

Supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama de Bucaramanga y su área metropolitana según el estadio clínico

**SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LAS MUJERES CON CÁNCER DE MAMA DE
BUCARAMANGA Y SU ÁREA METROPOLITANA SEGÚN EL ESTADIO
CLÍNICO**

SONIA ESPERANZA OSMA ZAMBRANO, MD GO
Estudiante Maestría de Epidemiología



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
MAESTRÍA DE EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2012

Supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama de Bucaramanga y su área metropolitana según el estadio clínico

**SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LAS MUJERES CON CÁNCER DE MAMA DE
BUCARAMANGA Y SU ÁREA METROPOLITANA SEGÚN EL ESTADIO
CLÍNICO**

SONIA ESPERANZA OSMA ZAMBRANO, MD. GO.

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Master en
Epidemiología**

**LUIS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ, MD. Ped. MSc.
Director**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
MAESTRÍA DE EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2012**

DEDICATORIA

A todas las mujeres con cáncer de seno:

Aunque ésta batalla me tomó cuatro años
de mucho sacrificio y arduo trabajo,
de mucho café, amaneceres y lágrimas;
las molestias y obstáculos no son nada
comparados con la lucha por la vida
que tiene que afrontar...
una mujer con cáncer de seno.

SONIA

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer especialmente a la Dra. Claudia Uribe quien me abrió las puertas para trabajar en el RPC-AMB, siempre me acompañó y animó a realizar y sacar adelante este proyecto; incondicional y dispuesta para solucionar muchas de las dificultades que se presentaron en la consecución de la información y la realización de esta investigación.

A mis hijos, el estímulo permanente para ser cada vez mejor, por su apoyo continuo y especialmente por sus frases de aliento que en todo este tiempo nunca faltaron y ayudaron a que culminará esta tesis.

A Myriam Orostegui, mujer admirable, fundadora y visionaria de la maestría en epidemiología de la UIS y del sistema de vigilancia epidemiológica, Registro Poblacional de Cáncer Área Metropolitana de Bucaramanga (RPC-AMB), dos grandes proyectos que han favorecido el conocimiento en ésta área.

A mi primo Enrique pues con su incondicional colaboración y valiosos aportes me enriquecieron este documento.

A todo el grupo del RPC: Sandra, Myriam, Andrea pero especialmente Paola quienes me enseñaron el manejo del software de Can-Reg y siempre estuvieron dispuesta a colaborarme con la información.

A Lucrecia Luna quien me ha enseñado muchas cosas de la informática y me colaboró en la unión de las diferentes bases de datos de mortalidad del DANE y Secretarías de Salud.

Al Dr. Luis Eduardo Bravo, mentor del RPC-Cali quien con su actitud docente me colaboró con la revisión del capítulo de resultados.

A Fabián Jaimes, colega y compañero del pregrado quien tuvo la paciencia de escuchar mi proyecto y asesorarme en el aprendizaje de este tipo de análisis.

A todo el grupo de la Unidad de Oncología del HUS, especialmente al Dr. Insuasty quien adicionalmente me abrió las puertas de su consultorio particular y me asesoró temáticamente.

A todos los colegas, compañeros, amigos, conocidos y recién conocidos que me abrieron las puertas institucionales y me colaboraron en la consecución de información durante las visitas a las fuentes secundarias, proceso muy duro y difícil de todo el trabajo de campo.

A todos mis profesores y compañeros de la maestría que desde diferentes ángulos contribuyeron con mi formación personal y profesional. Especialmente quiero mencionar al Dr. Leonelo Bautista quien me enseñó los elementos esenciales de este tipo de análisis y me permitieron lograr la realización de ésta tesis.

A todos mis compañeros y colegas de la Universidad, especialmente Jairo Corso, quienes siempre me animaron para que hiciera la maestría y sacaré éste proyecto adelante.

A la Universidad Autónoma de Bucaramanga quien me acogió como docente, escenario que me ha permitido aprender la epidemiología a través de la enseñanza y que apoya continuamente al RPC-AMB.

También quisiera agradecer a Jorge por su paciencia durante tantos días y quien siempre comparte con ilusión mis proyectos.

A mis padres que tanto ha sufrido viéndome trabajar día tras día, pero quienes me enseñaron la perseverancia para lograr las cosas.

A toda mi familia que ha soportado con paciencia y cariño mis malos momentos.
A mis sobrinos y mis cuñados quienes siempre me ayudan cuando es necesario.
También quiero agradecer a mi director por sus orientaciones y correcciones durante este proceso.

A todas las mujeres y familiares quien con su historia de vida y su tragedia implícita en el hecho de sufrir de cáncer, tuvieron la amabilidad y la paciencia de suministrar la información requerida por este trabajo de investigación.

Quiero agradecerle a Dios y a la Vida por darme la oportunidad de trabajar y culminar este proyecto de investigación pues me ha permitido profundizar en mis conocimientos tanto de ginecología y de epidemiología y, me ha motivado y sensibilizado para continuar con esta línea de investigación en la Universidad.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	19
1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	21
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
3. OBJETIVOS DEL PROYECTO	25
3.1 OBJETIVO GENERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4. MARCO TEÓRICO	26
4.1 SITUACIÓN DEL PROBLEMA	26
4.1.1 Situación del cáncer de mama a nivel mundial	26
4.1.2 Situación del cáncer de mama en Colombia	30
4.1.3 Situación local	32
4.1.4 Tendencia de la mortalidad por cáncer de mama	33
4.2 FACTORES DE RIESGO	35
4.3 FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA POR CÁNCER DE MAMA	36
4.3.1 Clínicos	39
4.3.2 Histológicos	49
4.3.3 Otros factores histológicos	54
4.4 INCIDENCIA DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO	54
4.5 REGISTRO POBLACIONAL DE CÁNCER DEL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA	58
5. METODOLOGÍA	61
5.1 TIPO DE ESTUDIO	61
5.2 POBLACIÓN	61
5.3 HIPÓTESIS	61

5.4 TIPO DE MUESTREO	61
5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	61
5.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	62
5.7 FUENTES DE INFORMACIÓN	62
5.8 VARIABLES	62
5.9 PROCEDIMIENTOS	64
5.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS	72
6. RESULTADOS	74
6.1 DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE	75
6.2 DESENLACES	80
6.2.1 Letalidad del cáncer de mama	80
6.2.2 Método actuarial (tabla de vida)	82
6.2.3 Método de Kaplan-Meier (K-M)	83
6.2.4 Tasas de incidencia estandarizadas para la población promedio del AMB 20001-2004	90
6.2.5 Tasas de letalidad para la cohorte según el estadio clínico	91
6.2.6 Análisis de confusión	95
6.2.7 Análisis multivariado mediante modelo de tasas proporcionales	107
6.2.8 Evaluación de los supuestos	110
6.2.9 Evaluación de la Bondad de Ajuste del Modelo de Cox	113
6.2.10 Identificación de Valores Extremos e influyentes para el modelo multivariado	114
6.2.11 Extensión de la regresión de Cox	122
6.2.12 Discriminación de los Modelos Finales	125
6.2.13 Evaluación del Poder Estadístico del Estudio	126
6.2.14 Indicadores de validez de la información para el RPC-AMB	126
7. DISCUSIÓN	127
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	145
BIBLIOGRAFÍA	149
ANEXOS	164

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Selección y descripción de la cohorte mujeres AMB con cáncer de mama 2001-04	74
Figura 2. Desenlaces en la cohorte estudiada	80
Figura 3. Función de supervivencia de toda la cohorte	85
Figura 4. Función de Riesgo acumulado de toda la cohorte	85
Figura 5. Función del riesgo instantáneo condicional de muerte por cáncer de mama para toda la cohorte	86
Figura 6. Funciones de supervivencia para cada estadio clínico	87
Figura 7. Funciones de supervivencia por KM para los estadios agrupados.	87
Figura 8. Funciones de supervivencia por KM según la edad agrupada.	88
Figura 9. Funciones de supervivencia por KM según el tipo de régimen al sistema de seguridad social (SSS).	89
Figura 10. Funciones de supervivencia por KM según el tiempo para inicio de cualquier tratamiento.	89
Figura 11. Proporcionalidad del riesgo según los estadios agrupados (izquierda) y la edad agrupada (derecha).	111
Figura 12. Proporcionalidad del riesgo según recibir cirugía (izquierda) o quimioterapia neoadyuvante (derecha)	111
Figura 13. Proporcionalidad del riesgo según si recibió tamoxifen (izquierda) o el régimen de seguridad social (derecha)	111
Figura 14. Proporcionalidad del riesgo según el grado de diferenciación tumoral (izquierda) o el tiempo de inicio del tratamiento (derecha)	112
Figura 15. Residuales de Cox-Snell y riesgo (hazard) acumulativo de Nelson-	114
Figura 16. Residuales de Cox-Snell	115
Figura 17. Residuales de Martingales del modelo.	115

Figura 18. Residuales de Deviance del modelo.	116
Figura 19. Residuales Dfbeta para los estadios clínicos	117
Figura 20. Residuales Dfbeta para la edad agrupada	117
Figura 21. Residuales Dfbeta para Recibir Cirugía y quimioterapia neoadyuvante	118
Figura 22. Residuales Dfbeta para Recibir Tamoxifén durante cinco años	118
Figura 23. Residuales Dfbeta para Grado de diferenciación	118
Figura 24. Residuales Dfbeta para cada una de las variables incluidas en el	119
Figura 25. Residuales de Cox-Snell y riesgo (hazard) acumulativo de Nelson- Alen para evaluar la bondad de ajuste del modelo crudo sin influyentes.	120
Figura 26. Residuales de Cox-Snell y riesgo (hazard) acumulativo de Nelson- Alen para evaluar la bondad de ajuste del modelo estratificado por SSS	125

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Tasas de mortalidad ajustadas por edad por cáncer de mama en Santander, 1998-2005.	34
Tabla 2. Descripción de las características socio-demográficas de cohorte del estudio	76
Tabla 3. Descripción de las características clínicas de la cohorte del estudio	77
Tabla 4. Descripción de las características histopatológicas de la cohorte del estudio	78
Tabla 5. Descripción de las características relacionadas con el tratamiento de la cohorte del estudio	79
Tabla 6. Supervivencia a 5 años por cáncer de mama según los estadios clínicos	82
Tabla 7. Estimaciones por método actuarial de la función de supervivencia y la función de riesgo de morir por intervalos de 12 meses.	82
Tabla 8. Estimación de la función de supervivencia por el método actuarial a intervalos de 12 meses según los estadios clínicos agrupados.	83
Tabla 9. Estimación de la tasa de mortalidad por KaplanMeier según el estadio clínico agrupado	84
Tabla 10. Estimación de la tasa de mortalidad por Kaplan Meier a intervalos de 12 meses según el estadio clínico agrupado	84
Tabla 11. Distribución poblacional promedio por grupos de edad en Área Metropolitana de Bucaramanga (Colombia), 2001-2004	90
Tabla 12. Tasas anuales de incidencia crudas y estandarizadas por cáncer de mama en mujeres residentes del Área Metropolitana de Bucaramanga (Colombia), 2000-2004.	91
Tabla 13. Letalidad a cinco años por cáncer de mama según el estadio clínico	91
Tabla 14. Letalidad a cinco años según covariables socio-demográficas	92

Tabla 15. Letalidad a cinco años según características clínicas	92
Tabla 16. Letalidad a cinco años según características histopatológicas	93
Tabla 17. Letalidad a cinco años según características relacionadas con el tratamiento	94
Tabla 18. Análisis bivariado entre covariables socio-demográficas y estadio clínico agrupado	95
Tabla 19. Análisis bivariado entre covariables clínicas y estadio clínico agrupado	96
Tabla 20. Análisis bivariado entre covariables histopatológicas y estadio clínico agrupado	97
Tabla 21. Análisis bivariado entre covariables relacionadas con el tratamiento y estadio clínico agrupado	98
Tabla 22. Análisis univariado de variables socio-demográficas según regresión de Cox	99
Tabla 23. Análisis univariado de variables clínicas según regresión de Cox	100
Tabla 24. Análisis univariado de variables histopatológicas según regresión de Cox	102
Tabla 25. Análisis univariado de variables relacionadas con el tratamiento según regresión de Cox	103
Tabla 26. Análisis estratificado según Mantel- Haenszel de estadios tempranos/ avanzados*	104
Tabla 27. Análisis estratificado según Mantel-Haenszel de estadios tempranos/ metastásico*	106
Tabla 28. Proceso de construcción del modelo multivariado	108
Tabla 29. Proceso de construcción del modelo multivariado. Modelo 2: Estadios agrupados, edad agrupada, y cirugía	109
Tabla 30. Proceso de construcción del modelo multivariado. Modelo 3: Estadios agrupado, edad agrupada, cirugía y quimio neoadyuvante	109
Tabla 31. Modelo multivariado explicatorio de la sobrevida por cáncer de mama en las mujeres AMB 2001-2004	110

Tabla 32. Modelo de Cox y la prueba del supuesto de riesgos proporcionales del estadio clínico y las covariables que mejor explican la muerte por cáncer de mama	112
Tabla 33. Modelo multivariado con y sin datos influyentes	121
Tabla 34. Modelos de Cox con y sin estratificación	123
Tabla 35. Modelo de regresión de Cox estratificado con y sin datos influyentes	124

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Tabla de operacionalización de las variables	164
Anexo B. Clasificación Clínico-patologica TNM del cáncer de mama del <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC)	167
Anexo C. Formato de recolección de información	169
Anexo D. Consentimiento informado (verbal)	171
Anexo E. Resumen de factores pronóstico para supervivencia de cáncer de mama en estudios poblacionales	173
Anexo F. Tabla de vida para cada uno de los meses de seguimiento de la cohorte estudiada.	174
Anexo G. Listado de casos con valores extremos.	176
Anexo H. Informe y resultados de la prueba piloto	178

RESUMEN

Título: SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO DE LAS MUJERES CON CÁNCER DE MAMA DE BUCARAMANGA Y SU ÁREA METROPOLITANA

Autor: Osma-Zambrano, S. E.**

Palabras Claves: Cáncer de mama, Análisis de supervivencia, Factores pronóstico, Bucaramanga (Colombia), Regresión de Cox, Prueba de riesgos proporcionales.

Contenido:

El cáncer de mama es un problema de salud pública en el Área Metropolitana de Bucaramanga (AMB), desconocemos la distribución del estadio clínico, la supervivencia y sus determinantes. Los objetivos fueron determinar las tasas global y específicas de la supervivencia a 5 años y establecer la asociación con el estadio clínico. Para ello se estudió una cohorte cerrada retrospectiva con 719 casos incidentes del Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga (RPC-AMB) entre 2001 y 2004, se estimó la supervivencia a cinco años y su asociación con el estadio clínico al momento del diagnóstico (TNM de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*) utilizando modelo de regresión de Cox, ajustando por factores pronóstico y estratificando por tipo de régimen al sistema de seguridad social (SSS).

La tasa de letalidad fue de 7,0/1000 personas mes de seguimiento (IC95%: 6,1-7,9). La tasa global de supervivencia a 5 años estimada fue 66,8%, siendo en estadios tempranos de 84,2%, para los avanzados de 64,8% y para el metastásico de 17,6%.

En el modelo de Cox ajustado por variables clínicas, histopatológicas y terapéuticas y estratificando por SSS, se encontró una asociación significativa con el estadio clínico (HR avanzados vs. Tempranos =1,93) IC 95% (1,24- 3,01), (HR metastásico vs. Temprano = 9,05) IC95% (5,65-14,49) y con el tiempo al inicio de tratamiento (HR 30 días versus 61-90 días= 0,59) IC95%(0,40-0,87)

La supervivencia del cáncer de mama en AMB se asocia independientemente con estadio clínico al momento del diagnóstico y el tiempo para el inicio de las modalidades terapéuticas.

* Proyecto de Grado.

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Directora: LUIS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ, MD. Ped. MSc.

SUMMARY

Title: 5-YEAR SURVIVAL ACCORDING TO CLINICAL STAGE WOMEN WITH BREAST CANCER IN BUCARAMANGA AND ITS METROPOLITAN AREA

Autor: Osma-Zambrano, S. E. **

Key Words: Breast cancer, Survival analysis, Prognostic factors, Bucaramanga (Colombia), Cox regression, proportional risks test.

Contents:

Breast cancer is a public health problem in the metropolitan area of Bucaramanga (AMB), we don't know the distribution of clinical stage, survival and its determinants. The objectives were to determine rates of overall and specific survival at 5 years and establish association with clinical stage. To do this we studied a retrospective cohort with 719 cases closed incidents Cancer Registry of the Metropolitan Area of Bucaramanga (RPC-AMB) between 2001 and 2004, an estimated five-year survival and its association with clinical stage at diagnosis (TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC)) using Cox regression model, adjusting for prognostic factors and stratified by type of the social security system (SSS).

The fatality rate was 7,0 / 1,000 person-month follow up (95% CI 6,1 to 7,9). The overall 5-year survival estimated was 66,8%, still in early stages of 84,2% for advanced 64,8% and for metastatic 17,6%.

In the Cox model adjusted for clinical variables, histopathological and therapeutic stratification by SSS, we found a significant association with clinical stage (advanced vs HR. Early = 1,93) (95% CI 1,24 to 3,01) (metastatic vs HR. Early = 9,05) 95% (from 5,65 to 14,49) and the time at the start of treatment (HR 61-90 days versus 30 days = 0,59) 95% (0,40-0,87).

The survival of breast cancer in AMB was independently associated with clinical stage at diagnosis and time to the start of therapeutic modalities.

* Grade Project

** Faculty of Health. School of Medicine. Director: LUIS ALFONSO MARTINEZ DIAZ, MD. Ped. MSc.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la glándula mamaria se ha constituido recientemente a nivel mundial, nacional y local en un problema sanitario prioritario, frecuente y creciente. Es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte en la población de mujeres. Es una enfermedad de comportamiento heterogéneo, multicausal y se describe gran variabilidad geográfica en el comportamiento epidemiológico.

Es importante conocer a nivel regional los diferentes indicadores que evalúan el control de la enfermedad como las tasas de incidencia, mortalidad y supervivencia a 5 años por esta lesión tumoral.

Son pocos los estudios poblacionales internacionales que estudian la asociación entre el estadio clínico al momento del diagnóstico (TNM de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*) y la mortalidad a 5 años por causa específica.

A nivel regional desconocemos la distribución del cáncer de mama invasivo según el estadio clínico, índice pronóstico validado y reconocido a nivel internacional como determinante de la supervivencia por cáncer de mama. Igualmente se desconoce la asociación de otros factores pronóstico clínicos como la edad, tipo de régimen de asistencia en salud, e histopatológicos como el grado histológico y/o el tipo histológico entre otros.

Esto motivó la necesidad de establecer los indicadores de evaluación de la carga del cáncer de mama a nivel regional previamente mencionados, estudiando los casos incidentes en Bucaramanga y su área metropolitana detectados por el RPC-AMB y de esta forma determinar si el estadio clínico al momento del diagnóstico del cáncer de mama invasivo se asocia con la muerte por causa específica a los 5 años. Se planteó la realización de un estudio observacional de

tipo cohorte retrolectiva a partir de los casos validados por tipo de lesión tumoral y municipio de procedencia durante el período 2001-2004.

Dado que existen pocos estudios realizados a nivel internacional de base poblacional que estudien la magnitud de la asociación entre el estadio clínico y la supervivencia a 5 años, se realizó esta investigación buscando alcanzar varios beneficios potenciales como conocer el comportamiento de indicadores de incidencia, mortalidad y supervivencia a nivel local y poder evaluar las medidas tanto de prevención primaria y secundaria planteadas y establecidas para lograr el control de esta enfermedad que afecta a un grupo poblacional muy vulnerable, las mujeres y de esta forma brindar una base científica para futuras propuestas de investigación y para la toma de decisiones en la política de salud pública.

De tal manera que con estos resultados se pretende fortalecer el conocimiento del comportamiento del cáncer de mama invasivo y los factores pronóstico asociados a la supervivencia observada a 5 años.

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de glándula mamaria es un problema sanitario en los contextos mundial, regional, nacional y local pues es la lesión tumoral con mayor incidencia y mortalidad que afecta a las mujeres tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo; junto con el cáncer de cérvix ocasionan el mayor número de muertes en Colombia y el AMB. Dado ese gran impacto en la salud de las mujeres, las líneas de investigación se han encaminado hacia la búsqueda de procedimientos diagnósticos que faciliten describir en forma más temprana la patología, así como identificar métodos que den claridad sobre el estadio tumoral, la identificación de la biología molecular y su consecuente pronóstico con miras a proporcionar un manejo terapéutico apropiado y a reducir la morbilidad y mortalidad por esta neoplasia.

El cáncer de mama se clasifica de manera general con base en la extensión de las lesiones (localizado, regional o distante/metastásico) y en forma más detallada de acuerdo al tamaño del tumor (T), la existencia de nódulos o ganglios linfáticos comprometidos (N) y de metástasis (M), según el sistema TNM de la AJCC, que incluye cuatro etapas: 0 (cáncer *in situ*, que se establece dentro de los ductos o los lóbulos) hasta la etapa IV, cuando existe metástasis a distancia. (Anexo 2)

Son diversos los factores pronóstico que se han reconocido en la literatura internacional, se describen de índole clínico, histopatológico y/o biológico o molecular. El estadio clínico es un sólido indicador pronóstico. A nivel local desconocemos la asociación entre estos determinantes y la supervivencia a 5 años. La clasificación de la severidad de la enfermedad mediante el establecimiento del estadio clínico al momento del diagnóstico cambia con la

extensión de la enfermedad, presentándose en las etapas más tempranas de la enfermedad (estadio 0) ausencia de manifestaciones clínicas. Por lo general, cuando existe una masa palpable o algún otro tipo de sintomatología, el cáncer de mama se encuentra en la etapa IIA o aún más avanzada, e implica un tratamiento más agresivo con disminución significativa en la calidad de vida y la supervivencia a 5 años.¹.

En Colombia hay activos ocho registros poblacionales de cáncer (RPC), metodología reconocida para evaluar la incidencia de la enfermedad. En ellos no se recoge el estadio clínico, por tal motivo no contamos con esa información en nuestro país. Como en la ciudad disponemos de este sistema de vigilancia desde el año 2000, se propuso analizar la cohorte conformada por los casos con cáncer de glándula mamaria para conocer el comportamiento epidemiológico, estimar la supervivencia por causa específica a 5 años, establecer la estadificación del AJCC y establecer la asociación con los diferentes determinantes de pronóstico del orden socio-demográfico como el municipio de residencia, área de procedencia y tipo de régimen al sistema de seguridad social(SSS); clínicos como el estadio clínico, la edad al momento del diagnóstico, lateralidad, cuadrante comprometido, año y método diagnóstico y tipo de metástasis; histopatológico como grado de diferenciación, tipo histológico, patrón arquitectónico y terapéuticos como haber recibido cirugía, radioterapia, quimioterapia o tratamiento farmacológico.

Los factores pronósticos son herramientas esenciales en la toma de decisiones terapéuticas. Tradicionalmente se ha reconocido a la histopatología como un factor pronóstico clave. Aunque la investigación actual ha virado hacia el establecimiento de fenotipos diferentes según la clasificación molecular de los carcinomas utilizando técnicas desde las más complejas como la genómica hasta las más

¹. Singletary E, Allred C Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J Clin Oncol 2002;20:3628-36

sencillas y económicas como la inmuno-histoquímica, ninguna de éstas técnicas han sido planteadas en ésta investigación, por la dificultad que se presenta en la viabilidad de las muestras, atribuida en gran parte a procesos inadecuados de fijación.²

El conocimiento obtenido en esta investigación es primordial para conocer la realidad, valorar y controlar el impacto de esta enfermedad en esta población; reorientar y planear la política de salud pública local.

². Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al: Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab MED 2000; 124: 966-78.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la estadificación clínica del cáncer de mama invasivo es un factor pronóstico de la supervivencia a 5 años de pacientes diagnosticadas con dicha patología en el Área Metropolitana de Bucaramanga entre los años 2001-2004?

3. OBJETIVOS DEL PROYECTO

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la tasa global y las tasas específicas de supervivencia a 5 años según de pacientes con cáncer de mama invasivo según su estadio clínico durante el período 2001-2004 y establecer la magnitud y la dirección de la asociación entre dicho estadio y la supervivencia a 5 años.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la supervivencia a 5 años de las pacientes con cáncer de mama invasivo
- Determinar la tasa específica de supervivencia a 5 años de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo según el estadio clínico de esta patología.
- Establecer la magnitud y la dirección de la asociación entre el estadio clínico del cáncer de mama invasivo y la supervivencia a 5 años de las pacientes con dicha patología
- Establecer la magnitud y la dirección de la asociación entre la edad de las pacientes en el momento del diagnóstico y la supervivencia a 5 años.
- Establecer la magnitud y la dirección de la asociación entre el régimen prestador del servicio de salud en el momento del diagnóstico y la supervivencia a 5 años.
- Describir las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama del AMB, incluyendo la estadificación clínico-patológica del AJCC.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 SITUACIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer es una condición nosológica multicausal en la que suceden alteraciones no reparadas del ácido desoxirribonucleico (ADN), conllevando a un crecimiento incontrolado de las células en un órgano o tejido, las cuales hacen invasión local y extensión o diseminación a distancia. Sin embargo, debido a su naturaleza multifactorial, al comportamiento heterogéneo de su historia natural y al desconocimiento de algunos mecanismos fisiopatológicos aún estamos lejos de comprender totalmente su etiología. Uno de los más grandes progresos alcanzados por la medicina durante las últimas décadas es el diagnóstico cada vez más precoz de los procesos neoplásicos que se desarrollan en el organismo humano, foco actual de investigación en el cáncer de mama.

4.1.1 Situación del cáncer de mama a nivel mundial. Según datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), en 2002 el cáncer de mama representó el 22.8% de todos los cánceres de las mujeres en el mundo, estimándose más de un millón de casos incidentes por año.³ Con una tasa de incidencia estimada de 37,4/100.000 mujeres.³

Ésta enfermedad crónica es característica de los países desarrollados, regiones donde se diagnostican casi un tercio de los casos nuevos.³

La IARC considera al Norte de Europa y Norteamérica como las regiones con incidencia más alta, la tasa ajustada o estandarizada por edad (TEE) en el 2002

³. Ferlay J, Pisani P, Parkin M. International Agency for Research on Cancer. IARC. Global Cancer Statistics, 2002. A cancer Journal for clinicians 2005; 55:74-108. Disponible en: <http://online.library.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.55.2.74/pdf>

para Europa fue de 115 casos por 100.000 mujeres, mientras que para el resto del mundo fue de 85 casos por 100.000 habitantes.³ Estados Unidos (E.U.) en el mismo año presentó una de las tasas de ocurrencia más altas del mundo, se estimó una TEE de 101/100.000 habitantes, pero gracias al trabajo multidisciplinario éste escenario cambió pues para el período 1998-2005 se disminuyó en un 11.4% la incidencia de los tres principales tipos de cáncer: mama, colon y recto.

Actualmente el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres, según cifras de Globocan 2008, en todo el mundo se registraron 1, 384,155 casos incidentes, con una tasa estimada de 39/100.000 mujeres.⁴

Para este año en las regiones desarrolladas, se diagnosticaron 692,634 casos, estimándose una tasa de incidencia de 66,4/100.000 mujeres, comparado con las regiones menos desarrolladas con una tasa de 27.3/100.000 mujeres.⁴

En el último informe 2008 se confirma la mayor incidencia en regiones con mayores recursos como Europa, región con una tasa de incidencia estimada de 62.8/100.000 mujeres; en contraste con las áreas más pobres como África donde la tasa fue de 28/100.000 mujeres.⁴

El cáncer de mama se constituye en la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en la gran mayoría de países del mundo, a nivel global, en todo el mundo para el año 2002 ocurrieron 410,712 muertes con una tasa estimada de 13,2/100.000 mujeres.³ Para el año 2008 ocurrieron 458,503 muertes, con una tasa estimada de 12,5/100.000 mujeres.⁴

⁴. IARC.WHO. Globocan project 2008. Cancer incidence and mortality worldwide 2008.Disponible en.: <http://globocan.iarc.fr/>.

En las regiones desarrolladas se presentaron 189,455 con una tasa estimada de 15,3/100.000 mujeres, siendo mayor en Europa 16,7/100.000 mujeres; en las regiones menos desarrolladas se informaron 269,048 muertes con una tasa de 10,8/100.000 mujeres. En términos generales, puede considerarse que la tercera parte de ellas mueren debido a esta neoplasia.

Respecto a la supervivencia por cáncer, estudiada en el proyecto CONCORD con 1,9 millones de adultos entre los 15 a 99 años con diagnóstico de cáncer, los cuales fueron reclutados por 101 RPC de 31 países de los cinco continentes durante el período 1990-94 y seguidos hasta 1999. Para el grupo de mujeres se consideró sólo el diagnóstico de un primer cáncer primario invasor de la mama, el colon o el recto. En este estudio la variación global en la supervivencia del cáncer fue muy amplia; por ejemplo la supervivencia relativa a 5 años por cáncer de mama, colo-rectal y de próstata fue más alta en América del Norte, Australia, Japón y el Norte, oeste y sur de Europa, y más baja en Argelia, Brasil y Europa oriental.⁵ Según las cifras de Globocan 2002, en las regiones desarrolladas se estimó una supervivencia a 5 años, ajustada por edad de 73%, EU 81%, en Europa vario entre 58-74%, Suramérica 67%, África 32% e India 46%³. El riesgo acumulado de padecer cáncer de mama para una mujer entre 0-64 años fue de 2,6% y de muerte por esta enfermedad 0,9%³

Se estima que el 31% de los casos de cáncer de mama en el mundo se encuentran en los países en vías de desarrollo, aportando América Latina el 18% de los casos. La IARC considera a Uruguay, Canadá, Brasil, Argentina, Puerto Rico y Colombia como países con mediana incidencia³.

⁵.Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al. **Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD)**. Lancet Oncol. 2008; 8:730-56.

Para el 2000 en esta región geográfica se registraron cerca de 900,000 casos nuevos, cifra que descendió en el 2008 de 114,898, con una tasa estimada de 39,7/100.000 mujeres.⁴

En relación con la mortalidad en esta área geográfica para el 2008, se presentaron 36,952 muertes con una tasa estimada de 12,4/100.000 mujeres.⁴ En otras palabras, en América Latina el cáncer de mama es un grave problema pues causa la muerte de 83 mujeres por día, o fallecen tres mujeres víctimas del cáncer de la mama cada hora.⁶

En América Latina, según cifras de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el cáncer de mama y el cáncer uterino, ocasionan las principales causas de muerte en mujeres entre los 35 y 64 años^{7,8}

Si estas cifras son de por sí alarmantes; más preocupante aún es el hecho de que la prevención secundaria de esta neoplasia maligna continúa siendo difícil de lograr pues, por ejemplo, la evidencia ha mostrado que el autoexamen de mama, una medida de detección temprana que siempre se había considerado de gran utilidad clínica, realmente no es eficaz como método de screening en los diferentes estudios.^{9,10} De otra manera, actualmente también se discute el aporte de la mamografía como prueba de tamizaje de ésta patología, pues su efectividad continua en controversia dado los resultados de diferentes metanálisis,

⁶. Restrepo H. Epidemiología y control del cáncer de mama en América Latina y el Caribe. [Acceso Abril 2010] Disponible en: www.paho.org/Spanish/DD/PUB/PC541-98-113.pdf

⁷. Kamangar F, Graça M, Doros W, Anderson F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24:2137-50.

⁸. Lozano R, Gómez H, Lewis S, Torres L, López L. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y El Caribe. *Salud Pública México* 2009; 51(2):147-56.

⁹. Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M. WHO/UICC report on workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. Cambridge: WHO, 1990.

¹⁰. Silva O, Zurrada S. Breast cancer a practical guide. Elsevier Science 2000;69-77

en el último concluyen que hay una reducción significativa de las tasas de mortalidad por esta entidad nosológica pero la magnitud del efecto es incierta.^{11,12}

En términos generales, la tendencia mundial de la incidencia por cáncer de mama está en constante aumento. Por ejemplo, en un estudio poblacional realizado en Noruega entre 1970 y 1993 se encontró al inicio del estudio una TEE de 62 por 100.000 habitantes, la cual incrementó durante el período de observación, encontrándose al final del seguimiento una tasa de 76.9/100.000 habitantes y un incremento del número de casos en el grupo de mujeres menores de 40 años.¹³ En contraste la tendencia de la mortalidad es al descenso, en el anterior estudio la tasa de mortalidad ajustada (TMA) ajustada fue de 27/100.000 habitantes.

4.1.2 Situación del cáncer de mama en Colombia. Según las cifras de la IARC Colombia es un país de mediana incidencia por datos suministrados por el RPC-Cali. El Instituto Nacional de Cancerología (INC) publicó que Colombia durante el período 1995-1999 presentó una TEE de 30 casos por 100.000 mujeres, ocupando el cáncer de mama el segundo lugar después del cáncer de cuello uterino.¹⁴

¹¹. Louwman W, Van de Poll-Frans J, Fracheboud J, Roukema J, Coebergh A. Impact of a programme of mass mammography screening for breast cancer on socio-economic variation in survival: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105:369–75.

¹². Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. 2011. Cochrane Breast Cancer Group. Cochrane Library. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001877.pub4/full>

¹³. Wang H, Thoresen SO, Tretli S. Breast cancer in Norway, 1970-1993: a population-based study on incidence, mortality and survival. *Br J Cancer* 1998; 77:1519-24.

¹⁴. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 1995-1999. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología, International Agency for Research on Cancer, Ministerio de la Protección Social, 2004. *Rev. Colomb. Cancerol*; 8(1):5-14

En el año 1996 el RPC de Cali, estimó para Colombia una incidencia de 32 casos nuevos por cada 100.000 mujeres por año, lo que representa cerca de 5,600 casos nuevos por año de cáncer de mama.¹⁵

En el 2002 con datos del RPC- Cali (98-02) en nuestro país ocurrieron 2139 casos; se estimó una TEE de 47,5/100.000 mujeres, cifra superior a Costa Rica (37,4) Ecuador (30,7) Perú (29,7) Chile (30,9) e inferior a Brasil (80,8) Argentina (83,7) y se estableció un riesgo acumulado de 5,4% para las mujeres colombianas con edades entre 0-74 años.^{4,16}

Además se describió que en el Distrito Capital y en las capitales de los departamentos de Antioquia, Atlántico, Valle del Cauca y Santander se concentra el 50% del total de casos incidentes del país, con tasas superiores a la nacional.¹¹

En el INC durante el 2003 se registraron 832 casos nuevos, lo que representó el 22,3% de todos los casos de cáncer diagnosticados en esa institución.¹⁷

Si se revisa el segundo análisis realizado por el INC para el período 2002-06, tienen en cuenta los datos de los RPC, aproximadamente 7000 mujeres en Colombia son diagnosticadas anualmente con cáncer invasivo de mama, con una TEE estimada de 36,4/100,000 mujeres¹⁸. La probabilidad de que una mujer en nuestro país desarrolle cáncer invasivo del seno durante su vida es de 1 en 24, de acuerdo a la esperanza de vida de las mujeres, pero puede ser de 1 en 17 si la

¹⁵. Jaramillo R, Bravo L, Carrascal E. Expresión de receptores hormonales frente a indicadores pronósticos en carcinoma de mama. Colombia Médica 2002; 33:156-61.

¹⁶. Registro Poblacional de Cáncer de Cali. Disponible en: http://rpcc.univalle.edu.co/es/SitiosEspecificos/pdf-sitiosespecificos/Sitios_Especificos.php?sitio=9

¹⁷. Ochoa L, Montoya L. Mortalidad por cáncer en Colombia 2001. Revista CES Medicina 2004; 18:1-6

¹⁸. Instituto Nacional de Cancerología. Incidencia Estimada y Mortalidad Por Cáncer en Colombia 2002-2006. Disponible en <http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=437&conID=758&pagID=1350>

mujer vive hasta los 80 años. Esto quiere decir que cerca del 5% de las mujeres en Colombia pueden desarrollar cáncer de seno⁴.

En relación con la mortalidad en Colombia durante el período 2000-2006 se presentaron 203,907 muertes por cáncer, 103,781 en mujeres y específicamente ocurrieron en Santander 615 muertes por cáncer de mama, con una tasa cruda estimada de 8,9/100.000 mujeres y TEE de 9,3/100.000 mujeres y una razón estandarizada de mortalidad (REM) de 101 indicando un riesgo incrementado 1% con respecto al país.¹⁹ Según el informe del observatorio de Salud de Santander la TEE para el período 1998-2005 fue de 11,1(IC 95%, 9,0-13,0)²⁰

El escenario en nuestro país es preocupante dado que las tasas de mortalidad por cáncer del seno han estado aumentando a más del doble en los últimos 30 años, la relación incidencia/mortalidad es de 3:1, mucho mayor a lo informado en los países desarrollados donde la relación es de 5 a 1.¹⁸²¹

4.1.3 Situación local. En el informe del primer quinquenio del RPC-AMB (2000-2004) se encontró que el cáncer de glándula mamaria es el más frecuente en la población de mujeres, con el 25% (848 casos) de todos los eventos detectados (7,691). La tasa anual cruda por 100.000 mujeres es de 32.3 eventos y la ajustada por población mundial es de 37.3; lo anterior significa que se diagnostican aproximadamente entre 3 a 4 casos nuevos por semana en esta área geográfica. El grupo de edad más comprometido es el de 45 a 54 años (249 casos). El 80%

¹⁹. Piñeros M, Pardo C, Gamboa O, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia, 2010. Ministerio de la Protección Social e Instituto Nacional de Cancerología, 2010:9-107

²⁰Rodríguez L, Hormiga C. Mortalidad por neoplasias en Santander 1998-2006. MedUNAB 2008; 11:83-94.

²¹. Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Storm H. Cancer Incidence in Five Continents. IARC. Cáncer Base No. 7, Lyon, 2005;8:1-890

de las neoplasias son del tipo ductal y sus variantes lobulillar (6.5%) y medular (2.0%).²². No contamos en nuestro medio con datos de supervivencia a 5 años.

4.1.4 Tendencia de la mortalidad por cáncer de mama. A nivel mundial la tendencia de la mortalidad muestra una reducción significativa debido a la implementación de estrategias de diagnóstico más temprano y al desarrollo de opciones terapéuticas recientes basadas en investigaciones de biología molecular, hecho dado principalmente en los países con altos recursos.^{23, 24} 19 20

En algunos países desarrollados la tendencia es a la estabilización, sin embargo a partir de la década de las ochenta se ha observado una leve disminución especialmente en las mujeres jóvenes, probablemente debido a la implementación de programas para el control temprano de la enfermedad. No obstante, en algunos países de Latinoamérica (incluido el nuestro) en los últimos 20 años se ha mostrado un incremento rápido y progresivo de las tasas de incidencia y de mortalidad, hecho que demuestra la ausencia de programas bien establecidos de prevención pues la gran proporción de diagnósticos corresponde a estados avanzados, existe mínimo control de los estadios tempranos de la enfermedad y hay problemas relacionados con el cumplimiento de las opciones terapéuticas.¹⁷

En el estudio de mortalidad por cáncer en Santander para el año 2001, los tumores malignos se constituyeron en la tercera causa de muerte, con 28,629 eventos, después de las enfermedades cardiovasculares (50.609 muertes), y el trauma y agresiones (45.389); para el grupo de mujeres, el cáncer de mama ocupó

²². Uribe P. Claudia J. Meza Erika. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. *Medunab*.2007 (10):147-172.

²³. Anderson B, Shyyan R, Eniu A, Smith A, Cheng-Har Y. Breast cancer in limited-resource countries: An overview of the Breast Health Global Initiative 2005 Guidelines. *Breast J* 2006; 12:3-15.

²⁴. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y. Cancer surveillance, monitoring and health policy research. *Ca J Cancer* 2009; 12:225-49.

el segundo puesto, aportando el 14.9% de todos los casos, con una tasa de muerte de 11,1/100.000 mujeres.^{18, 21}

En la Tabla se aprecia el comportamiento de las tasas de mortalidad por neoplasias en Santander entre los años 1998 al 2006.

