

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL MILITAR CENTRAL

TRABAJO DE GRADO

**PROGRAMA
HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA CLINICA**

**FACTORES PRONOSTICOS DEL CANCER DE SENO: HOSPITAL MILITAR
CENTRAL
PERIODO ENERO 2003 - DICIEMBRE 2008**

**AUTORES
ERICK ANDRÉS CANTOR RIZO
JOAQUIN GUERRA VILLAMIZAR**

**COAUTORES
PATRICIA CABRERA JARAMILLO
LIZ ADRIANA MORENO MORENO**

**ASESOR TEMATICO
JAVIER GODOY BARBOSA**

2009

INVESTIGADORES E INSTITUCIONES PARTICIPANTES

I. INVESTIGADORES PRINCIPALES

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. COINVESTIGADORES

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
lizardrianam@gmail.com

III. INSTITUCIONES PARTICIPANTES

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
Universidad Militar Nueva Granada
Universidad del Rosario - Universidad CES

AGRADECIMIENTOS

A nuestros profesores, por sus enseñanzas no solo académicas sino humanas en una especialidad donde el ser humano es un todo.

A nuestras familias, por su apoyo, paciencia, abnegación y su amor durante estos tres años de estudios.

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

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| LISTADO DE TABLAS | 5 |
| LISTADO DE GRAFICOS Y ANEXOS..... | 6 |
| CAPITULO 1: RESUMEN..... | 7 |
| CAPITULO 2: INTRODUCCIÓN..... | 9 |
| CAPITULO 3: PROBLEMA..... | 10 |
| CAPITULO 4: JUSTIFICACIÓN..... | 11 |
| CAPITULO 5: MARCO TEORICO..... | 35 |
| CAPITULO 6: OBJETIVOS..... | 38 |
| 5.1 OBJETIVO PRINCIPAL..... | 38 |
| 5.2 OBJETIVOS SECUNDARIO..... | 38 |
| CAPITULO 7: METODOLOGÍA..... | 39 |
| 7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO | 39 |
| 7.2 POBLACIÓN..... | 40 |
| 7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y CENSURA..... | 40 |
| 7.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES..... | 40 |
| 7.5 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN..... | 42 |
| 7.6 CALIDAD DEL DATO | 44 |
| 7.7. PLAN DE ANALISIS..... | 45 |
| 7.8 ASPECTOS ETICOS..... | 46 |
| 7.9 ASPECTOS ADMINSITRATIVOS..... | 48 |
| CAPITULO 8: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS | 49 |
| 8.1 DESCRIPCIÓN DEMOGRAFICA Y CLINICA DE LA COHORTE.... | 49 |
| 8.2 RESULTADOS DEL ANALISIS DE SOBREVIDA..... | 55 |
| CAPITULO 9: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES..... | 66 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 70 |

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 trastuzumab

LISTADO DE GRAFICOS Y ANEXOS

- ❖ Grafico N° 1 Descripción de la búsqueda bibliográfica
 - ❖ Grafico N° 2 Anatomía de la Glándula mamaria
 - ❖ Grafico N° 3 Diagrama del desarrollo del estudio a través del tiempo
 - ❖ Grafico N° 4 Sobrevida según compromiso de los ganglios
 - ❖ Grafico N° 5 Sobrevida según compromiso de ganglios
 - ❖ Grafico N° 6 Sobrevida según número de ganglios comprometidos
 - ❖ Grafico N° 7 Sobrevida según positividad para receptores estrogénicos
 - ❖ Grafico N° 8 Sobrevida según tratamiento con hormonoterapia
 - ❖ Grafico N° 9 Sobrevida según positividad para receptores ERB2
 - ❖ Grafico N°10 Sobrevida según tratamiento con Trastuzumab
-
- ❖ Anexo N° 1 Herramienta de recolección de datos

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%. El objetivo de este estudio es la descripción de la sobrevida de la población con diagnostico de cáncer de seno del hospital militar central y su relación con los factores pronósticos.

Pacientes y Métodos: Es un estudio de cohorte abierta retrospectiva con 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; el análisis estadístico se realizo 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 años o mayores de esta edad (70,2%), El Carcinoma Canalicular Infiltrante fue el más frecuente 144 (84,2%), el estadio IIA fue el más frecuente 39 (22,8%), 99 (57,9%) pacientes con carcinoma en estadio avanzado (IIB, IIIA, IIIB, IV), metástasis al momento del diagnostico 8 (4,7%), presencia de ERB 2 22 (12.9%), con receptores para estrógenos positivos 96 (56.1%), se le realizó Mastectomia Radical Modificada 111 (64,9%), recibieron tratamiento con hormonoterapia 108 (63%), recibieron tratamiento con trastuzumab 17 (9.9%); Durante el periodo de tiempo del estudio fallecieron 23 (13.4%) pacientes, de las fallecidas 20 (86%) presentaban Carcinoma Canalicular Infiltrante, 21 (91%) pacientes fallecidas tenían estadios avanzados, 88 pacientes con ganglios positivos, 18 (20%) habían fallecido a los 5 años, de las cuales el 14 (77%) eran pacientes con mas de 4 ganglios comprometidos, la

presencia de receptores estrógenos positivos se correlaciona con una mayor sobrevida con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.015$).

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, adicional el uso de trastuzumab en el grupo de pacientes ERB2 positivos definitivamente cambia la historia de la enfermedad equiparándolo al grupo que no presenta esta sobreexpresión.

CAPITULO 2: 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. De acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 1,2 millones de mujeres tendrán anualmente de cáncer de seno, de las cuales, el 18% se presentarán en América Latina (1). El riesgo de desarrollar cáncer de seno 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 cáncer de seno 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 América Latina se ha evidenciado 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 en mujeres. 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 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:

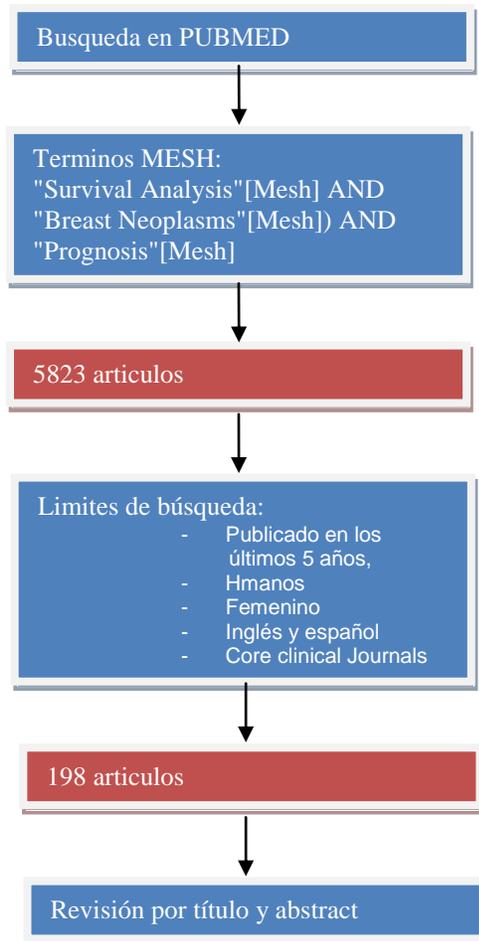
"Survival Analysis"[Mesh] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] AND "Prognosis"[Mesh]

De esta manera se obtuvieron 5823 articulos 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 articulos 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.



