis al diagnóstico, evidenciándose una mayor sobrevida en estas ultimas (P=0.000)

RECEPTORES PARA ESTROGENOS (RE)

- ▶ De las 171 pacientes:
 - 96 (56%) pacientes presentaron RE (+), de las cuales murieron el 7% durante el tiempo de realización del estudio,
 - 75 (44%) pacientes no presentaron receptores de estrógenos de las cuales murieron el 21%.
 - Existe una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de sobrevida de estos dos grupos de pacientes a favor de las pacientes con receptores de estrógenos positivos ($P= 0.015\%$).

RECEPTORES PARA ESTROGENOS (RE)

Survival Functions

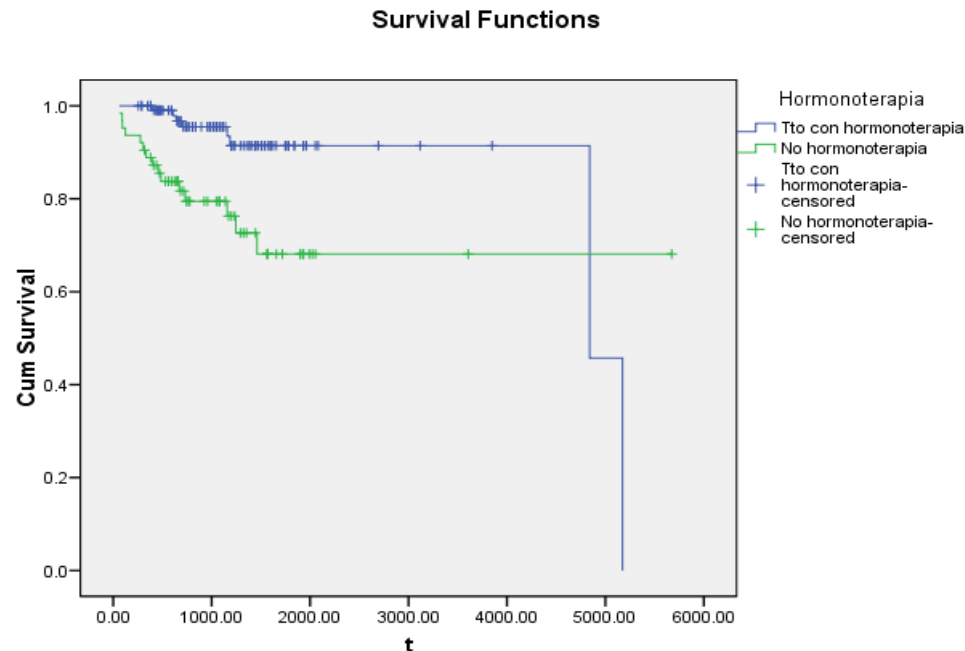


TTO DE HORMONOTERAPIA

- ▶ De las 171 pacientes analizadas en el estudio, a 108 se les administró hormonoterapia (63.2%).
 - De las pacientes que recibieron manejo con hormonoterapia 8 murieron (7%) al término del estudio:
 - 6 tenían receptores positivos para estrógenos y progestágenos.
 - 1 tenía receptores positivos para progestágenos.
 - 1 no tenía receptores positivos para estrógenos ni para progestágenos.

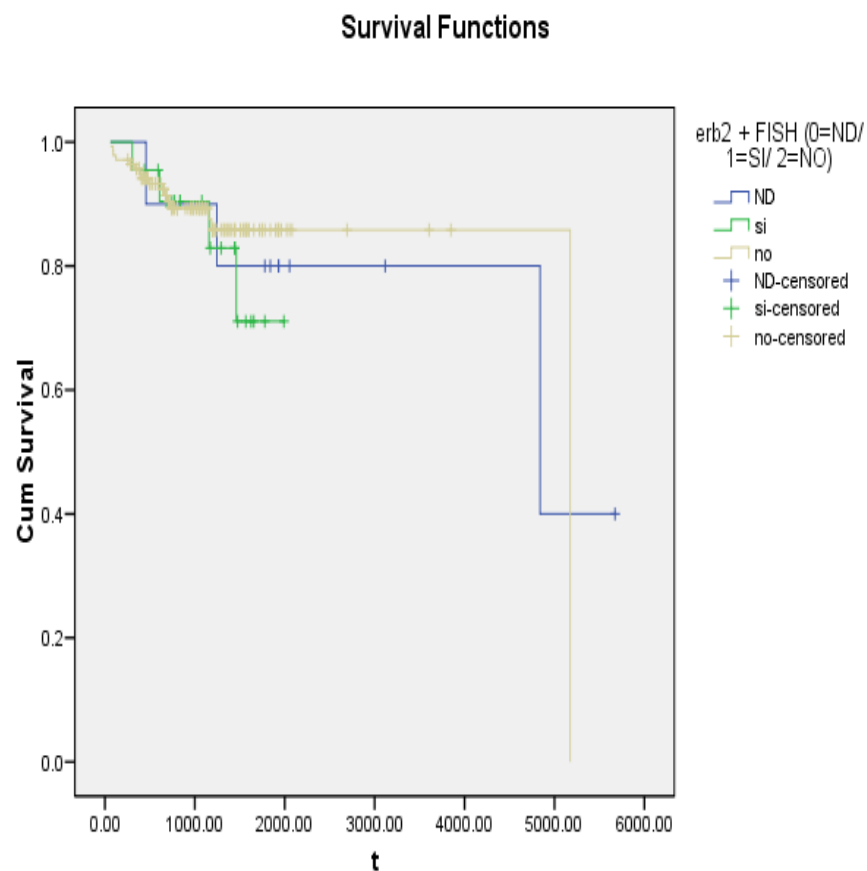
TTO DE HORMONOTERAPIA

- ▶ Existe una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes que recibieron tto con hormonoterapia frente a las que no recibieron este tipo de tratamiento ($P=0.003$).