Tabla 1. Tasas de mortalidad ajustadas por edad por cáncer de mama en Santander, 1998-2005.

Año	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Mortalidad mama	4,1	4,0	3,8	3,8	5,3	4,6	5,1	4,2

Denominador: 100,000 mujeres

Fuente: Rodríguez L, Hormiga C. Mortalidad por neoplasias en Santander 1998-2006. MedUNAB 2008; 11:83-94.

Si se analiza la razón de ocurrencia/mortalidad en los países desarrollados, ésta es de 101/19 ó 5/1, en contraste con la razón local descrita de 30,3/12.5 ó 3/1, indicador que evidencia un pronóstico más desfavorable para las mujeres colombianas comparadas con las mujeres de los países desarrollados. Sin embargo, la ocurrencia de la enfermedad en estas últimas regiones es ciertamente tres o cuatro veces superior, lo que ubica la razón ocurrencia/mortalidad colombiana en un nivel similar al de los grupos étnicos norteamericanos con privación socioeconómica.¹⁸

Basado en lo expuesto previamente podemos concluir que el cáncer de mama es un problema de gran magnitud en Colombia y dado los hallazgos de estudios latinoamericanos, donde se muestra que el riesgo de muerte por cáncer de mama tiene mayor concentración en los grandes centros urbanos del país, es esencial conocer las características del comportamiento epidemiológico en cada uno de nuestros departamentos.

4.2 FACTORES DE RIESGO

Aproximadamente 50% de las mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo conocidos.²⁵ No obstante se han identificado algunos, como son los estados que conducen a hiperestrogenismo como menarquía temprana, nuliparidad o primiparidad luego de los treinta años de edad; menopausia tardía, utilización de terapia de reemplazo hormonal; no haber completado el desarrollo mamario por el hecho de no haber lactado; otros dependientes del estilo de vida como es el consumo regular de bebidas alcohólicas, tabaquismo, obesidad en la pos-menopausia; radiación ionizante sobre la pared anterior del tórax; antecedente de hiperplasia con atipias o de cáncer de mama; historia familiar de cáncer de mama en primer grado de consanguinidad, y factores genéticos tales como la expresión de los genes BRCA1 y BRCA2.^{23,26}

En términos generales, cualquiera de las células de la glándula mamaria podría dar origen a un tumor maligno. Sin embargo, los casos más frecuentes en cuanto a su origen histológico y su localización son los originados en las estructuras glandulares. Dentro de éstos, los tumores más frecuentes en todas las latitudes son los de tipo ductal (responsables de alrededor de 85% de los casos) y lobulillar. Por su extensión microscópica, se clasifican en no invasivos o *in situ* e invasivos o infiltrantes.²⁷

²⁵. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2:133-140.

²⁶. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2009-10. [Acceso Abril 2010] En: <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/BreastCancerFactsFigures/breast-cancer-facts--Figures-2009-2010>

²⁷. Carlson RW, Anderson BO, Chopra R, Eniu AE, Love RR. Treatment of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J* 2003; 9(Suppl 2):67-74

A pesar de la existencia de similares patrones histopatológicos, los tumores de mama tienen diferentes presentaciones clínicas, el comportamiento agresivo de la enfermedad es variable y la respuesta al tratamiento también es diferente.

4.3 FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA POR CÁNCER DE MAMA

En la literatura mundial se encuentra un gran número de artículos que describen una variedad de métodos para determinar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. Este problema ha sido abordado por varios comités de expertos; revisando la evidencia disponible estas variables se han clasificado dependiendo de la fase de validación en que se encuentran.

Estos factores reconocidamente asociados con el pronóstico de la enfermedad son elementos que determinan la supervivencia y el desenlace cuando se padece de cáncer de mama, los cuales representan aspectos relacionados con el conocimiento científico de la fisiopatología tumoral, y entre ellos están la existencia de compromiso ganglionar axilar, el tamaño tumoral, el subtipo histológico, la expresión de los receptores hormonales, la edad de la paciente, el grado histológico, la invasión linfo-vascular, el inhibidor del activador del plasminógeno, la ampliación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2/neu), los índices de proliferación celular (Kalicreina 67), la presencia de micro- metástasis, la expresión genética de ADN por micro-arreglos, etc.^{12, 28.}

Revisando los consensos de expertos los factores pronóstico se clasifican según los procesos de validación, siendo categoría uno, aquellos que han demostrado su utilidad en el tratamiento y pronóstico como la presencia de ganglios axilares,

²⁸. Spitale M. Breast cancer classification according to inmuno histochemical markers: clinic pathologic features and short term survival analysis in a population based. Ann Oncol 2008; 20:628-35.

grado y tipo histológico del tumor, número de mitosis, presencia de receptores de estrógenos y progestágenos; la categoría dos está integrada por los que todavía están en vías de validación mediante estudios epidemiológicos, pero extensamente estudiados tanto biológica y clínicamente como la presencia del (Her2/neu), los marcadores de proliferación, la invasión vascular y la proteína supresora de células tumorales (p53). La categoría tres corresponde a los factores no suficientemente estudiados para demostrar su valor pronóstico como la densidad de microvasos, ploidía, receptor del factor de crecimiento epidérmico, factor transformador de crecimiento alfa (TGF-alfa), proteínas reguladoras de la apoptosis (bcl-2, pS2 y catepsina D).^{8,29}

En este contexto el diagnóstico anatómo-patológico constituye el “patrón oro” de las técnicas diagnósticas y los patólogos deben aportar datos pronósticos previos al establecimiento del plan terapéutico específico, en cada tumor y en cada paciente, mediante un estudio meticuloso de las distintas muestras, por ello la evaluación patológica de rutina sigue siendo el elemento más crítico para determinar el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama. Entre los factores pronósticos más potentes disponibles están el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor y el grado histológico, el tipo histológico del tumor, invasión vascular y linfática.²

Es muy importante tener claridad conceptual respecto a la diferencia entre los factores pronósticos y los factores predictivos del cáncer de mama. Un factor pronóstico es capaz de proporcionar información sobre los resultados clínicos en el momento del diagnóstico, independientemente de la terapia. Estos marcadores suelen ser indicadores de crecimiento, de invasión, y del potencial metastásico. A diferencia, un factor predictivo es capaz de proporcionar información sobre la

²⁹. Chaves A. Factores pronósticos anatomopatológicos del carcinoma infiltrante de mama. [Acceso Nov 2011] Disponible en: <http://wikisenology.wikispaces.com/C%C3%A1ncer+de+mama.+Factores+pron%C3%B3sticos+anatomopatol%C3%B3gicos>.

probabilidad de respuesta a una modalidad terapéutica determinada, por ello se tienen muy en cuenta en el diseño de las metas del tratamiento. El estado de los ganglios linfáticos, por ejemplo, es un factor pronóstico importante, pero no proporciona información sobre la probabilidad de respuesta al tratamiento. En contraste, los receptores hormonales como el de estrógeno y progesterona son factores predictivos, ya que indican la probabilidad de respuesta a la terapia endocrina.³⁰

Durante el proceso de conocimiento de la historia natural de la enfermedad por cáncer de mama se han diseñado diferentes índices determinantes del pronóstico como herramientas clave en el proceso de toma de las decisiones terapéuticas. Ellos son el índice de Nottingham (1986);³¹ índice de Van Nuys (1996-2001) de recurrencia local en pacientes con carcinoma ductal in situ conformado por tres factores: tamaño del tumor, márgenes o bordes del tumor y clasificación patológica,³² y la estadificación del AJCC usada y aplicada desde hace más de 30 años y actualizada periódicamente.^{2,29,33}

De acuerdo con la Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés), para considerar un factor pronóstico útil en la supervivencia por cáncer de mama, éste debe tener las siguientes características: proporcionar valor pronóstico significativo e independiente; ser validado en ensayos clínicos como viable, reproducible y

³⁰. Gasparini G; Pozza F; Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* .1993 Aug 4;85(15):1206-19 NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. [Acceso Abril 2010] Disponible en: <http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/staging.jsp>

³¹. D'Eredita G, Giardinab C, Martellotta M, Natalea T, Ferrarese F. Factores de pronóstico en cáncer de mama: valor predictivo del Índice Pronóstico de Nottingham en pacientes con seguimiento a largo plazo, tratadas en una única institución. *Eur J Cancer* 2001; 1:401-6.

³². Gallego G. Carcinoma in situ de la mama: Controversias. *Rev Ginecología*. [Acceso Abril 2010] Disponible en: <http://www.encolombia.com/obsgine51300-carcinoma.htm>

³³. Sierra G. Cáncer de mama. Factores pronóstico y estadificación de la mama. En: Sierra A, Piñera A, Ilana J. *Cirugía de la mama*. Madrid: Arán, 2006:227-30.

ampliamente disponible; ser fácilmente interpretable por los clínicos y no debe consumir los tejidos necesarios para otras pruebas, en particular, la evaluación histopatológica de rutina.³⁴ 35 Entre los marcadores de pronóstico aceptados que proporcionan información crítica necesaria para las decisiones de tratamiento están el estadio TNM, el estado de los ganglios linfáticos axilares, el tamaño y grado del tumor y el estado de los receptores hormonales.²⁹

A continuación se profundiza en los factores pronóstico más estudiados en la literatura médica; se han clasificado en tres tipos: clínicos (edad, embarazo, TNM), histológicos (afectación ganglionar, tamaño tumoral, grado histológico), y de tipo bioquímico o molecular (receptores hormonales, marcadores de proliferación)^{35,36} En general, estos marcadores, aisladamente, poseen utilidad diagnóstica y pronóstica escasa, por ello muchos investigadores tienden a agruparlos.³⁶

En esta revisión se abordaran los dos primeros los cuales fueron considerados en el contexto de esta investigación.

4.3.1 Clínicos.

Estadio clínico. El cáncer de mama de acuerdo con su aparente extensión clínica o patológica, se ha clasificado en estadios donde se incluyen factores pronósticos tanto clínicos como patológicos; según las guías del AJCC el cáncer de mama se agrupa en cinco estadios (de 0 a IV), teniendo en cuenta la clasificación TNM (T = tamaño de la lesión tumoral, N = número de ganglios

³⁴. NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. [Acceso Abril 2010] Disponible en: <http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/staging.jsp>

³⁵. Tabassoli FA. Pathology of the breast. 2nd Ed. Mc Graw Hill. Madrid. España. 2005: 541-559.

³⁶. Aguilar E, De la Flor M, Ballesteros M, Miralle R. Evaluación de los factores pronósticos del cáncer de mama. Ginecol Clínica Quirúrg 2001; 2:200-3.

comprometidos, M = presencia de metástasis a distancia).^{5,37} Este indicador es muy importante pues reconociendo la complejidad de la enfermedad y una vez establecido el estadio clínico patológico y sus características junto con las de la paciente, se planean las diversas intervenciones y se aplican varias herramientas terapéuticas como la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la manipulación hormonal y la terapia biológica con anticuerpos monoclonales.³⁸

Son pocos los estudios poblacionales (tres) donde se ha establecido la asociación entre el estadio clínico y el tiempo de supervivencia a 5 años, pues los registros de cáncer no siempre logran recoger datos acerca de las metástasis a distancia.

En la búsqueda de la literatura se encontró sólo un estudio poblacional donde se considera la estadificación TNM. Este fue realizado en Francia con pacientes del registro poblacional captadas entre 1995 y 1997 y seguidas hasta 2006, donde se encontró una tasa instantánea de riesgo (HR) de 2,6 (IC95% 1,9–3,6) para estadio II y 7,1 (IC95% 4,9–10,3) para el estadio III.³⁹ En otros dos estudios poblacionales se tuvo en cuenta la clasificación general de severidad del compromiso, variable categorizada en localizado, regional y distante. El primero realizado en Carolina del Norte, con datos del RPC de los años 1987 a 1995, se informa HR de 3,56 y 14,3, respectivamente,⁴⁰ mientras que el otro estudio, realizado en India, se

³⁷. Frederick L, Greene M, Fleming I. Cancer staging manual. Boston: Lippincott-Raven, American Joint Committee on Cancer, 1997:171-80.

³⁷. González O JM, Morales W MM, López C Z, Díaz V M. Factores pronósticos del cáncer de mama. Revista Cubana de Cirugía 2011;50(1):143-152. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol50110/cir14111.pdf>

³⁹. Gentil J, Colonna M, Danzon A, Grosclaude P, Capellán G. The influence of socio-economic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study. Br J Cancer 2008; 98:217-24.

⁴⁰. Gizlice Z. Breast cancer incidence, mortality, and survival in North Carolina 1997.[Acceso Abril 2010] Disponible en: [www.schs.state.nc.us /SCHS/](http://www.schs.state.nc.us/SCHS/)

encontró HR de 1,32 (IC 95% 0,87-2,00) para el cáncer de mama regional, asociación que no significativa, y 3,19 (IC 95% 2,04-5,00) para distante.⁴¹

Para encaminar las medidas de salud pública en varios países se han realizado el análisis de supervivencia de los casos con cáncer aprovechando la información acumulada en los registros poblacionales pero no en el nuestro, a pesar de contar con la presencia de ocho RPC en Colombia aún hay dificultades con la consolidación de la información.

A continuación se mencionarán los estudios más destacados donde se estudian otros factores pronóstico para la supervivencia por padecer cáncer de mama. En un análisis de supervivencia de 1.514 pacientes con cáncer de mama registradas en Bangalore durante 1982-1989, se encontró que la supervivencia observada a los 5 años fue del 42,3% y la supervivencia relativa correspondiente fue de 46,8%. La supervivencia observada fue de 57,4% para la enfermedad localizada, 45,8% para la extensión directa, 37% para aquellos con afectación de los ganglios regionales, 14,2% para la metástasis a distancia y 38,3% para aquellos con estadio desconocido. Se concluyó que el grado clínico de la enfermedad y el nivel de educación fueron predictores independientes de supervivencia.⁴²

La supervivencia relativa a 5 años es la supervivencia observada ajustada a la esperanza de vida, es decir compara la proporción de pacientes con cáncer vivos, cinco años luego del diagnóstico con la proporción de personas vivas del mismo sexo y edad, pero sin cáncer. La tasa de supervivencia relativa refleja los efectos del cáncer en acortar o no la vida. Afirmer que, por ejemplo, la tasa de supervivencia relativa de un cáncer es de 90% a 5 años implica que hubo 10%

⁴¹. Gajalakshmi CK, Shanta V, Swaminathan R, Sankaranarayanan R, Black RJ. A population-based survival study on female breast cancer in Madras, India. *Br J Cancer* 1997; 75:771-5.

⁴². Nandakumar A, Anantha N, Venugopal TC. Study based on survival in breast cancer: a population in Bangalore, India. *Int J Cancer* 1995; 60:593-6.

menos pacientes con cáncer que sobrevivieron cinco años comparados con la población general.⁴³

La mayoría de los estudios de supervivencia poblacional son realizados en los países desarrollados, excepto uno realizado en el Sur de Irán, donde precisamente se quería evaluar la asociación entre la supervivencia del cáncer de mama y factores socio-demográficos y patológicos. Los datos se obtuvieron del registro de cáncer de la provincia de Farsa, donde se incluyeron 1.148 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama entre el 2000 y 2005. La asociación entre la supervivencia y factores socio-demográficos, patológicos, metástasis a distancia al diagnóstico y las opciones de tratamiento se evaluaron por medio de regresión de Cox. Se encontró que la mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas con un tamaño tumoral avanzado. La supervivencia global a cinco años fue de 58% (IC95% 53 a 62). Los estimados de las variables clínico-patológicas fueron metástasis a los huesos (HR 2,25, IC95% 1,43 a 3,52) o pulmón (HR 3,21, IC95% 1,70 a 6,05); el tamaño tumoral (≤ 2 vs ≥ 5 cm: HR 2,07, IC95% 1,39 a 3,09) y la categoría (mal diferenciado frente bien diferenciado: HR 2,33, IC95% 1,52 a 3,37); el tener ganglios linfáticos comprometidos (HR 15,31, IC95% 8,89 a 26,33) y el número de ganglios implicados (1 frente >15 : HR 14,98, IC95% 8,83 a 25,33). Concluyen que la supervivencia en Irán es relativamente pobre y que está asociada con el diagnóstico de la enfermedad en etapa tardía, posiblemente ocasionado por bajo nivel de conciencia de la enfermedad, la falta de programas de tamizaje y el acceso tardío al tratamiento.⁴⁴

Respecto a trabajos de supervivencia poblacional a 10 años, un estudio poblacional realizado en España mostró que la relación de los ganglios linfáticos

⁴³ .Politi P. Estadísticas de cáncer. Conceptos, definiciones, resultados y análisis. Disponible en: http://www.cancerteam.com.ar/poli168_estadisticas_cancer_analisis.html

⁴⁴ .Rezaianzadeh A, Peacock J, Reidpath D. Survival analysis of 1148 women diagnosed with breast cancer in Southern Iran. BMC Cancer 2009; 9:168.

metastásicos (la proporción de ganglios positivos entre el número total de ganglios linfáticos examinados - MLNR), el tamaño del tumor y el estado del receptor de progesterona son factores pronósticos independientes. Se considera que MLNR es un fuerte factor pronóstico de recurrencia más que el número total de ganglios linfáticos positivos en cáncer de mama T₁₋₂N₁₋₃.⁴⁵

En un estudio llevado a cabo con los datos sobre las mujeres con cáncer de mama invasivo proporcionados por el RPC de' Or Cote, Francia, se analizó la supervivencia relativa de acuerdo con estadio (TNM), edad, número de ganglios examinados y positivos, estado hormonal, puntaje histológico, grado histológico según Bloom y Richardson, extensión del tumor, estado de los receptores hormonales del tumor y el estado multifocal. Se encontró que la supervivencia a 1, 5, 10 y 15 años fue respectivamente 94%, 74%, 59% and 48%; la supervivencia cruda fue peor en pacientes >60 años en comparación con las de 45-60 años de edad (p<0.0001) y en la no presencia de receptores hormonales (p<0.0002). Se concluye que la supervivencia del cáncer de mama está influida por muchos factores. El estadio TNM, el grado histológico, el estado del receptor de progesterona, el estado multifocal del tumor, la extensión loco-regional y el período de diagnóstico fueron factores pronósticos independientes de la supervivencia cruda y relativa. No se encontró asociación entre el número de ganglios examinados y la supervivencia global en éste estudio. Por ello, en el momento seleccionar terapia sistémica para las pacientes con ganglios negativos se debe tener en cuenta una conjunción de factores pronósticos.⁴⁶

⁴⁵. Martínez D, Escrig J, Sánchez M. Disease-free survival and the prognostic significance of lymph node metastases on T1-T2 breast cancer patients with positive N. A population-based registry in a European country. *World J Sugery* 2009; 33:1659-64.

⁴⁶. Dabakuyo TS, Bonnetain F, Roignot P. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognostic factors and relative survival. *Oncol* 2008; 19:276-83.

El estadio y la supervivencia guardan entre sí una relación inversamente proporcional. En 1977 el AJCC estimó supervivencia a 5 años de 87% para estadio I, 68% para estadio II, 41% para estadio III y 10% para estadio IV. Teniendo en cuenta otra categorización, la supervivencia a cinco años es de 97,5% para los estadios de afectación local, de 80,4% para los estadios con compromiso regional y de 25% para los estadios avanzados, haciéndose claro que uno de los principales factores pronósticos es la detección o no de la enfermedad en estadios incipientes (diagnóstico temprano o precoz), por ello la intención es captar los casos en estadios I y II de la enfermedad. Dado que las técnicas de tamización requieren una cantidad significativa de recursos, en los países con recursos limitados se considera que la inversión debe darse en estrategias generales de detección temprana, diagnóstico y tratamiento.⁴⁷

Edad. Dentro de los factores pronóstico de tipo clínico se tiene a la edad en el momento del diagnóstico. La edad como factor independiente se estudió en Australia en 1992, donde se examinó el efecto de esta en relación con el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos y el grado histológico. Se evaluó la supervivencia de 393 mujeres con un primer diagnóstico de cáncer de mama residentes en la región del Gran Oeste de Sídney, Nueva Gales del Sur de Australia. La supervivencia a 10 años de las mujeres <40 años fue del 49%, la cual fue significativamente menor que las de la "mediana del estudio" (73%). Para las mujeres con cáncer de mama con ganglios negativos, las mujeres más jóvenes tenían una tasa de supervivencia menor (68%) que las de la mediana (90%) o mujeres de más edad (80%, $p=0,011$). Después de ajustar por los efectos del tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos y el grado histológico, las mujeres <40 años mostraron un mayor riesgo de morir que las mujeres mayores. Sin embargo, las mujeres jóvenes con lesiones tumorales pequeñas (<20 mm) y

⁴⁷. Carlson RW, Anderson BO, Chopra R, Eniu AE, Love RR. Treatment of breast cancer in countries with limited resources. *Brest J* 2003; 9(Sp 2):67-74. [Acceso Abril 2010] Disponible en: [http://www.ptolemy.ca/members/archives/2007/Breast Cancer/ Carlson_2003% 20Limited% 20Resources.pdf](http://www.ptolemy.ca/members/archives/2007/Breast%20Cancer/Carlson_2003%20Limited%20Resources.pdf)

con ganglios negativos tienen buen pronóstico. En este trabajo se concluye que la edad al diagnóstico, el tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos son factores pronósticos independientes de supervivencia. La edad al momento del diagnóstico debe ser considerado como un factor importante en la toma de decisiones acerca de la terapia adyuvante, independientemente del estado ganglionar.⁴⁸

Otros factores pronóstico clínicos. Resumiendo existen otros factores de índole social, político y económico, que también afectan el pronóstico, ensombreciéndolo, como por ejemplo contar con un estadio avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico, ser de raza negra, diagnosticar la lesión tumoral antes de los cuarenta años de edad, tener una condición social desfavorable como pertenecer a una clase socioeconómica baja (HR 2,4, IC95% 1,6 a 3,5),⁴⁹ ser pobre, tener dificultades o inaccesibilidad a los servicios de salud y no disponer de la aplicación de tratamientos adecuados en coherencia con las necesidades clínicas de las pacientes.⁵⁰

La descripción de los riesgos del origen racial o étnico en los patrones de supervivencia específica y relativa del cáncer para todos los cánceres combinados y para los cánceres de colon y recto, pulmón, y bronquios, próstata y mama de la mujer se realizó en Estados Unidos, clasificando 1,78 millones los pacientes captadas el programa SEER (Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales) diagnosticados con cáncer invasivo incidente entre 1975 y 1997, según los seis principales grupos étnicos (blancos no hispanos, afroamericanos, asiático-americanos, nativos hawaianos, indígenas americanos y nativos de Alaska). Las

⁴⁸. Jayasinghe UW, Taylor R, Boyages J. Is age at diagnosis an independent prognostic factor of survival after breast cancer? *Anz J Cáncer* 2005; 75:762-7.

⁴⁹. Bouchardy C, Verkooijen HM, Fioretta G. Social class is an important independent predictor of mortality from breast cancer. *Int J Cancer* 2006; 119:1145-51.

⁵⁰. Santos I, Mangtani P, Stavola B, Bell J, Quinn M, Mayer D. Survival from breast cancer among South Asian and non-South Asian women resident in South East England. *Br J Cancer* 2003; 89:508-12.

diferencias raciales o étnicas en el riesgo relativo de muerte por cáncer (RRMC) persistió después de controlar por edad para todos los cánceres combinados y por órgano específico ($p < 0,01$). Los afroamericanos y todos los nativos americanos (continentales, de Alaska y de Hawaii) tendían a tener mayores RRMC que los otros grupos. Los indígenas americanos y los nativos de Alaska en general tenían un mayor RRMC, salvo para el cáncer colo-rectal en los hombres. Piensan los autores que se necesitan estudios adicionales para aclarar los determinantes socioeconómicos, médicos, biológicos y culturales.⁵¹

Los factores económicos influyen especialmente en la calidad de los sistemas de vigilancia de la salud, estos también se consideran factores pronósticos independientes del estadio clínico en el momento del diagnóstico y de la supervivencia.³⁹ Estos aspectos, que inciden negativamente en el pronóstico del cáncer de mama, son frecuentes en la mayoría de los países subdesarrollados, si no en todos ellos.

De los pocos factores pronóstico modificables que se han estudiado está la obesidad; se investigó en mujeres francesas donde se encontró que las pacientes obesas, definido por Índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² tuvieron un incremento del 50% del riesgo de presentar un segundo cáncer primario, comparativamente con las pacientes que tenían un valor normal del IMC. No se demostró relación significativa entre las recidivas (contra laterales, ganglionares y locales) con la obesidad. Tampoco las pacientes con bajo peso presentan peor pronóstico que las pacientes de peso normal.⁵²

⁵¹. Clegg LX, Li FP, Hankey BF, Chu K, Edwards BK. Cancer survival among U.S. whites and minorities: a Surveillance Program population-based study, Epidemiology and End Results (SEER). Arch Inter Med 2002; 162:1985-93.

⁵². Majed B, Moreau T, Senouci K, Sigal B. Obesity and prognosis of women metastatic breast cancer: results from a French observational cohort study. Bull Cancer 2009; 96:531-41.

También se ha estudiado la altura sobre el nivel del mar del sitio de residencia; en las mujeres hubo una asociación positiva entre esta y la incidencia de cáncer de mama y de ovario, que no cambió después de ajustar por factores reproductivos; mujeres con tres o más partos eran más propensas a ser diagnosticadas con tumores no localizados (OR = 3,1, IC95% 1,3 a 7,7), y las <20 años de edad cursando con el primer embarazo a término se asociaron con un diagnóstico de cáncer de mama no localizado (OR = 3,0, IC95% 1,2 a 7,4) y de grado superior (OR = 3,2, IC del 95%:1,0 a 9,9). El índice de riesgo de muerte entre las mujeres con dos o más embarazos a término, en comparación con aquellos con un primer embarazo a término o no, fue de 2,1 (IC 95% 1,0 a 4,5).⁵³

Además, con los registros de 4.191 pacientes con cáncer de mama en Tirol, Austria se evaluó el tipo de institución prestadora de atención, entre quienes se encontró un efecto negativo entre aquellas pacientes que fueron atendidas por servicios pequeños, definidos como las instituciones que atienden hasta 10 pacientes/año (HR= 1,39, IC95% 1,22 a 1,58).⁵⁴

Al estudiar la existencia de comorbilidad en las pacientes con cáncer de mama invasivo, se encontró una tendencia a menor supervivencia ante la presencia de comorbilidades graves, incluso después de ajustar por edad y etapa del tumor.⁵⁵

En diferentes estudios no se ha encontrado evidencia de otros factores pronósticos como localización del tumor,⁵⁶ obesidad, sexo del primer hijo,⁵⁷ o el

⁵³. Largent J, Ziogas A, Culver A. Effect of reproductive factors on stage, grade and hormone receptor status in early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 7:541-54.

⁵⁴. Oberaigner W, Stühlinger W. Influence of volume of department in cancer survival for gynecologic cancers - A population-based study in Tyrol, Austria. *Ginecol Oncol* 2006; 103:527-34.

⁵⁵. Cronin-Fenton P, Norgaard M, Jacobsen. Comorbidity and survival of Danish breast cancer patients from 1995 to 2005 *J Danish Cancer* 2007; 96:1462-8.

⁵⁶. Hazrah P, Dhir M, Gupta SD, Deo V, Parshad R. Prognostic significance of location of the primary tumor in operable breast cancers. *Indian J Cancer* 2009; 46:139-45.

antecedente de embarazo único o múltiple 10 años antes del diagnóstico de cáncer.⁵³

El promedio actual de la supervivencia para el cáncer de mama a cinco años en países desarrollados con programas de tamización y tratamiento adecuados es del orden de 88%. Esta cifra se ve fuertemente modificada por la etnia, las condiciones socioeconómicas precarias y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.⁵⁸

Considerando las persistentes diferencias regionales e internacionales en materia de supervivencia se han impulsado e implementado diferentes estrategias de lucha contra el cáncer. Recientemente se publicaron los resultados de un programa que investigó este tema prioritario y relevante con el objetivo de informar a la política de salud para elevar el nivel y reducir las desigualdades en la supervivencia⁵⁹. Con datos de 12 registros poblacionales de seis países (Australia, Canadá, Dinamarca, Noruega, Suecia y el Reino Unido) de 2,4 millones de casos con cáncer colo-rectal, pulmón, mama (mujeres), u ovario diagnosticados durante 1995-2007 y con seguimiento hasta el 31 de diciembre 2007 se estimaron la supervivencia relativas a 1 año y 5 años. Adicionalmente examinaron las tendencias de incidencia y mortalidad durante 1985-2005. Encontraron que la supervivencia relativa mejoró durante 1995-2007 para los cuatro tipos de cáncer en todos los países estudiados. La supervivencia fue persistentemente más altas en Australia, Canadá y Suecia, intermedio en Noruega, y más baja en Dinamarca, Inglaterra, Irlanda del Norte y País de Gales,

⁵⁷. Thalib L, Hall P. Sex of first child and breast cancer survival: a population-based study. *Int J Cáncer* 2006; 118:1515-8.

⁵⁸. Groot MT, Baltussen R, Uyl de Grott A, Anderson BO, Hortobagyi G. Costs and health effects of breast cancer interventions in epidemiologically different regions of Africa, North America, and Asia. *Breast J* 2006; 12(Suppl 1):81-90.

⁵⁹. Coleman MP, D Forman, H Bryant, Butler J, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry *Lancet* 2011; 377(9760):127-38.

sobre todo en el primer año después del diagnóstico y para los pacientes mayores de 65 años de edad. Las supervivencias se redujeron en todas los grupos de edad para el cáncer de mama, de alrededor de 9% a 5% a 1 año y de alrededor de 14% a 8% a los 5 años, pero menos o nada en absoluto para los otros tipos de cáncer. Concluyeron los investigadores que las tendencias de la incidencia y mortalidad por cáncer son ampliamente compatibles con las tendencias en la supervivencia las cuales también van en aumento pero hay diferencias entre las regiones las cuales son no explicadas ni por la calidad de los datos ni los cambios dados en la clasificación de las lesiones tumorales.

En este mismo sentido, los costos totales de la atención inicial del cáncer de mama depende del país donde se lleve a cabo el manejo de la paciente, aumenta según el estadio en el cual se capture cada caso (cirugía, hospitalización, quimioterapia y radioterapia), disminuye durante el seguimiento y se incrementa nuevamente al final del curso clínico, antes de la muerte. El tratamiento del cáncer de mama en estadios tempranos es más sencillo y más económico que el de los casos avanzados; por ejemplo en África y Asia un estadio II-III cuesta US\$ 390 al día y un estadio IV US\$ 3.500; en contraste con el norteamericano, donde el costo de estadios localizados y regionales alcanza cifras de US\$ 6.550 dólares diarios y en estadios avanzados US\$ 70.400.⁶⁰

4.3.2 Histológicos. Los factores predictivos más significativos de metástasis axilares en el tumor primario son: el tamaño tumoral, el grado histológico, la invasión de vasos linfáticos, el tipo histológico, el status de los receptores hormonales, la ploidía, y la localización del tumor ^{61,62}

⁶⁰. Groot MT, Baltussen R, Uyl de Grott A, Anderson BO, Hortobagyi G. Costs and Health Effects of Breast Cancer Interventions in Epidemiologically Different Regions of Africa, North America, and Asia. *The Breast Journal* 2006; 12 (Sp 1):81-90 [Acceso Abril 2010] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430401>

⁶¹. Harris JR, Lippman ME, Morow M, Osborne CK. *Diseases of the breast*, Third ed. Vol 2, cap 34. 2004.

⁶². Smith I, Chua S. Medical treatment of early breast cancer III: chemotherapy. *Br Med J* 2006; 332:161-2.

Afectación ganglionar metastásica. Es el factor pronóstico aislado más significativo en el cáncer de mama, especialmente en los estadios precoces. Dada la anterior evidencia se realizaron cambios en la 6ª edición de la estadificación TNM del AJCC, incluyendo a las metástasis en ganglios infra y supraclaviculares como N3, y el compromiso de la cadena mamaria interna.⁶³ Debido a la morbilidad de los vaciamientos axilares, la técnica del ganglio centinela (GC), en tumores infiltrantes, menores de 3 cm, es actualmente el tratamiento de elección en estas pacientes, e implica una evaluación histológica más exhaustiva de la axila, sin incrementar excesivamente los gastos hospitalarios. De la afectación ganglionar metastásica y del número de ganglios afectados, depende la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de estas pacientes^{64,65}

Tamaño tumoral. Es el segundo factor pronóstico independiente más importante, y es un factor predictivo de la presencia de metástasis axilares, tasas de recidiva y supervivencia, incluso dentro del grupo de tumores de menor tamaño T1^{62,66}.

La última edición del AJCC establece que el tamaño microscópico del componente infiltrante del tumor es el único dato que se debe tener en cuenta para la cuantificación del estadiaje ya que se han demostrado diferencias sustanciales entre el tamaño macroscópico y microscópico y se correlaciona con el pronóstico⁶⁷. Adicionalmente es un dato importante para el control de calidad

⁶³. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual, 6th ed. New York: Springer, 2002.

⁶⁴. Tavassoli FA, Devilee P, editors. WHO. Classification of Tumours Pathology of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press 2003.

⁶⁵. Mansel, RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 2006; 98(9):599-609.

⁶⁶. Rosen PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0). Assessment of 644 patients with median follow up of 19 years. Surg Clin North Am 1990;70:937-962.

⁶⁷. Abner AL, Collins L, Peiro G, et al. Correlation of tumor size an axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. Cancer 1998;83:2502-2508.

en los programas de detección precoz del cáncer de mama, ya que se establece que en los estudios mamográficos, se deberían detectar 1,8 carcinomas infiltrantes, no palpables, menores de 15 mm por cada 1000 mujeres⁶⁸.

Tipo histológico. La gran mayoría de los carcinomas invasivos de la mama pertenece al grupo de los adenocarcinomas, y se originan a partir de la unidad terminal ducto-lobulillar. El tipo histológico más frecuente (entre el 40%-70%) es el carcinoma ductal infiltrante, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (5%-15%). La última clasificación histológica del cáncer de mama, se publicó en el año 2003, por la OMS, y en ella se recogen las características morfológicas de cada tipo tumoral. Se establece que tienen un pronóstico excelente (supervivencia a los 10 años >de 80%) las variantes tubular puro, cribiforme, mucinoso, carcinoma metaplásico con componente tipo fibromatosis y carcinoma adenoide quístico, túbulo-lobulillares, y los carcinomas papilares⁶⁹. Tienen un buen pronóstico (supervivencia a 10 años 60-80%) los carcinomas tubular mixto y el lobulillar clásico. Se les reconoce pronóstico intermedio (supervivencia a 10 años 50%-60%) a los carcinomas medulares, las variantes sólida, alveolar, túbulo-lobulillar, de células en anillo de sello e histiocitoide del carcinoma lobulillar. Los de pronóstico incierto son los cistadenocarcinoma mucinoso y carcinoma mucinoso de células columnares de mama, que morfológicamente son similares a los cistadenocarcinomas del ovario y el páncreas; lo mismo ocurre con el carcinoma rico en lípidos, el carcinoma oncócítico, el carcinoma de células acinares y el carcinoma sebáceo. Finalmente los de mal pronóstico (supervivencia a 10 años <50%) son los carcinomas lobulillares pleomórficos, micropapilar, neuroendocrino de tipo oat-cell, carcinoma de células claras, carcinoma inflamatorio, y carcinoma rico en glucógeno⁶⁵

⁶⁸. Royal College of Radiologist. Quality Assurance Guidelines for Radiologists. NHS BSP Publications, N° 15. 1997.

⁶⁹. Railo M, Nordling S, von Boguslawsky K, et al: Prognostic value of Ki-67 immunolabelling in primary operable breast cancer. Br J Cancer, 1993, 68 :579-83.

Grado histológico. La importancia del grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama es un hecho que ha sido demostrado en numerosos estudios,⁷⁰ como factor predictivo de metástasis a distancia y peor supervivencia global en pacientes con tumores poco diferenciados, independientemente de otros factores pronósticos, como el tamaño tumoral o el status de los ganglios axilares. En cuanto al tiempo de recaída por metástasis a distancia, el pronóstico de los carcinomas moderadamente diferenciados, se iguala al de los poco diferenciados a los tres años de seguimiento.⁷¹ Algunas evidencias sugieren que además de ser un factor pronóstico, el grado de diferenciación puede ser un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia, utilizándose para tomar decisiones de tratamiento adyuvante. La combinación del tipo histológico y del grado, proporciona una mejor estimación del pronóstico, que el grado histológico sólo. El sistema de Nottingham (modificación del sistema de Scarf-Bloom-Richardson) ha sido aceptado como el más reproducible entre observadores, y adoptado por la “Association of Director of Anatomic and Surgical Pathology de EEUU”. En él, se evalúan tres características en los tumores infiltrantes de mama: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis, y utilizando un sistema de asignación numérica del 1 al 3, para cada uno de estas características, que al final se suman para obtener un valor que oscila entre el 3, para los tumores bien diferenciados, y el 9 para los poco diferenciados. Con respecto a las características histológicas se sabe que entre más diferenciado sea el tumor, con respecto del tejido donde se origina, su comportamiento biológico será menos agresivo con un mejor pronóstico.⁷²

Es fundamental, que los patólogos conozcan y estén entrenados en la valoración del grado histológico, para que éste sea lo más reproducible posible y poder dar

⁷⁰. Pinder SE, Murray S, Ellis IO, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer* 1998; 83: 1529-1539

⁷¹. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, Ellis I, Elston C. Histological grading of breast carcinomas. A study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 1995; 26: 873-879.

⁷². Shyyan R, Masood S, Badwe RA. Breast Cancer in limited-resource countries: diagnosis and pathology. *Breast J* 2006; 12(suppl 1):27-37.

información pronóstica y predictiva a las pacientes con cualquier tipo histológico de cáncer de mama.

Invasión de vasos linfáticos. La invasión de vasos linfáticos mediante métodos histológicos convencionales, es un método reproducible, con una concordancia inter-observador del 85%, que se correlaciona estrechamente con la afectación de los ganglios linfáticos loco-regionales y por lo tanto proporciona información pronóstico del estadio ganglionar, especialmente en paciente con tumores T1N0, en los que la infiltración vascular permite identificar a un subgrupo de pacientes, con mayor probabilidad de metástasis axilares y metástasis a distancia.⁷³ Otra aplicación importante de la afectación vascular linfática en el carcinoma infiltrante de mama es que resulta un potente predictor de recurrencia local tras tratamiento quirúrgico conservador y tras mastectomía. En el último consenso de St. Gallen se incluyó como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante⁷⁴.

Afectación de márgenes. Han demostrado su utilidad en el tratamiento y pronóstico como la presencia de ganglios axilares, grado y tipo histológico del tumor, número de mitosis, presencia de receptores de estrógenos y progestágenos.

Es un factor con implicación pronóstico, que incrementa el número de recaídas locales, si bien éstas han disminuido desde niveles del 8% al 19% en la década de 1980 hasta del 2% al 7% en la actualidad, debido a los criterios más estrictos de los estudios mamográficos y anatomopatológico de los bordes. Se define como afectación de márgenes, la presencia de células tumorales en contacto directo con la tinta china con la que se marca el borde. La relevancia de los márgenes

⁷³. Schnitt S. Morphologic risk factors for local recurrence in patients with invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Breast J* 1997; 3: 261.

⁷⁴. Goldhirsch A, Glick JH, Gelbert RD, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-1583.

cercanos (a 1 mm de distancia del tumor) es menos evidente, ya que si se administra radioterapia precoz, su pronóstico es el mismo que el de los tumores alejados más de 1 mm de los bordes.

Invasión de vasos sanguíneos. Es un hallazgo poco informado pero se ha descrito entre el 5% y el 50% de *carcinomas* infiltrantes de mama y se ha asociado con un efecto adverso en el pronóstico de estas pacientes ²

Fibrosis estromal. La presencia de una zona fibrosa en el centro del componente infiltrante ha demostrado ser un factor de mal pronóstico independiente ⁶²

4.3.3 Otros factores histológicos. Otros factores histológicos no validados con posible valor pronóstico son: necrosis tumoral, infiltración perineural e infiltrado inflamatorio tumoral, angiogénesis, **micro metástasis** en la médula ósea. ⁶²

Solo se mencionan los factores pronóstico biológicos y moleculares estudiados: índice de proliferación celular, expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona), sobreexpresión de HER-2/neu, y están pendientes de validar la proteína supresora tumoral TP53 y el perfil genético.