Grafica 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 al 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)

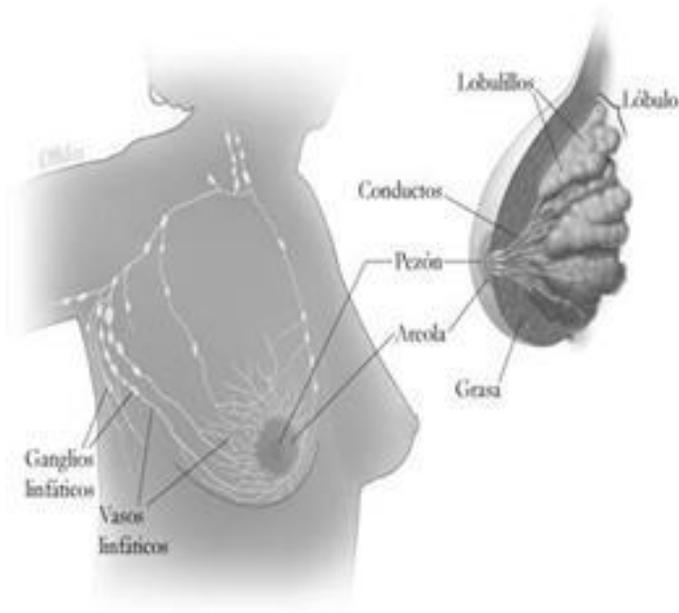
La tasa de sobrevida en Estados Unidos a 5 años de los pacientes con cáncer de seno es del 87.5% (3)

ANATOMIA

La mama está compuesta por lóbulos y conductos. Cada mama tiene entre 15 y 20 secciones que se llaman lóbulos, con secciones más pequeñas que se llaman lobulillos. Los lobulillos terminan en docenas de bulbos capaces de producir leche. Los lóbulos, los lobulillos y los bulbos están conectados por conductos (7).

Cada mama tiene también vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Los vasos linfáticos transportan un líquido casi incoloro llamado linfa. Los vasos linfáticos conducen a los ganglios linfáticos.

El tipo más común de cáncer de mama es el carcinoma ductal, que empieza en las células de los conductos. El cáncer que empieza en los lóbulos o los lobulillos se llama carcinoma lobular y se encuentra con mayor frecuencia en ambas mamas que otros tipos de cáncer de mama. El cáncer de mama inflamatorio es un tipo de cáncer poco común por el que la mama está caliente, eritematosa y edematosa (7).



Tomado de www.cancer.gov

Grafica 2. Anatomía de la mama.

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 pecho.
- Tejido de la mama que es denso en una mamografía.
- Tomar hormonas tales como estrógeno y progesterona.
- Consumir bebidas alcohólicas.
- Ser de raza blanca.

Los genes de las células llevan la información hereditaria recibida de los padres a los hijos. El cáncer de mama hereditario representa aproximadamente 5 a 10% de todos los casos de cáncer de mama (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 de cáncer del seno contralateral. Estas mujeres también tienen un riesgo más alto de cáncer de ovario y pueden tener un riesgo mayor de padecer de 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 (7).

- **Examen físico (Autoexamen):** Corresponde al estudio de las mamas por el médico o en el paciente entrenado en el auto examen.
- **Mamografía bilateral:** Corresponde a una radiografía de las mamas.
- **Ecografía mamaria:** Es el ultrasonido de las mamas, que permite diferenciar lesiones quísticas de las sólidas, además de poder tomar muestras guiadas por esta.
- **Biopsia:** extracción de células o tejidos para que un patólogo pueda observarlas bajo un microscopio y verificar si hay signos de cáncer. Si se encuentra una masa en la mama, el médico puede necesitar extraer una pequeña cantidad de la masa. Los cuatro tipos de biopsias son los siguientes:

- **Biopsia por escisión:** extracción completa de una masa de tejido.
- **Biopsia por incisión:** extracción de una parte de una masa o de una muestra de tejido.
- **Biopsia central:** extracción parcial de una masa con una aguja ancha.
- **Biopsia por aspiración con aguja fina (AAF):** extracción de tejido o líquido mediante una aguja fina.
- **Prueba de receptores de estrógeno y progesterona:** prueba usada para medir la cantidad de receptores de estrógeno y progesterona (hormonas) en el tejido canceroso. Si se encuentra cáncer en la mama, se examina tejido del tumor en el laboratorio para determinar si el estrógeno y la progesterona pueden influir en la forma en que crece el cáncer. Los resultados de la prueba indican si la terapia con hormonas puede detener el crecimiento del cáncer.
- **IRMN (imágenes por resonancia magnética nuclear):** procedimiento para el que se usa un imán, ondas de radio y una computadora para crear imágenes detalladas de áreas internas del cuerpo.

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).

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 RL 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 metastático 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, estudiados en el 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:

El proceso usado para la diseminación dentro de la mama o hasta otras partes del cuerpo se llama 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).

Las tres maneras en que el cáncer se disemina en el cuerpo son las siguientes:

1. **A través del tejido (Diseminación local):** El cáncer invade el tejido normal que lo rodea.
2. **A través del sistema linfático (Diseminación linfática):** El cáncer invade el sistema linfático y circula por los vasos linfáticos hasta otros lugares en el cuerpo.
3. **A través de la sangre (Diseminación Hematógena):** El cáncer invade las venas y los capilares y circula por la sangre hasta otros lugares en el cuerpo.

Cuando las células cancerosas se separan del tumor primario y circulan a través de la linfa o la sangre hasta otros lugares en el cuerpo, se puede formar otro tumor secundario llamado metástasis. El tumor metastático es el mismo tipo de cáncer que el tumor primario(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: microinvación 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 entretejido(s), o a ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes* en *ausencia* de metástasis clínicamente aparente en ganglio linfático
 - N2a: metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre sí (entretejidos) o a otras estructuras
 - N2b: metástasis solamente en ganglios mamarios 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 linfoscintigrafía) 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 (CTA)

* [Nota: *las CTA se definen como células tumorales únicas o agrupaciones pequeñas de células no mayores de 0,2 mm que, generalmente, solo se detectan mediante métodos inmunohistoquímicos (IHQ) o moleculares, pero que pueden ser verificados por tinciones de hematoxilina y eosina (H&E). Por lo general, las CTA no exhiben prueba de actividad maligna como, por ejemplo, proliferación o reacción estromal.*]

- pN0(I-): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional, IHQ negativo
- pN0(I+): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional, IHQ positivo y sin agrupación IHQ mayor de 0,2 mm
- pN0(mol-): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional y los hallazgos moleculares son negativos (RCP-TI)**
- pN0(mol+): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional y los hallazgos moleculares son positivos (RCP-TI)**

* [Nota: *la clasificación se basa en una disección de ganglio linfático axilares con disección de ganglios linfáticos centinela (GLC) o sin ella. La clasificación basada*

únicamente en la disección de GLC sin disección posterior de ganglio linfático axilar se designa (sn) para ganglio centinela, por ejemplo, pN0(I+) sn.