RESEPTORES ERB2

- ▶ 22 pacientes tenían receptores para ERB2 (+).
- ▶ 139 pacientes tenían receptores para ERB2 (-).
- ▶ 10 pacientes Sin información.
- ▶ No existe una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos de análisis de esta variable ($P=0.8$).



ANALISIS – REGRESIÓN DE COX

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

ANALISIS-REGRECIÓN DE COX

Variables Dummy para el modelo multivariado

Categorical Variable Codings^{b,c,d,e,f,g}

		Frequency	(1)	(2)
Estadiorecodificadgt empranoyavanzado	1=Temprano	60	0	0
	2=Insitu	12	1	0
	3=Avanzado (IIB, III, IIIA, IIIB, IIIC y IV)	99	0	1
Ganglioscomprometi dos14243ND	0=sin ganglios positivos	83	0	0
	1=<4	52	1	0
	2=>4	36	0	1
Recep. Estrogenos1SI2NO ^a	1=si	96	0	
	2=no	75	1	
Metastasisreco ^d	0=no metastasis	138	0	0
	1=1 sitio metastasis	25	1	0
	2=2 o mas sitios de metastasis	8	0	1
Met_dx ^e	1=Con met al dx	10	1	
	2=Sin met al dx	161	0	
gr_edad ^a	0=> 40 años	152	0	
	1=<= 40 años	19	1	

a. Indicator Parameter Coding

b. Category variable: Estadiorecodificadotempranoyavanzado (Estadio recodificado)

c. Category variable: Ganglioscomprometidos14243ND (Ganglios comprometidos (1 = <4; 2 = >4; 3 = ND))

d. Category variable: Recep.Estrogenos1SI2NO (Recep. Estrogenos + (1=SI/ 2=NO))

e. Category variable: Metastasisreco^d (Metastasis recod.)

f. Category variable: Met_dx

g. Category variable: gr_edad

ANALISIS-REGRECIÓN DE COX

- Modelo de regresión logística de Cox en método Forward

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Step 1 Met_dx	3,349	,453	54,764	1	,000	28,488	11,733	69,172
Step 2 Met_dx	1,788	,501	12,713	1	,000	5,978	2,237	15,975
Metastasisrecod			25,406	2	,000			
Metastasisrecod(1)	2,561	,689	13,823	1	,000	12,955	3,357	49,989
Metastasisrecod(2)	3,751	,744	25,406	1	,000	42,567	9,899	183,034
Step 3 Met_dx	1,806	,505	12,773	1	,000	6,087	2,261	16,392
Metastasisrecod			29,394	2	,000			
Metastasisrecod(1)	2,373	,691	11,791	1	,001	10,729	2,769	41,570
Metastasisrecod(2)	4,043	,749	29,137	1	,000	57,023	13,135	247,551
Recep.								
Estrogenos1S12NO	1,322	,532	6,184	1	,013	3,751	1,323	10,635
Step 4 gr_edad	-1,616	,661	5,978	1	,014	,199	,054	,726
Met_dx	2,073	,583	12,645	1	,000	7,950	2,536	24,924
Metastasisrecod			32,351	2	,000			
Metastasisrecod(1)	2,755	,685	16,171	1	,000	15,726	4,106	60,236
Metastasisrecod(2)	4,933	,868	32,298	1	,000	138,800	25,324	760,762
Recep.								
Estrogenos1S12NO	1,712	,558	9,417	1	,002	5,540	1,856	16,534

ANÁLISIS-REGRESIÓN DE COX

- ▶ 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,
 - 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).
 - 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.

REGRECIÓN DE COX

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

Variable	HR	P	(95%CI)
MaD	6.013	0.01	(2.069, 17.477)
ER	5.241	0.003	(1.739, 15.794)
No. of metastasis sites	94.325	0.000	(18.903, 470.679)

CONCLUSIONES

1. De acuerdo con lo publicado el aumento de la edad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad(12), lo cual coincide con los resultados de este estudio.
2. 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 ($p= 0.02$).
3. 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).


CONCLUSIONES

4. Se observó una sobrevida promedio de 3.6 años en las pacientes de la presente cohorte, lo cual es menor a la reportada a nivel internacional (5 años), lo cual puede estar relacionado con el diagnóstico tardío de la enfermedad en el país.

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 ($p=0.07$).

CONCLUSIONES

7. 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. ($p=0.003$).
 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 INFORMACIÓN EN 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 ed 2009.
- ▶ 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ▶ 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 metastasic 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 adyuvant Chemotherapy for operable HER2–Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2005 oct 20 2005;353(16):1673–84.
- ▶ 30. Jirström K. Pathology parameters and adyuvant Tamoxifen response in a Randomized pre–menopausal Breast Cancer Trial. Journal of clinical Pathology. 2005;58(2):1135–42.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

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. Texas 2008.
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, editor 2001.
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.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ▶ 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 desition 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 Cancer2009.
- ▶ 36. Giordano SH. Is Breast Cancer Survival Improving? *Cancer*. [Revision]. 2004 January 1;100(1):44-52

GRACIAS