4.4 INCIDENCIA DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO

En términos generales, en los países desarrollados como Estados Unidos la distribución de frecuencia del cáncer de mama según el estadio es la siguiente: localizado (67,0%), regional (27,9%), distante (5,6%) y sin estadio (2,8%). ⁷⁵

⁷⁵. Lis M, Talman M, Maj-Britt J, Rank F. Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy grading. *Acta Oncol* 2007; 46:803-9.

En nuestro país, en conformidad con un reciente reporte del registro anual de casos incidentes publicado por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en el 2002, la distribución por estadios de cáncer de mama fue: *in situ* (2,6%), I (3,6%), IIA (13,4%), IIB (12,4%), IIIA (6,6%), IIIB (31,5%), IIIC (3,2%), IV (9,8%) y sin dato (pacientes remitidas de otra institución, 16,8%), lo que indica que el cáncer de mama llega a los centros especializados estatales con una distribución inversa y en estadios más tardíos que en los países desarrollados, con las respectivas implicaciones económicas y de pronóstico.⁷⁶

Similares tendencias se observaron en la Clínica San Pedro Claver del Seguro Social, pues el cáncer *in situ* representa el 6,8%, los estadios I y IIA el 35,3% y los estadios IIB-IV el 39,6% de los casos.⁷⁷ En contraste, con datos de un Registro hospitalario de la Clínica del Country, un centro médico privado de Bogotá, Colombia, se estimaron las incidencias acumuladas así: cáncer *in situ* representó el 8,5%, los estadios I y IIA el 50,8%, y los estadios IIB-IV el 40,7% de los casos.⁷⁸

Se han evaluado diferentes estrategias planteadas para el manejo de estas mujeres; en Canadá se realizó un ensayo multicéntrico donde se evaluó el efecto de los grupos de apoyo psicosocial en la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama metastásico pues existía controversia al respecto; se asignaron aleatoriamente a 235 mujeres con cáncer de mama metastásico que se esperaba que sobrevivieran al menos tres meses en una proporción de 2:1 a un grupo de intervención que consistía en recibir semanal terapia expresiva grupal de apoyo y un grupo control que no recibió ningún tipo de intervención (77mujeres). Todas las mujeres recibieron materiales educativos y atención médica o psicosocial

⁷⁶. Pardo C, Murillo R. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. Rev Colomb Cancer 2002; 7:4-19.

⁷⁷. González M. Cáncer de seno en la Clínica San Pedro Claver de Bogotá, 2004. Rev Salud Publica 2006; 8: 163-9.

⁷⁸. Robledo J, Caicedo J, De Antonio R. Análisis de supervivencia de una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. Rev Colomb Cirugía 2005; 20:4-20.

necesaria. Se encontró que las mujeres asignadas a la terapia expresiva de apoyo tuvieron una mayor mejoría en los síntomas psicológicos y reportaron menor dolor ($p: 0,04$) que las mujeres del grupo control. Una interacción significativa de la asignación al grupo de tratamiento con la puntuación de la evaluación psicológica se encontró ($p < 0,003$ para la comparación de las variables de estado de ánimo, $p: 0,04$ para la comparación de dolor), de tal manera que las mujeres que más se beneficiaban eran las que estaban más angustiadas al inicio de la evaluación. La intervención psicológica no prolongó la supervivencia (supervivencia media de 17,9 meses, grupo de intervención y 17,6 meses, grupo control; la razón de riesgo de muerte de acuerdo con el análisis univariado, 1,06 (IC95% 0,78 a 1,45); razón de riesgo de acuerdo para el análisis multivariado, 1,23 (IC95%, 0,88 a 1,72). Se concluye que la terapia expresiva de apoyo no se asocia con la supervivencia en mujeres con cáncer de mama metastásico. Simplemente las mujeres que inicialmente tienen más dificultades mejoraban el humor y la percepción del dolor.^{79,108}

En el Reino Unido se ha estudiado como influye la experiencia del grupo de trabajo clínico y por ende la aplicación de las pautas de tratamiento y la supervivencia de estas pacientes, recomendándose que los pacientes con cáncer de mama deben ser tratados en un entorno multidisciplinar donde se les ofrezca una amplia gama de opciones de tratamiento y por médicos que vean más de 30 nuevos casos por año (RR tratamiento de $> 30 / < 10 : 0,85$ (IC 95% 0,77-0,93).

Adicionalmente se ha investigado el efecto de un programa de pago por desempeño al personal que atiende pacientes con cáncer de mama en Taiwán donde se concluyó que los incentivos financieros en el diseño de pagos tuvo un impacto positivo sobre los resultados de la atención del cáncer de mama después

⁷⁹. Goodwin PJ, M Leszcz M, Ennis ,et al . The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2001, 345 (24):1719-26.

de controlar por edad, estadio, tipo de cirugía, y otros factores. En modelos de regresión después de ajustar por las variables anteriormente mencionadas indicaron que la calidad de la atención se relaciona con una mejor supervivencia a 5 años en general (OR: 0,212, $p = 0,001$) y de la recurrencia (OR: 0,289, $p < 0,001$)^{80,109}

Desde las agencias internacionales se ha promulgado la detección temprana del cáncer de mama. En nuestro país se ha acogido y se ha constituido en un interés estatal; a la fecha existe una reglamentación oficial actualizada en el 2006 donde se contemplan indicadores de cumplimiento y metas de cobertura en los regímenes contributivo y subsidiado del Sistema General de Seguridad Social de Colombia.⁸¹

En la mayoría de los escenarios del país el común denominador es la incidencia creciente, mayor frecuencia de presentación de los estadios avanzados, aumento de los costos de manejo y una elevada mortalidad, por ello se justifica plenamente hacer grandes esfuerzos por diagnosticar el cáncer de mama en estadios lo más tempranamente posible.⁸²

Mientras no se pueda demostrar curación definitiva para el cáncer de mama, especialmente para las mujeres jóvenes y de mediana edad como se hizo en un estudio de seguimiento por 23 años en dos poblaciones del Reino Unido,⁸³ la mejor estrategia para reducir la mortalidad por cáncer de mama es la combinación

⁸⁰. Sainsbury R, Haward B, Rider L, C Johnston, Ronda C. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet*. 1995 Mayo 20, 345 (8960) :1265-70.

⁸¹. Instituto Nacional de Cancerología. Recomendaciones para la tamización y la detección temprana del cáncer de mama en Colombia. Bogotá. 2006:1-31. [Acceso Abril 2010] Disponible en: http://www.cancer.gov.co/documentos/Recomendaciones_yGuias/GuiaN1.pdf

⁸². Radice D, Redaelli A. Breast cancer management: Quality-of-life and cost considerations. *Pharmacoconomics* 2003; 21:383-9.

⁸³. Woods LM, Rafter B, Lambert PC, Coleman M. "Cure" for breast cancer between the two populations of women followed for 23 years after diagnosis. *Ann Oncol* 2009; 20:1331-6.

de detección temprana y tratamiento adecuado. En el proceso de decisiones terapéuticas, la clasificación de la severidad del compromiso mediante el establecimiento del estadiaje se constituye en una herramienta valiosa. Mientras las condiciones económicas y de cubrimiento en seguridad social y salud no alcancen las metas estatales establecidas, ni se implementen medidas preventivas económicamente viables y sostenibles para controlarlo, se hace necesario explorar, investigar y proponer estrategias tendientes al diagnóstico del cáncer de mama en estadios más tempranos según los perfiles epidemiológicos con el objeto de reducir los costos de atención y mejorar la calidad de vida de las pacientes.

4.5 REGISTRO POBLACIONAL DE CÁNCER DEL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA

El RPC funciona desde el año 2000 como un proyecto de investigación localizado en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga; tiene asesoría y apoyo del Instituto Nacional de Cancerología y sigue los lineamientos propuestos por Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).⁸⁴ Su objetivo es establecer el comportamiento epidemiológico de las neoplasias malignas de cualquier localización y las benignas del sistema nervioso central en la población residente. No se incluyen los casos en los que el diagnóstico corresponde a recaída, recidiva o extensión de una lesión diagnosticada antes del 2000.⁸⁵

La recolección de datos es un proceso de búsqueda activa en diversas fuentes de información como hospitales, clínicas, laboratorios de patología y centros de radiología, unidades de oncología, servicios de radioterapia, consultorios de

⁷⁹.Jensen OM, Parkin DM, Maclellan R, Muir CS, Skeet RG. Registros de Cáncer.IARC.Francia.1995:1-208
⁸⁵. Vallebuona C, Beltrán M, Morga AM, Bassay L. Norma técnica 72 sobre registros poblacionales de cáncer. Ministerio de Salud Pública.Chile.2007:1-31. [Acceso Abril 2010] Disponible en: <http://www.minsa.cl>.

médicos especialistas, quienes trabajan con pacientes oncológicos. En 2007 se vinculó como fuente de información la Secretaría de Salud de Santander, quien suministra información de los certificados de defunción. Este nuevo proceso ha favorecido la captura de nuevos casos, lo que ha llevado a completar y aumentar las bases de información.

La calidad de la información recogida por el RPC-AMB es alta, pues sigue y cumple con los indicadores de confiabilidad y validez establecida por la IARC para los registros de cáncer como la coherencia interna donde se usa el programa IARC-CHECK; el porcentaje de casos verificados por comprobación histológica (diagnóstico preciso por patólogo experto) ,el porcentaje de información solo por certificado de defunción, porcentaje de casos mal definidos y el porcentaje de casos con edad desconocida.⁸⁴

No existen estudios publicados que evalúen la calidad de la información de los RPC. Con la información de los RPC, el INC realizó un primer estudio titulado “Evaluación de los registros poblacionales de cáncer en Colombia”. En este se encontró que la mitad de los registros tienen censo de fuentes de información actualizado. Sólo un registro cubre todos los tipos de fuente posibles y ninguno visita todas las dependencias en las fuentes. Solo dos registros tienen sus procedimientos documentados. El control de calidad es manual y se realiza de forma integral solo en dos de los ocho registros. La definición de incidencia, la codificación y los criterios de inclusión y exclusión tienen variaciones entre registros. El tiempo de experiencia coincide con mayor calidad de los datos pero no con la estructuración de procesos, en este aspecto el RPC-AMB lleva 10 años de actividad. Los autores concluyen que el sistema ha avanzado teniendo recolección sistemática de información en las cinco macro-regiones del país.⁸⁶ 81

⁸⁶. Pardo C, Murillo R, Piñeros M. Evaluación de los registros poblacionales de cáncer en Colombia. Disponible en: http://www.javeriana.edu.co/fcea/convocatorias/memorias/_1congreso_sp/cancer/41w.pdf

El segundo estudio está pendiente de publicar pero no evalúa la calidad de la información.

El RPC-AMB tiene continuidad en la búsqueda activa de casos, pues cuenta con informes de un aumento promedio del 7% en el número de casos incidentes captados por año. Las variables registradas por este grupo de trabajo incluyen datos socio-demográficos de la paciente e información de la neoplasia como fecha de sospecha diagnóstica, método diagnóstico utilizado, localización, morfología, grado de diferenciación y estado de extensión de la neoplasia. Cada formato requiere la codificación de variables según lineamientos establecidos y consignados en los manuales de División Política y Administrativa de Colombia (DIVIPOLA) y la tercera edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades Oncológicas, CIE-O. Posteriormente, y previo a un exhaustivo proceso de revisión de los casos nuevos de cáncer y verificación de la calidad de cada caso, estos son digitados en el software CanReg-4.8.20

Esta investigación se realizó con los datos obtenidos por el RPC-AMB a partir del 2001, pues se considera que en el primer año de un registro poblacional hay mayor probabilidad de captura de casos prevalentes y menor seguimiento de estos mismos ⁸⁵

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, tipo cohorte cerrada retrospectiva de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama invasivo en quienes se evaluó el estado vital de cada una de ellas en los primeros cinco años posteriores al diagnóstico.

5.2 POBLACIÓN

Mujeres residentes en el AMB con diagnóstico de cáncer de mama invasivo, cuyos datos fueron detectados y validados por el Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga durante el período 2001 -2004.

5.3 HIPÓTESIS

Las mujeres con cáncer de mama invasivo en estadios avanzados tienen una tasa de mortalidad instantánea mayor comparado con las mujeres en estadios tempranos.

5.4 TIPO DE MUESTREO

No se realizó muestreo pues el estudio es poblacional con todos los casos validados en el RPC-AMB.

5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres con cáncer de mama invasivo diagnosticados entre el 1 de Enero del 2001 a 31 de diciembre del 2004, quienes tengan todos sus datos validados

respecto al diagnóstico (cáncer invasivo de mama) y la procedencia en el RPC (vivir los seis meses previo al diagnóstico en el AMB).

5.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres con sarcoma o linfoma mamario.

Mujeres con antecedente de cáncer mamario previo

5.7 FUENTES DE INFORMACIÓN

Esta investigación está fundamentada en fuentes secundarias. La principal es la base de datos del RPCAMB; las otras son las historias clínicas de los casos elegibles guardadas en hospitales, clínicas, centros oncológicos y médicos tratantes las cuales fueron abordadas con el objetivo de verificar y completar las variables motivo de investigación.

5.8 VARIABLES

Las variables consideradas en la investigación fueron obtenidas de la base del Can-Reg y de las historias clínicas de los pacientes.

Variable dependiente. La variable dependiente o resultado es el tiempo de supervivencia, definido como el tiempo transcurrido desde la realización del diagnóstico histopatológico hasta la presencia de la muerte por cáncer de mama, medido en meses. La observación de cada paciente (tiempo 0) se inicia al momento del diagnóstico y continua hasta la muerte por cáncer de mama o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpe. La fecha y causa de muerte se determinó mediante verificación en el certificado de defunción.

Se consideraron censurados en esta investigación los casos que hasta el 31 de diciembre del 2010 no presentaron el desenlace de interés muerte (censura administrativa); cuando la paciente o familiar decide no participar en el estudio y lo abandona (abandonos) o si el paciente se pierde o no contamos con la información de último contacto (perdidas); finalmente, las muertes por causas diferentes al cáncer de mama.

Variable independiente principal. El estadio clínico de las mujeres con cáncer de mama, la cual es una variable ordinal obtenida de la historia clínica de la paciente, consignada y registrada por los médicos especialistas tratantes en el momento de la junta oncológica. Esta clasificación se basa en el tamaño tumoral, la presencia de metástasis a nodos ganglionares o metástasis a distancia. Se categoriza en estadios I, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV (Anexos 1 y 2).⁸⁷

Variabes confusoras. Estas características están organizadas en tres grandes grupos así:

- a) Características socio-demográficas: municipio y área de procedencia, tipo de régimen de afiliación a la seguridad social.
- b) Características clínicas: edad al momento del diagnóstico, año al momento del diagnóstico en el registro, método diagnóstico, lateralidad, cuadrante comprometido por la lesión tumoral, tipo de metástasis, presencia de otro tumor y tiempo para inicio del tratamiento.
- c) Características histopatológicas: grado de diferenciación, patrón arquitectónico, patrón histológico y grado histológico.

⁸⁷. Estadios del cáncer de seno (mama). Instituto Nacional de Cáncer. Disponible en: www.cancer.gov.co/espanol [Acceso Abril 2010]

Variabes Mediadoras. Características relacionadas con el tratamiento como recibir cada una de las modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia, quimioterapia, quimioterapia neo adyuvante, tamoxifén o inhibidores de las aromatasas.

5.9 PROCEDIMIENTOS

Recolección de la información. El listado de casos elegibles fue obtenido de la base de datos del Can-Reg del RPC-AMB, la cual está conformada por 11.927 casos validados de cáncer del RCP-AMB. La clasificación de los tumores de mama se realizó teniendo en cuenta la topografía y la morfología, llevada a cabo por personal del RPC-AMB según la CIE-O, tercera edición, que en el caso del cáncer femenino de mama corresponde a los códigos C50.0 a C50.9.

El registro de los casos se efectúa según las directrices de la IARC, cuyos datos son obtenidos de diversas fuentes primarias de información. El control de calidad de la información, la validez y coherencia de los datos se llevan a cabo por la directora del registro y el equipo de trabajo del RPC-AMB. Durante la prueba piloto se realizó una nueva validación de la información existente en los archivos de la base de datos del mismo.

El listado de elegibles se obtuvo mediante el filtro por sexo, municipios del Área Metropolitana de Bucaramanga y fecha del diagnóstico, quedando organizada con 787 casos de mujeres con cáncer de mama primarios e invasivos residentes en la zona y registradas entre el 1º de enero del 2001 hasta el 31 de diciembre del 2004. Para facilitar la búsqueda de la información se fraccionaron los casos en dos bases parciales, una con los casos que murieron y otra con los sobrevivientes.

Se realizó una prueba piloto con una muestra aleatoria de 40 casos (5% de la población a estudiar), con el fin de establecer el porcentaje de pérdidas,

abandonados y censurados, corregir formato de recolección de información y fortalecer el entrenamiento del equipo de investigación.

Durante la prueba piloto con 40 casos elegibles se evidenció que la actualización de los datos era posible, se detectó gran dificultad para la ubicación de las historias clínicas especialmente las del seguro social pues las historias clínicas permanecen custodiadas por una entidad en Bogotá y solo se podía acceder a ella a través de una solicitud personal de las pacientes y no existencia de copias de laboratorio de patología de estos casos en mención ;con motivo de la liquidación del Hospital Universitario Ramón González Valencia algunas historias clínicas fueron entregadas a las usuarias ,lo cual se solucionó con la existencia de una historia clínica oncológica en la Unidad de Cáncer donde todas las pacientes contaban con Junta Oncológica momento donde el grupo multidisciplinario establecía el estadio clínico y se consigna la historia de seguimiento de las modalidades terapéuticas; 30% de las pacientes no mantenían igual línea telefónica para poder realizar el contacto; los oncólogos clínicos llevaban muy buenas historias clínicas; todos los familiares de las pacientes fallecidas aceptaron participar y la información suministrada correspondía con los datos del DANE; el 12,5% de la información se extrajo de las historias de las IPS. No había pacientes perdidas pues el número de la resolución y fecha de muerte de la paciente se podía obtener en la Registraduría Nacional del Estado Civil. (Anexo H)

A partir de la base de 787 pacientes elegibles, se realizó la recolección de información mediante los siguientes pasos:

- a) Actualización de los datos de los casos elegibles (teléfono, fecha de último contacto y entidad prestadora de los servicios de salud) mediante búsqueda de información en las base de datos de la Registraduría Nacional, Fondo de Seguridad y Garantía del Sistema de Seguridad en Salud (FOSYGA), Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO). La fecha

de último contacto se estableció mediante búsqueda en la historia clínica y, si esta no estaba disponible, como último recurso se contactó a la paciente o sus familiares próximos.

- b) Verificación de nombres y cedula de identificación de todos los casos en la base de datos de la Registraduría Nacional
- c) Revisión de las historias clínicas con el objeto de realizar nueva validación de los datos existentes y completar las variables a estudio, especialmente estadio clínico establecido al momento del diagnóstico, tiempo para inicio del tratamiento y tipo de tratamientos recibidos (Anexo C). La investigadora principal realizó todo el trabajo de campo.
- d) Complementación de la base de datos de mortalidad del DANE con información de las Secretarías Municipales de Salud, funerarias del AMB y familiares próximos. La fecha de muerte fue obtenida a través de la página web de la Registraduría Nacional del Registro Civil; con el número de resolución y el del certificado de defunción se verificó la causa específica de muerte mediante revisión de la variable causa básica de muerte y las otras cuatro variables relacionadas informadas en este documento, a fin de establecer si la muerte fue por cáncer de mama u otra circunstancia.
- e) Al terminar el proceso de validación se realizó retroalimentación y en el 2,9% corrección en alguna variable de la base de datos de Can-Reg lo cual corresponde a los 23 casos que fueron excluidos por no corresponder fecha, lugar de procedencia, localización del tumor, comportamiento maligno e invasivo. En 8 casos (1%) hubo error en el número de identificación. No se encontraron nuevos casos a partir de las bases de datos de mortalidad del DANE y las secretarías de salud. 45 pacientes fueron captadas por el RPC-AMB a través el certificado de defunción.

- f) En algunos casos se realizó nuevamente visita a los laboratorios de patología, para completar datos faltantes de la morfología del tumor.

Análisis estadístico de datos

Calidad de los datos. Se buscó analizar información de alta calidad por ello se realizó una nueva validación de la información de los casos ya existentes en la base del RPC-AMB. Se construyó por duplicado la base de datos con los casos de mama elegibles en Excel 2007. Se utilizaron los códigos de validación para restringir la captura de los datos y errores en la digitación de las base de datos.

Análisis de la información. Una vez construida y corregida la base de datos se exportó al programa de Stata 9.2 para la realización del análisis estadístico.

Análisis univariado. Se realizó descripción de las características socio-demográficas, clínicas, histo-patológicas y relacionadas con el tratamiento de la cohorte estudiada. Para ello se utilizó porcentajes para las variables cualitativas, medidas de tendencia central (media y la desviación estándar para las variables con distribución normal, y mediana más rango intercuartil para las variables no paramétricas.⁸⁸ El análisis de normalidad se hizo por medio de la prueba de Shapiro-Wilk pues el tamaño de muestra es menor de 2000, rechazando la hipótesis nula si $\alpha < 0,05\%$.⁸⁹

Se describieron los desenlaces estudiados, se estimó la función de supervivencia mediante diferentes métodos como el acumulativo simple, actuarial, Kaplan y Meier y se calcularon las tasas de incidencia estandarizadas. El tiempo de supervivencia se describió con mediana y rango intercuartil; se estimó la

⁸⁸. Moreno A, López S, Corcho A. Principales medidas en epidemiología. Salud Púb Méx 2000; 42:337-48.

⁸⁹. Gould W. Final summary of test of normality. Stata Technical Bulletin 1992; 5:10-1.

incidencia acumulada y la tasa de muerte para toda la cohorte con su respectivo IC 95% y las tasas específicas para cada uno de los estadios clínicos. Como se refirió previamente se estimó la función de supervivencia (libre de muerte por cáncer de mama) de toda la cohorte mediante diferentes métodos como acumulativo simple; el método actuarial donde se asume que las pérdidas al seguimiento ocurren en promedio a mitad del período (premisa actuarial). Esto podría no ser correcto en estudios con períodos prolongados de seguimiento, porque las pérdidas tienden a ocurrir temprano en los estudios pero lo anterior se soluciona dividiendo el tiempo de seguimiento en períodos más cortos. De manera que sea más probable que la premisa actuarial se cumpla. Finalmente se estimó mediante el método más recomendado, Kaplan Meier (K-M)⁹⁰ el cual resulta de dividir los períodos de seguimiento en intervalos tan pequeños que solo se puede observar un evento, en nuestro caso una muerte por cáncer de mama invasivo en cada período. Por lo tanto, cada período se convierte en un punto en el tiempo y no hay necesidad hacer correcciones por pérdidas al seguimiento durante el “período”. Si una pérdida ocurre exactamente al mismo tiempo que un evento (muerte) se asume que la pérdida ocurrió después del evento (muerte). El denominador para calcular el riesgo al momento de cada evento (muerte) es el número de sujetos a riesgo en ese momento. Adicionalmente se determinó la función de supervivencia estratificando la cohorte en las diferentes categorías del estadio clínico.

Se exploró si la supervivencia era diferente para alguna de las otras covariables, graficándose cada uno de los estimadores de K-M para cada categorías, comparando las curvas por medio de pruebas Log-rank si las tasas son proporcionales, Wilconson cuando no se cumple la premisa anteriormente mencionada y le da más peso a los tiempos más tempranos o el test de Peto-Peto-Prentice cuando existe diferencias en los patrón de censuras de cada uno de

⁹⁰. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: A self learning text. New York: Springer, 2 ed, 2005.

los grupos comparados, todas tomando un valor crítico de aceptación cuando $\alpha < 0,05$ para considerar que existe diferencia entre las tasas de supervivencia de las diferentes covariables analizadas.

Se realizó análisis univariado mediante la regresión de Cox para corroborar las diferentes variables confusoras

Análisis bivariado. Inicialmente se estableció la relación de la variable dependiente (tiempos de supervivencia por cáncer de mama) con cada una de las variables independientes recogidas durante el estudio: estadio clínico categorizado en I hasta IV y también en forma agrupada, edad al momento del diagnóstico histopatológico, tipo de afiliación al sistema de salud (contributivo, subsidiado, especial y otro) y el resto de variables potencialmente confusoras. Todo esto se hizo en términos de tasas de letalidad acumulada, las cuales se compararon como razones de tasas (incidence rate ratios: IRR) con sus respectivos IC95%. Se tuvieron en cuenta los valores de p , en las pruebas de Chi cuadrado, para establecer asociación estadística de las variables nominales y ordinales analizadas con la muerte por cáncer de mama. Cuando se presentaron frecuencias menores a cinco en alguna de las casillas de las tablas de contingencia se tuvo en cuenta la prueba exacta de Fischer. Se asumió como estadísticamente significativa, una probabilidad $< 0,05$.

La asociación entre el estadio clínico y la muerte por cáncer de mama se probó con la variable de diferentes maneras: dicotómica y agrupada según el comportamiento de las curvas de supervivencia.

Análisis multivariado. Para evaluar el efecto conjunto sobre la supervivencia de cada uno de los factores que resulten significativos de manera individual en el análisis univariado se utilizó el modelo de Cox o modelo de riesgos proporcionales (MRP). Este método tiene como objetivos básicamente determinar cuáles factores

influyen en el tiempo de supervivencia y estimar la función de supervivencia en grupos específicos de sujetos; la premisa fundamental es que la tasa (hazard) en sujetos expuestos es proporcional a la tasa en sujetos no expuestos en todos los momentos del seguimiento del estudio, es decir asume que la a tasa relativa (hazard ratio) es constante en el tiempo.

Se incluyeron al modelo las variables independientes que estuvieron asociadas con la supervivencia según IRR con una $p < 0,20$ o HR con $p < 0,20$, o aceptándose como relevantes para el modelo aquellas que produzcan cambios más del 10% en el estimado del HR del estadio, tal como propone Greenland, así como aquellas que están asociadas de manera independiente.⁹¹ 86

En el modelo final no se introdujo ninguna variable continua, por tanto no hubo ningún factor relacionado linealmente con el logaritmo de la tasa de letalidad, y por lo tanto no se violó tampoco esta premisa.

Una vez encontrado el modelo de Cox que mejor ajustó con las variables recogidas y explicatorias del efecto sobre la supervivencia por cáncer de mama se realizó evaluación de los supuestos del MRP mediante métodos gráficos, observando que las líneas de las curvas de supervivencia no deben cruzarse o que al graficar las líneas log log: $\text{Ln}[-\text{Ln}(S)]$ vs. tiempo para todos los grupos sean líneas razonablemente paralelas; finalmente se hizo este mismo tipo de evaluación por medio de los métodos estadísticos de Grambsch y Therneau tanto global del modelo como individual para cada una de las variables incluidas en él. Las pruebas estadísticas se construyen a partir de los residuales de Schoenfeld. En estas pruebas la hipótesis nula establece que los riesgos de las poblaciones son proporcionales contra la hipótesis que por lo menos una población no presenta un

⁹¹. Greenland S. Modelling and variable selection in epidemiology analysis. Am J Public Health 1989; 79:340-9.

riesgo proporcional a las restantes. Además, se hizo la prueba de especificación del modelo, donde se asume que el modelo final tiene las variables incluidas en su forma funcional correcta.⁹²

Finalmente se evaluó la bondad del ajuste (verificar si éste se ajusta adecuadamente a los datos) por lo que se utilizaron distintas clases de residuos, los que sirven para verificar diversas características propias del MRP, tales como los métodos de May y Hosmer, y de Cox-Snell.⁹³ 88 Si el MRP ajusta adecuadamente, los residuos de Cox-Snell deben tener una distribución exponencial con parámetro igual a 1; por ende, si graficamos una transformación del estimador de K-M de estos residuos contra ellos mismos debemos observar una línea recta con pendiente unitaria. Los residuales Martingale sirven para verificar si es adecuado incluir de manera lineal las covariables en el modelo. Con α crítico $< 0,05$ se identificaron los valores extremos mediante residuales de *deviance* (que permite detectar residuos grandes que podrían ser potenciales valores extremos) y *dfbetas*, por los métodos tanto matemático como gráfico. Luego se corrió un nuevo modelo sin los datos influyentes, donde se reevaluó el supuesto de proporcionalidad.

Se evaluó también la especificación del modelo. Un error en la especificación del modelo puede ocurrir cuando una o más variables relevantes son omitidas y/o incluidas en él, errores que pueden afectar marcadamente la estimación de los coeficientes de la regresión de Cox. La prueba de especificación del modelo, asume que el modelo final tiene todas las variables en su forma funcional correcta y que cualquier variable que se agregue al modelo no será significativa⁹⁴. La

⁹². Cleves M, Gutiérrez R. An introduction to survival analysis using Stata 2008. USA, Stata Corp, 2008.

⁹³. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis: regression modeling of time to event data. New York: John Wiley Sons, 1999.

⁹⁴. Chen X, Ender P, Mitchell M, Wells C. Chapter 2 . Regression Diagnostics. En: Chen X, Ender P, Mitchell M and Wells C. Regression with Stata; 2003 [Acceso Diciembre de 2010]. Disponible en: <http://www.ats.ucla.edu/stat/stata/webbooks/reg/default.htm>.

prueba crea dos variables, una variable con los predichos y la otra con los predichos al cuadrado, luego el modelo es reajustado usando estas dos variables. Si nuestro modelo está correctamente especificado la variable de predichos deben ser significativa y los predichos al cuadrado no serlo.

Adicionalmente, se evaluó la capacidad discriminadora del modelo mediante el estadístico C de Harrell donde se estima la probabilidad de predicciones correctas. Como una variable no cumplió con el supuesto de riesgos proporcionales se realizó análisis de regresión de Cox estratificado y evaluación en forma similar de los datos influyentes.

5.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto cumple con las normas establecidas en la Resolución 0008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, bajo la categoría de estudio sin riesgo; además, está diseñado de acuerdo a lo planteado en la declaración de Helsinki.⁹⁵ En el caso de tener que entrevistar a la paciente se diseñó un documento referente al consentimiento verbal del paciente (Anexo D), el cual fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación de tanto la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander como de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, donde está adscrito el RPC-AMB. Este consentimiento se leyó a la paciente o su familia en el momento de interrogarle; si aceptaba, se procedió a completar los datos faltantes.

Luego de la fragmentación de la base de datos del RCP-AMB con los casos a estudiar, la información de los pacientes de la nueva base de datos se mantendrá en absoluta confidencialidad. Una vez actualizados los datos y se completó la

⁹⁵.República de Colombia. Ministerio de salud de Colombia. Resolución 0008430.Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993

base con el evento de interés, los casos se codificaron con un número consecutivo, de tal manera que los nombres de los participantes desaparecieron.

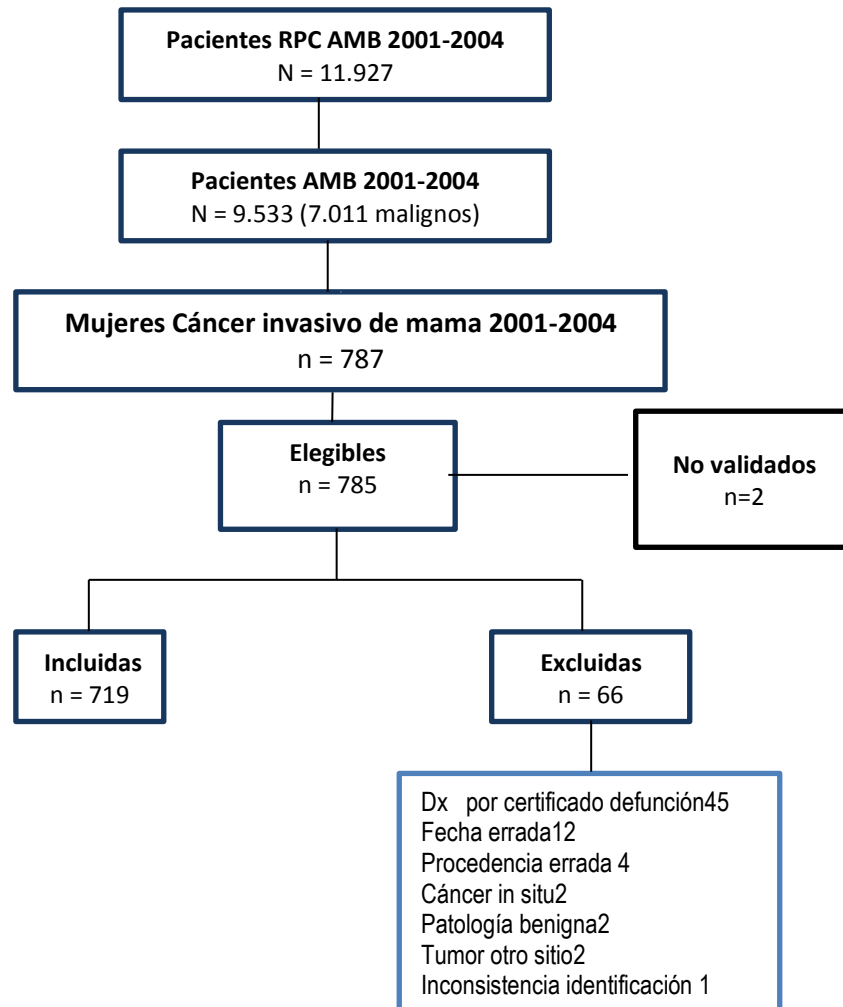
Esta información permanecerá bajo custodia en la Universidad industrial de Santander (Escuela de Medicina, Departamento de Salud Pública) y de la Universidad Autónoma de Bucaramanga (RPC-AMB) bajo las normas establecidas por el Ministerio de Salud de Colombia en Resolución 1995 de 1999.⁹⁶

⁹⁶. República de Colombia. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 0001995. Normas para el manejo de la Historia Clínica. 1999.

6. RESULTADOS

La cohorte estudiada se extrajo de la base de datos del RPC AMB, la cual durante el 2000 al 2004 captó 11,927 casos, corresponden al AMB 9,533 casos, de ellos 7011 son malignos; aplicando los criterios de inclusión se obtuvo una sub-base con 787 casos, la cual se redujo a 719 después del proceso de doble validación de toda la información (Figura 1).

Figura 1. Selección y descripción de la cohorte mujeres AMB con cáncer de mama 2001-04



Dos casos estaban pendientes de validar por información incompleta. Sesenta y seis pacientes se excluyeron del análisis después de completarse el segundo proceso de validación de la información por diferentes motivos, siendo el más frecuente el diagnóstico por certificado de defunción (Cuarenta y cinco) en quienes se desconoce la mayoría de variables estudiadas. Los otros motivos son : no correspondencia de la fecha del diagnóstico(doce), sitio de procedencia diferente al AMB (cuatro), presencia de tumor en estadio in situ (dos), diagnóstico de patología benigna como papiloma intraductal (dos); mala clasificación del sitio del tumor(dos) y un caso por inconsistencia en la identificación de la paciente.

6.1 DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE

Las 719 pacientes incluidas en la cohorte tenían entre 25 y 99 años al momento del diagnóstico; dado que la edad no tiene distribución normal (Shapiro-Wilk = 0,98, $p < 0,001$), la mediana de la edad al momento del diagnóstico era de 54 años (RIQ entre 46 y 64 años). Las variables socio-demográficas se presentan en la tabla 2, en donde se aprecia que el 98,3% de los casos residen en el área urbana de los cuatro municipios del AMB, predominantemente en Bucaramanga (65,3%), mientras que el 71,2% de las pacientes pertenecen al régimen contributivo.

Tabla 2. Descripción de las características socio-demográficas de cohorte del estudio

Variable	n (%)
Municipio	
Bucaramanga	470 (65,3)
Floridablanca	161 (22,3)
Girón	54 (7,6)
Piedecuesta	34 (4,7)
Procedencia	
Urbana	707 (98,3)
Rural	12 (1,7)
Seguridad social	
Contributivo	512 (71,2)
Subsidiado	159 (22,1)
Especial	38 (5,3)
Otro	10 (1,4)
Edad (años)	
≤44	158 (21,9)
45-54	211 (29,3)
55-64	176 (24,5)
>65	174 (24,2)

La descripción de las variables clínicas se aprecia en la tabla 3. La distribución de casos de cáncer de mama por año del registro fue incrementando durante el transcurrir de los 4 años; el 72% de estos tumores se diagnostican en las mujeres con edad entre 40 y 60 años; llama la atención que el 35.5% de los casos se presentan en menores de 50 años. El 44% se diagnostican en estadios tempranos (I, IIA, IIB), mientras que en los estadios avanzados y metastásico solo se diagnostican el 37% y 14,7% respectivamente. Este compromiso ocurre de la siguiente manera: a hueso, 19 casos (40,4%), a pulmón 10 (21,2%), a pulmón y hueso 7 (14,9%), a ganglios supraclaviculares 3 (6,4%), a hígado y hueso 3 (6,4%), a hígado 2 (4,3%), a SNC 2 (4,3%), y pulmón y ganglios supraclaviculares 1 (2,1%).