** [Nota: RCP-TI, siglas de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.]

- 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 mamarios 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 mamarios 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 imaginología (excluyendo la linfoscintigrafía) o mediante examen clínico.]

** [Nota: clínicamente no aparente se define como lo no detectado por estudios de imaginología (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

Agrupación por estadios del AJCC (19)

Estadio 0

- Tis, N0, M0

Estadio I

- T1*, N0, M0

Estadio IIA

- T0, N1, M0
- T1*, N1, M0
- T2, N0, M0

Estadio IIB

- T2, N1, M0
- T3, N0, M0

Estadio IIIA

- T0, N2, M0
- T1*, N2, M0
- T2, N2, M0
- T3, N1, M0
- T3, N2, M0

Estadio IIIB

- T4, N0, M0
- T4, N1, M0
- T4, N2, M0

Estadio IIIC**

- Cualquier T, N3, M0

Estadio IV

- Cualquier T, cualquier N, M1

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

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

Estadio IIA

En el 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

En el 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 el 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 de 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 sobrevida 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 de abajo del brazo y se observan bajo un microscopio 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: cirugía para extirpar el tumor y una pequeña cantidad de tejido normal alrededor del mismo.

Mastectomía parcial: cirugía para extirpar la parte de la mama que tiene cáncer y algo del tejido normal que la rodea. Este procedimiento también se llama mastectomía segmentaria.

A las pacientes tratadas con cirugía para preservar la mama, también se les puede extirpar algunos de ganglios linfáticos axilares para someterlos a una biopsia. Este procedimiento se llama disección de ganglios linfáticos axilares o vaciamiento axilar. Se puede realizar al mismo tiempo que la cirugía para preservar la mama o después. La disección de ganglios linfáticos se realiza a través de una incisión separada (7).

Otros tipos de cirugía incluyen los siguientes procedimientos:

Mastectomía total: cirugía para extirpar toda la mama afectada por el cáncer. Este procedimiento también se llama mastectomía simple. Se pueden extraer algunos de los ganglios linfáticos axilares para someterlos a una biopsia en el mismo momento de la cirugía o después de la misma. Esto se realiza a través de una incisión separada.

Mastectomía radical modificada: cirugía para extirpar toda la mama afectada por el cáncer, muchos de los ganglios linfáticos de abajo del brazo, el revestimiento de los músculos pectorales y, a veces, parte de los músculos de la pared del tórax.

Mastectomía radical: Cirugía para extirpar la mama que contiene el cáncer, los músculos de la pared del tórax por debajo de la mama y todos los ganglios linfáticos de la axila.

Incluso si se extirpa todo el cáncer visible al momento de la cirugía, algunas pacientes pueden ser candidatas a radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal después de la cirugía para destruir cualquier célula cancerosa que haya quedado. El tratamiento administrado después de la cirugía para aumentar las posibilidades de curación se denomina terapia adyuvante (7).

La mastectomía segmentada se ha asociado a un excelente control loco-regional en pacientes que logran una respuesta patológica completa del tumor, después de quimioterapia neoadyuvante (6).

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 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

La quimioterapia es un tratamiento del cáncer en el que se usan medicamentos para interrumpir el crecimiento de las células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o impidiendo su multiplicación. Cuando la quimioterapia se administra de manera oral o intravenosa, los medicamentos ingresan en el torrente sanguíneo y afectan a células

cancerosas de todo el cuerpo (quimioterapia sistémica). Cuando la quimioterapia se coloca directamente en la columna vertebral, un órgano o una cavidad corporal como el abdomen, los medicamentos afectan principalmente las células cancerosas de esas áreas (quimioterapia regional). La forma en que se administre la quimioterapia depende del tipo y el estadio del cáncer que se está tratando (7).

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 estas pacientes *erb2* Positivas en un 33% (28) cuando se adiciona a la terapia convencional neoadyuvante en pacientes con cánceres operables(28-29).

Terapia hormonal

La terapia hormonal es un tratamiento para el cáncer por el que se extraen las hormonas o se bloquea su acción, y se impide el crecimiento de las células cancerosas (7). Las hormonas son sustancias elaboradas por las glándulas del cuerpo que circulan por el torrente sanguíneo. Algunas hormonas pueden hacer crecer ciertos cánceres. Si las pruebas 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 que funcionen. La hormona estrógeno, que hace crecer algunos cánceres de mama, es elaborada en su mayor parte por los ovarios (20). El tratamiento para impedir que los ovarios elaboren estrógeno se llama 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).

Los 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 metastásico (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)

El tratamiento del carcinoma ductal in situ (CDIS) 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)

El tratamiento del carcinoma lobular in situ (CLIS) 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

El tratamiento de los estadios I, II, IIIA y IIIC operables 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

El tratamiento del estadio IIIB y el estadio IIIC inoperable del cáncer de mama 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

El tratamiento del cáncer de mama en estadio IV o el cáncer de mama metastásico puede incluir los siguientes procedimientos (7):

- Terapia con hormonas o quimioterapia sistémica con trastuzumab o sin este.
- Terapia con inhibidores de la tirosina cinasa como lapatinib, combinado con capecitabina.
- Radioterapia o cirugía para 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 (Herceptin) 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).

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE MAMA RECIDIVANTE

El tratamiento del cáncer de mama recidivante en la mama o la pared del pecho puede incluir los siguientes procedimientos (7):

- Cirugía (mastectomía radical o mastectomía radical modificada), radioterapia o ambas.
- Quimioterapia sistémica o terapia con hormonas.

- Participación en un ensayo clínico de trastuzumab (Herceptin) combinado con quimioterapia sistémica.

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 el año 2003 y el año 2008, de acuerdo con los factores pronósticos de la enfermedad.

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.

CAPITULO 7: METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte abierta retrospectiva con 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

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.

Para seleccionar la muestra se tuvieron en cuéntalos siguientes criterios:

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 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.

7.4. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Como variable de desenlace o dependiente se tomo la muerte de las pacientes y como variables independientes se tuvieron en cuenta los factores pronósticos de la enfermedad las 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 estrogenos y progestágenos, tratamiento con hormonoterapia, cirugía, radioterapia y trastuzumab

- Histológico: Tipo y diferenciación del cáncer.