Tabla 3. Descripción de las características clínicas de la cohorte del estudio

Variable	n (%)
Estadio clínico	
I	84 (11,7)
IIA	128 (17,8)
IIB	105 (14,6)
IIIA	55 (7,7)
IIIB	212 (29,5)
IV	102 (14,2)
Desconocido	33 (4,6)
Estadio clínico agrupado	
Tempranos (I, IIA, IIB)	317 (44,1)
Avanzados (IIIA, IIIB)	267(37,1)
Metastásico (IV)	102 (14,2)
Desconocido	33 (4,6)
Año de diagnóstico	
2001	148 (20,6)
2002	183 (25,5)
2003	191 (26,6)
2004	197 (27,4)
Método diagnóstico	
Histología del primario	662 (92,1)
Clínica	12 (1,6)
Histología de metástasis	8 (1,1)
Citología	3 (0,4)
Desconocido	34 (4,7)
Lateralidad	
Izquierda	255 (35,5)
Derecha	239 (33,3)
Desconocido	217 (30,2)
Bilateral	8 (1,1)
Cuadrante	
Superior externo	75 (10,4)
> 1 zona	41 (5,7)
Superior interno	21 (2,9)
Retroareolar	10 (1,4)
Inferior externo	9 (1,2)
Inferior interno	1 (0,1)
Desconocido	561 (78)

Durante el periodo de seguimiento 11 pacientes (1,5%) presentaron otro tumor en órgano diferente a la mama como estómago, endometrio, páncreas, ovario y piel,

Tabla 4. Descripción de las características histopatológicas de la cohorte del estudio

Variable	n (%)
Grado de diferenciación	
Moderada	515 (71,6)
Mal	113(15,7)
Bien	45 (6,3)
Desconocido	46(6,4)
Patrón arquitectónico	
Escirroso	43 (5,9)
Mixto	22 (3,0)
Comedón	18 (2,5)
Cribiforme	14 (1,9)
Sólido	12 (1,6)
Enf, Paget	9 (1,2)
Papilar	8 (1,1)
Mucinoso	1 (0,1)
Inflamatorio	1 (0,1)
Desconocido	591(82,2)
Patrón histológico	
Ductal	580(80,6)
Lobular	48 (6,6)
Medular	28 (3,9)
Mucinoso	16 (2,2)
Papilar	10 (1,4)
Mixto	6 (0,8)
Micropapilar	4 (0,5)
Tubular	3 (0,4)
Phylodes	3 (0,4)
Desconocido	21 (2,9)

Tabla 5. Descripción de las características relacionadas con el tratamiento de la cohorte del estudio

Variable	n (%)
Tratamiento	
Cirugía	615 (90,0)
Radioterapia	631 (92,4)
Quimioterapia adyuvante	666 (97,5)
Quimioterapia neoadyuvante	320 (46,8)
Ambas Quimioterapias	318(47,8)
Tamoxifén	289 (42,3)
Inhib. Aromatasas	7 (1,0)
Tiempo al inicio del tratamiento	
< 30 días	182(25,3)
31-60 días	265(36,8)
61-90 días	155(21,5)
>90 días	81(11,3)
Desconocido	36(5,0)

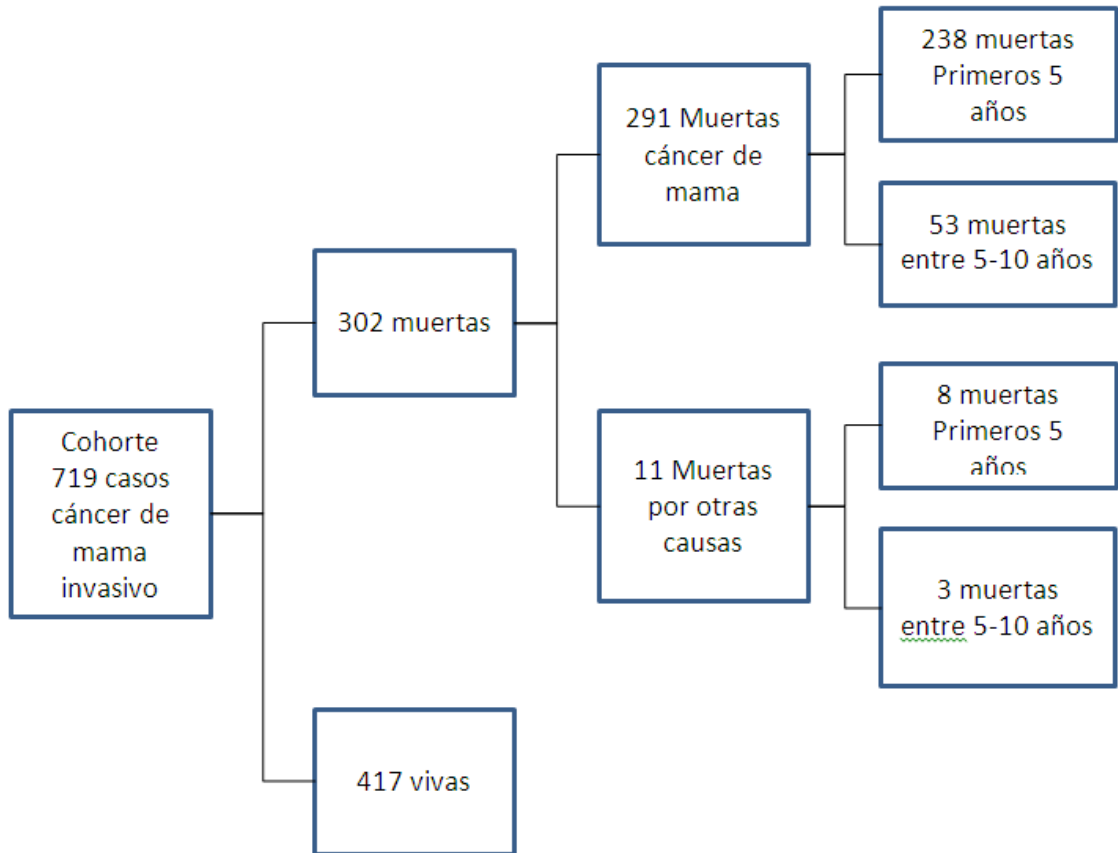
Por otro lado se observó que las pacientes recibieron los esquemas de tratamiento propuestos en los protocolos de manejo, siendo la medida terapéutica más empleada la quimioterapia postquirúrgica en un 97,5% de los casos, radioterapia en el 92,4%, cirugía en el 90% y solo el 42,3% de las pacientes recibieron tamoxifen durante 5 años (Tabla 4). La variable tiempo para inicio de tratamiento no tiene distribución normal (Shapiro-Wilk = 0,804, $p < 0,001$). La mediana del tiempo al inicio del tratamiento fue de 1,4 meses (RIQ entre 0,2 y 0,9 meses).

Las características del patrón arquitectónico de la lesión tumoral fue obtenido en solo 128 casos (17,8%); la distribución de esta por orden de frecuencia fue escirroso 33,5%, mixto 17,2% y comedón 14,0%. En relación con el tipo histológico la variedad ductal fue la más frecuente (80,6%). Finalmente, en 673 casos (93,6%) se conoce el grado de diferenciación, siendo los moderadamente diferenciados los más frecuentes (76,5%) y los de menor frecuencia los bien diferenciados (6,7%).

6.2 DESENLACES

6.2.1 Letalidad del cáncer de mama. En la figura 2 se muestra como se presentó el desenlace primario en la cohorte estudiada.

Figura 2. Desenlaces en la cohorte estudiada



En la cohorte estudiada (719 casos) durante un período de seguimiento de 60 meses se murieron 246 mujeres (34,2%) con su respectivo (IC95% 29,0-39,0). De estas muertes, 238 (96,6%) fueron por causas secundarias a patología maligna mamaria, lo que corresponde al 33,1% de toda la cohorte estudiada y 8 pacientes (3,4%) por otras causas no relacionadas con el cáncer de mama: otro cáncer (páncreas y melanoma, cada uno con una paciente), tres muertes violentas (una

en accidente de tránsito), dos por eventos cardiovasculares y una última paciente por cuadro de sepsis.

Si se tienen en cuenta los 45 casos diagnosticados a partir del certificado de defunción, la letalidad acumulada a 5 años de la cohorte analizada es de 37,0%(IC95% 35,0%-39,0%).

En cinco pacientes se conoce que fallecieron en los primeros cinco años luego del diagnóstico de cáncer de mama y en razón de este, no fue posible establecer la fecha exacta de muerte sino solamente el año en que esta ocurrió (resoluciones de la Registraduría Nacional del Estado Civil), por lo que se decidió colocar como fecha de muerte el 30 de junio del año correspondiente.

En relación con el tiempo de observación de las mujeres, la sumatoria de tiempo de seguimiento de la cohorte fue de 33.881,1 meses o 1.129,4 años. El menor tiempo aportado fue de 0,1 meses y el máximo fue de 60 meses, con rango intercuartil de (32,9-60,0). La tasa de letalidad (densidad de incidencia) para la cohorte de mujeres del AMB en el período 2001 a 2004 fue de 7,0 muertes por cáncer de mama invasivo por cada 1.000 mujeres meses de seguimiento (IC 95% 6,1-7,9).

La supervivencia según los estadios clínicos en esta investigación fue medida por diferentes métodos; con relación a los porcentajes de supervivencia nuestros datos muestran (80,9%) para el estadio I, (86,7%) para estadio IIA, (83,4%) para el IIB, (65,4%) estadio IIIA, (64,6%) estadio IIIB y (17,6%) para el estadio IV. El estimador por excelencia usado de la función de supervivencia en una población es de KM pues permite estimar en cada tiempo t, la probabilidad que tiene una mujer de la cohorte de sobrevivir por cáncer de mama invasivo. (Tabla 6)

Tabla 6. Supervivencia a 5 años por cáncer de mama según los estadios clínicos

Variable	Supervivencia acumulada n (%)
Estadio clínico	
I	68/84 (80,9)
IIA	111/128 (86,7)
IIB	88/105 (83,8)
IIIA	36/55 (65,4)
IIIB	137/212 (64,6)
IV	18/102 (17,6)
Estadio agrupado	
Tempranos	267/317 (84,2)
Avanzados	173/267 (64,8)
Metastásico	18/102 (17,6)

6.2.2 Método actuarial (tabla de vida). En la tabla 7 y 8 se presentan la función de supervivencia, el riesgo de morir en cada intervalo de tiempo (12 meses), calculados por el método de la tabla de vida para toda la cohorte y para cada uno de los estadios clínicos agrupados.

Tabla 7. Estimaciones por método actuarial de la función de supervivencia y la función de riesgo de morir por intervalos de 12 meses.

Intervalo	Total inicial	Fallas	Perdidos	Función supervivencia (IC95%)	Función riesgo (IC95%)
1-12	719	74	2	0,89(0,86-0,91)	0,10(0,08-0,13)
13-24	643	64	3	0,80(0,77-0,82)	0,19(0,17-0,22)
25-36	576	42	0	0,74(0,71-0,77)	0,25(0,22-0,29)
37-48	534	33	3	0,69(0,66-0,72)	0,30(0,26-0,33).
49-60	498	21	0	0,67(0,64-0,70)	0,33(0,30-0,37)
60-72	477	0	477	0,67(0,64-0,71)	0,33(0,30-0,37)

Los casos correspondientes a la categoría de estadio clínico desconocido se omiten del análisis pues, a pesar que su comportamiento en las gráficas de supervivencia similar al de estadios avanzados, no hay certeza de ello pues tan bien pudiera ser un promedio de todos los estadios clínicos. (Anexo 6)

Tabla 8. Estimación de la función de supervivencia por el método actuarial a intervalos de 12 meses según los estadios clínicos agrupados.

Intervalo	Inicio	Muertes	Perdidos	Función de Supervivencia	Error Estándar (IC 95%)
Tempranos					
0 - 12	317	10	1	0,968	0,010 (0,94-0,98)
12 - 24	308	15	0	0,921	0,015 (0,88-0,94)
24 - 36	289	9	0	0,892	0,017 (0,85-0,92)
36 - 48	271	11	1	0,858	0,020 (0,82-0,89)
48 - 60	265	5	0	0,842	0,020 (0,79-0,87)
Avanzados					
0 - 12	251	16	0	0,940	0,014 (0,90-0,96)
12 - 24	221	28	3	0,838	0,024 (0,78-0,87)
24 - 36	199	22	0	0,751	0,027 (0,69-0,79)
36 - 48	180	17	1	0,686	0,029 (0,62-0,74)
48 - 60	169	11	0	0,644	0,029 (0,58-0,69)
Metastásico					
0 - 12	55	47	1	0,537	0,050 (0,43-0,63)
12 - 24	35	20	0	0,338	0,047 (0,24-0,43)
24 - 36	27	8	0	0,258	0,044 (0,17-0,34)
36 - 48	22	4	1	0,218	0,041 (0,14-0,30)
48 - 60	16	5	0	0,166	0,037 (0,10-0,24)

Según el método actuarial las tasa de supervivencia a 5 años para la cohorte es de 0,66 (IC 95% 0,63-0,70); específicamente para los estadios clínicos tempranos la tasa de supervivencia es de 84,2 IC 95% (79-87), para los estadios clínicos avanzados de 64,4 (IC95% 58-69) y para el estadio metastásico es de 16,6 (IC95% 10-24).

6.2.3 Método de Kaplan-Meier (K-M). Por el método de KM la supervivencia a 12 meses es de 89,7% IC 95%(86,7- 91,39); a los 24 meses de 80,0% IC 95% (76,9-82,7); a los 36 meses de 74,3% IC 95%,(70,9-77,3); a los 48 meses de 69,6% IC 95% (66,1-72,8) y a los 60 meses de 66,7% IC 95%(63,1 -70,0)

Tabla 9. Estimación de la tasa de mortalidad por KaplanMeier según el estadio clínico agrupado

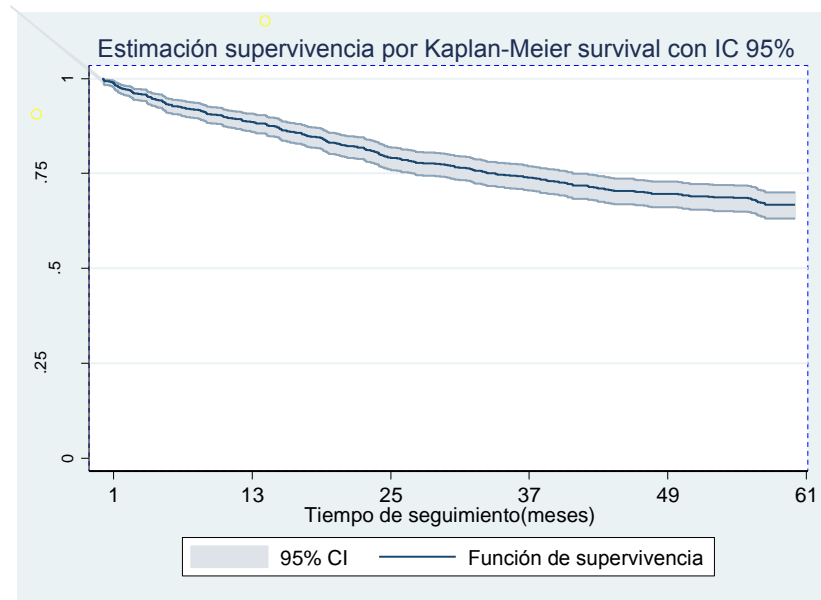
Estadios agrupados	Persona/tiempo	Fallas	Tasa (IC 95%)
Tempranos	17311,50	50	2,89 (2,19-3,81)
Avanzados	12816,93	94	7,33 (5,99-8,98)
Metastásico	2187,83	84	38,39 (31,00-47,55)
Desconocidos	1564,83	10	6,39 (3,44-11,88)
Total	33881,10	238	7,02 (6,19-7,98)

Tabla 10. Estimación de la tasa de mortalidad por Kaplan Meier a intervalos de 12 meses según el estadio clínico agrupado

Estadios agrupado	Persona/tiempo	Fallas	Tasa (IC 95%)
Tempranos			
0 - 12	3747,77	10	2,67 (1,44-4,96)
13 - 24	3604,60	15	4,16 (2,51-6,90)
25 - 36	3435,13	9	2,62 (1,36-5,04)
37 - 48	3304,00	11	3,33 (1,84-6,01)
49 - 60	3220,00	5	1,55 (0,65-3,73)
Avanzados			
0 - 12	3106,67	16	5,15 (3,16-8,41)
13 - 24	2830,37	28	9,89 (6,83-14,33)
25 - 36	2830,37	22	8,80 (5,79-13,37)
37 - 48	2274,70	17	7,47 (4,65-12,02)
49 - 60	2105,47	11	7,47 (2,89- 9,43)
Metastásico			
0 - 12	844,70	47	55,64 (41,81-74,06)
13 - 24	496,00	20	40,32 (26,01-62,50)
25 - 36	353,17	8	22,65 (11,33-45,30)
37 - 48	276,63	4	14,46 (5,43-38,53)
49 - 60	276,63	5	23,01 (9,58-55,27)

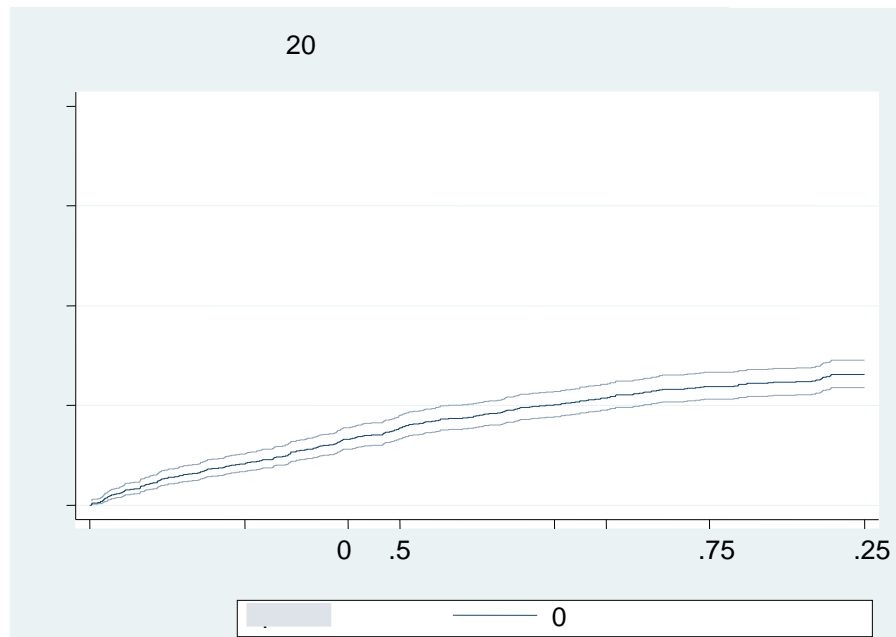
En la figura 3 se aprecia la función de supervivencia de toda la cohorte con sus respectivas bandas de confianza. Aquí se puede apreciar que 87% de los casos sobreviven al primer año, 80% a los 2 años, 73% a los tres años, 70% a los 4 años y tan solo 67% de las pacientes llegan a 5 años de seguimiento. A los 32,9 meses (2,7 años) había sobrevivido el 75% de las mujeres con cáncer de mama.

Figura 3. Función de supervivencia de toda la cohorte



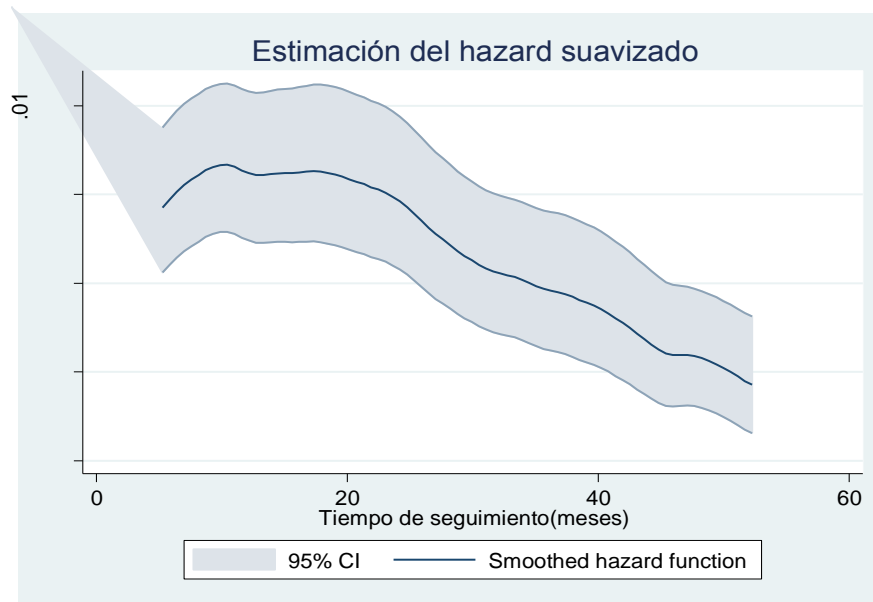
En la figura 4 se aprecia en espejo la función de riesgo acumulado

Figura 4. Función de Riesgo acumulado de toda la cohorte



En la figura 5 se muestra del riesgo instantáneo condicional de muerte por cáncer de mama por KM.

Figura 5. Función del riesgo instantáneo condicional de muerte por cáncer de mama para toda la cohorte



Por otro lado, la figura 6 muestra el comportamiento particular de las curvas de supervivencia para cada uno de los estadios clínicos para cáncer de mama. Al apreciar las curvas se aprecia que el comportamiento de los estadios clínico tempranos (I, IIA y IIB) es similar, así como lo es el de los avanzados (IIIA y IIIB), por lo que se decidió agruparlas en tres categorías, resultando en lo que se aprecia en la figura 7.

Figura 1. Funciones de supervivencia para cada estadio clínico

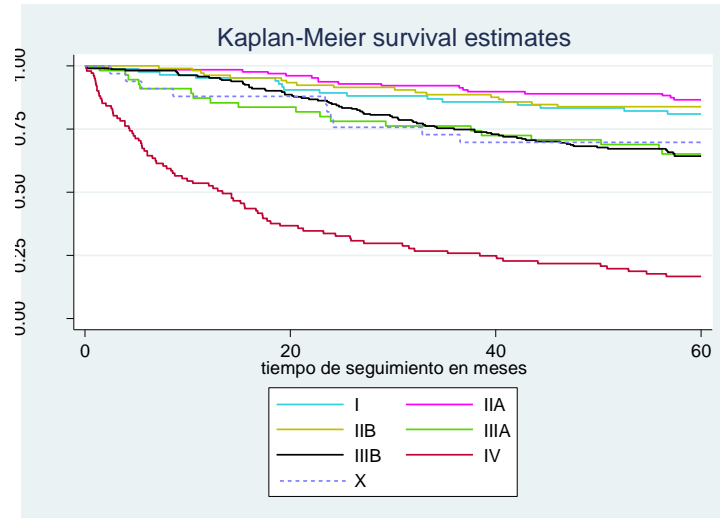
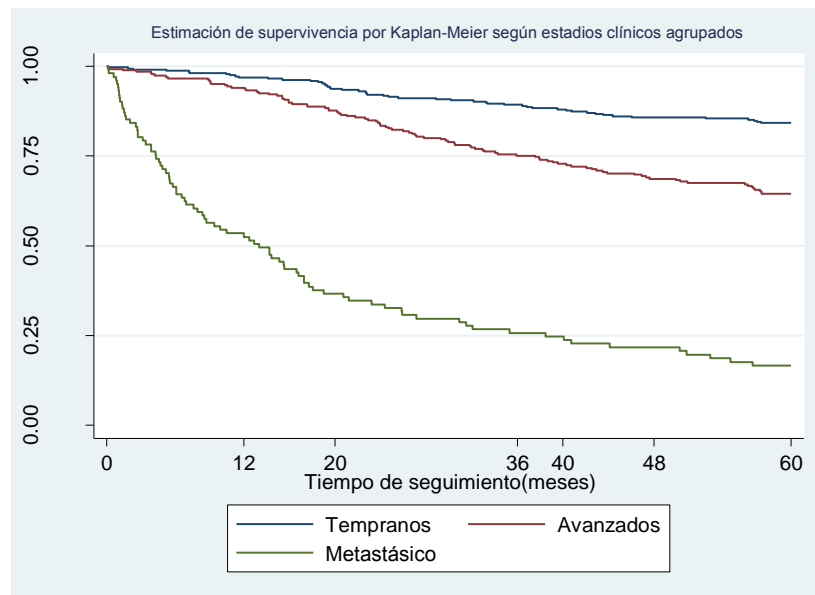


Figura 7. Funciones de supervivencia por KM para los estadios agrupados.



Al analizar las curvas de los estadios clínicos se observa que la mortalidad es mayor entre los casos más avanzados, siendo más marcada en el estadio metastásico (figura 7).

Al comparar las curvas de supervivencia de los tres categorías de estadio agrupado se encuentra que no se puede rechazar la hipótesis nula de que las

funciones de supervivencia son las mismas (Log-rank test, $\chi^2 = 298,35$ grados de libertad(gl) = 2, $p < 0,001$) y al evaluar la tendencia de aumento o disminución de las tasas de letalidad a medida que aumenta o disminuye la severidad del estadio clínico, se encuentra que hay diferencias en las tasas de letalidad entre los estadios clínicos agrupados (Test de tendencia, $\chi^2: 204,99$, gl (1), $p < 0,001$). Igualmente para la prueba de Wilcoxon, $\chi^2 :308,76$,gl (2), $p < 0,001$ y el test de tendencia $\chi^2:212,82$,gl(1), $p < 0,001$ y el test de Tarone Ware, $\chi^2:364,52$,gl (2), $p < 0,001$ y su correspondiente test de tendencia $\chi^2:209,59$, gl (1) $p < 0,001$)

Las figuras 8, 9, y 10 muestran las diferencias en las curvas de supervivencia según los grupos de edad, tipo de régimen al sistema de seguridad social y tiempo para inicio de cualquier tratamiento.

Figura 8. Funciones de supervivencia por KM según la edad agrupada.

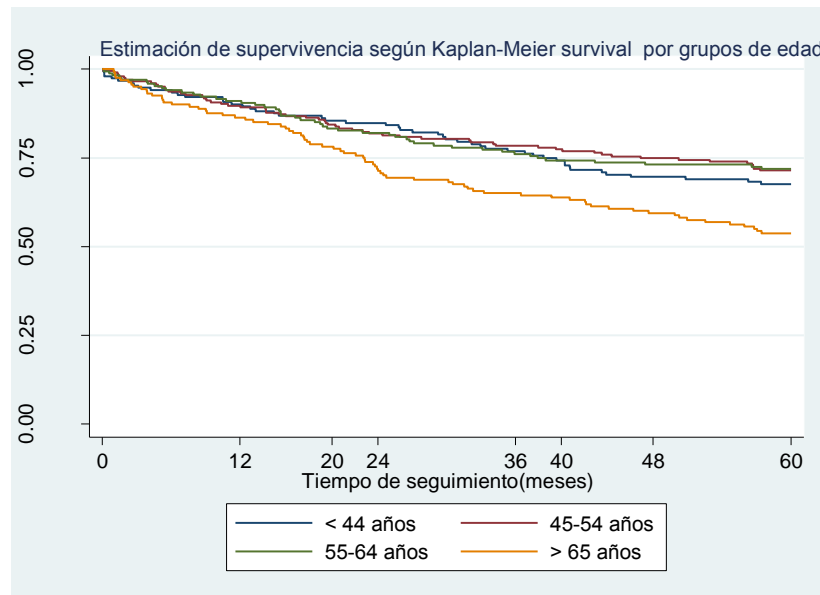


Figura 9. Funciones de supervivencia por KM según el tipo de régimen al sistema de seguridad social (SSS).

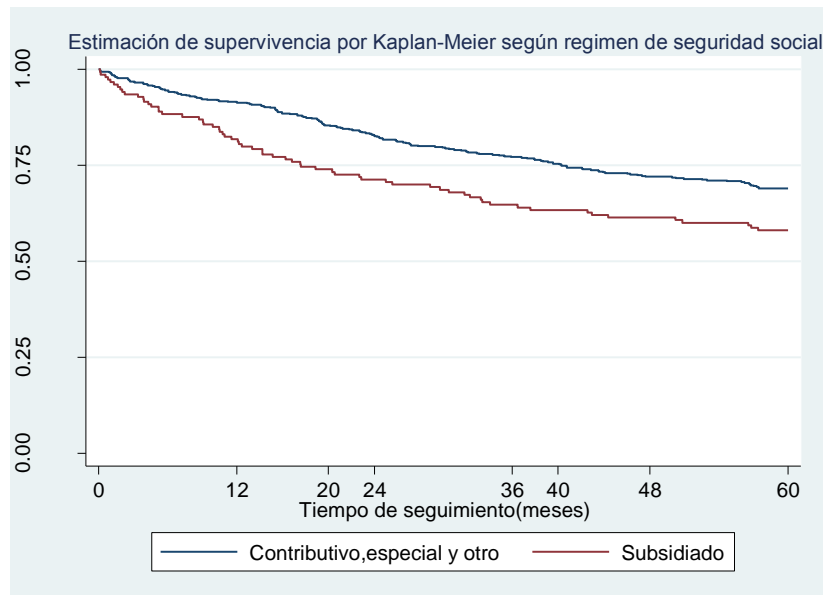
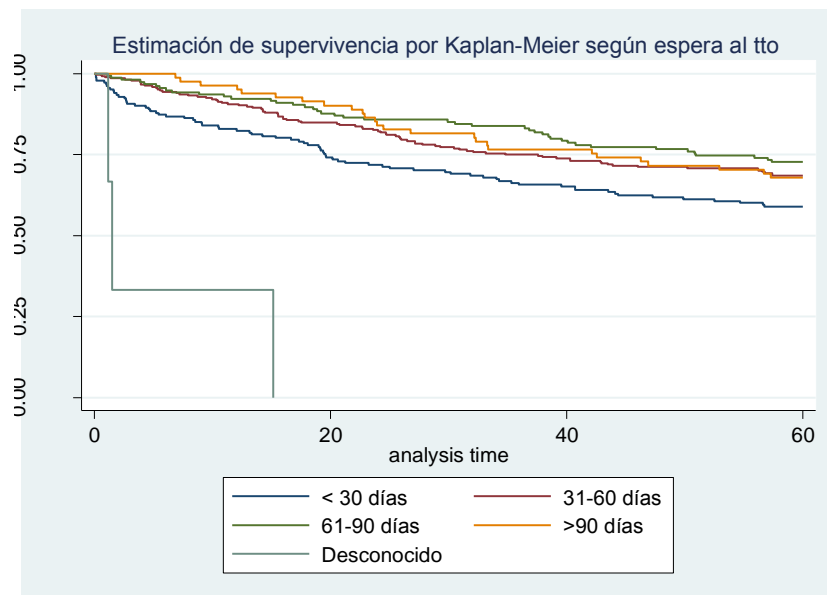


Figura 10. Funciones de supervivencia por KM según el tiempo para inicio de cualquier tratamiento.



6.2.4 Tasas de incidencia estandarizadas para la población promedio del AMB 20001-2004. Se estimaron las tasas de incidencia tanto crudas como ajustadas a la población mundial, tomando como población de referencia la modificada por Doll y colaboradores; permitiendo la comparación según los grupos específicos de edad. La distribución de la población Área Metropolitana de Bucaramanga (Colombia), 2001-2004 se muestra en la tabla 11 y las tasas en la tabla 12.

Tabla 11. Distribución poblacional promedio por grupos de edad en Área Metropolitana de Bucaramanga (Colombia), 2001-2004

Grupo Edad	Total 997,589	Hombres 478,354	Mujeres 519,235
0-4	87,118	44,445	42,673
5-9	96,211	49,117	47,094
10-14	96,228	49,052	47,177
15-19	98,139	48,945	49,195
20-24	95,735	46,788	48,947
25-29	80,704	39,016	41,688
30-34	77,607	36,633	40,974
35-39	78,034	36,385	41,650
40-44	67,833	31,399	36,435
45-49	52,979	24,274	28,705
50-54	42,583	19,335	23,248
55-59	33,153	14,840	18,313
60-64	26,744	11,759	14,985
65-69	21,246	9,005	12,241
70-74	16,309	6,815	9,494
75-79	15,140	6,073	9,067
80 y más	11,831	4,478	7,353

Tabla 12. Tasas anuales de incidencia crudas y estandarizadas por cáncer de mama en mujeres residentes del Área Metropolitana de Bucaramanga (Colombia), 2000-2004.

Año	Total Casos	Tasa Incidencia Cruda	TEE	Tasa Mortalidad Cruda	TMEE
2001	154	30,3	33,1	11,6	13,1
2002	198	38,4	39,7	14,2	14,6
2003	213	40,8	41,6	13,4	13,5
2004	205	38,7	39,4	10,8	10,9
Total	770	37,1	38,5	12,4	12,7

6.2.5 Tasas de letalidad para la cohorte según el estadio clínico. En la tabla 13 se puede observar la mortalidad según cada una de las covariables estudiadas tanto en la modalidad de letalidad acumulada (columna de la izquierda) como tasa de letalidad (columna derecha), con su correspondiente prueba estadística. Llama la atención que el estadio I tiene mayor letalidad acumulada (19,1%) que los estadios II a y b (13,3% y 16,2% respectivamente), la letalidad acumulada es similar entre los estadios III(35%) y mucho mayor en el estadio IV (82,4%). En cuanto a las tasas de letalidad, la correspondiente a estadios avanzados es el doble de la de los tempranos y cinco veces menor que la de los metastásicos.

Tabla 13. Letalidad a cinco años por cáncer de mama según el estadio clínico

Estadio	Letalidad acumulada		Tasa de letalidad		
			TS*	Tasa (IC95%)	p
I	16/84	(19,1%)	4493,5	3,56 (2,18-5,81)	χ^2 : 298,6 gl: 6 p<0.001
Ila	17/128	(13,3%)	7050,2	2,41 (1,50-3,88)	
Ilb	17/105	(16,2%)	5709,9	2,98 (1,85-4,79)	
IIla	19/55	(34,5%)	2578,2	7,40 (4,72-11,60)	
IIlb	75/212	(35,3%)	10248,7	7,32 (5,84-9,18)	
IV	84/102	(82,4%)	2187,8	38,4 (31,0- 47,6)	
Desc	10/33	(31,3%)	1504,8	6,65 (3,58-12,35)	

*TS: Tiempo de seguimiento en días

A partir de las tablas 14, 15, 16 y 17 se muestra la letalidad según las diferentes características medidas.

Tabla 14. Letalidad a cinco años según covariables socio-demográficas

Variable	Letalidad acumulada		Tasa de letalidad		
			TS*	Tasa (IC95%)	p
Municipio					
B/manga	149/470(31,7%)	$\chi^2:8,43$	22487,5	6,63 (5,64-7,78)	$\chi^2:299,2$
Florida	52/161(32,3%)	gl:3	7551,3	6,68 (5,25-6,89)	gl:6
Girón	18/54(33,3%)	p:0,038	2548,6	7,06 (4,45-11,21)	p:<0,001
Piedecuesta	19/34(55,8%)		1293,7	14,69 (9,37-23,02)	
Procedencia		$\chi^2:0,404$			$\chi^2:0,52$
Urbana	233/707 (32,9%)	gl:1	33370,37	6,98 (6,14-7,94)	gl:1
Rural	5/12 (41,7%)	p:0,525	510,73	9,79 (4,07-23,52)	p:0,469
Seguridad Social					
Contribvo	159/512 (31,0%)	$\chi^2:5,651$	24768,83	6,42 (5,50-7,50)	$\chi^2:7,67$
Subsidiad	65/159 (40,8%)	gl:3	6753,6	9,62 (7,55-12,27)	gl:3
Especial	11/38 (28,9%)	p:0,130	1895,5	5,80 (3,21-10,48)	p:0,053
Otro	3/10 (30,0%)		463,17	6,48 (2,09-20,08)	

*TS: Tiempo de seguimiento en días

Tabla 15. Letalidad a cinco años según características clínicas

Variable	Letalidad acumulada		Tasa de letalidad		
			TS*	Tasa (IC95%)	p
Año del Dx					
2001	55/135(40,7%)	$\chi^2:5,63$	5895,8	9,33(7,16-12,15)	$\chi^2:5,82$
2002	50/172(29,1%)	gl:3	8330,27	6,00(4,55- 7,92)	gl:3
2003	65/188(34,6%)	p: 0,131	8952,97	7,26(5,69- 9,26)	p: 0,120
2004	58/191(30,4%)		9137,23	6,35(4,91- 8,21)	
Método del Dx					
Clínica	8/12(66,7%)	$\chi^2:25,52$	268,47	29,80(14,9-59,59)	$\chi^2:79,96$
Citología	3/3(100%)	gl:4	28,56	105,14 (33,9-326,0)	gl:4
Histol 1º	209/662(31,6%)	p: <0,001	31858,5	6,56 (5,73-7,51)	p: <0,001
Hist.metastas	7/8(87,5%)		111,07	63,1 (30,1-132,20)	
Desconocido	1/1(100%)		54,7	18,28 (2,58-129,78)	
Lateralidad					
Derecha	68/236(28,8%)	$\chi^2:12,35$	11642,2	5,84(4,61- 7,41)	$\chi^2:15,13$
Izquierda	76/248(30,6%)	gl:3	12034,27	6,32(5,04-7,91)	gl:3
Bilateral	1/8(12,5%)	p: 0,006	463,9	2,16(0,30-15,30)	p: 0,001
Desconocido	83/194(42,8%)		8175,9	10,15(8,19-12,59)	
Cuadrante					
CSE	14/75(18,7%)		4017,43	3,48(2,06-5,88)	
CSI	8/21(38,1%)	$\chi^2:8,52$	991,33	8,07(4,04-16,14)	$\chi^2:9,06$

Continuación Tabla 15.

CIE	2/9(22,2%)	gl:6	485,77	4,12(1,03-16,46)	gl:6
Retroareo	4/10(40%)	p:0,202	452,7	8,84(3,32-23,54)	p:0,170
> 1 zona	13/41(31,7%)		2014,77	6,45(3,75-11,11)	
Desconocido	1/1(100%)		34,83	28,71(4,04-203,80)	
Tipo de metástasis					
Ósea	17/19(89,4%)		357,3	47,58 (29,58-76,54)	
Pulmonar	9/10(90%)		218,6	41,17 (21,42-79,13)	
Hepática	2/2(100%)	χ^2 :3,89	75,03	26,65 (6,67-106,58)	χ^2 :7,14
SNC	2/2(100%)	gl:7	27,5	72,73 (18,19-290,8)	gl:7
Supraclav	2/3(66,7%)	p:0,792	111,83	17,88 (4,47-71,51)	p:0,414
Pulm+ósea	7/7(100%)		115,3	60,71 (28,94-127,4)	
Hepá+ósea	3/3(100%)		16,17	185,53 (59,8-575,3)	
Pulm+sup	1/1(100%)		24,4	40,98 (5,77-290,95)	
Presencia otro tumor					
No	234/708 (33%)	χ^2 :0,053	33446,07	7,00 (6,15-7,95)	χ^2 :0,25
Si	4/708 (0,5%)	gl:1	435,03	9,19 (3,45-24,50)	gl:1
		p:0,817			p:0,614

*TS: Tiempo de seguimiento en días

Tabla 1. Letalidad a cinco años según características histopatológicas

Variable	Letalidad acumulada (%)		Tasa de letalidad		
			TS*	Tasa (IC95%)	p
Grado de diferenciación					
Bien	8/45 (17,8%)	χ^2 :156,1	2465,43	3,24(1,62-6,49)	χ^2 :195,1
Moderada	166/515 (32,2%)	gl:6	24384,96	6,81(5,85-7,93)	gl:1
Mal	47/113 (41,6%)	p<0,001	4933,7	9,53(7,16-12,68)	p<0,001
Desconocido	16/45(7,0%)		208844	7,66(4,69- 12,51)	
Patrón arquitectónico					
Comedón	8/18 (44,4%)		814,97	9,82 (4,91-19,63)	
Paget	2/9 (22,2%)		480,03	4,17 (1,04-16,66)	
Cribiforme	3/14 (21,4%)	χ^2 : 8,61	755,93	3,97 (1,28-12,30)	χ^2 :11,37
Papilar	4/8 (50%)	gl:8	284,73	14,05 (5,27-37,43)	gl:8
Solido	4/12 (33,3)	p:0,376	643,37	6,22 (2,33-16,57)	p: 0,181
Escirroso	10/43 (23,2%)		2280,7	4,38 (2,36- 8,15)	
Mucinoso	0/1 (0%)		60	0	
Inflamator	0/1 (0%)		60	0	
Mixto	3/22 (13,6%)		1212,13	2,47 (0,80-7,67)	

Continuación Tabla 16.

Patrón histológico					
Ductal	203/580(35.0)	χ^2 : 13.50	27026,2	7,51(6,55- 8,62)	χ^2 :12,91
Lobular	16/48(33.3)	gl:8	2331,93	6,86(4,20-11,20)	gl:8
Mixto	1/6(16.6)	p:0,096	319,1	3,13(0,44- 22,25)	p: 0,114
Mucinoso	3/16(18.7)		788,3	3,81(1,23-11,80)	
Medular	5/28(17.8)		1430,1	3,50(1,46- 8,40)	
Papilar	1/10(10.0)		583,53	1,71(0,24-12,17)	
Micropapil	0/4(0)		240	0	
Tubular	0/3(0)		180	0	
Phylodes	2/3(66.6)		85,17	23,48(5,87- 93,90)	
Grado histológico					
Ductal	196/557(85.9)	χ^2 : 11.56	25933,2	7,56(6,6-8,7)	χ^2 :11,22
Lobular	15/46(6.6)	gl:4	2247,8	6,67(4,0-11,0)	gl:4
Otros	11/60(18.3)	p:0,021	3247,1	3,4 (1,9-6,1)	p: 0,02
Desconocido	6/20(2.6)		888,2	6,76(3,0-15,0)	

*TS: Tiempo de seguimiento en días

Tabla 17. Letalidad a cinco años según características relacionadas con el tratamiento

Variable	Letalidad acumulada (%)	Tasa de letalidad			
		TS*	Tasa (IC95%)	p	
Cirugía					
No	59/68(86.8)	χ^2 :99.02	1188	49,66(38,48-64,10)	χ^2 :270,5
Si	166/615(26.9)	gl:1	31130,9	5,33(4,58-6,21)	gl:1
Desconocido	4/4(1,75)	p:<0,001	320,9	191,39(71,85-509,93)	p:,<0,001
Radioterapia					
No	44/52(84.6)	χ^2 :68.03	902,93	48,73(36,26-65,48)	χ^2 :195,16
Si	181/631(28.7)	gl:1	31416	5,76(4,98-6,66)	gl:1
Desconocido	4/4(1,75)	p:<0,001	20,9	191,39(71,83-509,93)	p:,<0,001
Quimio adyuvante					
No	8/17(47)	χ^2 :1.572	524,27	15,26(7,63-30,51)	χ^2 :4,88
Si	217/666(32.6)	gl:1	31794,67	6,83(5,97-7,8 0)	gl:1
		p:0,210			p:0,027
Quimio neoadyuvante					
No	131/363(36.1)	χ^2 :3.469	16176,1	8,10(6,82-9,61)	χ^2 :5,81
Si	94/320(29.4)	gl:1	16142,83	5,82(4,76-7,13)	gl:1
Desconocido	4/4(1,75)	p:0,063	20,9	191,3(71,8-510)	p:0,016

Continuación Tabla 17.

Tamoxifen					
No	158/394(40.3)	χ^2 :23.15	17218,13	9,23(7,91-10,79)	χ^2 :23,15
Si	66/289(22.8)	gl:1	15100,8	4,37(3,43-5,56)	gl:1
Desconocido	4/4(1,75)	p:<0.001	20,9	191,3(71,8- 510)	p<0,001
Inhibidores de aromatasas					
No	224/676(33.1)	χ^2 :1.114	31931,13	7,02(6,15-8,00)	χ^2 :1,05
Si	1/7(14.3)	gl:1	387,8	2,58(0,36-18,31)	gl:1
		p:0,291			p:0,305
Tiempo al tratamiento					
<30	74/182(40.6)	χ^2 :7.53	7742,06	9,56(7,61-12,00)	χ^2 :10,05
31-60	84/266(31.5)	gl:3	12720,2	6,60(5,33- 8,18)	gl:3
61-90	42/155(27.1)	p:0,057	7817,47	5,37(3,97- 7,27)	p: 0,018
>90 días	32/81(32.1)		4042,33	6,43(4,38-9,45)	

*TS: Tiempo de seguimiento en días

6.2.6 Análisis de confusión. El primer proceso de identificación de las posibles variables confusoras se presenta en la tabla 18, 19, 20 y 21 se observa la descripción de la asociación de las diferentes covariables con el estadio clínico agrupado, junto con la correspondiente prueba estadística (χ^2 , chi cuadrado)

Tabla 18. Análisis bivariado entre covariables socio-demográficas y estadio clínico agrupado

Variable	Tempranos (I, IIA, IIB) (n=317) n (%)	Avanzados (IIIA, IIIB) (n=267) n (%)	Metastásico (IV) (n=102) n (%)	Desconocido (n=33) n (%)	Valor de p
Municipio					
B/manga	215(45,7)	175 (37,2)	63 (13,4)	17 (3,7)	0,242
Florida	73(45,3)	52 (32,3)	25 (15,5)	11 (6,9)	
Girón	19(35,2)	26 (48,1)	7 (12,9)	2 (3,7)	
Piedecuesta	10(29,4)	14 (41,2)	7 (20,6)	3 (8,8)	
Área Procedencia					
Urbana	314(44,4)	261 (36,9)	100 (14,4)	32 (4,5)	0,37
Rural	3(25)	6 (50)	2 (16,7)	1 (8,3)	

Continuación Tabla 18.

Seguridad Social en Salud

<i>Contributivo</i>	241(47,1)	174 (33,9)	75 (14,6)	22 (4,3)	
<i>Subsidiado</i>	50(31,4)	80 (50,3)	24 (15,1)	5 (3,1)	<0,001
<i>Especial</i>	25(65,7)	11 (28,9)	2 (5,3)	0	
<i>Otro</i>	1(10)	2 (20)	1 (10)	6 (60)	

Tabla 19. Análisis bivariado entre covariables clínicas y estadio clínico agrupado

Variable	Tempranos (I, IIA, IIB) (n=317) n(%)	Avanzados (IIIA, IIIB) (n=267) n(%)	Metastásico (IV) (n=102) n(%)	Desconocido (n=33) n(%)	Valor de p
Edad agrupada (años)					
≤44	77(24,3)	96(30,3)	82(25,8)	62(19,5)	
45-54	57(21,3)	77(28,8)	60(22,5)	73(27,3)	0,377
55-64	18(17,6)	31(30,4)	26(25,5)	27(26,5)	
>65	6(18,8)	7(21,2)	8(24,4)	12(36,4)	
Año del Dx					
2001	50(33,7)	51 (34,4)	34 (22,9)	13 (8,8)	<0,001
2002	88(48,1)	59 (32,2)	25 (13,6)	11 (6,0)	
2003	86(45,0)	80 (41,9)	22 (11,5)	3 (1,6)	
2004	93(47,2)	77 (39,1)	21 (10,6)	6 (3,0)	
Método de Dx					
Clínica	3(0,9)	2 (0,7)	7 (6,8)	0	
Citología	1(0,3)	0	2 (1,9)	0	<0,001
Histol 1º	312 (98,4)	262 (98,4)	88 (86,3)	0	
Histolmet	1(0,3)	3 (1,1)	4 (3,9)	0	
Desconocido	0	0	1 (0,9)	33 (100)	
Lateralidad					
Derecha	121(38,1)	86 (32,2)	29 (28,4)	3 (9,1)	
Izquierda	116(36,5)	109(40,8)	23 (22,5)	7 (21,2)	p*<0,001
Bilateral	5(1,6)	2 (0,8)	1 (0,9)	0	
Desconocida	75(23,7)	70 (26,2)	49 (48,1)	23 (69,7)	
Cuadrante					
CSE	40(48,2)	33 (47,8)	0	2 (100)	
CSI	12(14,5)	7 (10,1)	2 (50)	0	
CIE	4(4,8)	5 (7,3)	0	0	0,114
CII	1(1,2)	0	0	0	
Retroareol	3(3,6)	5 (7,3)	2 (50)	0	

Continuación Tabla 19.

> 1 zona	22(26,5)	19 (27,5)	0	0	
Presencia otro tumor					
No	310 (97,8)	265 (99,2)	100 (98,4)	33 (100)	0,442
Si	7 (2,2)	2 (0,8)	2 (1,9)	0	

Tabla 20. Análisis bivariado entre covariables histopatológicas y estadio clínico agrupado

Variable	Tempranos (I, IIA, IIB) (n=317) n(%)	Avanzados (IIIA, IIIB) (n=267) n(%)	Matastásico (IV) (n=102) n(%)	Desconocido (n=33) n(%)	Valor de p
Grado diferenciación					
Bien	27 (9,1)	13 (5,2)	4 (4,3)	1 (3,1)	0,193
Moderada	227 (76,7)	188 (74,6)	73 (78,5)	27 (84,3)	
Mal	42 (14,2)	51 (20,2)	16 (17,2)	4 (12,5)	
Desconocido	0	0	4/4(3,9)	0	
Patrón arquitectónico					
Comedón	9 (11,4)	6 (15,3)	3 (37,5)	0	0,428
Paget	4 (5,1)	4 (10,3)	0	1 (50)	
Cribiforme	11 (13,9)	3 (7,7)	0	0	
Papilar	3 (3,8)	4 (10,3)	1 (12,5)	0	
Solido	7 (8,9)	5 (12,8)	0	0	
Escirroso	27 (34,1)	12 (30,8)	4 (50)	0	
Mucinoso	1 (1,3)	0	0	0	
Inflamatorio	1 (1,3)	0	0	0	
Mixto	16 (20,3)	5 (12,8)	0	1 (50)	
Patrón histológico					
Ductal	248 (80,5)	223 (85,4)	80 (82,5)	29 (90,6)	0,831
Lobular	20 (6,5)	17 (6,51)	9 (9,3)	2 (6,3)	
Mixto	4 (1,3)	2 (0,8)	0	0	
Mucinoso	10 (3,3)	3 (1,2)	3 (3,1)	0	
Medular	14 (4,5)	10 (3,9)	4 (4,1)	0	
Papilar	5 (1,6)	4 (1,6)	0	1 (3,1)	
Micropapilar	3 (0,9)	1 (0,4)	0	0	
Tubular	3 (0,9)	0	0	0	
Filodes	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (1,0)	0	

Continuación Tabla 20.

Histología agrupada					
Ductal	248 (78,2)	222 (83,1)	80 (78,4)	9(2,8)	0,485
Lobular	20 (6,3)	17 (6,4)	9 (8,8)	7(2,6)	
Otros	39 (12,3)	20 (7,5)	7 (6,8)	5(4,9)	
Desconocido	9 (2,8)	7 (2,6)	5 (4,9)	1(3,0)	

Tabla 21. Análisis bivariado entre covariables relacionadas con el tratamiento y estadio clínico agrupado

Variable	Tempranos	Avanzados	Matastásico	Desconocido	Valor de p
	(I, IIA, IIB) (n=317) n(%)	(IIIA, IIIB) (n=267) n(%)	(IV) (n=102) n(%)		
Cirugía					
No	2 (0,6)	2 (0,8)	64 (65,3)	0	<0,001
Si	315 (99,4)	265 (99,3)	34 (34,7)	1 (100)	
Desconocido	0	0	4(3,92)		
Radioterapia					
No	3 (0,9)	4 (45,9)	0	0	<0,001
Si	314 (99,0)	53 (54,1)	1 (100)	0	
Desconocido	0	0	4(3,92)	0	
Quimio adyuvante					
No	5 (1,6)	0	11 (11,2)	1 (100)	<0,001
Si	312 (98,4)	267 (100)	87 (88,8)	0	
Quimio neoadyuvante					
No	232 (73,2)	33 (12,3)	97 (98,9)	1 (100)	<0,001
Si	85 (26,8)	234 (87,6)	1 (1,0)	0	
Desconocido	0	0	4(3,92)	0	
Tamoxifén					
No	155 (48,9)	159 (59,5)	79 (80,6)	1 (100)	<0,001
Si	162 (51,1)	108 (40,5)	19 (19,4)	0	
Desconocido	0	0	4(3,92)	0	
Inhibidores de aromatasas					
No	313 (98,7)	265 (99,3)	97 (98,9)	1 (100)	0,943
Si	4 (1,3)	1 (1,7)	1 (1,02)	0	

Continuación Tabla 21.

Tiempo inicio de tratamiento					
<30	77 (24,3)	60 (22,5)	45 (45,5)	0	
31-60	127 (40,1)	103 (38,6)	35 (35,3)	0	<0,001
61-90	81 (25,5)	59 (22,1)	15 (15,2)	3(2,9)	
>90 días	32 (10,1)	45 (16,8)	4 (4,0)	0	

Con el anterior análisis bivariado se identificaron 12 variables de confusión (tipo de seguridad social, año del diagnóstico, cuadrante comprometido, método diagnóstico, lateralidad, grado de diferenciación, tiempo de inicio del tratamiento, recibir cirugía o radioterapia o quimioterapia adyuvante o quimioterapia neoadyuvante y haber consumido tamoxifen durante 5 años, pero tres de ellas no pudieron ser incluidas en el análisis multivariado por la gran cantidad de información incompleta (lateralidad de mama [30%], patrón arquitectónico [92%] y cuadrante comprometido por la lesión tumoral [78%]). Adicionalmente, en cuanto al grado de diferenciación el 6% de las pacientes no cuenta con tal información, al igual que el 3% frente al tipo histológico, hecho importante para tener en cuenta en los modelos ajustados.

En el análisis univariado según regresión de Cox se obtienen las mismas variables confusoras que en el análisis anterior de las tasas a excepción de la variable edad agrupada. Tabla 22, 23, 24 y 25. Así, se corrobora que estas variables son las posibles confusoras y deben ser incluidas en el modelamiento matemático.

Tabla 22. Análisis univariado de variables socio-demográficas según regresión de Cox

Variable	Hazard ratio	Valor de p
Municipio		
B/manga	Referente	
Florida	1,01 (0,94-1,40)	0,95
Girón	1,11 (0,67-1,81)	0,67
Piedecuesta	2,02 (1,22-3,34)	0,006

Continuación Tabla 22.

Área Procedencia		
Urbana	Referente	
Rural	1,55 (0,64-3,78)	0,327
Seguridad Social en Salud		
Contributivo	Referente	
Subsidiado	1,52 (1,13-2,03)	0,005
Especial	0,91 (0,49-1,67)	0,759
Otro	0,88 (0,12-6,34)	0,906

Tabla 23. Análisis univariado de variables clínicas según regresión de Cox

Variable	Hazard ratio	Valor de p
Edad agrupada(años)		
≤44	Referente	
45-54	0,87(0,60-1,27)	0,478
55-64	0,86(0,58-1,29)	0,477
>65	1,57(1,09-2,25)	0,014
Estadio clínico		
I	Referente	
IIA	0,67 (0,34-1,33)	0,258
IIB	0,83 (0,42-1,65)	0,607
IIIA	2,05 (1,06-4,00)	0,033
IIIB	2,02 (1,17-3,46)	0,011
IV	9,95(5,81-17,04)	<0,001
Estadio agrupado		
Tempranos	Referente	
Avanzados	2,49 (1,77-3,51)	<0,001
Metastásico	12,25 (8,58-17,47)	<0,001
Año de Dx		
2001	Referente	
2002	0,65 (0,44-0,96)	0,031
2003	0,78 (0,55-1,12)	0,189
2004	0,69 (0,47-0,99)	0,049
Método de Dx		
Clínica	Referente	
Citología	2,61 (0,69-9,92)	0,158
Histol 1º	0,22 (0,11-0,46)	<0,001
Histolmet	1,71 (0,62-4,74)	0,3
Desconocido	0,65 (0,08-5,19)	0,684

Continuación Tabla 23.

Lateralidad		
Derecha	Referente	
Izquierda	1,07 (0,77-1,49)	0,65
Bilateral	0,37 (0,05-2,70)	0,332
Desconoce	1,71 (1,24-2,35)	0,001
Cuadrante		
CSE	Referente	
CSI	2,41 (1,00-5,83)	0,05
CIE	1,26 (0,28-5,58)	0,76
CII	Indeterminado	1.000
Retroareol	2,68 (0,87-8,24)	0,084
> 1 zona	1,94 (0,89-4,18)	0,091
Desconocido	7,99 (1,03-61,89)	0,047
Tipo de metástasis		
Ósea	Referente	
Pulmonar	0,88 (0,39-1,99)	0,765
Hepática	0,56 (0,13-2,46)	0,445
SNC	1,56 (0,35-6,90)	0,556
Supraclavicular	0,39(0,089-1,72)	0,216
Pulmonar + ósea	1,29 (0,53-3,18)	0,566
Hepática + ósea	3,27 (0,88-12,20)	0,077
Pulmona + supraclav	0,88 (0,11-6,79)	0,91
Tipo de metástasis agrupado		
Único órgano	Referente	0,166
Dos órganos	1,64 (0,81-3,33)	
Presencia otro tumor		
No	Referente	0,621
Si	1,28 (0,47-3,44)	

Tabla 24. Análisis univariado de variables histopatológicas según regresión de Cox

Variable	Hazard ratio	Valor de p
Grado de diferenciación	Referente	
Bien	2,03 (0,99-4,13)	0,05
Moderada	2,72 (1,28-5,78)	0,009
Mala	2,23(0,95-5,22)	0,064
Patrón arquitectónico		
Comedón	Referente	
Paget	0,21 (0,03-1,74)	0,152
Cribiforme	0,39 (0,10-1,49)	0,171
Papilar	1,42 (0,43-4,72)	0,566
Solido	0,62(0,18-2,07)	0,443
Escirroso	0,44 (0,17-1,11)	0,083
Mucinoso	Indeterminado	1
Inflamatorio	Indeterminado	1
Mixto	0,25 (0,06-0,93)	0,04
Patrón histológico		
Ductal	Referente	
Lobular	0,88 (0,5-1,49)	0,647
Mixto	0,42 (0,06-3,00)	0,388
Mucinoso	0,52 (0,16-1,61)	0,257
Medular	0,47 (0,19-1,13)	0,093
Papilar	0,26 (0,036-1,84)	0,177
Micropapilar	Indeterminado	1
Tubular	Indeterminado	1
Filodes	2,87 (0,71-11,58)	0,137
Patrón histológico agrupado		
Ductal	Referente	
Lobulillar	0,82 (0,49-1,37)	0,467
Otros	0,45 (0,25-0,83)	0,011
Desconocido	0,88 (0,39-2,00)	0,755

Tabla 25. Análisis univariado de variables relacionadas con el tratamiento según regresión de Cox

Variable	Hazard ratio	Valor de p
Cirugía		
No	Referente	
Si	0,12 (0,08-0,15)	<0,001
Desconocido	3,46(1,24-9,65)	0,018
Radioterapia		
No	Referente	
Si	0,13 (0,09-0,18)	<0,001
Desconocido	3,40(1,20-9,58)	0,02
Quimio adyuvante		
No	Referente	
Si	0,49 (0,23-1,05)	0,069
Quimio neoadyuvante		
No	Referente	
Si	0,72 (0,55-0,94)	0,019
Desconocido	16,60(6,00-45,89)	<0,001
Tamoxifén		
No	Referente	
Si	0,48 (0,36-0,65)	<0,001
Desconocido	14,81(5,37-40,82)	<0,001
Inhibidores de aromatasas		
No	Referente	
Si	0,37 (0,05-2,66)	0,327
Tiempo inicio de tratamiento		
<30 días	Referente	
31-60 días	0,69 (0,50-0,94)	0,021
61-90 días	0,57 (0,39-0,83)	0,004
>90 días	0,68 (0,43-1,06)	0,089

Como ejercicio académico también se realizó la evaluación de la confusión mediante el método de estratificación por Mantel-Haenszel (M-H), donde se incluyeron todas las variables que en el análisis bivariado presentaron valores de p por debajo o iguales a 0,20, consideradas como potenciales confusoras del estimado del efecto sobre la muerte por cáncer de mama que puede tener el estadio clínico categorizado en tres grupos: tempranos, avanzados y metastásico.

Enseguida se presentan las razones de tasas de letalidad (IRR) por el método modificado de MH para la muerte por cáncer de mama durante los primeros sesenta meses de seguimiento, sus IC 95% y la prueba estadística para las diferentes características socio-demográficas de las mujeres, las características clínicas de las lesiones tumorales y las características histopatológicas y las relacionadas con el tratamiento de la neoplasia; la primera corresponde a la comparación entre los estadios tempranos y avanzados, y la segunda a la comparación entre los estadios tempranos y el metastásico. (Tablas 26 y 27)

Con dicho análisis se corroboró el efecto confusor de la asociación en diez de dichas variables y se identificó una potencial interacción entre el tipo de seguridad social categorizado como subsidiado versus otros (contributivo, especial y particular) y el estadio clínico agrupado.

Tabla 26. Análisis estratificado según Mantel- Haenszel de estadios tempranos/ avanzados*

Variable confusora	IRR de cada estrato (IC 95%)	IRR Combinado (IC95%)	Prueba estadística
Seguridad Social en Salud			
Contributivo	3,17 (2,14-4,76)		χ^2 : 7,01
Subsidiado	1,30 (0,73- 2,39)	2,42 (1,80-3,25)	gl:2
Especial	3,15 (0,84-11,81)		p: 0,030
Otro	Indeterminado		
Seguridad Social en Salud agrupado			
Otros	3,08 (2,13- 4,51)	3,40 (2,60-4,46)	χ^2 : 8,44
Subsidiado	1,30 (0,73-2,39)		gl:2
			p:0,003
Edad agrupada(años)			
≤44	2,35 (4,53-7,01)		χ^2 : 1,30
45-54	2,18 (4,47-6,35)	2,47(1,84-3,35)	gl:3
55-64	3,57 (1,70-4,38)		p:0,7302
>65	2,29(4,03-10,48)		
Año de Dx			
2001	3,11 (1,55- 6,67)		χ^2 : 5,68
2002	4,07 (2,12- 8,24)	2,55 (1,90- 3,44)	gl:3
2003	1,56 (0,88- 2,80)		p:0,12

Continuación Tabla 26.

2004	2,53 (1,33- 4,99)		
Método de Dx			
Clínica	Indeterminado		χ^2 : 0,58
Citología	Indeterminado		gl:1
Histol 1º	2,55(1,86-3,51)	2,60 (1,92-3,50)	p:0,44
Histolmet	Indeterminado		
Desconocido	Indeterminado		
Grado de diferenciación			
Bien	3,18 (0,75-15,34)		χ^2 : 4,44
Moderada	2,94 (2,01-4,33)	2,47 (1,82- 3,35)	gl:2
Mal	1,33 (0,66-2,77)		p:0,10
Cirugía			
No	4,99 (0,25-294,53)	2,61 (1,93-3,52)	χ^2 : 0,28
Si	2,59 (1,90- 3,56)		gl:1
Radioterapia			
No	1,35 (0,19-15,01)	2,55 (1,89- 3,44)	p: 0,595
Si	2,60 (1,90-3,59)		χ^2 : 0,55
Quimio adyuvante			
No	indeterminado	2,60 (1,92-3,51)	gl:1
Si	2,60 (1,92-3,51)		p: 0,547
Quimio neoadyuvante			
No	3,64 (2,02- 6,31)	2,84 (1,93- 4,18)	χ^2 : 1,03
Si	2,53 (1,50-4,50)		gl:1
Tamoxifén			
No	2,02 (1,36-3,03)	2,47 (1,83-3,32)	p: 0,3097
Si	3,46 (2,08- 5,91)		χ^2 : 2,89
Tiempo inicio de tratamiento			
<30 días	2,62 (1,36- 5,22)		gl:1
31-60 días	3,06 (1,80-5,33)	2,56 (1,89-3,46)	χ^2 : 1,04
61-90 días	2,08 (1,11-3,97)		gl:3
>90 días	2,27 (0,98-5,85)		p:0,79

* IRR crudo 2,59 (IC95% 1,90-3,56)

Tabla 27. Análisis estratificado según Mantel-Haenszel de estadios tempranos/ metastásico*

Variable confusora	IRR de cada estrato (IC 95%)	IRR Combinado (IC95%)	Prueba estadística
Seguridad Social en Salud			
Contributivo	12,59 (8,36-19,16)	10,56 (7,65-14,55)	χ^2 : 2,71 gl:2 p: 0,2579
Subsidiado	6,82 (3,52-13,33)		
Especial	10,59 (1,04-59,25)		
Otro	Indeterminado		
Seguridad Social en Salud agrupado			
Otro	12,38 (8,39-18,40)	10,38 (7,56-14,25)	χ^2 : 2,65 gl:2 p: 0,1039
Subsidiado	6,82 (3,52-13,33)		
Edad agrupada(años)			
≤44	12,56(6,08-25,83)	10,95(7,94-15,11)	χ^2 : 1,84 gl:3 p: 0,6058
45-54	12,47(6,40-25,21)		
55-64	13,66(6,245-31,57)		
>65	7,97(4,31-14,90)		
Año de Dx			
2001	9,26 (4,56-19,99)	11,04 (7,93-15,36)	χ^2 : 2,44 gl:3 p: 0,48
2002	10,20 (4,99-21,56)		
2003	10,47 (5,51-19,80)		
2004	18,05 (8,79-37,53)		
Método de Dx			
Clínica	Indeterminado		χ^2 : 0,86 gl:1 p: 0,35
Citología	4,68 (0,22-257,5)	10,55 (7,49-14,84)	
Histol 1º	9,81 (6,94-13,90)		
Histolmet	Indeterminado		
Desconocido	Indeterminado		
Grado de Diferenciación			
Bien	11,41(2,12-61,27)		χ^2 : 2,65 gl:2 p: 0,1039
Moderada	12,57(8,39-18,97)	10,16 (7,32-14,11)	
Mal	5,37(2,41-2,00)		
Cirugía			
No	3,50 (0,60-140,94)	6,13 (3,78-9,94)	χ^2 : 0,51 gl:1 p: 0,4766
Si	6,79 (4,16- 10,81)		
Radioterapia			
No	2,10 (0,5417,92)	6,64 (4,53- 9,73)	χ^2 : 3,87 gl:1 p: 0,0491
Si	8,34 (5,54-12,45)		
Quimio adyuvante			
No	6,71 (0,86- 302,84)	10,70 (7,67-14,93)	χ^2 : 0,22 gl:1 p: 0,6393
Si	11,02 (7,82-15,57)		

Continuación Tabla 27.

Quimio neoadyuvante			χ^2 : 0,03
No	10,77 (7,48- 15,67)	10,44 (7,35-14,81)	gl:1
Si	0 (0-18,75)		p: 0,8626
Tamoxifén			χ^2 : 0,16
No	8,75 (5,87-13,19)	8,99 (6,43-12,58)	gl:1
Si	10,17 (4,96- 20,21)		p: 0,689
Tiempo inicio de tratamiento			
<30 días	12,30 (6,72- 23,59)	10,56 (7,58-14,71)	χ^2 : 7,47
31-60 días	15,72 (8,89-28,31)		gl:3
61-90 días	5,17 (2,29-11,22)		p: 0,05
>90 días	4,78 (,817-19,92)		

*IRR crudo 10,55; IC95% 7,65-14,55

6.2.7 Análisis multivariado mediante modelo de tasas proporcionales

(Modelo de regresión de Cox).

Los casos correspondientes a la categoría de estadio clínico desconocido se omiten del análisis pues, a pesar que su comportamiento en las gráficas de supervivencia similar al de estadios avanzados, no hay certeza de ello pues tan bien pudiera ser un promedio de todos los estadios clínicos. Por ello el análisis multivariado se realiza con 686 casos.

Como se había mencionado previamente, las variables con pérdida de información mayor al 20% no entraron en el proceso de construcción del modelo, de tal forma que entraron a modelaje 11 variables de confusión. Dado que uno de los objetivos del estudio es establecer la asociación entre el estadio clínico y la supervivencia a cinco años por cáncer de mama, la construcción del modelo multivariado inicia con esta variable, entrando luego la edad (la cual se mantendrá así no resulte asociada), construyendo un modelo según el criterio de cambio en el estimado y dejando las variables que tienen efecto independiente.

En la tabla 28 se aprecia secuencialmente la construcción del modelo multivariado, identificándose el HR ajustado y el porcentaje de modificación del efecto dependiendo de la entrada de las diferentes covariables presentes.

El modelo 3 está conformado por ocho variables. Las primeras cuatro entraron por modificación del estimado (estadios agrupados, edad agrupada, cirugía y quimioterapia neoadyuvante), cuatro variables por efecto independiente (tipo de régimen el sistema de seguridad social, recibir tamoxifen, grado de diferenciación y tiempo para inicio del tratamiento).

Tabla 28. Proceso de construcción del modelo multivariado

Modelo y covariable entrante	HR resultante			
	Avanzado	Cambio (%)	Metástasis	Cambio (%)
Modelo 0 = Estadio agrupado	2,49 (1,77-3,51)		12,25 (8,58-17,47)	
Modelo 1 = Modelo 0 + edad	2,42 (1,72-3,42)		12,31 (8,61-17,59)	
+tipo de seguridad social	2,30 (1,63- 3,24)	4,96	12,09 (8,46-17,27)	1,78
+año dx	2,39 (1,69-3,38)	1,24	12,62 (8,77-18,17)	-2,51
+grado diferenciación	2,36 (1,67-3,35)	2,07	11,99 (8,38-17,16)	2,59
+tipo histológico	2,36 (1,67-3,33)	2,47	12,13 (8,48-17,33)	1,46
+y cirugía	2,42 (1,72-3,42)	0	6,80 (4,15-11,14)	44,76
+radioterapia	2,41 (1,71-3,41)	0,41	8,87 (5,83-13,49)	27,94
+quimioadyuvante	2,42 (1,71-3,41)	1,05	12,18 (8,45-17,55)	-1,72
+quimioneoadyuvante	2,84 (1,83-4,41)	-17,35	11,23 (7,75-16,28)	8,77
+tamoxifen	2,31 (1,64-3,27)	4,54	10,67 (7,39-15,42)	13,32
+tiempo inicio tto	2,45 (1,74-3,49)	-1,24	11,74 (8,16-16,89)	4,63

Tabla 29. Proceso de construcción del modelo multivariado. Modelo 2: Estadios agrupados, edad agrupada, y cirugía

Modelo y covariable entrante	HR resultante			
	Avanzado	Cambio (%)	Metástasis	Cambio (%)
Modelo 2=Estadios agrupado+edad agrupada+cirugía				
+tipo de seguridad social	2,28 (1,61-3,23)	3,97	6,53 (3,96-10,78)	5,08
+año dx	2,38 (1,68-3,36)	1,65	6,69 (4,08-10,97)	-1,03
+grado diferenciación	2,39 (1,69-3,37)	1,23	6,66 (3,95-10,97)	1,61
+tipo histológico	2,35 (1,67-3,33)	2,89	6,68 (4,06-11,27)	2,05
+radioterapia	2,42 (1,72 -3,42)	0	6,76 (4,12-11,08)	1,01
+quimioadyuvante	2,42 (1,72-3,42)	0,40	6,88 (4,16-11,38)	0,58
+quimioneoadyuvante	2,76 (1,77-4,29)	-14,04	6,54 (3,97-10,75)	3,82
+tamoxifen	2,34 (1,65-3,30)	3,30	6,40 (3,89-10,53)	5,88
+tiempo inicio tto	2,43 (1,72-3,45)	-0,41	6,67 (4,05-10,96)	1,91

Tabla 30. Proceso de construcción del modelo multivariado. Modelo 3: Estadios agrupado, edad agrupada, cirugía y quimio neoadyuvante

Modelo y covariable entrante	HR resultante			
	Avanzado	Cambio (%)	Metástasis	Cambio (%)
Modelo 3= Estadios agrupado+edad agrupada+cirugía+quimio neoadyuvante				
+tipo de seguridad social	2,65 (1,70-4,14)	5,96	6,15 (3,73-10,13)	3,98
+año dx	2,73 (1,75- 4,24)	-1,06	6,58 (3,97-10,90)	-3,33
+grado diferenciación	2,74 (1,76- 4,27)	0,72	6,43 (3,91-10,58)	1,68
+tipo histológico	2,69 (1,73-4,18)	2,53	6,41 (3,88-10,57)	1,98
+radioterapia	2,75 (1,77-4,28)	0,36	6,51 (3,95-10,71)	0,46
+quimioadyvante	2,76 (1,77-4,29)	0	6,62 (3,98-10,99)	1,00
+tamoxifen	2,71 (1,73-4,29)	1,81	6,11 (3,69- 10,09)	6,57
+tiempo inicio tto	2,71 (1,74- 4,21)	1,81	6,45 (3,90-10,66)	1,38
+estadio*sss2	2,16 ((1,29-3,59)	21,74	4,05 ((1,99-8,21)	38,07

Finalmente el modelo multivariado propuesto ,el cual queda conformado por 8 variables y se corrobora por ejemplo que la variable quimioterapia neoadyuvante es realmente confusora pues modifica en 11% el estimado. El HR ajustado finalmente obtenido para estadios avanzados de 1.93 (IC95% 1,24-3,00) y para estadio metastásico de 8,85 (IC 95% 5,52-14,18) (tabla 31).

Tabla 31. Modelo multivariado explicatorio de la sobrevida por cáncer de mama en las mujeres AMB 2001-2004

Variable	Modelo multivariado	Prueba estadística p
Estadio	Referente	
Estadios tempranos		
Estadios avanzados	1,93 (1,24-3,00)	0,004
Estadio metastásico	8,85 (5,52-14,18)	<0,001
Edad agrupada		
<44 años	Referente	
44-54 años	0,71 (0,48-1,05)	0,088
55-64 años	0,72 (0,48-1,09)	0,124
>65 años	1,31 (0,91-1,88)	0,146
Seguridad social		
Contributivo ,especial y otro	Referente	
Subsidiado	1,46 (1,08-1,97)	0,014
Grado diferenciación		
Bien diferenciado	Referente	
Moderadamente diferenciado	1,87 (0,91-3,83)	0,085
Mal diferenciado	2,01 (0,94- 4,30)	0,073
Desconocido	2,02(0,85-4,79)	0,111
Cirugía	0,62 (0,39-0,97)	0,038
Quimio neoadyuvante	1,26 (0,80-1,98)	0,313
Tamoxifen	0,84 (0,63-1,13)	0,268
Tiempo inicio de tratamiento		
<30 días	Referente	
31-60 días	0,83 (0,49-1,14)	0,259
61-90 días	0,59 (0,40-0,87)	0,009
>90 días	0,79 (0,49-1,25)	0,317

6.2.8 Evaluación de los supuestos. En primera instancia se presenta el análisis de la proporcionalidad del riesgo por medio de los métodos gráficos (figuras 11 a 13), donde en el eje X se coloca el logaritmo natural (\ln) del tiempo y en el eje y $-\ln(-\ln(\text{supervivencia}))$ de cada una de las variables incluida en el modelo

Figura 11. Proporcionalidad del riesgo según los estadios agrupados (izquierda) y la edad agrupada (derecha).

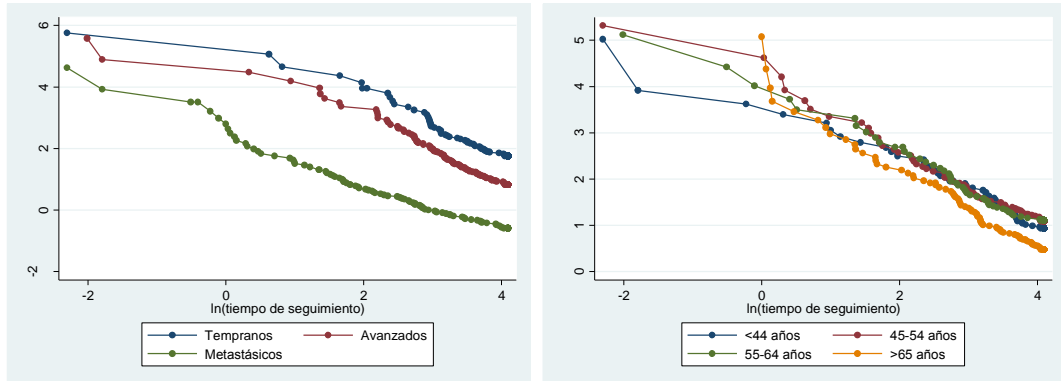


Figura 12. Proporcionalidad del riesgo según recibir cirugía (izquierda) o quimioterapia neoadyuvante (derecha)

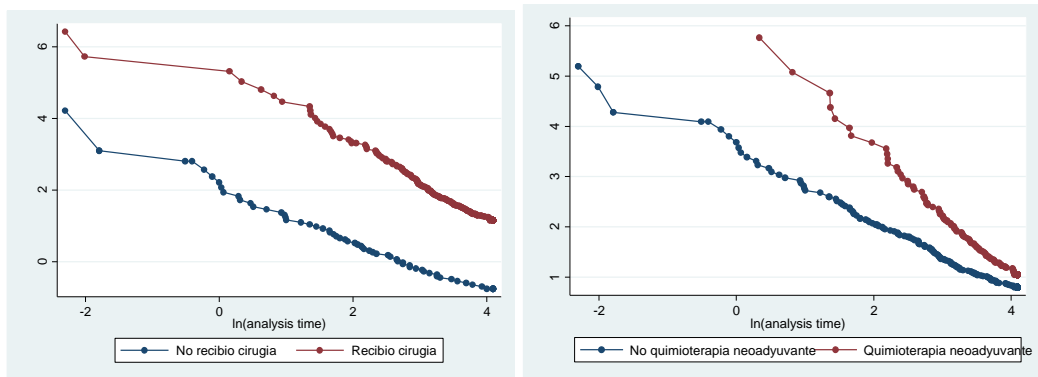


Figura 13. Proporcionalidad del riesgo según si recibió tamoxifen (izquierda) o el régimen de seguridad social (derecha)

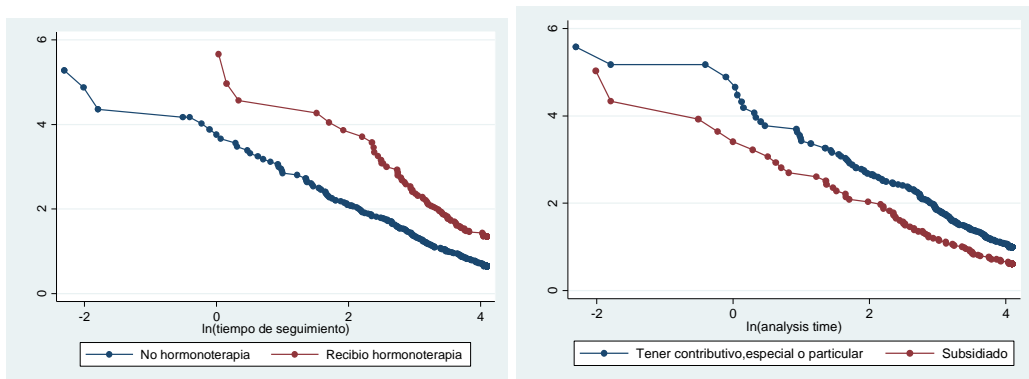
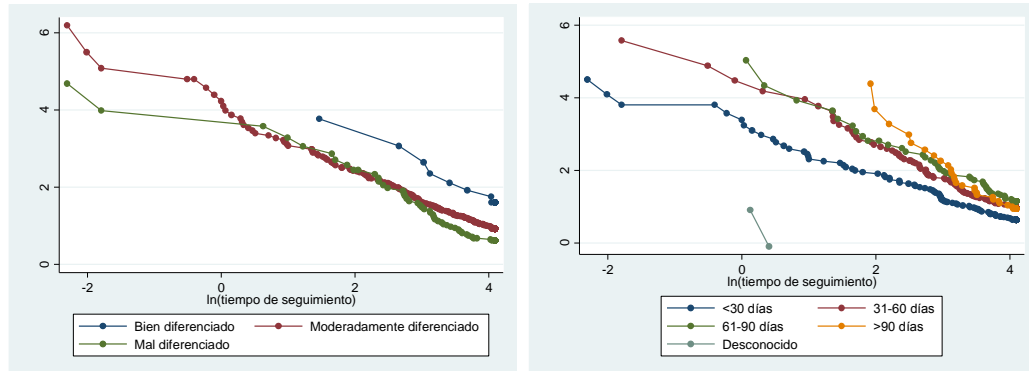


Figura 14. Proporcionalidad del riesgo según el grado de diferenciación tumoral (izquierda) o el tiempo de inicio del tratamiento (derecha)



Por otra parte, los resultados de la prueba de Grambsch y Therneau, basada en los residuales de Schoenfeld, tanto global del modelo como individual para cada una de las variables, con el objeto de evaluar el supuesto de proporcionalidad, premisa fundamental. Según esto, ha sido violada esta premisa para la variable tipo de seguridad social. (Tabla 32)

Tabla 32. Modelo de Cox y la prueba del supuesto de riesgos proporcionales del estadio clínico y las covariables que mejor explican la muerte por cáncer de mama

Variable	χ^2	Valor de p
Prueba global del modelo	23,78	0,09
Estadio		
Avanzado	2,16	0,14
Metastásico	2,93	0,08
Edad agrupada		
<44 años	0,12	0,72
44-54 años	0,13	0,28
55-64 años	0,1	0,75
>65 años	0,63	0,2
Seguridad social		
Régimen subsidiado	6,66	0,009
Grado diferenciación		
Moderadamente diferenciado	1,63	0,2
Mal diferenciado	0,86	0,35
Desconocido	0,1	0,75

Continuación Tabla 32.