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 fluorecente in situ |
| PRESENCIA DE | Cualitativa | | Independientes | Presencia de ganglios positivos para células |

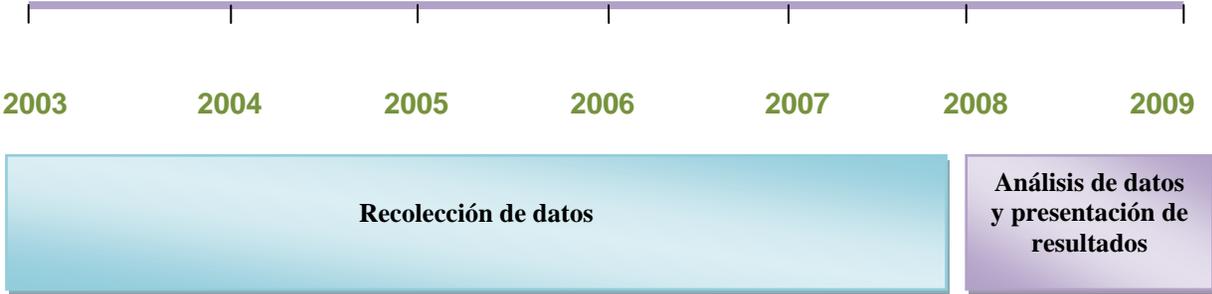
| | | | | |
|---|--------------|-----------------------|----------------|---|
| GANGLIOS | | | | tumorales originadas en la glándula mamaria |
| NUMERO DE GANGLIOS POSITIVOS | Cuantitativa | Discreta | Independientes | Numero de ganglios positivos para células tumorales originadas en la glándula mamaria |
| 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 |

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 cumplieran con los criterios de inclusión además de tener Carcinoma de seno atendidas en el Hospital Militar Central de la ciudad de Bogotá. 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 3. 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 | <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> |

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 bivariante 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.

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 encargan del diseño el estudio, construcción del protocolo de investigación, 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 cono poco acerca de la sobrevida 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 epidemiólogo, tiene el interés de desarrollar y publicar los resultados de este trabajo con diferentes fines, el principal de ellos la curiosidad científica 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 no declaran conflictos de interés para el presente trabajo. Una 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 presente trabajo, y el desarrollo de esta investigación no supone conflictos de interés.

El presente trabajo se basó en la revisión de historias clínicas, procedimiento que contó con previa autorización del Hospital Militar Central, y por el carácter retrospectivo del estudio, no se influyó en el diagnóstico o elección del tratamiento de las mismas, no se consignó ningún dato correspondiente a información personal de los pacientes para proteger la identidad y privacidad de los mismos. De esta manera no se tuvo necesidad de contar con la revisión por parte de un comité de ética médica. La publicación de estos datos se realizará sólo con el consentimiento de la institución.

En el momento en que se planteó la realización del presente trabajo de investigación se tuvo en cuenta como primordial el principio de beneficencia y no maleficencia, aún tratándose de un estudio no intervencional y retrospectivo.

7.9. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS:

❖ Recursos Humanos: El grupo de investigación se compone de las siguientes personas:

Investigadores principales: Erick Cantor Rizo, Joaquín Guerra Villamizar.

Coinvestigadores: Liz Adriana Moreno, Patricia Cabrera

Los investigadores principales se encontraron involucrados en todas las fases del proyecto, en especial en la fase de planteamiento del problema y de recolección de los datos.

❖ Las coinvestigadoras participan en el planteamiento del proyecto y su metodología, elaboración de los datos y su análisis, redacción de resultados.

❖ Recursos electrónicos: Se obtuvo acceso al texto completo de los artículos revisados por las bases de datos disponibles para estudiantes y ex-alumnos de la Universidad del Rosario.

❖ El Software utilizado para la herramienta de recolección de los datos fue Microsoft EXCEL, Microsoft WORD Licencias personales de cada uno de los investigadores, SPSS versión 17, licencia perteneciente a la Universidad del Rosario. Los computadores utilizados son propiedad de los investigadores y de la Universidad del Rosario.

❖ Materiales: Se utilizaron CDs para la presentación de la tesis a la Universidad Militar Nueva Granada.

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 menores de 50 años (29.8%) y 129 pacientes de 50 años o mayores de esta edad (70,2%)

Tabla 3. Variable edad.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------|------------|------------|
| <50 años | 51 | 29,8 |
| >=50 años | 120 | 70,2 |
| Total | 171 | 100,0 |

Variable Tipo histológico:

De las 171 pacientes, 144 presentaban Carcinomas Canaliculares Infiltrantes (84,2%), 12 Carcinomas lobulillar infiltrantes (7%), 2 Carcinomas medulares (1,2%), 11 Carcinomas Canaliculares in situ (6,4%) y 2 Tumores filodes (1,2%).

Tabla 4. Variable 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 (22,8%) tenían tumores bien diferenciados, 109 (63,7%) eran moderadamente diferenciados y 23 eran mal diferenciados (13,5%)

Tabla 5. Variable Grado de diferenciación tumoral

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

Variable estadio del tumor

De los 171 casos 21 presentaban un estadio I (12,3%), 12 casos estaban In Situ (7%), 39 casos presentaban un estadio IIA (22,8), 28 casos presentaban un estadio IIB (16,4%), 1 tumor era estadio III (6%), 29 casos presentaban un estadio IIIA (17%), 27 casos presentaban un estadio IIIB (15.8%), 3 casos presentaban un estadio IIIC (1.8%) y 11 casos presentaban un 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 in situ (7%) y 99 pacientes con carcinoma en estadio avanzado (57,9%)

Tabla 6. Agrupación del estadio del tumor.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|--|------------|------------|
| Temprano | 60 | 35,1 |
| Insitu | 12 | 7,0 |
| Avanzado (IIB, III, IIIA, IIIB, IIIC y IV) | 99 | 57,9 |
| Total | 171 | 100,0 |

Variable Ganglios:

De las 171 pacientes 88 presentaban ganglios positivos para metástasis (51,5%) y 83 casos presentaban ganglios negativos (48%). De los casos positivos 52 pacientes presentaban menos de 4 ganglios positivos (59%) y 36 (41%) pacientes presentaban más de 4 ganglios positivos.

Tabla 7. Variable Ganglios.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|------------|------------|
| Valid 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 (80%) y 33 si las presentaban (19%), 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 son sujeto de este análisis.

Tabla 8. Variable metástasis.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|--|------------|------------|
|--|------------|------------|

| | | |
|------------------------------|-----|-------|
| no metastasis | 138 | 80,7 |
| 1 sitio metastasis | 25 | 14,6 |
| 2 o mas sitios de metastasis | 8 | 4,7 |
| Total | 171 | 100,0 |

Variable receptores ERB2:

De las 171 pacientes 22 pacientes presentaban sobreexpresión de 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.