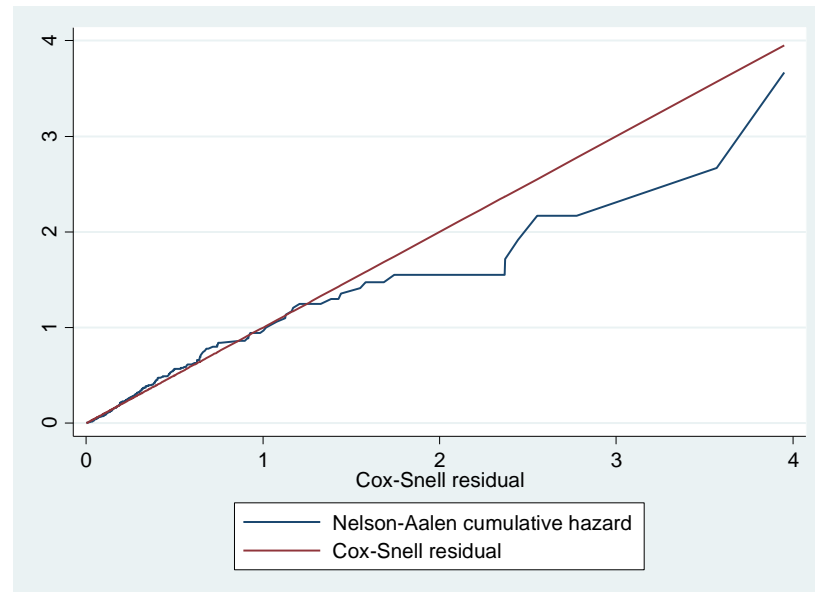
Tratamientos		
Cirugía	0,01	0,91
Quimioterapia neoadyuvante	1,88	0,17
Tamoxifén	0,33	0,56
Tiempo inicio de tratamiento		
31-60 días	0,29	0,59
61-90 días	1,25	0,26
>90 días	2,11	0,14

Se evaluó también la especificación del modelo. Los resultados de esta prueba para el modelo final, tuvieron los siguientes valores, predichos con una $p < 0.001$ y el cuadrado de los predichos una $p = 0.783$, indicando que aceptamos el supuesto que el modelo está correctamente especificado.

6.2.9 Evaluación de la Bondad de Ajuste del Modelo de Cox. Al realizar la prueba de bondad del ajuste por el método de May y Hosmer se evidenció que el modelo ajusta adecuadamente confirmado con el resultado obtenido de la comparación de los dos modelos en el likelihood ratio test (LRT, por sus siglas en inglés), χ^2 con 9 grados de libertad : 5,78, $p = 0.7617$.

En la prueba gráfica de bondad de ajuste realizada por medio del análisis de residuales de Cox-Snell, donde se espera, para que se considere que el modelo ajusta bien los datos, que el riesgo (hazard) acumulativo contra los residuales de Cox-Snell establezcan una línea recta se aprecia que el modelo no ajusta adecuadamente.

Figura 15. Residuales de Cox-Snell y riesgo (hazard) acumulativo de Nelson-Aalen para evaluar la bondad de ajuste del modelo.

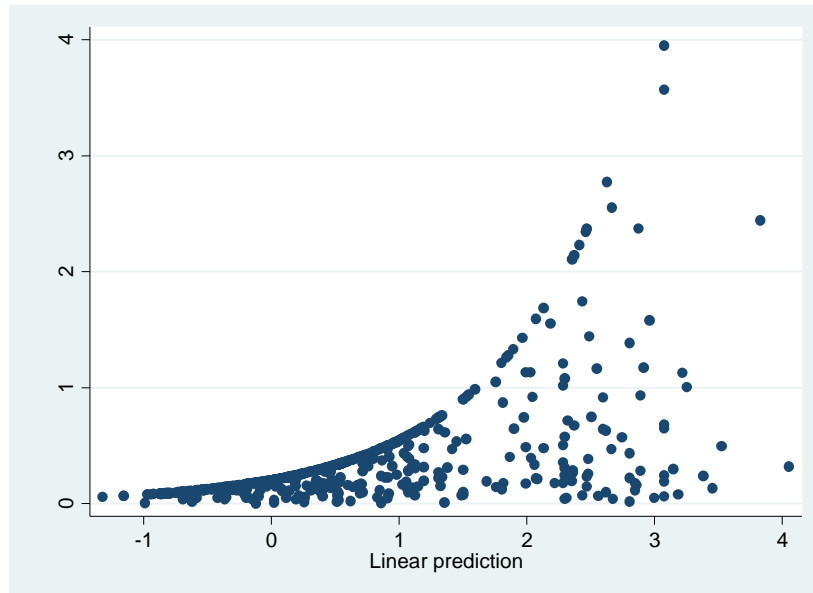


En la figura 15, al comparar la línea irregular (azul) con la línea de referencia (roja), podemos ver que el modelo ajusta bien los datos desde el inicio del seguimiento hasta aproximadamente la mitad del tiempo de seguimiento, luego se pierde parcialmente el ajuste posiblemente explicado por la presencia de variables confusoras que no pudieron ser incluidas en el modelo ⁹⁷ ; se encontraron 52 observaciones en las que hay gran diferencia entre el Hazard Ratio observado y el predicho, aquellas con un <2 residuales

6.2.10 Identificación de Valores Extremos e influyentes para el modelo multivariado

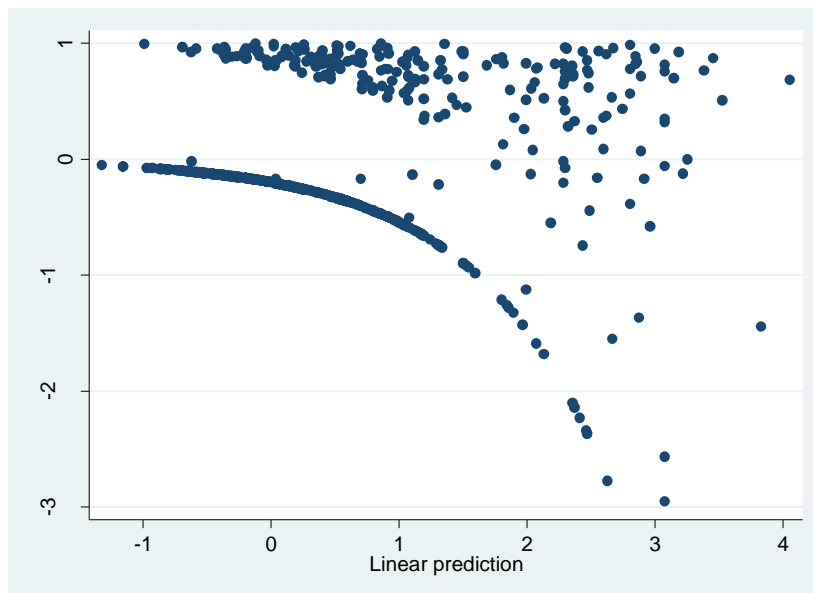
⁹⁷ Chmura Kraemer H. Epidemiological methods: about time. Int J. Environ. Rev Public Health 2010; 7:29-45

Figura 2. Residuales de Cox-Snell



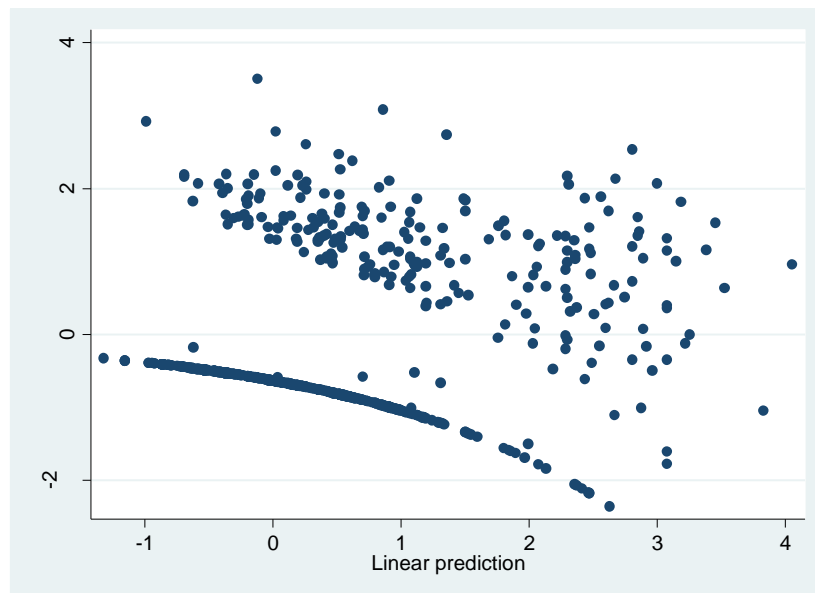
Se calcularon y graficaron los residuales de Martingale versus la predicción lineal del modelo para detectar observaciones extremas (figura 17), encontrándose 61 observaciones en las que hay una gran discrepancia entre el Hazard Ratio observado y el predicho, aquellas con un residual menor de 2.

Figura 17. Residuales de Martingales del modelo.



En el análisis de residuales Deviance, se calcularon los valores predichos por el modelo para cada una de las observaciones y se graficaron contra los valores de los residuales deviance, éstos son útiles para examinar la precisión del modelo e identificar datos extremos. En la figura 18 se pueden apreciar múltiples patrones de variables que pueden no estar ajustando bien al modelo de regresión de Cox con las variables incluidas, 73 observaciones con valor de residual de deviance menor a -1.5

Figura 3. Residuales de Deviance del modelo.



Para evaluar la influencia se calcularon los $dfbeta$ de cada variable del modelo, para ser considerado valor anómalo, se estimaron los límites de confianza con la fórmula $2/\sqrt{n}$, donde $n = 686$, teniendo como resultado límites entre -0.076 y 0.076. En las figuras 19-24, se pueden observar los valores de $dfbeta$ para cada una de las variables incluida en el modelo.

Figura 4. Residuales Dfbeta para los estadios clínicos

Edad 45-54 años

Edad 55-64 años

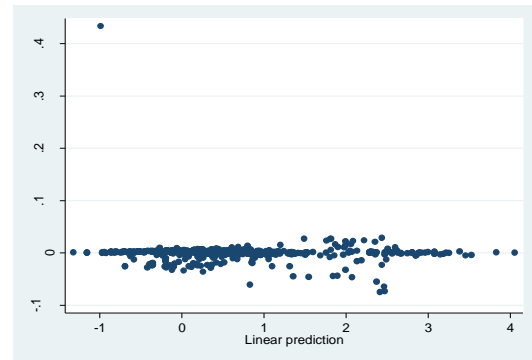
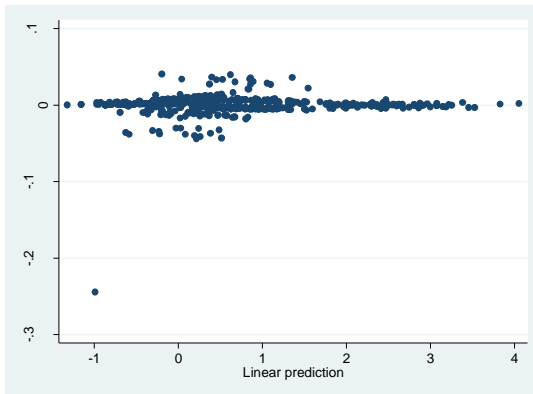
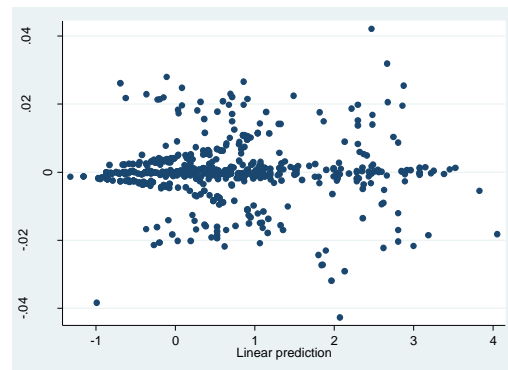
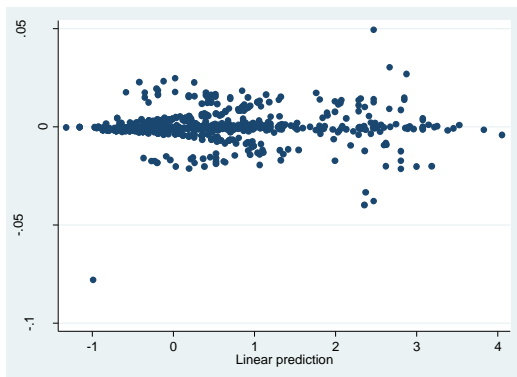


Figura 20. Residuales Dfbeta para la edad agrupada

Estadios avanzados

Estadio metastásico



Edad >65 años

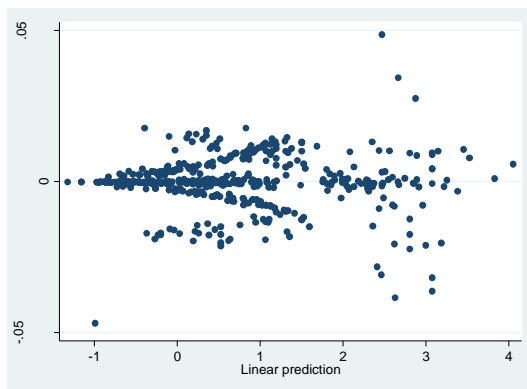


Figura 21. Residuales Dfbeta para Recibir Cirugía y quimioterapia neoadyuvante

Recibir cirugía Recibir quimioterapia neoadyuvante

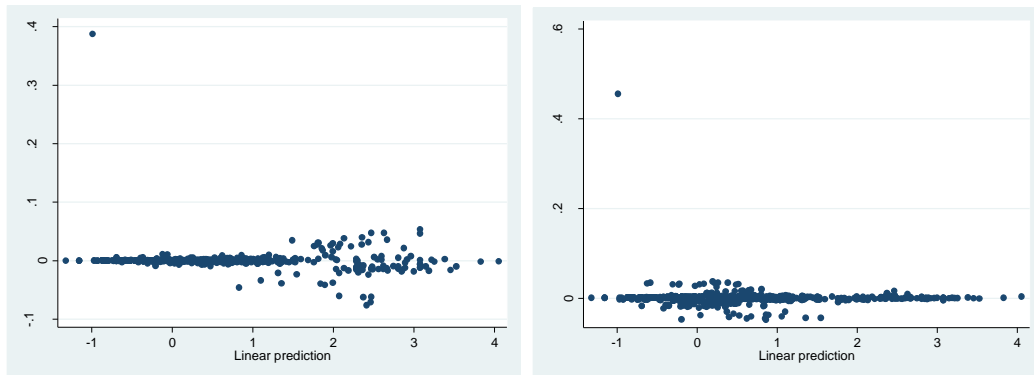


Figura 22. Residuales Dfbeta para Recibir Tamoxifén durante cinco años

Recibir Tamoxifén

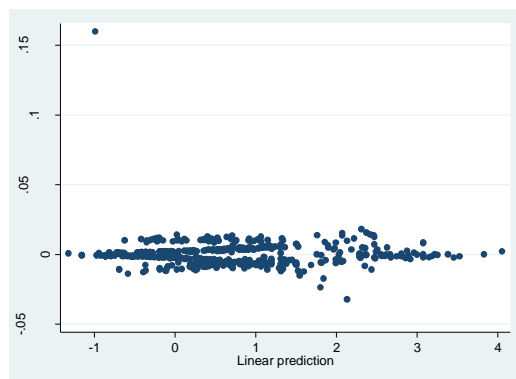
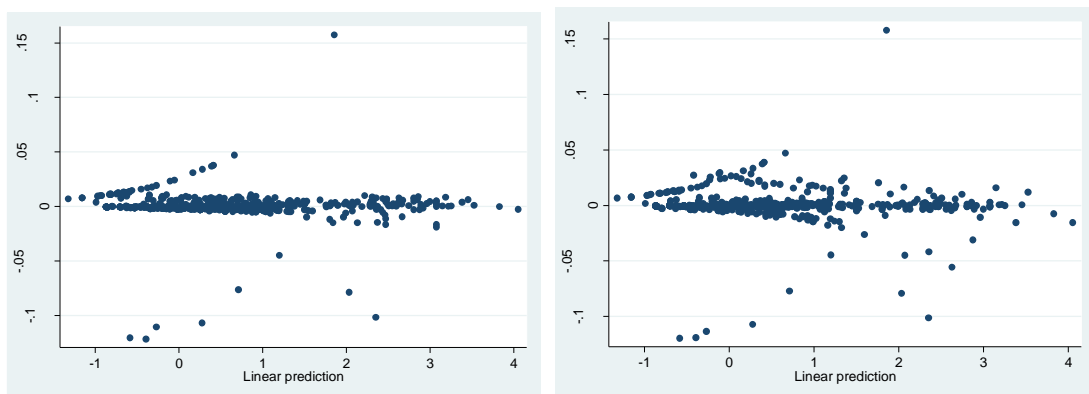


Figura 23. Residuales Dfbeta para Grado de diferenciación

Moderadamente diferenciado

Mal diferenciado



Grado de diferenciación desconocido

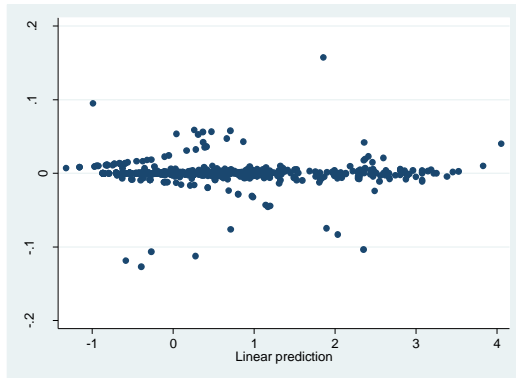
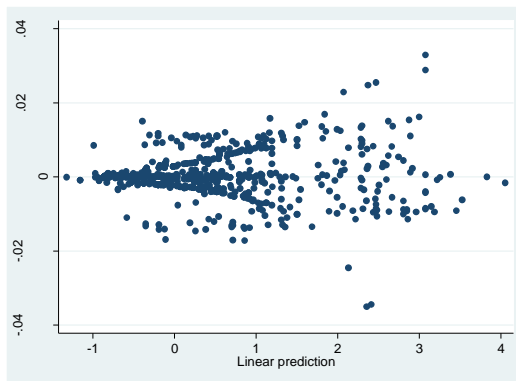
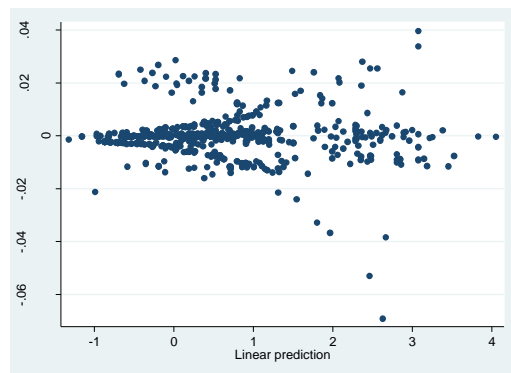


Figura 24. Residuales Dfbeta para cada una de las variables incluidas en el Modelo: tiempo al inicio de tratamiento.

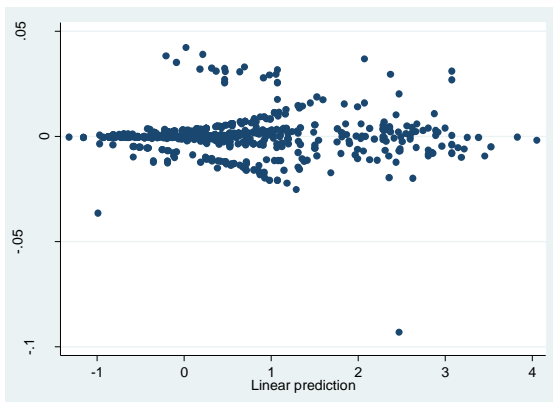
Inicio de tratamiento 31-60 días



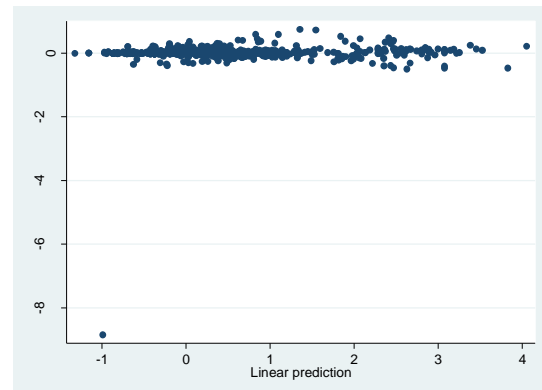
Inicio de tratamiento 61-90 días



Inicio de tratamiento >90 días



Inicio de tratamiento desconocido



Las observaciones extremas se definieron como aquellas que tenían más de dos residuales ya fueran de Cox-Snell, Deviance, Martingales o df-betas de cada variable. Usando los gráficos y estadísticos, se detectaron 44 observaciones como valores extremos. Los valores de todos los residuales y de las variables incluidas en el modelo para las cuarenta y cuatro observaciones se muestran en el anexo No 7.

Una vez retiradas estos casos, el modelo multivariado sin influyentes predice un poco mejor los datos (figura 25) y en la tabla 33 se presentan los estimados para cada uno de los modelos.

Figura 25. Residuales de Cox-Snell y riesgo (hazard) acumulativo de Nelson-Aalen para evaluar la bondad de ajuste del modelo crudo sin influyentes.

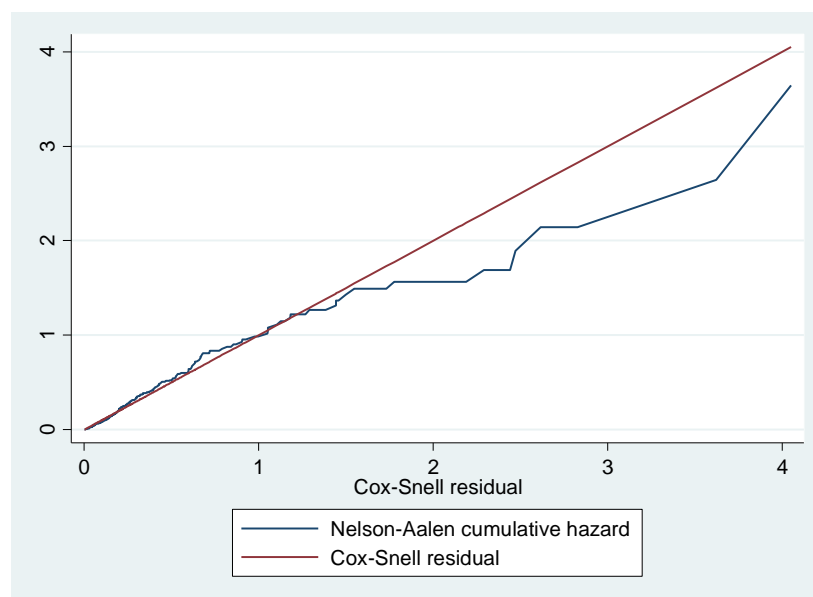


Tabla 33. Modelo multivariado con y sin datos influyentes

Variable	Modelo Multivariado	Modelo sin datos influyentes
Estadío		
Estadios tempranos	Referente	
Estadio avanzado	1,93 (1,24-3,00)	2,98 (1,74- 5,10)
Estadio metastásico	8,85 (5,52-14,18)	20,84 (11,50- 37,75)
Edad agrupada		
<44 años	Referente	
44-54 años	0,71 (0,48-0,52)	0,62 (0,40-0,96)
55-64 años	0,72 (0,48-1,09)	0,63 (0,39-0,99)
>65 años	1,31 (0,91-1,88)	1,35 (0,90- 2,02)
Seguridad Social en Salud		
Contributivo ,especial y otro	Referente	
Subsidiado	1,46 (1,08-1,97)	1,41(1,00-1,99)
Grado diferenciación		
Bien diferenciado	Referente	
Moderadamente diferenciado	1,87 (0,91-3,83)	1,46 (0,67-3,16)
Mal diferenciado	2,01 (0,94- 4,30)	1,28 (0,56-2,94)
Desconocido	2,02(0,85-4,79)	1,54(1,61-3,94)
Cirugía	0,62 (0,39-0,97)	0,66 (0,40-1,11)
Quimio neoadyuvante	1,26 (0,80-1,98)	1,54 (0,88-2,68)
Tamoxifen	0,84 (0,63-1,13)	0,80 (0,58-1,11)
Tiempo inicio de tratamiento		
<30 días	Referente	
31-60 días	0,83 (0,49-1,14)	0,92(0,64-1,32)
61-90 días	0,59 (0,40-0,87)	0,55(0,35-0,85)
>90 días	0,79 (0,49-1,25)	0,87(0,52-1,45)

En esta evaluación se presenta un cambio marcado entre el estimado del HR estadio metastásico /tempranos pues dobla su efecto; adquiere significancia como factor pronóstico independiente las edades categorizadas como 44-54 años y 55-64 años comparada con las <44 años y en cambio las variables tipo de régimen al SSS, recibir cirugía y tiempo para inicio de tratamiento entre 61-90 días permanecen con igual efecto.

6.2.11 Extensión de la regresión de Cox. Cuando una de las variables en la regresión de Cox no cumple con los supuestos de riesgos proporcionales se realiza estratificación por dicha variable⁹⁸. En nuestro caso la variable tipo de régimen al SSS cumplió las pruebas gráficas pero no las estadísticas.

En la tabla 34 se presenta el cuadro comparativo entre los modelos propuestos para explicar la supervivencia a 5 años por cáncer de mama en las mujeres del AMB durante el período 2001-2004 con sus respectivos HR. En la segunda columna se presentan los estimados para el modelo crudo propuesto y en la tercera columna el modelo estratificado por tipo de régimen al SSS. En este cuadro se puede apreciar que la dirección y magnitud de los estimados de estadio clínico agrupado, recibir cirugía y el tiempo al inicio de tratamiento en la categoría de 61-90 días no presentan cambios sustanciales. Se mantiene la dirección del efecto en el resto de variables incluidas en el modelo, siendo variables protectoras tener una edad menor de 65 años, recibir cirugía, quimioterapia neoadyuvante o tamoxifen durante cinco años, y variables de riesgo tener un estadio clínico avanzado o metastásicos, ser del régimen subsidiado y tener mayor indiferenciación tumoral.

⁹⁸. Kleinbaum D, Klein M. Survival analysis. Springer Science, 2005: 220.

Tabla 34. Modelos de Cox con y sin estratificación

Variable	Modelo Multivariado	Estratificado por seguridad social
Estadio agrupado		
Estadios tempranos	Referente	
Estadio avanzado	1,93 (1,24-3,00)	1,93 (1,24- 3,01)
Estadio metastásico	8,85 (5,52-14,18)	9,05 (5,65-14,49)
Edad agrupada		
<44 años	Referente	
44-54 años	0,71 (0,48-1,05)	0,71 (0,48-1,05)
55-64 años	0,72 (0,48-1,09)	0,72 (0,47-1,08)
>65 años	1,31 (0,91-1,88)	1,37 (0,91- 1,88)
Seguridad Social en Salud		
Contributivo ,especial y otro	Referente	
Subsidiado	1,46 (1,08-1,97)	
Grado diferenciación		
Bien diferenciado	Referente	
Moderadamente diferenciado	1,87 (0,91-3,83)	1,93 (0,94-3,95)
Mal diferenciado	2,01 (0,94- 4,30)	2,05 (0,96-4,41)
Desconocido	2,02(0,85-4,79)	2,11 (0,88-5,08)
Cirugía	0,62 (0,39-0,97)	0,62 (0,39-0,98)
Quimio neoadyuvante	1,26 (0,80-1,98)	1,28 (0,82-2,01)
Tamoxifén	0,84 (0,63-1,13)	0,85 (0,63-1,14)
Tiempo inicio de tratamiento		
<30 días	Referente	
31-60 días	0,83 (0,49-1,14)	0,83(0,59-1,14)
61-90 días	0,59 (0,40-0,87)	0,59(0,40-0,87)
>90 días	0,79 (0,49-1,25)	0,77(0,48-1,22)

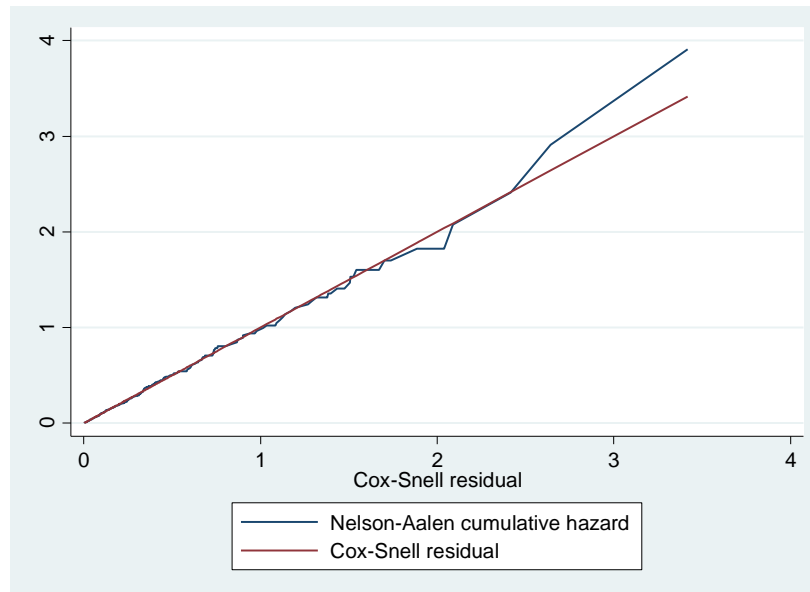
Dentro de este marco ha de considerarse igualmente el análisis de los valores extremos, hecho que determina si una o un grupo de observaciones tienen influencia desproporcionada en la estimación de los parámetros. Enseguida se presentan los dos nuevos modelos de regresión de Cox estratificados con y sin influyentes (Tabla 35), se observó que se mantenían similares cambios mencionados previamente con el modelo multivariado sin valores extremos por lo cual se considera el modelo final propuesto el modelo estratificado con patrones influyentes.

Tabla 35. Modelo de regresión de Cox estratificado con y sin datos influyentes

Variable	Modelo Estratificado por seguridad social con influyentes	Modelo Estratificado por seguridad social sin influyentes
Estadio		
Estadios tempranos	Referente	
Estadio avanzado	1,93 (1,24- 3,01)	2,99(1,74-5,10)
Estadio metastásico	9,05 (5,65-14,49)	20,70(11,42-37,51)
Edad agrupada		
<44 años		
44-54 años	0,71 (0,49-1,05)	0,62(0,40-0,97)
55-64 años	0,72 (0,47-1,08)	0,63(0,41-0,97)
>65 años	1,31 (0,91- 1,88)	1,35(0,90-2,01)
Seguridad Social en Salud		
Contributivo ,especial y otro		
Subsidiado		
Grado diferenciación		
Bien diferenciado		
Moderadamente diferenciado	1,93 (0,94-3,95)	1,50(0,69-3,25)
Mal diferenciado	2,05 (0,96-4,41)	1,33(0,58-3,05)
Desconocido	2,11 (0,88-5,08)	1,59(0,62-4,05)
Cirugía	0,62 (0,39-0,98)	0,65(0,39-1,09)
Quimio neo adyuvante	1,28 (0,82-2,01)	1,57(0,90-2,72)
Tamoxifen	0,85 (0,63-1,14)	0,81(0,58-1,12)
Tiempo inicio de tratamiento		
<30 días		
31-60 días	0,83(0,59-1,14)	0,91(0,64-1,31)
61-90 días	0,59(0,40-0,87)	0,54(0,35-0,84)
>90 días	0,77(0,48-1,22)	0,84(0,51-1,40)

Similarmente se observó que el modelo estratificado sin valores de influencia tiene patrón de bondad de ajuste mediante el método gráfico. (Figura 26)

Figura 26. Residuales de Cox-Snell y riesgo (hazard) acumulativo de Nelson-Aalen para evaluar la bondad de ajuste del modelo estratificado por SSS



6.2.12 Discriminación de los Modelos Finales. Finalmente, se evaluó la capacidad discriminatoria de los modelos finales propuestos mediante el estadístico C de Harrell's⁹⁹, que es una extensión del área bajo la curva ROC para el análisis de supervivencia, dicho estadístico estima la probabilidad de predicciones correctas, es decir, mide el grado de acuerdo entre las predicciones del modelo y los tiempos de los eventos observados. Un valor de 0.5 indica que el modelo no discrimina (no es mejor que el azar) y un valor de 1 indica perfecta discriminación, esto es, perfecta separación de las personas con diferentes parejas de resultados. Para el primer modelo crudo se obtuvo un valor de Harrell's C de 0.8038, este hallazgo significa que el orden de los tiempos de supervivencia es identificado correctamente en el 80% de las veces para pares de individuos seleccionados al azar teniendo en cuenta las mediciones de las variables incluidas en el modelo. Igualmente el modelo estratificado sin influyentes tiene un

⁹⁹. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Stat Med 1996; 15:361-87.

estadístico de Harrell's C de 0.8085, concluyéndose que los dos modelos tiene una muy buena capacidad discriminatoria.

6.2.13 Evaluación del Poder Estadístico del Estudio. Realizando el análisis de poder en Stata 9 para cada una de las estimaciones obtenidas en cada uno de los modelos finales propuestos se encontró poder estadístico de 1 excepto para tamoxifen donde fue del 76%(crudo) y 83% (estratificado).

6.2.14 Indicadores de validez de la información para el RPC-AMB. Los indicadores establecidos por la IARC para evaluar la validez de la información del proyecto RPC-AMB calculados con 8956 registros para cinco años son:

Porcentaje de casos diagnosticados por solo certificado de defunción (7,1%)

Porcentaje de diagnósticos por histología, 83,8%

Porcentaje de casos con edad desconocida, 0,5%

Porcentaje de casos con sitio mal definido, 0,1%

Porcentaje de casos de sitio desconocido, 4,1%

Porcentaje de casos con sexo desconocido, ninguno

7. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio logran demostrar la asociación existente entre el estadio clínico al momento de realizar el diagnóstico por cáncer invasivo de mama y la muerte por causa específica durante igual tiempo de seguimiento para todas las mujeres que conformaban la cohorte de observación y que residían en el AMB durante el período 2001-2004. Igualmente documenta importantes factores pronóstico quienes en forma independiente se asocian con la supervivencia a cinco años como es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Adicionalmente éste es el primer estudio poblacional que describe el comportamiento epidemiológico de ésta enfermedad neoplásica en región y realiza una evaluación de estas asociaciones con la supervivencia a 5 años por cáncer de mama utilizando métodos analíticos de supervivencia y análisis multivariado.

Las ventajas metodológicas del diseño de cohortes son: estudios donde se cuenta con un escenario más natural es decir la población estudiada es más representativa de la población blanco; es el único método para establecer directamente la incidencia; existe una clara secuencia temporal entre la exposición y el desenlace; se puede determinar la incidencia de la enfermedad para los grupos de expuestos y no-expuestos; se puede postular la hipótesis de que el estadio precede la ocurrencia del evento de interés(muerte por causa específica) por ello fue estudiado como un factor pronostico del curso de la enfermedad; se pueden estudiar resultados múltiples (muerte global, recidiva local, recidiva sistémica) relacionados con la exposición, pero en esta investigación sólo se consideró un evento final, muerte por causa específica.

Las desventajas de este tipo de diseño son: estudios costosos y requieren mucho tiempo de seguimiento especialmente los prospectivos, por este motivo se realizó

con direccionalidad retrospectiva a pesar de la mayor probabilidad de ocurrencia de sesgo de selección en estos casos, pues algunos pacientes con cáncer de mama pudiesen no haber sido captados y registrados por el RCP-AMB y ser identificados a partir de los registros de defunción, hecho que no ocurrió, pero 45 de estos casos fueron excluidos del análisis pues no se logró conseguir información referente a las principales características analizadas.

Para descartar éste sesgo se realizó un análisis comparativo del comportamiento de los casos excluidos por otras causas y los casos analizados y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las características socio-demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento. (Anexo 6). Adicionalmente como el estado de la enfermedad puede influir diferencialmente en la selección de sujetos pues la sospecha es que se diagnostican más los estadios avanzados, realmente consideramos que este hecho no se presentó pues el estudio fue poblacional.

Con respecto a otro tipo de sesgo de selección, favorecido por el proceso de seguimiento de las cohortes, el cual es difícil y conlleva a pérdidas durante éste, si las anteriores son altas pueden comprometer la validez interna de los resultados; en nuestro estudio no tuvimos pérdidas pues la información de mortalidad está disponible en la Registraduría Nacional del Estado Civil y la Secretaria de Salud Departamental, pero tuvimos que ajustar la fecha exacta de muerte en cinco pacientes en quienes solo conocíamos el año de la resolución de la muerte.

En relación con los admisibles sesgos de información que pudieran invalidar los resultados obtenidos se puede indicar que la información del factor pronóstico principalmente medido, el estadio clínico, fue identificado por el médico tratante y consignado en la historia clínica el día de la junta oncológica, escenario académico multidisciplinario donde por consenso se decidió el tratamiento de la

paciente el cual es tomado como tiempo 0 de observación. Cabe señalar que la definición de la exposición ha cambiado en el transcurrir del tiempo es decir se han modificado los criterios de diagnóstico del estadio clínico, por ello se tuvo en cuenta la clasificación del TNM según la actualización del año 2002.

Consecuentes con la importancia de la validez de la información dado que la mayoría de los datos eran obtenidos de fuentes secundarias se realizó una nueva verificación de la información obtenida de la base de datos del registro con la encontrada en las historias clínicas.

La utilidad de los RPC depende de la calidad del dato y se basa en la comparación con otros registros, la exhaustividad y la validez o precisión de los datos. El RPC-AMB fue sometido a evaluación junto con los otros Registros poblacionales del país por el INC encontrándose en el año 2008 que para la base de datos de los primeros siete años (2000-2006) existió falla en la exhaustividad de la información al no contar con los casos incluidos utilizando como método de diagnóstico el certificado de defunción que tenía como fuente principal el DANE quienes por impedimento legal en la custodia del dato no permiten el acceso a los identificadores de los muertos. La exhaustividad es el grado en el que todos los cánceres incidentes que aparecen en su población diana son incluidos en la base de datos de dicho Registro. Esta condición hace parte de las variables de validez adoptadas por la IARC para todos los registros poblacionales del mundo; información que tiene gran importancia en los casos de alta mortalidad como los originados en pulmón, hígado, páncreas y vías biliares. Para el caso de este estudio la deficiencia en la exhaustividad de fuentes de información ya había sido superada al contar con la Secretaría de Salud Departamental y Registraduría Nacional; la exhaustividad debe acercarse al 100% pues se cuenta en nuestro caso con una delimitación del área geográfica y no se encontraron casos diagnosticados por fuera del sistema sanitario.

Respecto a la validez y precisión de la información, la IARC recomienda diferentes estrategias: método de criterio diagnóstico, el cual consiste en determinar el porcentaje de casos registrados que cumplen criterios de exactitud diagnóstica; proporción de casos con información desconocida para variables esenciales como la edad, el sexo, la fecha de incidencia, el tipo histológico y la localización tumoral; método de revisión y recodificación mediante la herramienta IARC-tools y los métodos de consistencia interna inmersos en el programa informáticos desarrollado por la IARC (IARC-CHECK), que detecta combinaciones de diferentes variables que, o bien no son posibles, o son muy improbables, para su verificación manual posterior.

Para controlar el probable sesgo de memoria al abordar al paciente o familiar próximo en el momento de la entrevista, este se disminuyó durante el diseño del formulario de recolección de información pues las respuestas se obtuvieron según el orden cronológico de ocurrencia de los eventos. Además considerando esta eventualidad con los familiares de los pacientes fallecidos quienes no recordaran adecuadamente los hechos, consideramos que por ser la muerte un fenómeno de gran impacto en la vida familiar este no ocurrió pues simultáneamente fue verificado el dato con la información registrada en las bases de datos del DANE, Secretarías de Salud y ocasionalmente con la disponible en la historia clínica. En ningún caso hubo discrepancia de fechas de muerte dadas por el familiar y el dato del certificado de defunción.

Cuando se calcularon las tasas de mortalidad, se consideró la situación dada en el establecimiento de las poblaciones a riesgo, en consonancia con lo anterior hay que tener en cuenta los errores que afectan la calidad de la información básica censal los cuales pueden ser de cobertura y de contenido, este último relacionado a los casos en los cuales se ha censado a la persona, pero por algún motivo los atributos no corresponden, siendo el más común el de la edad. Respecto al indicador de cobertura u omisión censal no hay datos pero tampoco se captaron

nuevos casos por ejemplo a partir de certificados de defunción. Respecto al análisis de calidad de la información del censo de población del 2005 ésta se considera satisfactoria¹⁰⁰

Alrededor de los posibles sesgos de confusión, estos se controlaron durante el análisis multivariado mediante la técnica de regresión de Cox. Hay que mencionar que la medición de otros factores pronóstico estudiados en la literatura como por ejemplo las proteínas que expresan receptores hormonales o el Her2/neu reconocidos ampliamente como predictores de la supervivencia, los cuales no fueron incluidos en el análisis pues las muestras no contaban con las condiciones de preservación para poder correr las pruebas de inmuno-histoquímica. Es necesario aclarar que algunos estudios han encontrado colinealidad entre receptores de estrógenos y toma de tamoxifen, por tanto en este sentido nos acercamos a su evaluación. Otras variables que se han estudiado como número de ganglios metastásicos y la relación ganglios metastásicos/ganglios examinados no fue posible ser estudiado por pérdidas de información de esas variables, lo cual explica porque el modelo no tuvo un ajuste perfecto. El modelo propuesto se ajustó adecuadamente a los datos observados, haciendo legítimo suponer que los hallazgos no dependieron del tipo de análisis estadístico utilizado.