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|-------|------------|------------|
| Valid | 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.

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|-------|------------|------------|
| Valid | 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 lo recibieron (36,8%).

Tabla 11. Variable Hormonoterapia

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|------------------------|------------|------------|
| Valid | Tto con hormonoterapia | 108 | 63,2 |
| | No hormonoterapia | 63 | 36,8 |
| | Total | 171 | 100,0 |

Variable Tratamiento con Trastuzumab

De las 171 pacientes 17 (9.9%) recibieron tratamiento con trastuzumab y 153 no lo recibieron (90,1%).

Tabla 12. Variable Tratamiento con Trastuzumab

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|------------------------|------------|------------|
| Valid | Tto trastuzumab | 17 | 9,9 |
| | No tto con trastuzumab | 154 | 90,1 |
| | Total | 171 | 100,0 |

Variable 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

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|--------------|------------|------------|
| Valid | Conservadora | 43 | 25,1 |
| | Mastectomía | 111 | 64,9 |

| | | |
|--------------------|-----|-------|
| radical modificada | | |
| 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

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|-------|------------|------------|
| Valid | 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 periodo de 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 más murieron 18 (78.2%) y de las pacientes menores de 50 años murieron el 5 (21.7%).

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

| | edad 50 | | Total |
|---|----------|-----------|-------|
| | <50 años | >=50 años | |
| Muerte (1 = paciente fallecido si; 2 = no) no fallecido | 5 | 18 | 23 |
| Total | 51 | 120 | 171 |

Diagnóstico histológico:

De las 23 pacientes fallecidas 20 presentaban Carcinoma Canalicular Infiltrante (86%), 1 caso de carcinoma lobulillar infiltrante, 1 carcinoma medular y 1 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:

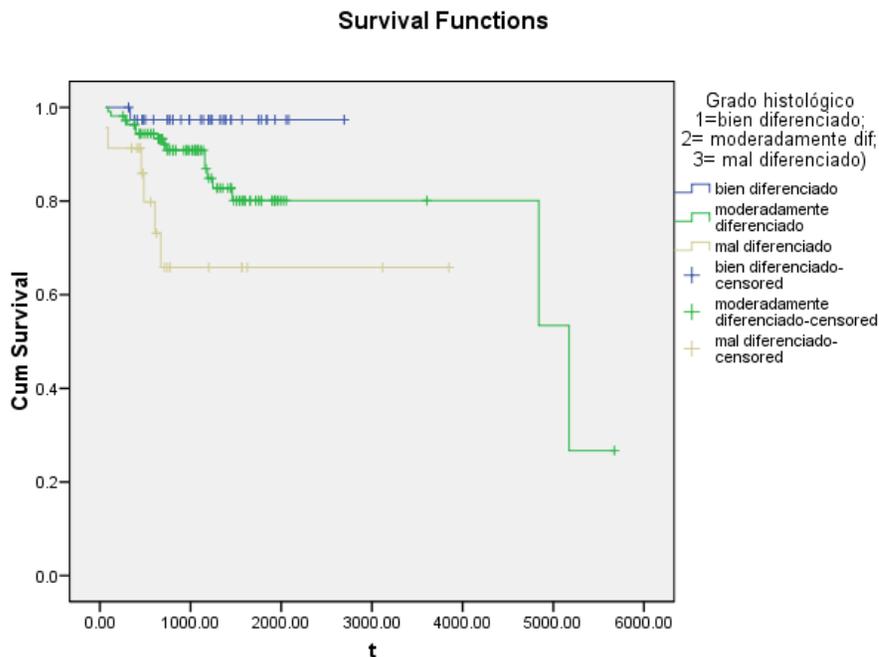
Se evidenció que de las 171 pacientes el 22.8% presentaba un tumor bien diferenciado, el 63% presentaba un tumor moderadamente diferenciado y el 13% eran tumores mal diferenciados, tal como se observa en la tabla 16.

Tabla 16: Grado histológico del tumor.

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|----------------------------|------------|------------|
| Valid | 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 ($P=0.071$)

Grafica 4. Sobrevida según grado histológico.



Estadio al Diagnóstico

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

Tabla 17. Mortalidad según estadio al Diagnóstico.

| | Estadio | | | Total |
|---|----------|--------|--|-------|
| | Temprano | Insitu | Avanzado (IIB, III, IIIA, IIIB, IIIC y IV) | |
| Muerte (1 = paciente fallecido si; 2 = no) | 2 | 0 | 21 | 23 |
| no fallecido | 58 | 12 | 78 | 148 |
| Total | 60 | 12 | 99 | 171 |

Ganglios positivos:

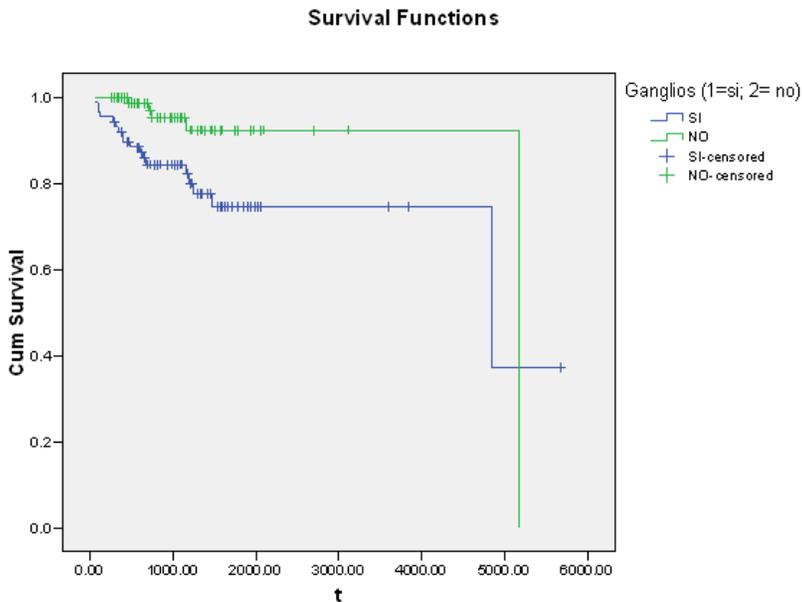
De las 171 pacientes se evidenció que 83 no presentaron ganglios positivos para metástasis, 52 presentaron menos de 4 ganglios positivos y 36 mas de 4 ganglios positivos.

Se evidenció que existe una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevivida 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.

| | Ganglios comprometidos (1 = <4; 2 = >4; 3 = ND) | | | Total |
|---|---|----|----|-------|
| | sin ganglios positivos | <4 | >4 | |
| Muerte (1 = paciente fallecido si; 2 = no) | 5 | 4 | 14 | 23 |
| no fallecido | 78 | 48 | 22 | 148 |
| Total | 83 | 52 | 36 | 171 |

Grafico 5. Sobrevida según compromiso de ganglios.



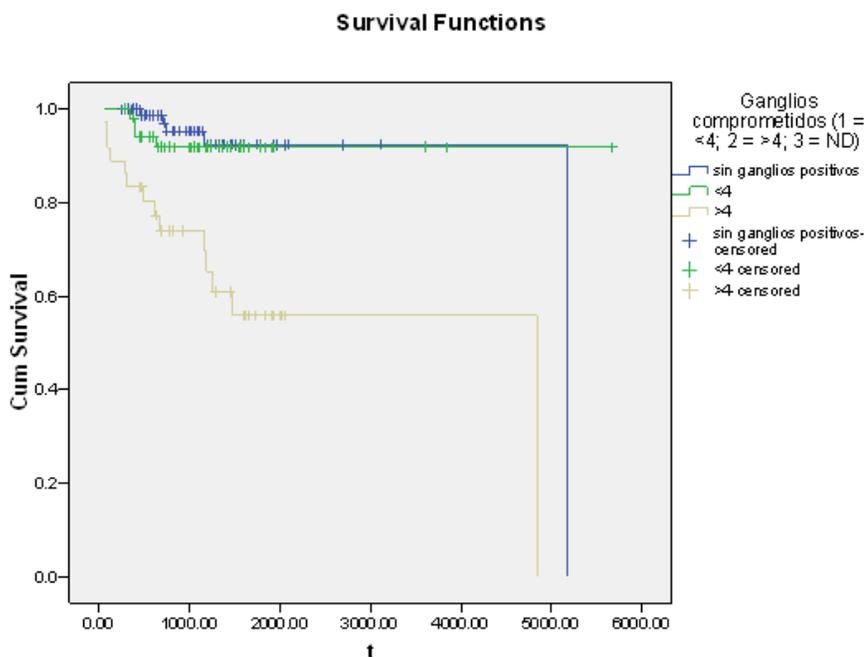
De las 83 pacientes que no presentaban ganglios positivos, a los 5 años de seguimiento habían fallecido 5 pacientes lo que corresponde al 6% de ellas.

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

Grafico 6. 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 presentaron (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 la 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 el 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 sobrevida en estas últimas (P=0.000)

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

| | Metástasis al diagnóstico(1= Si 2=NO) | | Total |
|--|---------------------------------------|-------------------------------|-------|
| | no metástasis | con metástasis al diagnóstico | |
| | | sin metástasis | |

| | | Dx | al Dx | |
|--|-----|----|-------|-----|
| Muerte (1 = paciente fallecido si; 2 = no) | 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 presentaban 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 pacientes con metástasis en un órgano fallecieron el 48% (12 pacientes), de las pacientes con 2 o mas órganos afectados por metástasis fallecieron el 100

Tabla 20. Mortalidad según número de órganos con metástasis.

| | Metástasis recod. | | | Total |
|--|-------------------|--------------------|------------------------------|-------|
| | no metástasis | 1 sitio metástasis | 2 o mas sitios de metástasis | |
| Muerte (1 = paciente fallecido si; 2 = no) | 3 | 12 | 8 | 23 |
| no fallecido | 135 | 13 | 0 | 148 |
| Total | 138 | 25 | 8 | 171 |

Si entramos a analizar la sobrevivencia de las pacientes que no presentaban metástasis contra las que si presentaban metástasis encontramos que si existe una diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.0001$) y cuando se analiza la mortalidad en los diferentes grupos encontramos que existe una diferencia estadísticamente significativa favoreciendo las pacientes que presentaban metástasis en 2 órganos afectados sobre las pacientes que no presentan metástasis o que la presentan en solo un órgano.

Receptores de estrógenos:

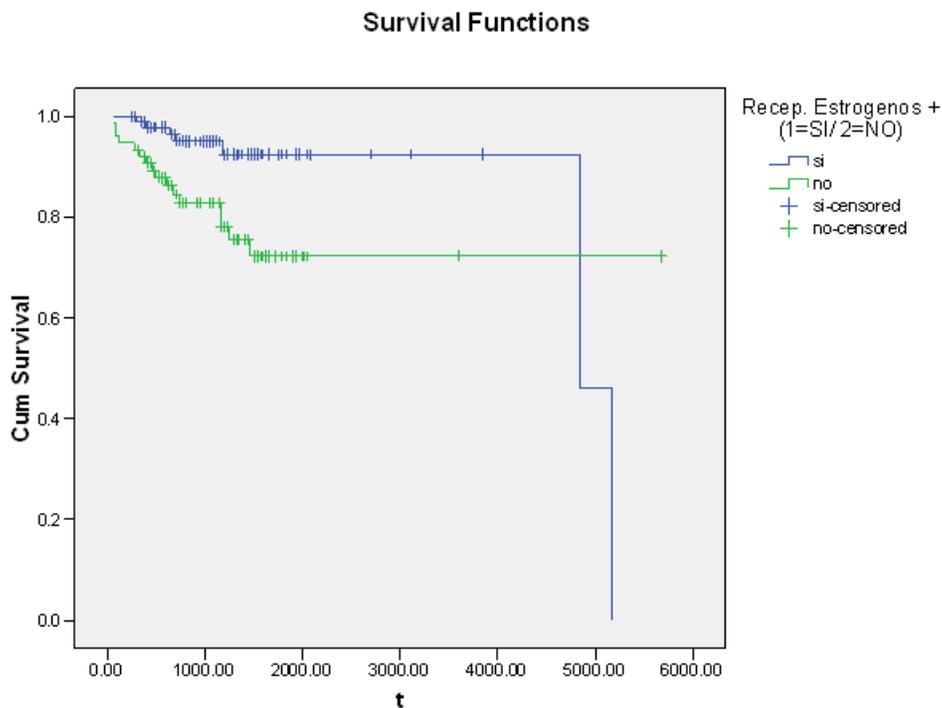
De las 171 pacientes el 56% presentaron receptores de estrógenos positivos (96 pacientes) de las cuales murieron el 7% durante el tiempo de realización del estudio. Las pacientes restantes (44%) no presentaron receptores de este tipo (75 pacientes) y de este grupo murieron el 21%. De acuerdo con el análisis se encontró una diferencia

estadísticamente significativa en el tiempo de sobrevivida a favor de las pacientes con receptores de estrógenos positivos (P= 0.015%).

Tabla 21. Mortalidad según positividad para receptores de estrógenos.

| | | Recep. Estrógenos | | Total |
|-------------------------|--------------------|-------------------|----|-------|
| | | positivos | | |
| | | si | no | |
| Muerte (1 = si; 2 = no) | paciente fallecido | 7 | 16 | 23 |
| | no fallecido | 89 | 59 | 148 |
| Total | | 96 | 75 | 171 |

Grafico 7. Sobrevida según positividad para receptores de estrógenos.