De acuerdo con los hallazgos encontrados en nuestro estudio las tasas de incidencias por cáncer de mama invasivo para el AMB durante el período 2001-2004(38,5/100.000mujeres), se encuentran por encima de las estimaciones nacionales (30,3), muy similares a la cifra mundial(37,4) y al de las regiones de mediana incidencia como Europa Oriental, Suramérica, Sudáfrica y Asia Occidental y muy por debajo de las cifras calculadas para los países

¹⁰⁰. DANE. Conciliación Censal.1985-2005. Calidad de los datos Censo 2005. 2007:1-33.

desarrollados, como por ejemplo EU quienes tuvieron para ese año una tasa estimada de 99,4/100,000 mujeres.¹⁰¹

Comparándonos con las regiones de nuestro país, estamos por debajo de la cifra de Cali para ese período 1998-2002 (47.5/100.000 mujeres). La tendencia en la incidencia en RPC-AMB es al aumento en los primeros tres años de funcionamiento respectivamente a partir del 2001: 30,3, 38,4 y 40,8 por cada 100.000 mujeres del AMB.

A nivel nacional según el último informe del INC en el Atlas de Mortalidad para Colombia se identificó a la región nororiental como una de las cuatro regiones de mayor riesgo de muerte junto con la región central, andina, insular de San Andrés y Providencia y algunos focos en el Caribe. En relación con la tasa de mortalidad por cáncer de mama para ese período (tasa cruda, 12,4/100.000 mujeres y ajustada a la edad 12,7 /100.000 mujeres) nos encontramos en igual comportamiento con América latina(12,4), todo el mundo(13,2); por debajo de Europa (16,7), Estados Unidos (14,7), y por encima de África (10,8). En A nivel local nos encontramos por encima de la cifra nacional (8,3 cruda y 9,2 ajustada) y a la departamental (8,9 cruda y 9,3 ajustada) e inferior a la cifra del RPC- Cali (16,2)¹⁵

Coincidentalmente con las tasas de incidencia, el mayor riesgo de muerte se da también en las capitales, lo cual es interpretado como consecuencia de la mayor incidencia de casos y mayor prevalencia de factores de riesgo relacionados con la urbanización, como son la edad tardía al primer embarazo, baja paridad, baja práctica de lactancia materna exclusiva, mayor uso de anticonceptivos orales, mayor prevalencia de obesidad y menor frecuencia de actividad física¹⁰².

¹⁰¹. Curado B, Edwards H, Shin H. Cancer incidence in five continents. Vol IX. Lyon, IARC, 2007:1-896.

¹⁰². Ojeda G, Ordóñez M, Ochoa LH. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2005. Profamilia 2009.

La tendencia en la mortalidad durante el período de estudio fue inicialmente al aumento 2001(13,1) 2002(14,6), pero a partir de éste año se disminuyó 2003(13,5) y 2004 (10,9).

A nivel internacional la tendencia en la mortalidad por cáncer de mama es a la disminución pero se observan grandes diferencias entre los diferentes países posiblemente dados por las disparidades en la atención de los pacientes y a las características particulares de las diversas poblaciones.

El cáncer de mama es el tumor más prevalente a nivel mundial, se considera en términos generales de buen pronóstico, la supervivencia a 5 años es muy variable según el área geográfica, el comportamiento en esta cohorte (67%) fue similar a la estimada para Suramérica (67%) Tailandia (62%) y muy inferior a la de las mujeres americanas (89%) o a las europeas occidentales (74%). Indiscutiblemente la supervivencia del cáncer está determinada por el tipo de atención a los pacientes, por ello una medida clave es lograr la mayor eficacia de los sistemas de salud pues esto se traduce en una reducción de muchas muertes evitables.

En relación con la distribución de los estadios clínicos, nuestros datos son muy similares a los publicados por INC,¹⁰³ especialmente en relación al porcentaje de tumores en estadio IIA y IIIB. Si los agrupamos por orden de severidad en INC corresponden tempranos 29,4%, avanzados 41,3% y metastásico 9,8% y en el RPC-AMB respectivamente 44%,37%y 17,6%. Esta realidad está en consonancia también con lo encontrado en la Clínica San Pedro Claver del Seguro Social, estadios I y IIA (35,3%) y los estadios IIB-IV (39,6%)¹⁰⁴

¹⁰². Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2004. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario %20Estaditico/2004 /Anuario2004.pdf](http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario%20Estaditico/2004/Anuario2004.pdf)

¹⁰⁴. González M. Cáncer de seno en la Clínica San Pedro Claver de Bogotá, 2004. Rev Salud Pública 2006;8(2):163-169.

Este es el único estudio poblacional de la supervivencia observada en nuestro país que estima las tasas específicas según el estadio clínico. Los estadios tempranos tienen una probabilidad de supervivencia de 84% (IC 95%, 79- 87); para los estadios avanzados es de 64% (IC 95%, 58-69) y para el estadio metastásico es de 17% (IC 95%, 10-24).

En la literatura son pocos los estudios poblacionales (tres) donde se ha establecido la asociación entre el estadio clínico y el tiempo de supervivencia a 5 años, pues los registros de cáncer no siempre logran recoger datos acerca de las metástasis a distancia. El estadio clínico y la supervivencia guardan entre sí una relación inversamente proporcional. Según las estadísticas internacionales, la supervivencia a cinco años es de 97,5% para los estadios de afectación local, de 80,4% para los estadios con compromiso regional y de 25% para los estadios avanzados, las pacientes presentaron cifras levemente inferiores a las previamente mencionadas (estadios tempranos 84,2%, estadios avanzados 64,8% y estadio metastásico 17,6%).

Respecto al comportamiento de la supervivencia encontrada en estadio I, menor que la de los estadios II se puede interpretar como una mala clasificación y evaluación de las características de agresividad de estas lesiones tumorales y posiblemente a una subestimación por parte de los médicos tratantes como una enfermedad de comportamiento sistémico.

En relación con los factores pronóstico independientes evidenciados en esta investigación fueron el estadio clínico y el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, llama la atención este último pues contradice las bases teóricas del conocimiento de esta enfermedad.

El único estudio poblacional donde se establece la asociación entre el estadio clínico según el TNM del AJCC y la muerte por cáncer de mama utilizando la regresión de Cox, es el realizado en RPC de Francia entre (1995-1997) y

seguimiento hasta el 2006, los investigadores encontraron una tasa instantánea de muerte (HR) de 2,6 (IC95% 1,9–3,6) para estadio II y 7,1 (IC95% 4,9–10,3) para el estadio III. En nuestro estudio las tasas relativas teniendo como referencia los estadios tempranos son muchísimo mayores pues el HR de avanzados es 1,93 (IC 95%, 1,24-3,01) y de 9,05 (IC 95%, 5,65-14,49) para el estadio metastásico.

Hay otros dos estudios poblacionales pero la clasificación general de severidad del compromiso es diferente, en ellos se categorizó en localizado, regional y distante. El primero realizado en Carolina del Norte, con datos del RPC de los años 1987 a 1995, informa HR de 3,56 y 14,3, respectivamente, (37) mientras que el otro estudio, realizado en India, encontró HR de 1,32 (IC 95%, 0,87-2,00) para el cáncer de mama regional, asociación que no es significativa, y 3,19 (IC 95%, 2,04-5,00) para distante.³⁸

Existe otra investigación realizada en el Sur de Irán, con datos del RPC de Farsa (2000 y 2005), población con similares características socio-demográficas a la de Bucaramanga y con un alto porcentaje de diagnósticos en estadios avanzados ,pero con el porcentaje de supervivencia global a 5 años menor al nuestro 58% (IC95% 53-62); se identificaron otros factores pronóstico independientes como el tamaño tumoral (≤ 2 vs ≥ 5 cm: HR 2,07, IC95% 1,39 a 3,09), grado de diferenciación (mal diferenciado versus bien diferenciado: HR 2,33, IC95%, 1,52 a 3,37); el tener ganglios linfáticos comprometidos (HR 15,31, IC95%, 8,89 a 26,33) y el número de ganglios implicados (1 frente >15 : HR 14,98, IC95% 8,83 a 25,33).⁴¹

En esta investigación se corrobora un hecho que ocurre durante la práctica clínica, el cual está relacionado cuando la paciente llega ya intervenida por los cirujanos para manejo complementario y no hay certeza del estadio clínico inicial, en estos casos se asume empíricamente que el caso corresponde a un estadio IIIB, análogamente observamos esta condición analizando el comportamiento de la

curva de supervivencia del estadio desconocido la cual es muy similar a la de los estadios IIIA y IIIB.

Debido a la poca fuerza de asociación entre los factores de riesgo reproductivos para el cáncer de mama¹⁰⁵, se ha hecho necesario buscar explicaciones en las características de los servicios de salud; por ejemplo hay evidencia de grandes dificultades para acceder al diagnóstico y el tratamiento en mujeres del régimen subsidiado,¹⁰⁶ y especialmente en las áreas rurales comparado con las mujeres del régimen contributivo del área urbana quienes cuentan con mayor prevalencia de mamografía de tamizaje y otros factores socioeconómicos relacionados.¹⁰⁷

Desde el año 1976 se viene investigando sobre la organización de los servicios de cáncer de mama; con ese fin se realizó en Inglaterra con datos del RPC de West Midlands y clasificando los tipos de retraso en la atención como los atribuidos a los pacientes, a los médicos generales, a los médicos hospitalarios, y a los procesos administrativos. Concluyeron que el servicio podía ser mejorado por una educación más efectiva tanto de los pacientes y de médicos, y por un sistema más estructurado de atención a los pacientes con cáncer de mama y debe ser la eficiencia, requisito esencial de los servicios de detección precoz.¹⁰⁸

Otro de los factores pronóstico independientes encontrados en esta investigación fue el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el momento para iniciar cualquier tipo de tratamiento propuesto, para la categoría de 61 a 90 días la tasa relativa fue de de 0,54 (IC 95%0,40-0,87) indicando que la tasa instantánea de muerte es 46

¹⁰⁵. Chen WY, Colditz GA. Risk factors and hormone-receptor status: epidemiology risk-prediction models and treatment implications for breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:415-23.

¹⁰⁶. Velasquez D, Charry LC, Carrasquilla G, et al. Equity in access to treatment for breast cancer in Colombia. *Salud Pública Mex* 2009; 51(Suppl 2):246-53.

¹⁰⁷. Arboleda W, Murillo R, Piñeros M, et al. Cobertura de examen clínico y mamografía de tamización para cáncer de mama en mujeres bogotanas. *Rev Colomb Cancer* 2009; 13:69-76.

¹⁰⁸. Bywaters JL, Knox EG. The organization of breast cancer services. *Lancet* 1976; 1:849-51.

% menor comparado con los que inician tratamiento antes del primer mes. Las pacientes con estadios avanzados y metastasicos son más rápidamente intervenidas, por ejemplo 45% de las pacientes con estadio IV inician alguna modalidad terapéutica antes de pasado el primer mes de definición del diagnóstico, en contraste con las pacientes con estadios tempranos quienes tienden a estar en la categoría de 61 a 90 días.

Es muy llamativo este hallazgo porque en la mayoría de estudios se plantea la hipótesis del retraso en la presentación de cáncer de mama sintomático o la demora en el inicio del tratamiento asociado con una menor supervivencia pero en ninguno se encontró evidencia similar a nuestros datos encontrados, la evidencia de la demora en el inicio de tratamiento entre 2 a 3 meses nos plantea la posibilidad de existencia de otras variables confusoras no estudiadas como condiciones particulares en el sistema inmune o en la respuesta psicológica ante esta enfermedad tan agresiva y cuyos tratamientos lesionan la imagen corporal de las mujeres.

Se realizó un metanálisis para aclarar el hecho del retraso en la presentación de cáncer de mama sintomático como factor pronóstico de la supervivencia pero la fuerza de la evidencia fue insuficiente para informar sobre el desarrollo de estrategias específicas para reducir los retrasos de los pacientes o los proveedores pues la mayoría de estudios se consideraron de baja calidad y fueron excluidos. En 23 estudios de calidad adecuada, sin embargo, hubo una fuerte evidencia de una asociación entre la edad avanzada y el retraso de los pacientes, y una fuerte evidencia de que el estado civil no estaba relacionado con los retrasos de los pacientes. Una menor edad y la presentación con un síntoma en la

mama que no fuera la masa fueron factores de riesgo de los retrasos de los proveedores.¹⁰⁹

Otro posible argumento explicativo del hallazgo previamente mencionado puede estar en relación con la respuesta psicológica al diagnóstico de cáncer. En un estudio realizado en el Reino Unido donde midieron la respuesta psicológica definida como el espíritu de lucha o una actitud de impotencia y desesperanza hacia la enfermedad en una gran cohorte de mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos (578) durante mínimo 5 años de seguimiento y utilizaron diferentes escalas de medición: Courtauld, control emocional (MAC) y ansiedad y depresión hospitalaria (HAD). Mediante regresión de Cox se estudió la asociación y se identificó como factor pronóstico de la supervivencia, evidenciado por un aumento significativo del riesgo de muerte por cualquier causa a los 5 años a las mujeres con un alto puntaje escala HAD de depresión (HR: 3,59 (IC 95%, 1,39-9,24). También hubo un aumento significativo del riesgo de recaída o muerte a los 5 años en las mujeres con puntuaciones más altas en la escala MAC de impotencia y la desesperanza comparado con puntuación baja (HR: 1,55 (IC 95%, 1,07-2,25). No hubo resultados significativos encontrados para la categoría de "espíritu de lucha". Llamó la atención el hallazgo de disminución significativa de la supervivencia con una puntuación alta para la depresión, sin embargo, este resultado se basa en un pequeño número de pacientes y debe ser interpretado con cautela.¹¹⁰

En los estudios prospectivos de la población en general se han estudiado los factores sociales y psicológicos como predictores independientes de la longevidad. En un estudio con 359 mujeres con cáncer de mama se evaluó dicha asociación

¹⁰⁹. Ramirez AJ, Westcombe AM, Burgess CC, et al. Factors predicting delayed presentation of symptomatic breast cancer: a systematic review. *Lancet*. 1999, 353:1127-31.

¹¹⁰. Watson M, Haviland JS, Greer S, Davidson J, Bliss JM. Influence of psychological response on survival in breast cancer: a study of population-based cohort. *Lancet* 1999. 354:1331-6.

Se encontró en el análisis que los factores sociales y psicológicos de forma individual o en combinación no influyeron en la duración de la supervivencia o el tiempo hasta la recaída ($p < 0,10$). El diagnóstico específico, el estado funcional, la extensión de la enfermedad y el tratamiento no se asociaron con los factores psicosociales estudiados.¹¹¹.

Adicionalmente, se plantea si el hallazgo encontrado es explicado por cambios en la respuesta inmune. Al respecto en un estudio con análisis multivariado, el total de CD8 más el recuento de células T fue un factor pronóstico independiente. Estos resultados sugieren que los tumores infiltrantes de linfocitos T CD8 + tienen una actividad antitumoral, evaluado por el efecto favorable sobre la supervivencia de los pacientes y potencialmente pudiera ser explorada en el tratamiento del cáncer de mama.¹¹²

Son muchos los estudios que han evaluado la edad como factor pronóstico independiente para la supervivencia global pues los resultados son contradictorios. En Australia se realizó en el 2005 un estudio poblacional donde se analizó el efecto de la edad junto con el tamaño patológico del tumor, el estado de los ganglios linfáticos y el grado histológico para aclarar si la edad al diagnóstico es un factor independiente. Se estudió la supervivencia a 10 años mediante K-M de 393 mujeres con cáncer de mama primario en 1992 en la región del Gran Oeste de Sydney. La edad se categorizó: (<40 años, 40-69 años y > 69 años. Se encontró que la supervivencia a 10 años de las mujeres <40 años fue del 49%, significativamente menor que las mujeres de "mediana edad" (73%). Para las mujeres <40 y con ganglios negativos tenían una menor y significativa tasa de supervivencia (68%) ($p = 0,011$) que las mujeres mayores (90%) y (80%)

¹¹¹. Cassileth BR, Lusk EJ, Miller DS, Brown LL, Miller C. Psychosocial correlates of survival in advanced malignant disease? *N Engl J Med*. 1985 13 de junio, 312 (24):1551-5.

¹¹². Sahar M A, Paish E, Powe D, Macmillan D, et al. The infiltration of the tumor, CD8 + lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *JCO*. 2010.30.5037

respectivamente. Después de ajustar en la regresión de Cox se encontró que la edad al diagnóstico, el tamaño del tumor y los ganglios linfáticos son indicadores independientes del pronóstico para la supervivencia ⁴⁵

El presente estudio encontró que las mujeres menores de 44 años tenían un porcentaje de letalidad a 5 años mayor comparado con los grupos de 45-64 años (21,5%). La tasa de letalidad fue muy similar en los grupos de mujeres entre 45 a 54 años (20,6%) y las de 55-64 años (29,7%) en contraste con las mayores de 65 años quienes tienen una menor supervivencia, aumenta la tasa de mortalidad por causa específica a (32,4%). En el análisis multivariado la tasa relativa de letalidad para las mujeres entre 44 a 54 años es 38% comparado con las mujeres menores de 44 años y 37% menor para las mujeres entre 55 y 64 años con igual grupo de comparación. Para las mayores de 65 años el HR no fue significativo 1,35(IC 95%, 0,90-2,01).

Los fármacos ampliamente utilizados en los esquemas de quimioterapia adyuvante se vienen probando desde 1974, cuando aún ninguna terapia sistémica adyuvante se recomendaba; en 1980 inició su uso y se indicaba en las mujeres pre menopáusicas con ganglios positivos; a partir de 1984 se generalizó su uso a mujeres pre menopáusicas con ganglios negativos pero con invasión vascular, o neural y simultáneamente se generalizó el uso de tamoxifen para las mujeres posmenopáusicas con ganglios linfáticos afectados o con compromiso vascular, invasión neural a menos que sus tumores fueron negativos para los receptores de estrógeno.

En la década de 1980 en una revisión de ensayos clínicos aleatorizados se demostró una reducción en las tasas de recurrencia a 5 años, disminución sustancialmente significativa en las tasas de mortalidad a 15 años pero con un menor efecto en las tasas de mortalidad a 5 años.

Dentro de las modalidades terapéuticas frecuentemente ofrecidas a las mujeres con lesiones tumorales localmente avanzados (Estadio IIB-IIIB) está la quimioterapia neo adyuvante cuyo objetivo indiscutiblemente es facilitar la realización de la cirugía conservadora ¹¹³ por ello en este estudio se corroboró el efecto confusor de esta variable.

En un estudio realizado en mujeres menores de 50 años de edad, la supervivencia específica por cáncer a los siete años mejora de manera significativa desde el uso de la terapia adyuvante sistémica, pues mejoró 65,2 a 76,3 por ciento entre 1974 y 1984 ($p = 0,008$), y la supervivencia global mejoró desde 64,8 hasta 74,6 por ciento ($P = 0,02$). Para las mujeres de 50 a 89 años de edad, la supervivencia cáncer específica a los siete años de edad mejoró desde 62,5 hasta 70,4 por ciento entre 1980 y 1984 ($p = 0,001$) y supervivencia global 53,9 a 58,3 por ciento ($P = 0,05$).¹¹⁴

En un metanálisis se encontró que los regímenes de radioterapia son capaces de producir una reducción de dos tercios de las recidivas locales sin peligro a largo plazo, por tanto se espera producir un incremento absoluto de 20 años de supervivencia de alrededor de 2,4% (excepto para las mujeres en particular bajo riesgo de recurrencia local) ¹¹²

Son muchos los estudios que han concluido que el tamoxifen es un factor predictivo de la supervivencia a 5 años, 10 años y 15 años pues reduce la tasa de mortalidad anual por cáncer de mama en un 31%, independientemente del uso de la quimioterapia y de la edad (<50, 50-69,> o = 70 años), estado del receptor de

¹¹³. Olivotto IA, Bajdik CD, Plenderleith IH, e al. Survival of women with breast cancer significantly improves a geographically defined population during the period when adjuvant systemic therapy has been widely used. N Engl J Med 1994; 330:805-10.

¹¹⁴. First group trialists Breast Cancer "in collaboration (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and survival to 15 years: an overview of randomized trials. Lancet. 2005 05 14 al 20, 365 (9472):1687-717.

progesterona, u otras características del tumor. La eficacia del uso durante 5 años está demostrada, se mostraron diferencias significativa ($2p < 0.00001$ para la recurrencia, $2p: 0,01$ para la mortalidad por cáncer de mama comparado como el sólo uso durante 1-2 años de tamoxifen¹¹⁵.

En nuestro estudio solo el 42,3% de las mujeres recibieron esta terapia muy posiblemente explicado por el momento de realización del estudio donde aun había dificultades en la realización de este tipo de pruebas pues actualmente se considera que el 70% de los tumores epiteliales de glándula mamaria tiene receptores hormonales positivos; las mujeres no usuarias de tamoxifen tienen la tasa de letalidad incrementada de 9,23 (7,91-10,79) y en las usuarias 4,37 ((3,43-5,56) ($p < 0.001$). En el análisis multivariado la tasa relativa de letalidad es 16% menor para las que toman tamoxifen comparado con las que no toman el medicamento. No encontramos esta tasa relativa significativa 0,81(0,58-1,12) en el modelo estratificado el tipo por seguridad social. En los últimos 30 años toda la literatura apoya la recomendación de uso de tamoxifen en la práctica clínica como tratamiento del cáncer de mama y la indicación está centrada en la reducción del riesgo de recidiva por cáncer de mama en las mujeres de alto riesgo.

La estadificación TNM del cáncer de mama es el mejor indicador de pronóstico en la actualidad aunque es indiscutible que, aun considerando los mejores resultados, un 10% de pacientes en el estadio I y hasta un 40% de enfermas en el estadio II desarrollan enfermedad metastásica durante los 5-10 años de seguimiento; por tanto, en casos de tumores menores de 2 y 5 cm y ausencia de afectación ganglionar; por ende la estadificación TNM no puede definir con exactitud subgrupos de bajo y alto riesgo de metástasis. Una desventaja adicional

¹¹⁵. Jordan C, O'Malley BW. Selectiveestrogenreceptormodulators,andanti-hormone resistanceinbreastcancer. J Clin Oncol 2007; 25:5815-24.

del sistema TNM es que una estadificación exacta y precisa se realiza con el examen anatómico-patológico del tumor y de los ganglios y en esta investigación se tomó el estadio clínico donde se han encontrado grandes discrepancias entre ellos, el estadio clínico y el estadio clínico-patológico.

El análisis del tiempo de supervivencia en los diferentes estudios se puede realizar mediante varios métodos, básicamente el más frecuentemente utilizado es la estimación de la supervivencia relativa la cual corrige la supervivencia observada o cruda por la supervivencia esperada en una población general de referencia, la cual tiene en cuenta posibles efectos sobre la supervivencia de determinadas covariables presentes en las diferentes muestras como es la clase socioeconómica, sexo, etc. y el otro es mediante el cálculo de la supervivencia observada. Si la supervivencia es calculada mediante el estimador de Kaplan-Meier, en las diversas investigaciones se ha observado que los resultados obtenidos sobrestiman la probabilidad de mortalidad global así como la recidiva debida a la enfermedad. Esta investigación corresponde a la segunda modalidad previamente mencionada.

Una de las limitaciones para poder compararnos con la literatura internacional, fue el método empleado en la estimación de la supervivencia pues cuando se estudian enfermedades que aparecen a edades avanzadas, ya que el riesgo de mortalidad por otras causas crece considerablemente, este hecho cobra especial importancia lo que hace aún más necesario el uso de técnicas alternativas, como el método de los decrementos múltiples. La metodología de riesgos competitivos ha sido ampliamente utilizada, por ejemplo para el ajuste del riesgo de morir por cáncer de mama¹¹⁶.

¹¹⁶. Gonseth J, Morant-Ginestar C, Criado-Álvarez JJ, et al. Competitive adjustment mortality risk of death and illness from breast cancer. Rev Cubana Hig y Epid. 2004

El anterior hecho, también es una fortaleza, pues un dato adicional de gran importancia en este estudio lo constituye el hecho de que en todas las mujeres incluidas se estableció finalmente la causa de muerte (oncológica o no), lo que otorga al mismo mayor potencia y confiabilidad.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El Área Metropolitana de Bucaramanga se encuentra por encima de las cifras nacionales en relación con la tasa de incidencia y de mortalidad. Este estudio poblacional describió claramente el comportamiento epidemiológico caracterizado por un gran porcentaje de diagnósticos tardíos de la enfermedad evidenciado por una alta proporción de casos con estadios avanzados y metastásico; encontrándose diferencias en los resultados según el tipo de atención recibido por parte de las pacientes lo cual conlleva a múltiples implicaciones económicas pues el sistema aunque suple rápidamente la atención ofreciendo las diferentes modalidades terapéuticas, se incrementan los costos en la atención, igualmente se trata de una población muy vulnerable y joven dado que 15% menores de 40 años y 51,3% menores de 54 años, lo cual genera repercusiones sociales, familiares y laborales en la sociedad santandereana.

La letalidad del cáncer de mama mostró asociación significativa con el estadio ($p < 0,001$), la edad ($p < 0,001$), el grado histológico ($p < 0,001$) En lo terapéutico, fue significativa la asociación con días de inicio de tratamiento ($p < 0,0182$), recibir cirugía ($p < 0,001$), recibir quimioterapia neo adyuvante ($p < 0,016$) y el suministro de tamoxifen ($p < 0,001$). En el análisis multivariado ésta investigación identificó dos factores independientes asociados con la supervivencia a cinco años después de estratificar por SSS como son: el estadio clínico y el tiempo para iniciar cualquier modalidad terapéutica entre 60 a 90 días. La mayoría de los factores analizados fueron clínicos pues a pesar que los morfológicos continúan siendo reconocidos no se pudieron abordar en éste análisis por limitación en la información disponible.

Estos factores son consistentes con lo reportado en estudios realizados en otros contextos nacionales e internacionales y especialmente sirven para caracterizar este grupo poblacional lamentablemente vulnerable. A pesar de los hallazgos

encontrados la edad al diagnóstico debe ser considerado como un factor importante en la toma de decisiones sobre la terapia adyuvante, independientemente del estado ganglionar.

El conocimiento de estos factores pronóstico a nivel regional es clave en la práctica clínica pues orienta al personal sanitario en la toma de decisiones especialmente las medidas terapéuticas y/o alertan sobre el seguimiento de este tipo de pacientes. A nivel de salud pública nos permite valorar el impacto del cáncer de mama en la región y proyectar la organización de los servicios de atención; se deben seguir las guías de práctica sanitaria propuestas a nivel internacional pero ajustadas a la realidad local pues lo que observamos en el trabajo de campo es el fraccionamiento en la atención, lo cual entorpece los procesos de calidad y eficiencia en el seguimiento y control de esta enfermedad y por tanto esta situación se refleja en los resultados obtenidos.

Basados en la premisa anterior, es claro, que uno de los principales factores pronósticos es la detección de la enfermedad en estadios incipientes (diagnóstico temprano o precoz), por ello la intención es captar los casos en estadios I y II de la enfermedad. Dado que las técnicas de tamización requieren una cantidad significativa de recursos y en nuestro país tenemos limitación de estos, por tanto se considera priorizar la inversión en estrategias generales de detección temprana, diagnóstico y tratamiento.⁴⁴ Se deben realizar los esfuerzos para mantener en un mínimo los retrasos de los pacientes y las instituciones prestadoras de salud. Los equipos de trabajo clínico deben estar conformados por médicos de gran experiencia pues la detección temprana por examen físico depende de la experiencia del evaluador y por ejemplo en muchos casos se omite la evaluación del compromiso ganglionar.

Como el estudio encontró que haber iniciado protocolo de manejo entre 60 -90 días es protector de la supervivencia a 5 años comparado con las que reciben

medidas de tratamiento antes del primer mes, prioritariamente debe existir oportunidad en el acceso a los medicamentos y otras modalidades terapéuticas.

A pesar de que el presente estudio reporta información relevante sobre los factores pronóstico de las supervivencia a 5 años por cáncer de mama invasivo, se debe tener cuidado al extrapolar los hallazgos del presente trabajo a otras poblaciones, dado que se reconocen diferencias genéticas, sociales, actitudinales relacionadas con la nutrición y los estilos de vida saludable y culturales que influyan en los resultados.

Es necesario reconocer que la supervivencia por cáncer de mama ha mejorado indiscutiblemente gracias a los esfuerzos mancomunados orientados a ofrecer diversas y óptimas modalidades terapéuticas como técnicas quirúrgicas más conservadoras, avance tecnológico, nuevos medicamentos, mayor capacitación y experiencia del personal que conforma los equipos multidisciplinarios de atención de este tipo de pacientes.

Aún se desconocen algunos factores que pueden contribuir a la iniciación de la morbilidad pero la biología de la enfermedad parece predominar y anular la posible influencia del estilo de vida y las variables psicosociales una vez que el proceso de la enfermedad está establecido.

Es necesario concientizar a las fuentes secundarias sobre la calidad de la información de todos los pacientes con cáncer en la región, lo cual redundaría en el mejoramiento de la exhaustividad, la caracterización de cada caso y la precisión en las estimaciones; de igual forma los estamentos gubernamentales deberían establecer la obligatoriedad en el reporte de la información con objetivos de vigilancia de los casos de cáncer. Proponemos que se implemente la creación de los registros hospitalarios de cáncer en cada una de las EPS con el objetivo de lograr el mayor acopio de la información pertinente y llevar a cabo la

retroalimentación necesaria para el mejoramiento de la atención de las pacientes; adicionalmente se favorecería el avance en la investigación de este tipo de enfermedades que causan gran impacto en la población santandereana.

Se plantea continuar la investigación en este tema pues se debe profundizar en hipótesis como el aumento de la letalidad en las mujeres residentes en Piedecuesta, la lateralidad tiene asociación con la supervivencia a 5 años y el tipo de metástasis, cómo es la respuesta inmune en las mujeres que inician tratamiento entre los 61-90 días. Además se debe seguir profundizando en el estudio de la mortalidad evaluada por otros métodos y el análisis de los diseños longitudinales.

BIBLIOGRAFÍA

ABNER AL, Collins L, Peiro G, et al. Correlation of tumor size an axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998;83:2502-2508.

AGUILAR E, De la Flor M, Ballesteros M, Miralle R. Evaluación de los factores pronósticos del cáncer de mama. *Ginecol Clínica Quirúrg* 2001; 2:200-3.

American Cancer Society. Breast cancer facts and Figuraures 2009-10.

[AccesoAbril 2010] En: <http://www.cancer.org/Research>

/CancerFactsFigurauresBreastCancer Facts Figuraures /breast-cancer-facts--Figuraures-2009-2010

American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual, 6th ed. New York: Springer, 2002.

ANDERSON B, Shyyan R, Eniu A, Smith A, Cheng-Har Y. Breast cancer in limited-resource countries: An overview of the Breast Health Global Initiative 2005 Guidelines. *Breast J* 2006; 12:3-15.

ARBOLEDA W, Murillo R, Piñeros M, et al. Cobertura de examen clínico y mamografía de tamización para cáncer de mama en mujeres bogotanas. *RevColombCancer* 2009; 13:69-76.

BOUCHARDY C, Verkooijen HM, Fioretta G. Social class is an important independent predictor of mortality from breast cancer. *Int J Cancer* 2006; 119:1145-51.

BYWATERS JL, Knox EG. The organization of breast cancer services. *Lancet* 1976; 1:849-51.

CARLSON RW, Anderson BO, Chopra R, Eniu AE, Love RR. Treatment of breast cancer in countries with limited resources. *Brest J* 2003; 9(Suppl 2):67-74

CARLSON RW, Anderson BO, Chopra R, Eniu AE, Love RR. Treatment of breast cancer in countries with limited resources. *Brest J* 2003; 9(Sp 2):67-74.

[AccesoAbril 2010] Disponible en: [http://www.ptolemy.ca/members/archives/2007/Breast Cancer/ Carlson_2003% 20Limited% 20Resources.pdf](http://www.ptolemy.ca/members/archives/2007/Breast%20Cancer/Carlson_2003%20Limited%20Resources.pdf)

CASSILETH BR, Lusk EJ, Miller DS, Brown LL, Miller C. Psychosocial correlates of survival in advanced malignant disease? *N Engl J Med*. 1985 13 de junio, 312 (24):1551-5.

CHAVES A. Factores pronósticos anatomopatológicos del carcinoma infiltrante de mama. [AccesoNov2011] Disponible en: <http://wikisenology.wikispaces.com/C%C3%A1ncer+de+mama.+Factores+pron%C3%B3sticos+anatomopatol%C3%B3gicos>.

CHEN WY, Colditz GA. Risk factors and hormone-receptor status: epidemiology risk-prediction models and treatment implications for breast cancer. *NatClinPractOncol* 2007; 4:415-23.

CHEN X, Ender P, Mitchell M, Wells C. Chapter 2 . Regression Diagnostics. En: Chen X, Ender P, Mitchell M and Wells C. *Regression with Stata*; 2003 [AccesoDiciembre de 2010]. Disponible en: <http://www.ats.ucla.edu/stat/stata/webbooks/reg/default.htm>.

CHMURA Kraemer H. Epidemiological methods:abouttime.Int J. Envirom.Rev Public Health 2010; 7:29-45

CLEGG LX, Li FP, Hankey BF, Chu K, Edwards BK. Cancer survival among U.S. whites and minorities: a Surveillance Program population-based study, Epidemiology and End Results (SEER). Arch Inter Med 2002; 162:1985-93.

CLEVES M, Gutiérrez R. An introduction to survival analysis using Stata 2008. USA, Stata Corp, 2008.

COLEMAN MP, D Forman, H Bryant, Butler J, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry Lancet 2011; 377(9760):127-38.

COLEMAN MP, Quaresma M, Berrino F, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). LancetOncol.2008; 8:730-56.

CRONIN-FENTON P, Norgaard M, Jacobsen. Comorbidity and survival of Danish breast cancer patients from 1995 to 2005 J Danish Cancer 2007; 96:1462-8.

CURADO B, Edwards H, Shin H. Cancer incidence in five continents. VolIX.Lyon, IARC, 2007:1-896.

D'EREDITA G, Giardinab C, Martellotta M, Natalea T, Ferrarese F. Factores de pronóstico en cáncer de mama: valor predictivo del Índice Pronóstico de Nottingham en pacientes con seguimiento a largo plazo, tratadas en una única institución. Eur J Cancer 2001; 1:401-6.

DABAKUYO TS, Bonnetain F, Roignot P. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognostic factors and relative survival. *Oncol* 2008; 19:276-83.

DANE. Conciliación Censal.1985-2005. Calidad de los datos Censo 2005. 2007:1-33.

Estadios del cáncer de seno (mama). Instituto Nacional de Cáncer. Disponible en: www.cancer.gov.co/espanol [Acceso Abril 2010]

FERLAY J, Pisani P, Parkin M. International Agency for Research on Cancer. IARC. Global Cancer Statistics,2002. *A cancer Journal for clinicians* 2005; 55:74-108. Disponible en: <http://online.library.iley.com/doi/10.3322/canjclin.55.2.74/pdf>
FIRST GROUP TRIALISTS BREAST CANCER "IN COLLABORATION (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and survival to 15 years: an overview of randomized trials. *Lancet*. 2005 05 14 al 20, 365 (9472):1687-717.

FITZGIBBONS PL, Page DL, Weaver D, et al: Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab MED* 2000; 124: 966-78.

FREDERICK L, Greene M, Fleming I. *Cancer staging manual*. Boston: Lippincott-Raven, American Joint Committee on Cancer, 1997:171-80.

GAJALAKSHMIL CK, Shanta V, Swaminathan R, Sankaranarayanan R, Black RJ. A population-based survival study on female breast cancer in Madras, India.*Br J Cancer* 1997; 75:771-5.

GALLEGO G. Carcinoma in situ de la mama: Controversias. Rev Ginecología. [Acceso Abril 2010] Disponible en: <http://www.encolombia.com/obsgine51300-carcinoma.htm>

GASPARINI G; Pozza F; Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst .1993 Aug 4;85(15):1206-19NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer.[Acceso Abril 2010] Disponible en: <http://www.breastcancer.org/symptoms/ diagnosis /staging.jsp>

GENTIL J, Colonna M, Danzon A, Grosclaude P, Capellán G. The influence of socio-economic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study. Br J Cancer 2008; 98:217-24.

GIZLICE Z. Breast cancer incidence, mortality, and survival in North Carolina 1997.[Acceso Abril 2010] Disponible en: www.schs.state.nc.us /SCHS/

GOLDHIRSCH A, Glick JH, Gelbert RD, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann Oncol 2005; 16: 1569-1583.

GONSETH J, Morant-Ginestar C, Criado-Álvarez JJ, et al. Competitive adjustment mortality risk of death and illness from breast cancer. Rev Cubana Hig y Epid. 2004

GONZÁLEZ M. Cáncer de seno en la Clínica San Pedro Claver de Bogotá, 2004. Rev Salud Pública 2006; 8: 163-9.

GONZÁLEZ M. Cáncer de seno en la Clínica San Pedro Claver de Bogotá, 2004. Rev Salud Pública 2006;8(2):163-169.

GONZÁLEZ O JM, Morales W MM, López C Z, Díaz V M. Factores pronósticos del cáncer de mama. Revista Cubana de Cirugía 2011;50(1):143-152. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol50110/cir14111.pdf>

GOODWIN PJ, M Leszcz M, Ennis ,et al . The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2001, 345 (24):1719-26.

GØTZSCHE PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography.2011.Cochrane Breast Cancer Group.CochraneLibrary.Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001877.pub4/full>

GOULD W.Final summary of test of normality. Stata Technical Bulletin1992; 5:10-1.

GREENLAND S.Modelling and variable selection in epidemiology analysis.Am J Public Health 1989; 79:340-9.

GROOT MT, Baltussen R, Uyl de Grott A, Anderson BO, Hortobagyi G. Costs and Health Effects of Breast Cancer Interventions in Epidemiologically Different Regions of Africa, North America, and Asia. The Breast Journal 2006; 12 (Sp 1):81–90 [AccesoAbril 2010] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430401>

GROOT MT, Baltussen R, Uyl de Grott A, Anderson BO, Hortobagyi G. Costs and health effects of breast cancer interventions in epidemiologically different regions of Africa, North America, and Asia. Breast J 2006; 12(Suppl 1):81–90.

HARRELL FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. StatMed 1996; 15:361-87.

HARRIS JR, Lippman ME, Morow M, Osborne CK. Diseases of the breast, Third ed. Vol 2, cap 34. 2004.

HAZRAH P, Dhir M, Gupta SD, Deo V, Parshad R. Prognostic significance of location of the primary tumor in operable breast cancers. Indian J Cancer 2009; 46:139-45.

HOSMER DW, Lemeshow S. Applied survival analysis: regression modeling of time to event data. New York: John Wiley Sons, 1999.

IARC.WHO. Globocan project 2008. Cancer incidence and mortality worldwide 2008. Disponible en.: <http://globocan.iarc.fr/>.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. Incidencia Estimada y Mortalidad Por Cáncer en Colombia 2002-2006. Disponible en : <http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=437&conID=758&pagID=1350>

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. Recomendaciones para la tamización y la detección temprana del cáncer de mama en Colombia. Bogotá. 2006:1-31. [Acceso Abril 2010] Disponible en: http://www.cancer.gov.co/documentos/Recomendaciones_yGuias/GuiaN1.Pdf

Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2004. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario %20Estaditico/2004/Anuario2004.pdf](http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario%20Estaditico/2004/Anuario2004.pdf)

JARAMILLO R, Bravo L, Carrascal E. Expresión de receptores hormonales frente a indicadores pronósticos en carcinoma de mama. Colombia Médica 2002; 33:156-61.