Receptores de progestágenos:

De las 171 pacientes el 52% presentaron receptores de progestagenos positivos (89 pacientes) de las cuales murieron el 10% durante el tiempo de realización del estudio. Las pacientes restantes (48%) no presentaron receptores de este tipo (82 pacientes) y de este grupo murieron el 17%. De acuerdo con el análisis de sobrevivida no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes que tuvieron tumores positivos

para receptores de progestágenos y aquellas con tumores que no arrojaron resultados positivos para este tipo de receptor. (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 tenia receptores positivos ni para estrógenos ni para progestagenos.

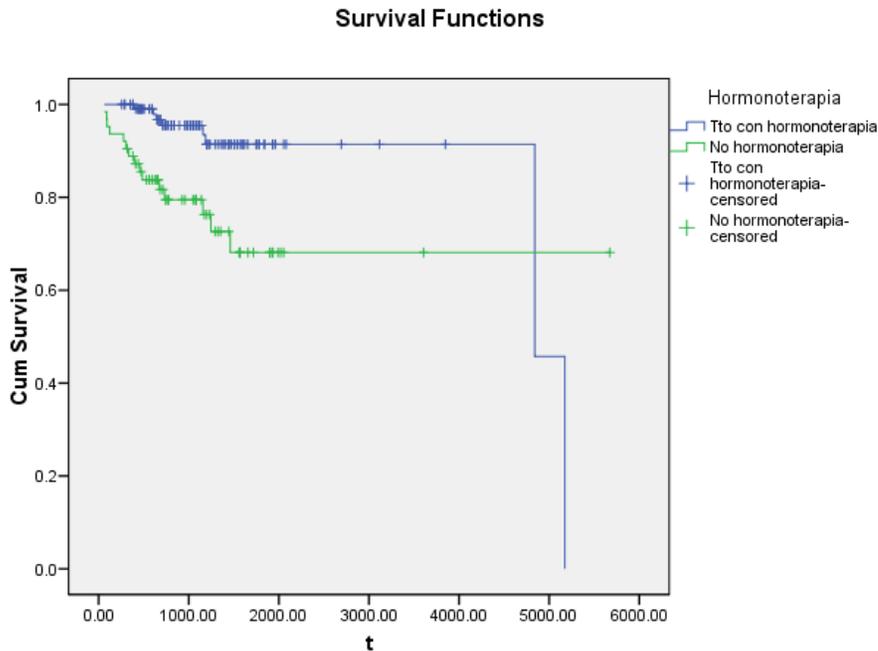
De las pacientes que recibieron manejo con hormonoterapia 8 murieron (7%) al término del estudio, de las cuales 6 tenían receptores positivos para estrógenos y progestagenos, 1 tenia receptores para progestagenos y 1 no tenía receptores positivos para estrógenos o para progestagenos.

Tabla 22. Mortalidad según tratamiento con hormonoterapia.

| | Hormonoterapia | | Total |
|---|------------------------|-------------------|-------|
| | Tto con hormonoterapia | No hormonoterapia | |
| Muerte (1 = paciente fallecido si; 2 = no) no fallecido | 8 | 15 | 23 |
| 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 8. Sobrevida según tratamiento con hormonoterapia.



Receptores erb2 por FISH

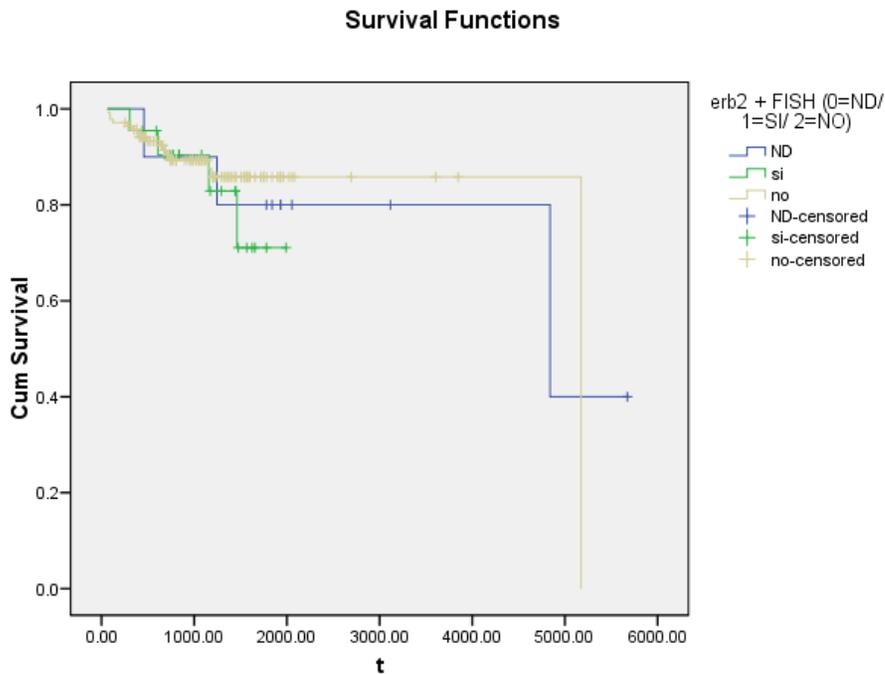
De las 171 pacientes, 22 tenían receptores para ERB2 positivos, 139 no los tenían y no se contaba con la información de 10 pacientes.

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.

| | erb2 + FISH (0=ND/ 1=SI/ 2=NO) | | | Total |
|--|--------------------------------|----|-----|-------|
| | ND | si | no | |
| Muerte (1 = paciente fallecido si; 2 = no no fallecido) | 3 | 4 | 16 | 23 |
| Total | 10 | 22 | 139 | 171 |

Grafico 9. Sobrevida según positividad para receptores erb2.



Tratamiento con Trastuzumab

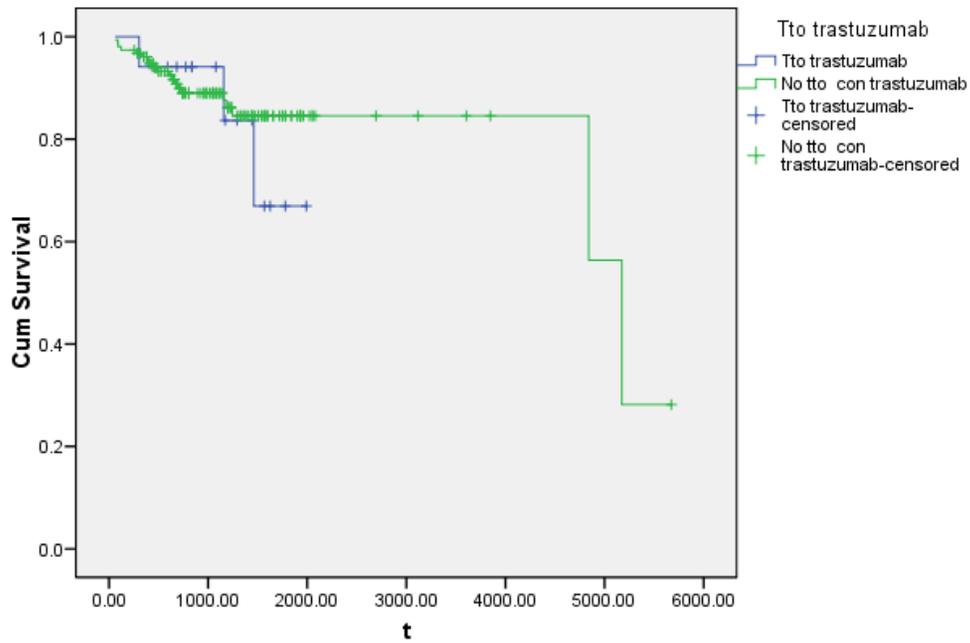
De las 171 pacientes 17 recibieron tratamiento con trastuzumab (9.9%) y 154 no lo recibieron (90,1%). Estas 17 pacientes tenían receptores ERB2 positivos. De las pacientes que recibieron trastuzumab murieron 3 (17%) de las cuales una de ellas tenía un estadio IV y 2 un estadio IIIB al momento del diagnóstico.

Tabla 24. Mortalidad según tratamiento con Trastuzumab.

| | Tto trastuzumab | | Total |
|---|-----------------|------------------------|-------|
| | Tto trastuzumab | No tto con trastuzumab | |
| Muerte (1 = paciente fallecido; 2 = no fallecido) | 3 | 20 | 23 |
| 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 10. Sobrevida según tratamiento con trastuzumab.



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

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 y centralizada, que a través de sus programas de prevención y promoción, identifica este tipo de patologías de manera temprana, con acceso a una atención especializada y una continuidad de temprana(12).

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 las cuales murieron el 15% y el grupo de las mujeres menores de 50 años corresponden a un 29.8%, de esta población el 9% murió durante el periodo de análisis.

En la población estudiada el carcinoma canalicular infiltrante (84%) y el carcinoma lobulillar infiltrante (7%) fueron los 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). La mortalidad del 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). El grado histológico más frecuente fue el moderadamente diferenciado (63.7%), seguido por el bien diferenciado (22.8%), y el mal diferenciado (13.5%); observando una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida a favor del grado histológico bien ($p= 0.02$) 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 favorable para estos dos grados histológicos.

Los pacientes incluidos con estadio in situ fue del 7%, sin presentar mortalidad, el estadio temprano (I, IIA) fue del 35.1% y los estadios avanzados (IIB, IIIA, IIIB, IV) representaron el 58%, mostrando que a pesar de ser una población con acceso rápido y oportuno al sistema, hubo una mayor frecuencia de estadios avanzadas al diagnóstico. Esto reflejado en las tasas de mortalidad de un 21% para el estadio avanzado y 3% para el estadio temprano. Con respecto al compromiso ganglionar, se observó que el grupo de pacientes con ganglios positivos presentaban una mayor mortalidad frente a los que no (20% vs 0.6%; $p=0.012$), esto fue más contundente con el análisis según el número de ganglios, donde se observó una diferencia significativa ($p=0.0001$) a favor de aquellos 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 ($p=0.001$). 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 la mayoría de estadios avanzados encontrados en la cohorte.

El estado de receptores 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 estrógenos positivos se correlaciona con una mayor supervivencia con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.015$) frente a los que no los expresan, sin embargo esta diferencia no es 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 los pacientes con progestágenos positivos. Sin embargo cuando se evalúa el análisis realizado a pacientes que reciben hormonoterapia mostró en el tiempo de supervivencia una diferencia estadísticamente significativa frente a los que no la recibieron ($p=0.003$), lo cual es representativo con lo publicado en la literatura(12, 30, 32).

Otro de los puntos interesantes a evaluar era el estado del ERB2, ya que es un predictor de mal pronóstico, el cual no se había evaluado en esta población antes, además que se relaciona con una terapia novedosa con el inhibidor de tirosina quinasa, Trastuzumab. La frecuencia de la sobreexpresión de ERB2 en nuestra población fue del 12.8%, recibieron tratamiento con trastuzumab en las diferentes indicaciones neoadyuvancia, adyuvancia y metastático el 9.9%, hay que tener en cuenta que este medicamento se comenzó a usar desde 2002 en la indicación de metastático, luego a medida que tuvo aprobación clínica se incluyó en las 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, encontrando en el análisis de sobrevida una diferencia estadísticamente no significativa entre las pacientes que recibieron tratamiento con Trastuzumab y las que no lo recibieron ($P=0.8$), dándole un beneficio a la terapia ya que los datos de la literatura confirman históricamente la menor sobrevida de las pacientes que no recibieron esta terapia en alguna de las diferentes indicaciones (28-29, 35).

La situación del grupo denominado triple negativo que son las pacientes con receptores negativos para estrógenos, progestágenos y ERB2 fue del (25%). De estas 43 pacientes fallecieron 9 (20%) durante la realización del estudio, a pesar de ser uno de los factores de peor pronóstico descritos en la literatura (12, 14-15) en esta muestra no se puede concluir un peor pronóstico para este grupo, es posible que con un seguimiento a largo plazo de este subgrupo se evidencie esta relación de mal pronóstico.

Conclusiones

La realización de estudios clínicos de tipo retrospectivo nos permite confirmar las características demográficas de nuestras pacientes frente a los datos internacionales y generar conceptos claros sobre factores de riesgo que impactan sobre la historia natural de la enfermedad; además de tener la oportunidad de evaluar las diferentes terapias que se correlacionan con factores pronósticos como son la hormonoterapia y el uso de trastuzumab. En cuanto a nuestra población sus características demográficas son similares a lo publicado en la literatura, sin variantes estadísticamente significativas frente a los hallazgos internacionales, sin embargo es necesario continuar con la recolección prospectiva de pacientes para consolidar datos como es el caso del grupo de pacientes

triple negativas. En nuestro análisis hubo una fuerte correlación de la presencia de estrógenos positivos en relación al tiempo de supervivencia, adicional el uso de trastuzumab en el grupo de pacientes ERB2 positivos definitivamente cambia la historia de la enfermedad equiparándolo al grupo que no presenta esta sobreexpresión. Es necesario desarrollar nuevos estudios con características prospectivas para ampliar el conocimiento sobre los factores pronósticos y el impacto de las diferentes terapias.

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 sobrevivencia 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.
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, 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 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 adjuvant Tamoxifen response in a Randomized premenopausal 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 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 Guidelines Breast Cancer2009.
36. Giordano SH. Is Breast Cancer Survival Improving? *Cancer*. [Revision]. 2004 January 1;100(1):44-52.