JAYASINGHE UW, Taylor R, Boyages J. Is age at diagnosis an independent prognostic factor of survival after breast cancer? Anz J Cáncer 2005; 75:762-7.

JEMAL A, Siegel R, Ward E, Hao Y. Cancer surveillance, monitoring and health policy research. Ca J Cancer 2009; 12:225-49.

JENSEN OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS, Skeet RG. Registros de Cáncer. IARC. Francia. 1995:1-208

JORDAN C, O'Malley BW. Selective estrogen receptor modulators, and anti-hormone resistance in breast cancer. J ClinOncol 2007; 25:5815-24.

KAMANGAR F, Graça M, Dores W, Anderson F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J ClinOncol 2006; 24:2137-50.

KEY TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol. 2001; 2:133-140.

KLEINBAUM D, Klein M. Survival analysis. Springer Science, 2005: 220.

KLEINBAUM DG, Klein M. Survival analysis: A self learning text. New York: Springer, 2 ed, 2005.

LARGENT J, Ziogas A, Culver A. Effect of reproductive factors on stage, grade and hormone receptor status in early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 7:541-54.

LIS M, Talman M, Maj-Britt J, Rank F. Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy grading. *Acta Oncol* 2007; 46:803-9.

LOUWMAN W, Van de Poll-Frans J, Fracheboud J, Roukema J, Coebergh A. Impact of a programme of mass mammography screening for breast cancer on socio-economic variation in survival: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105:369–75.

LOZANO R, Gómez H, Lewis S, Torres L, López L. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y El Caribe. *Salud Pública México* 2009; 51(2):147-56.

MAJED B, Moreau T, Senouci K, Sigal B. Obesity and prognosis of women metastatic breast cancer: results from a French observational cohort study. *Bull Cancer* 2009; 96:531-41.

MANSEL, RE, Fallowfield L, Kissin M, et al .Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9):599-609.

MARTÍNEZ D, Escrig J, Sánchez M. Disease-free survival and the prognostic significance of lymph node metastases on T1-T2 breast cancer patients with positive N. A population-based registry in a European country. *World J Sugery* 2009; 33:1659-64.

MILLER AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M. WHO/UICC report on workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. Cambridge: WHO, 1990.

MORENO A, López S, Corcho A. Principales medidas en epidemiología. SaludPúbMéx 2000; 42:337-48.

NANDAKUMAR A, Anantha N, Venugopal TC. Study based on survival in breast cancer: a population in Bangalore, India. Int J Cáncer 1995; 60:593-6.

NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. [Acceso Abril 2010] Disponible en: <http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/staging.jsp>

OBERAIGNER W, Stühlinger W. Influence of volume of department in cancer survival for gynecologic cancers - A population-based study in Tyrol, Austria. GinecolOncol 2006; 103:527-34.

OCHOA L, Montoya L. Mortalidad por cáncer en Colombia 2001. Revista CES Medicina 2004; 18:1-6

OJEDA G, Ordóñez M, Ochoa LH. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2005. Profamilia 2009.

OLIVOTTO IA, Bajdik CD, Plenderleith IH, e al. Survival of women with breast cancer significantly improves a geographically defined population during the period when adjuvant systemic therapy has been widely used. N Engl J Med 1994; 330:805-10.

PARDO C, Murillo R, Piñeros M. Evaluación de los registros poblacionales de cáncer en Colombia. Disponible en: http://www.javeriana.edu.co/fcea/convocatorias/memorias_1congreso_sp/cancer/41w.pdf

PARDO C, Murillo R. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. RevColombCancer 2002; 7:4-19.

PARKIN DM, Whelan S, Ferlay J, Storm H. Cancer Incidence in Five Continents.IARC. Cáncer Base No. 7, Lyon, 2005;8:1-890

PINDER SE, Murray S, Ellis IO, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy.Cancer 1998; 83: 1529-1539

PIÑEROS M, Ferlay J, Murillo R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 1995-1999. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología, International Agency for Research on Cancer, Ministerio de la Protección Social, 2004. Rev. Colomb.Cancerol;8(1):5-14

PIÑEROS M, Pardo C, Gamboa O, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia, 2010. Ministerio de la Protección Social e Instituto Nacional de Cancerología, 2010:9-107

POLITI P. Estadísticas de cáncer. Conceptos, definiciones, resultados y análisis. Disponible en: http://www.cancerteam.com.ar/poli168_estadisticas_cancer_analisis.html

RADICE D, Redaelli A. Breast cancer management: Quality-of-life and cost considerations. Pharmaeconomics 2003; 21:383-9.

RAILO M, Nordling S, von Boguslawsky K, et al: Prognostic value of Ki-67 immunolabelling in primary operable breast cancer. Br J Cancer, 1993, 68:579-83.

RAMÍREZ AJ, Westcombe AM, Burgess CC, et al. Factors predicting delayed presentation of symptomatic breast cancer: a systematic review. *Lancet*. 1999, 353:1127-31.

Registro Poblacional de Cáncer de Cali. Disponible en:http://rpcc.univalle.edu.co/es/SitiosEspecificos/pdf-sitiosespecificos/Sitios_Especificos.php?sitio=9
COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA. Resolución 0008430. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA. Resolución 0001995. Normas para el manejo de la Historia Clínica. 1999.

RESTREPO H. Epidemiología y control del cáncer de mama en América Latina y el Caribe. [Acceso Abril 2010] Disponible en: [www.paho.org/Spanish DD/PUB/PC541-98-113.pdf](http://www.paho.org/Spanish/DD/PUB/PC541-98-113.pdf)

REZAIANZADEH A, Peacock J, Reidpath D. Survival analysis of 1148 women diagnosed with breast cancer in Southern Iran. *BMC Cancer* 2009; 9:168.

ROBBINS P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, Ellis I, Elston C. Histological grading of breast carcinomas. A study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 1995; 26: 873-879.

ROBLEDO J, Caicedo J, De Antonio R. Análisis de supervivencia de una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. *Rev ColombCirugía* 2005; 20:4-20.

RODRÍGUEZ L, Hormiga C. Mortalidad por neoplasias en Santander 1998-2006. *MedUNAB* 2008; 11:83-94.

ROSEN PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0). Assessment of 644 patients with median follow up of 19 years. SurgClin North Am 1990;70:937-962.

Royal College of Radiologist. Quality Assurance Guidelines for Radiologists. NHS BSP Publications, N° 15.1997.

SAHAR M A, Paish E, Powe D, Macmillan D, et al. The infiltration of the tumor, CD8 + lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. JCO.2010.30.5037

SAINSBURY R, Haward B, Rider L, C Johnston, Ronda C. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. Lancet. 1995 Mayo 20, 345 (8960) :1265-70.

SANTOS I, Mangtani P, Stavola B, Bell J, Quinn M, Mayer D. Survival from breast cancer among South Asian and non-South Asian women resident in South East England. Br J Cancer 2003; 89:508-12.

SCHNITT S. Morphologic risk factors for local recurrence in patients with invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. Breast J 1997; 3: 261.

SHYYAN R, Masood S, Badwe RA. Breast Cancer in limited-resource countries: diagnosis and pathology. Breast J 2006; 12(suppl 1):27-37.

SIERRA G. Cáncer de mama. Factores pronóstico y estadificación de la mama. En: Sierra A, Piñera A, Ilana J. Cirugía de la mama. Madrid: Arán, 2006:227-30.

SILVA O, Zurrída S. Breast cáncer a practical guide. Elsevier Science 2000;69-77

SINGLETARY E, Allred C Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J ClinOncol 2002;20:3628-36

SMITH I, Chua S. Medical treatment of early breast cancer III: chemotherapy. Br Med J 2006; 332:161-2.

SPITALE M. Breast cancer classification according to inmunohistochemical markers: clinic pathologic features and short term survival analysis in a population based. Ann Oncol 2008; 20:628-35.

TAVASSOLI FA. Pathology of the breast. 2nd Ed. McGraw Hill. Madrid. España. 2005: 541-559.

TAVASSOLI FA, Devilee P, editors. WHO. Classification of Tumours Pathology of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press 2003.

THALIB L, Hall P. Sex of first child and breast cancer survival: a population-based study. Int J Cáncer 2006; 118:1515-8.

URIBE P. Claudia J. Meza Erika. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. Medunab. 2007 (10):147-172.

VALLEBUONA C, Beltrán M, Morga AM, Bassay L. Norma técnica 72 sobre registros poblacionales de cáncer. Ministerio de Salud Pública. Chile. 2007:1-31. [Acceso Abril 2010] Disponible en: <http://www.minsa.cl>.

VELASQUEZ D, Charry LC, Carrasquilla G, et al. Equity in access to treatment for breast cancer in Colombia. Salud Pública Mex 2009; 51(Suppl 2):246-53.

WANG H, Thoresen SO, Tretli S. Breast cancer in Norway, 1970-1993: a population-based study on incidence, mortality and survival. Br J Cancer 1998; 77:1519-24.

WATSON M, Haviland JS, Greer S, Davidson J, Bliss JM. Influence of psychological response on survival in breast cancer: a study of population-based cohort. Lancet 1999. 354:1331-6.

WOODS LM, Rachet B, Lambert PC, Coleman M. "Cure" for breast cancer between the two populations of women followed for 23 years after diagnosis. Ann Oncol 2009; 20:1331-6.

ANEXOS

Anexo A. Tabla de operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFIC	ESCALA	VALORES
Sociodemográficas					
EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	Período transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se presenta el cáncer de mama	Años cumplidos calculados a partir de la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Razón	Cualquier número entero
FECHA DE INGRESO AL ESTUDIO	Fecha del diagnóstico del tumor de mama	Criterios del RCP-AMB, según el orden descendente. Primera fecha (F) de la sospecha clínica por el cual consulta F. de solicitud de biopsia F. de recepción de muestra F. de recepción del reporte	Cualitativa	Ordinal	Año: _____ Mes: _____ Día: _____
TIEMPO DE OBSERVACIÓN DEL PACIENTE	Período transcurrido desde ingreso al estudio hasta fecha último contacto	Meses de observación de cada caso en el estudio	Cuantitativa continua	Razón	Cualquier número entero
AREA DE PROCEDENCIA	Área geográfica de los municipios en donde vive los últimos seis meses antes del diagnóstico	Dato RPC-AMB	Cualitativa	Nominal	1. Urbana 2. Rural 3. Sin dato
MUNICIPIO DE PRECEDENCIA	Municipios en donde vive los últimos seis meses antes del diagnóstico	Dato RPC-AMB	Cualitativa	Nominal	1. Bucaramanga 2. Floridablanca 3. Girón 4. Piedecuesta
SEGURIDAD SOCIAL	Nivel de atención en salud según los aportes o subsidio en el momento del diagnóstico inicial	Dato RPC-AMB	Cualitativa	Nominal	1. Contributivo 2. subsidiado 3. Especial 4. Otro
Clínicas					
AÑO DEL DIAGNÓSTICO	Año en que se realizó el diagnóstico de la lesión tumoral	Dato RPC-AMB	Cualitativa	Nominal	1. 2001 2. 2002 3. 2003 4. 2004
CUADRANTE COMPROMETID POR EL TUMOR	Área donde se localizó el tumor	Área definida por el patólogo, en cuadrantes	Cualitativa	Nominal	1. C. Supero-Externo 2. C. Infero-externo 3. C. Supero-interno 4. C. Infero-interno 5. Retroareolar 6. Más de una zona
TAMAÑO TUMORAL	Tamaño en cms. de la lesión tumoral	Diámetro mayor de la lesión tumoral definido por patólogo, medido en cms.	Cuantitativa	Ordinal	1. 2 cms 2. >2 y <=5 cms 3. >5 cms 4. Cualquier tamaño con extensión a pared torácica
METODO DIAGNÓSTICO	Tipo de procedimiento para obtención del tejido mamario	Dato RPC-AMB	Cualitativa		1. Biopsia sin guía 2. Biopsia con guía 3. Mastectomía total 4. Otro 5. No especificado
NUMERO GANGLIOS EXTRAIDOS	Numero de ganglios extraídos en cirugía	Numero de ganglios extraídos en cirugía	Cuantitativa continua	Razón	Cualquier numero entero
NUMERO GANGLIOS METASTASICOS	Numero de ganglios con compromiso tumoral	Numero de ganglios con compromiso tumoral	Cuantitativa continua	Razón	Cualquier numero entero
PRESENCIA DE METÁSTASIS	Compromiso tumoral por evidencia clínica o radiológica u otro tejido ganglionar no regionales > de 0.2 mm	Invasión tumoral de otros órganos	Cualitativo	Nominal	1. Si 2. No
LOCALIZACIÓN DE LA METASTASIS	Nombre del órgano con invasión tumoral	Nombre del órgano con invasión tumoral	Cualitativo	Nominal	1. Pulmón 2. Cerebro 3. Hígado 4. Hueso 5. Otro

Supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama de Bucaramanga y su área metropolitana según el estadio clínico

ESTADIO CLINICO	Clasificación de severidad compromiso TNM del AJCC	Estadio I: T1 N0M0 Estadio I: T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0 Estadio II: T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0, Cualquier TN3M0 Estadio IV: Cualquier T, Cualquier N M0	Cualitativa, determinado en la junta de oncología	Ordinal	1. I 2. IIA 3. IIB 4. IIIA 5. IIIB 6. IV
Patológicas y relacionadas con el tratamiento					
GRADO HISTOLÓGICO	Grado histológico, según escala de Bloom-Richarson	Bien Diferenciado: células que infiltran estroma como nidos sólidos de glándulas. Núcleos son relativamente uniformes, con poca o ninguna evidencia de la actividad mitótica. Moderadamente Diferenciado: células que infiltran como nidos sólidos con cierta diferenciación glandular. Hay algo de pleomorfismo nuclear y un índice mitótico moderado Mal diferenciado: compone de nidos sólidos de células neoplásicas, sin evidencia formación glandular. Hay marcada atipia nuclear y actividad mitótica considerable	Cualitativo	Nominal	1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Mal diferenciado
PATRONES DE ARQUITECTURA	Patrones, según Colegio Americano de Patólogos	Patrones de la lesión tumoral	Cualitativo	Nominal	1. Comedon 2. Enfermedad de Paget 3. Cribriforme 4. Micropapilar 5. Papilar 6. Sólidos 7. Otro (especificar):
TIPO HISTOLÓGICO DE CARCINOMA INVASOR	Tipo histológico de la lesión tumoral, según Colegio Americano de Patólogos	Tipo histológico de la lesión tumoral	Cualitativo	Nominal	1. El carcinoma ductal in situ con microinvasión 2. El carcinoma lobular in situ con microinvasión 3. El carcinoma ductal in situ de la participación de la piel del pezón 4. Carcinoma ductal invasivo 5. Carcinoma lobular invasivo 6. El carcinoma ductal invasivo, con características y lobulillar ("mixto") 7. Carcinoma mucinoso invasoras 8. Carcinoma invasivo medular 9. Carcinoma papilar invasoras 10. Carcinoma invasivo micropapilar 11. Carcinoma invasivo tubular 12. Carcinoma invasivo cribriforme 13. Carcinoma invasivo, el tipo no se puede determinar 14. Otro (s) (especificar):
GRADO HISTOLÓGICO	Puntuación histológico Nottingham :Tubular Diferenciación+ Pleomorfismo nuclear +ConteoMitótico	Grado total Grado 1: Los resultados de 3, 4, ó 5 Grado 2: Los resultados de 6 ó 7 Grado 3: Los resultados de 8 ó 9 Dato del RPC	Cualitativo	Ordinal	1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3
ESTADIO CLINICOPATOLOGICO	Clasificación de severidad compromiso TNM del AJCC	Estadio I: T1 N0M0 Estadio I: T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0 Estadio II: T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0, Cualquier TN3M0 Estadio IV: Cualquier T, Cualquier N M0	Cualitativa	Ordinal	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
RECIBIO CIRUGIA	Cualquier procedimiento quirúrgico	Realización de cualquier procedimiento quirúrgico para control de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	1. No 2. Si
RECIBIO RADIOTERAPIA	Recibió esquema completo de radioterapia	Dato de la historia clínica	Cualitativa	Nominal	1. No 2. Si
RECIBIO QUIMIOTERAPIA	Recibió esquema de quimioterapia posterior al procedimiento quirúrgico	Dato de la historia clínica	Cualitativa	Nominal	1. No 2. Si

Supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama de Bucaramanga y su área metropolitana según el estadio clínico

RECIBIO QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	Recibió esquema de quimioterapia antes de la realización del procedimiento quirúrgico	Dato de la historia clínica	Cualitativa	Nominal	1.No 2. Si
RECIBIO TAMOXIFEN	Recibió esquema de tamoxifen durante 5 años	Dato de la historia clínica	Cualitativa	Nominal	1.No 2. Si
RECIBIO INHIBIDORES AROMATASAS	Recibió manejo con inhibidores de aromatasas	Dato de la historia clínica	Cualitativa	Nominal	1.No 2. Si
FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO	Fecha cuando se inicia cirugía, radioterapia, quimioterapia	F. obtenida del RP o paciente	Cualitativa	Ordinal	Año: _____ Mes: _____ Día: _____
FECHA DE MUERTE	Fecha de muerte que aparece en el certificado de defunción	F. obtenida del certificado de defunción	Cualitativa	Ordinal	Año: _____ Mes: _____ Día: _____
CAUSA DE MUERTE	Causa de muerte definida por certificado de defunción o familiar próximo	Dato obtenido certificado de defunción o en la entrevista	Cualitativa	Ordinal	1. Cáncer de mama 2. Otra causa 3. No se definió

Anexo B. Clasificación Clínico-patologica TNM del cáncer de mama del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

Estadio 0: (carcinoma in situ), hay dos tipos

a. Carcinoma ductal in situ (CDIS): afección no invasora en la que se encuentran células anormales en el revestimiento del conducto de la mama, sin diseminación a otros tejidos de la mama.

b. Carcinoma lobular in situ (CLIS): afección en la que se encuentran células anormales en los lóbulos de la mama.

Estadio I: El tumor mide dos centímetros o menos y no se ha diseminado fuera de la mama.

Estadio II, el cual se subdivide en IIA cuando tiene cualquiera de las siguientes características:

- No hay presencia de tumor en la mama, pero el cáncer se encuentra en los ganglios linfáticos axilares 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, 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.

Estadio III, el cual se subdivide en Estadio IIIA cuando tiene una de las siguientes características:

- 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. Diseminación hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o diseminación hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón; o

- El tumor mide más de dos centímetros pero no más de cinco centímetros. Diseminación hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o a ganglios linfáticos cercanos al esternón.
- El tumor mide más de cinco centímetros. Diseminación hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón.

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

- Diseminación hasta la pared del pecho o a la piel de la mama; y
- Diseminación hasta los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras, o hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón.

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, tiene:

- Diseminación hasta los ganglios linfáticos por arriba o debajo de la clavícula; y
- Diseminación hasta los ganglios linfáticos axilares o cercanos al esternón.

Estadio IV , el cáncer se diseminó hasta otros órganos del cuerpo, con mayor frecuencia hasta los huesos, los pulmones, el hígado o el cerebro 153

Anexo C. Formato de recolección de información

Formato de Recolección de Información UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER. Facultad de Salud Grupo de investigación: Centro de Investigaciones Biomédicas UNAB

Supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama y su área metropolitana según el estadio clínico										
Formulario N° _____ Fecha: <table style="margin-left: 100px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 10px; text-align: center;">/</td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 10px; text-align: center;">/</td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; text-align: center;">0</td> </tr> </table>			/			/	2	0	1	0
		/			/	2	0	1	0	

1. Historia Clínica No. Código paciente

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

2. Edad: (años cumplidos)

--	--

3. Fecha del diagnóstico (F. Ingreso al estudio):

		/			/	2	0		
--	--	---	--	--	---	---	---	--	--

4. Institución tratante: 1. HUS 2.FOSCAL 3. Otra

--

5. Procedencia: 1. Urbano 2. Rural 3. Sin dato

--

6. Tipo de Procedimiento: 1.Biopsia sin guía 2. Biopsia con guía 3.Mastectomía total 4.Otro 5.No especificado

--

7. Tipo de Seguridad social: 1.Sin seguridad. 2. Contributivo 3.Vinculado 4. Particular 5. Desplazado

--

8. Localización del tumor: 1. C.Supero-Externo 2. C.Infero-externo 3.C.Supero-interno 4. C.Infero-interno

5. Retroareolar 6. Más de una zona

--

9. Tamaño tumoral: 1. 2 cms 2. >2 y <=5 cms 3. >5 cms 4. Cualquier tamaño con extensión a pared Torácica

--

10. Número de ganglios extraídos:

--

11. Número de ganglios metastásicos:

--

12. Presencia de metástasis: 1. Si 2. No

--

13. Localización de la metástasis: 1. Pulmón 2. Cerebro 3. Hígado 4. Hueso 5. Otro

--

14. Grado histológico: 1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Mal diferenciado

--

15. Patrones de arquitectura: 1.Comedon 2.E.Paget 3.Cribiforme 4.Micropapilar 5.Papilar

--

6. Sólidos 7. Otro (especificar): _____

--

--

16. Tipo histológico de carcinoma invasor:

1. Carcinoma ductal in situ con micro-invasión
2. Carcinoma lobular in situ con micro-invasión
3. Carcinoma ductal in situ de la participación de la piel del pezón
4. Carcinoma ductal invasivo
5. Carcinoma lobular invasivo
6. Carcinoma ductal invasivo, con características y lobulillar ("mixto")
7. Carcinoma mucinoso invasoras
8. Carcinoma invasivo medular
9. Carcinoma papilar invasoras
10. Carcinoma invasivo micro-papilar
12. Carcinoma invasivo cribiforme
13. Carcinoma invasivo, el tipo no se puede determinar
14. Otro (s) (especificar): _____

17. Grado histológico: 1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3

18. Fecha de inicio de tratamiento:

		/			/	2	0		
--	--	---	--	--	---	---	---	--	--

19. Estadio clínico-patológico:

1. Estadio I: T1NoMo
2. Estadio II: T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3NoM0
3. Estadio III: T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0. Cualquier TN3M0
4. Estadio IV: Cualquier T. Cualquier N.M1

20. Fecha de Último Contacto:

		/			/	2	0		
--	--	---	--	--	---	---	---	--	--

21. Falleció la paciente?: 1. Si 2. No

22. Fecha de muerte:

		/			/	2	0		
--	--	---	--	--	---	---	---	--	--

23. Causa de la muerte: 1. Por Ca de Mama 2. Por Otra Causa

24. Se perdió del seguimiento: 1. Si 2. No.

DILIGENCIÓ: _____

Anexo D. Consentimiento informado (verbal)

Este documento contiene la información necesaria para que usted entienda de qué trata el estudio en el que se le invita a participar voluntariamente. Es decir, Ud. es libre de escoger ingresar o no en él.

La Universidad Industrial de Santander a través de la maestría en Epidemiología, con la tesis de grado de la Doctora Sonia Osma Zambrano: “**Supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama de Bucaramanga y su área metropolitana según el estadio clínico**”, desea aportar conocimiento a la sociedad referente al comportamiento del cáncer invasivo de mama en la ciudad, analizando cuáles son los factores que influyen en la supervivencia a 5 años después haber realizado el diagnóstico histopatológico.

Se efectuará un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva, con los datos que lleva el Registro de Cáncer de la ciudad (RCP-AMB) de los casos de cáncer de mama invasivo diagnosticados entre el 2001-2004.

Como dentro de los objetivos del trabajo está la clasificación de las pacientes según la severidad de la enfermedad (estadificación clínica) la investigadora principal (Doctora Sonia Osma) y el personal auxiliar de la investigación accederá inicialmente a obtener estos datos de la información almacenada en las historias clínicas archivada en las instituciones prestadoras de servicios oncológicos o sus médicos tratantes. Si por algún motivo se continúa con datos faltantes se contactará la paciente o su familiar más próximo, por este último motivo lo estamos invitando a participar libremente en este estudio. La información se recogerá por medio de una encuesta la cual será posteriormente leída por parte del grupo de investigación.

Las preguntas están orientadas a obtener información respecto a la fecha de detección del cáncer, procedimiento utilizado, tipo de afiliación al servicio de salud, fecha de inicio del tratamiento, fecha de muerte y las causas del desenlace.

Usted debe saber que toda la información generada por este estudio será únicamente utilizada por los investigadores con fines científicos relacionados con la comprensión del cáncer de mama. Toda la información será considerada **confidencial** y se mantendrá por lo tanto en privacidad; a los datos obtenidos se le asignará un código al que sólo los investigadores tendrán acceso, tampoco los casos serán identificados en ninguna publicación ni la información obtenida será utilizada para generar beneficios económicos.

Usted debe saber que su participación en el estudio es totalmente **voluntaria**. En caso de no aceptar participar en él, la conducta de su médico y del equipo de salud no se modificará y se le brindará las mismas terapias ofrecidas a otros

pacientes que tienen su misma condición. Aún después de aceptar participar Ud. tendrá el derecho de retirarse en cualquier momento del estudio o de negarse a contestar alguna pregunta.

Por favor, siéntase en la libertad de hacerme cualquier pregunta si hay algo que no haya entendido. Además hago notificación verbal que usted o su familiar no recibirá ninguna compensación económica por participar en este estudio. Le recuerdo que los miembros del grupo investigador estaremos siempre dispuestos a brindarle cualquier información o respuesta a las inquietudes que surjan acerca del mismo. Si tiene cualquier inquietud, se pueden comunicar al teléfono 3162264626, con la Doctora Sonia Osma Zambrano o con el grupo del RCP-AMB (6436111 extensión 515), para aclarar cualquier duda que se tenga.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de sus derechos como participante en este estudio, puede contactar al Comité de Ética en la Facultad de Salud de la UIS a los teléfonos 6456325 o 6343125.

Nombre quien diligencia documento Nombre de quien acepta consentimiento

Anexo E. Resumen de factores pronóstico para supervivencia de cáncer de mama en estudios poblacionales

Autor y Número de Referencia	País	Población (Fecha seguimiento)	Factor Pronóstico	Estimados
Gentil-Brevet	Francia	RPC de' Or Cote (1995-97) Seguimiento 2006	Estadio II Estadio III	HR:2.6 (1.9-3.6) HR:7.1 (4.9-10.3)
Ziya Gizlice	Carolina del Norte	RP (1987-90) Seguimiento:1995	Regional Distante	HR:3.56 HR:14.3
Gajalakshmi	India	RP Madras1982-89 Seguimiento 43 meses	Regional Distante Desconocido	HR:1.32 (0.87-2) HR:3.19 (2.04-5) HR:1.62 (0.93-2.81)
Rezaianzadeh	Irán	1,148 (2000-2005)	Tamaño tumoral Grado histológico Presencia de ganglios	SV5a: 58%, IC 53 a 62). HR: 2.33, IC (1.52 a 3.37) HR: 15.31, IC (8.89 a 26.3) HR: 14.98, IC (8.83 a 25.3)
Ramos	España	Castellón 441	RCT/G	HR: 5.21
Majed	Francia	Cohorte de mujeres	Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)	Aumenta 50% RM
Cronin	Dinamarca	9,300 (1995-2005)	Comorbilidades	RM: 3.78 (2.51 a 5.68)
Oberaigner	Austria	Tirol 4,191 (1988)	Tipo de institución	Pequeña → HR 1.39 (1.22 a 1.58)
Bouchardy	Suiza	Ginebra 3,920 (98-2000)	Clase social	Baja → HR 1.8 (1.2 a 2.6)

HR: Hazard ratio; RM: Riesgo de muerte; SV: Supervivencia; IMC: Índice de masa corporal; IC: IC95%; RCT/G: Relación de compromiso tumoral /número de ganglios. Ver página de referencias bibliográficas

Anexo F. Tabla de vida para cada uno de los meses de seguimiento de la cohorte estudiada.

Interval (IC95%)	Total	Muertos	Perdidos	Función de Supervivencia		Error
0 -1	686	8	1	0.9883	0.0041	0.9768 0.99 41
1-2	677	12	0	0.9708	0.0064	0.9551 0.9811
2-3	665	7	0	0.9606	0.0074	0.9431 0.9728
3-4	658	6	0	0.9518	0.0082	0.9329 0.9655
4-5	652	6	0	0.9431	0.0089	0.9229 0.9581
5-6	646	8	0	0.9314	0.0097	0.9097 0.9480
6-7	638	5	0	0.9241	0.0101	0.9016 0.9416
7-8	633	4	1	0.9183	0.0105	0.8951 0.9365
8-9	628	4	0	0.9124	0.0108	0.8886 0.9313
9-10	624	5	0	0.9051	0.0112	0.8806 0.9248
10-11	619	6	0	0.8963	0.0116	0.8710 0.9169
11-12	613	2	0	0.8934	0.0118	0.8678 0.9143
12-13	611	5	1	0.8861	0.0121	0.8598 0.9077
13-14	605	3	0	0.8817	0.0123	0.8551 0.9037
14-15	602	6	0	0.8729	0.0127	0.8456 0.8957
15-16	596	9	0	0.8597	0.0133	0.8314 0.8836
16-17	587	3	1	0.8553	0.0134	0.8267 0.8796
17-18	583	6	0	0.8465	0.0138	0.8173 0.8715
18-19	577	3	0	0.8421	0.0139	0.8126 0.8674
19-20	574	9	0	0.8289	0.0144	0.7985 0.8551
20- 21	565	5	0	0.8216	0.0146	0.7908 0.84 83
21-22	560	3	1	0.8172	0.0148	0.7861 0.8442
22-23	556	6	0	0.8084	0.0151	0.7768 0.83 59
23-24	550	4	0	0.8025	0.0152	0.7706 0.8304
24-25	546	6	0	0.7937	0.0155	0.7613 0.8221
25-26	540	5	0	0.7863	0.0157	0.7536 0.8152
26-27	535	2	0	0.7834	0.0158	0.7505 0.8124

Interval (IC95%)	Total	Muertos	Perdidos	Función de Supervivencia		Error
27-28	533	4	0	0.7775	0.0159	0.7444 0.8069
28-29	529	1	0	0.7760	0.0160	0.7429 0.80 55
29-30	528	3	0	0.7716	0.0161	0.7382 0.8013
30-31	525	4	0	0.7657	0.0162	0.7321 0.7957
31-32	521	3	0	0.7613	0.0163	0.7275 0.7915
32-33	518	4	0	0.7554	0.0165	0.7214 0.7860
33 -34	514	3	0	0.7510	0.0166	0.7168 0.7818
34-35	511	3	0	0.7466	0.0166	0.7122 0.7776
35-36	508	2	0	0.7437	0.0167	0.7092 0.7748
36-37	506	2	0	0.7407	0.0168	0.7061 0.7719
37-38	504	4	0	0.7349	0.0169	0.7001 0.7663
38-39	500	2	0	0.7319	0.0170	0.6970 0.7635
39-40	498	3	0	0.7275	0.0170	0.6924 0.7593
40-41	495	6	0	0.7187	0.0172	0.6833 0.7508
41-42	489	0	1	0.7187	0.0172	0.6833 0.7508
42-43	488	5	0	0.7113	0.0174	0.6757 0.7438
43-44	483	3	0	0.7069	0.0174	0.6712 0.7395
44-45	480	2	0	0.7040	0.0175	0.6682 0.7367
45-46	478	0	1	0.7040	0.0175	0.6682 0.7367
46-47	477	3	0	0.6995	0.0176	0.6636 0.7324
47-48	474	2	1	0.6966	0.0176	0.6606 0.7296
49-50	471	1	0	0.6951	0.0176	0.6590 0.7282
50-51	470	4	0	0.6892	0.0177	0.6530 0.7225
52-53	466	2	0	0.6862	0.0178	0.6499 0.71 96
54-55	464	1	0	0.6848	0.0178	0.6484 0.71 82
55-56	463	1	0	0.6833	0.0178	0.6469 0.7168
56-57	462	7	0	0.6729	0.0180	0.6363 0.7067
57-58	455	5	0	0.6655	0.0181	0.6287 0.6996
60 -61	450	0	450	0.6655	0.0181	0.6287 0.69

Anexo G. Listado de casos con valores extremos.

List	cc_id	dfbe1	dfbe2	dfbe3	dfbe4	dfb5	dfbe6
21	28402756	.03101417	.0157823	.01674583	.00167961	.00 185484	.00870761
34	21931782	.03595676	.01807359	.0043589	.02599884	.00 267259	.01122643
51	28493903	.01233677	.03338334	.02330496	.00826183	.00 473675	.00053617
64	27935570	.0021487	.00251576	.00156446	.000808	. 008593	.00694239
65	37838230	.00503077	.01801064	.0149991	.00037956	.00 195659	.01043363
82	27950157	.00014432	.0042399	.00018041	.02684412	.00 087665	.15559483
83	37824914	.00120669	.05069631	.03191155	.00350172	.00 068278	.01455909
93	63361248	.00020253	.00107341	.02136694	.0199256	.0 225244	.00696465
113	27717028	.00740981	.02237766	.01619008	.0018506	.0 018771	.00791205
121	28130349	.00094256	.00367187	.01321758	.00060276	.00 124029	.00839743
142	28333478	.00125304	.00009533	.01880991	.0180701	.01 903801	.00920167
165	37824297	.00932013	.02751772	.01872274	.0041842	.00 301467	.00769509
168	63271441	.01413351	.03425118	.0223916	.0072422	.00 517839	.00458031
178	37645054	.01348672	.02751914	.00488976	.02866048	.00 527908	.00435842
179	63272908	.00779681	.02381946	.01652246	.00236706	.00 200681	.00786962
205	37917625	.03511394	.04475173	.01440555	.01657033	.01 863884	.00203239
249	63327215	.01456413	.02526317	.0048998	.02464078	.00 534881	.00063773
301	2166797	. 01174247	.024015	.00080139	.00220019	.01 474827	.00142033
313	27759315	.00287951	.0007899	.0003694	.0188557	.00 128738	.00713464
345	63332037	.00053988	.00432477	.02018073	.02219904	.02 099811	.00295229
380	31895458	.00113237	.00329374	.01986089	.02227773	.02 048555	.00596833
382	27552018	.01119947	.0252088	.00235378	.0008555	.01 536851	.00267789

Supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama de Bucaramanga y su área metropolitana según el estadio clínico

386	28146208	.01043251	.02181446	.00356772	.00012023	.01 776664	.12250433
387	63302739	.03930227	.01048363	.0177	.02159611	-01938992	.00328784
403	20138585	.004851	.07735184	.00539254	.00573562	.0963355	.00445256
419	37793026	.01192705	.02477302	.0025564	.02339209	.00 218348	.0059533
420	27916807	.00137059	.00164777	.00057353	.02052493	.00 229757	.00423388
456	21225534	.23746776	.42252299	.07280052	.03790296	.04 150622	.00213803
463	37660011	.04067298	.01031545	.00368907	.02155439	.00 075582	.0086404
467	28705013	.00183793	.05927504	.0004961	.00277175	.02 884354	.00750254
468	27911179	.00915011	.02629388	.00411484	.00349268	.01 501841	.00380282
502	52031607	.00635982	.01877907	.01611342	.01719107	.01 749273	.00656615
505	28208921	.01560923	.05743981	.00780653	.00573268	.01 749992	.00051008
525	27845749	.00104935	.00136673	.00102016	.00036292	.0100703	.00171013
538	27955042	.00988956	.02588874	.00453709	.02635812	.00 243491	.00710472
542	28291842	.0121896	.02685223	.00600492	.00586007	.01 618676	.00175535
548	27933536	.00989724	.02581072	.0044575	.02653557	.00 242817	.00728791
559	27846742	.00985721	.02644073	.02179093	.00440323	.00 373847	.00105568
597	28129188	.01009536	.025396	.00334063	.00199707	.01 407855	.00863905
614	4015399	.0067585	.06622486	.04528543	.0389299	.04 563019	.00998975
623	63305709	.01135788	.01973386	.01528254	.01456928	.01 623964	.00534579
632	28331261	.00574601	.00085978	.01633775	.00302109	.00 016755	.00206074
649	30769076	.01226316	.02440677	.01884472	.00341126	.00 184982	.00605262
677	37658498	.01741222	.0320816	.02484968	.00952904	.00 635227	.00128832

Anexo H. Informe y resultados de la prueba piloto

Base de datos de Can-reg utilizada: 829 pacientes

Muestreo realizado por centros de atención: HURGV y Foscal: 40. No se pudo realizar como se propone en la investigación pues esta variable no está recogida.

Procesos que definen la viabilidad del proyecto

a. Información sobre la mortalidad de los casos:

Tareas en las diferentes fuentes: Consecución de bases de datos del DANE, consecución de bases de datos en la secretaria de salud departamental y contacto con familiares próximo.

Respecto a las bases de datos del DANE no se logró conseguir la información completa como se requiere para la investigación pues no se entrega con variable identificadora pues argumentan que ésta hace parte de la reserva estadística. Las actividades que realice son: revisión de la normatividad correspondiente, contacto con abogada y director territorial, realización de carta argumentada a nivel nacional solicitando la información puntual la cual hasta el momento no ha sido respondida.

Realizando búsqueda en otros sitios como la Secretaria Departamental se tiene información de los años 2000-2001-2002-2003-2007-2008-2009-2010 la cual ya está validada en la base de Canreg. Queda pendiente la verificación de los casos 2010 en la base de Canreg (la información ya está recogida) y la consecución de la mortalidad años 2004-2005-2006

Para solucionar y definir la viabilidad de la consecución de información de mortalidad se construyó una base de datos con la mortalidad del AMB de los años correspondientes para realizar búsqueda en las funerarias de la variable identificadora y poder completar la base de datos del DANE. Si no se logra conseguir toda la información se realizará a través del familiar próximo.

b. Actualización de los datos de los casos

Para poder realizar este se debe realizar búsqueda en las dos base de datos en FOSYGA, SISBEN, SISPRO y Registraduría nacional (Proceso demorado, no se ha iniciado pero no es imposible)

c. Información sobre variables independientes como estadio, institución prestadora y último contacto. Se ha realizado mediante búsqueda en las bases de datos de centros oncológicos, consultorios de médicos tratantes; revisión de historias clínicas en el HUS, Centro de oncología del HUS y Clínica Carlos Ardilla Lulle. Este proceso está incompleto pero hay viabilidad para obtener la información

El motivo principal para no haber sustentado la propuesta de investigación es que aún no se ha podido definir la viabilidad del proyecto ya que el proceso de recolección de la información ha sido difícil y complejo lo que falta determinar es la viabilidad para conseguir la información completa de la mortalidad el cual aún

no ha terminado en este momento como lo explique anteriormente. No podría con exactitud fijar una fecha pero yo soy la más interesada en definir lo más pronto posible este asunto.

Descripción del análisis de casos excluidos

Después de completar todo el proceso de validación de la información se excluyeron 66 casos de los cuales 45 se identificaron por certificado de defunción, casos en quienes se desconoce la mayoría de variables medidas.

Los restantes 23 casos, se excluyeron por diferentes causas: no correspondencia de la fecha del diagnóstico(12), sitio de procedencia diferente al AMB (4), presencia de tumor en estadio in situ (2), diagnóstico de patología benigna como papiloma intraductal (2); mala clasificación del sitio del tumor(dos) y un caso por inconsistencia en la identificación de la paciente.

En 62 casos se tuvo el dato de edad, la mediana de edad fue 58,56 con desviación estándar de 15,97, valor mínimo 26 y máximo 91

En 47 pacientes se encontró el dato de municipio, 11 pacientes eran de Bucaramanga (23,40%), 17 eran de Floridablanca (36,17%) 14 eran de Girón (29,79%) y 5 de Piedecuesta (10,64%)

En 38 pacientes se logró identificar el estadio clínico, siendo estadios tempranos 4 (10,53%), 2 de estadios avanzados (5,26%), metastásico 26(68,42%) y desconocido 6(15,79%)

9 de las 23 pacientes están fallecidas, las cuales tuvieron cáncer de mama pero no correspondía la fecha del diagnóstico al período estudiado o el sitio de procedencia era diferente al AMB.