



**UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR
SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN “EPIDEMIOLOGÍA
HOSPITALARIA Y CLÍNICA”**

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA, EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL
UNIVERSITARIO, GESTIÓN 2000 A 2016**

**Tesis presentada para optar el
Grado Académico de Magister
en “Epidemiología Hospitalaria
y Clínica”**

MAESTRANTE: JUAN RICHARD CRUZ GUIBERT

La Paz - Bolivia

2019



**UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR
SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN “EPIDEMIOLOGÍA
HOSPITALARIA Y CLÍNICA”**

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA, EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL
UNIVERSITARIO, GESTIÓN 2000 A 2016**

**Tesis presentada para optar el
Grado Académico de Magister
en “Epidemiología Hospitalaria
y Clínica”**

**MAESTRANTE: JUAN RICHARD CRUZ GUIBERT
TUTORA: MSc Dra. MARÍA DEL PILAR NAVIA BUENO**

La Paz - Bolivia

2019

DEDICATORIA

A mis queridos hijos Dylan y Adrián con todo cariño, quienes son mi fortaleza por brindarme todo su apoyo incondicional, por la paciencia y comprensión de no compartir tantas horas con ellos.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida y mi formación profesional, por los triunfos y los momentos difíciles, quien, con su bendición y fortaleza, me ha guiado con su luz divina para concluir con este proyecto de vida tan importante.

Un especial agradecimiento a la Dra. María del Pilar Navia Bueno, a quien Dios me brindó la oportunidad de conocer y tener la oportunidad de aprender en aulas, de su experiencia y sus enseñanzas.

A la Dra. Gaby Miranda Cuenca Médico en Manejo de Citostáticos Medicina Paliativa ONCOVIDA, por su extraordinaria ayuda incondicional, su orientación, colaboración, lo cual facilitó su elaboración y culminación de este trabajo, muchas gracias.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el Cáncer de Mama representa la principal causa de muerte en las mujeres y ocupa el tercer lugar entre los tumores malignos más frecuentes, luego del cáncer de pulmón y estómago¹. En Bolivia el ministerio de Salud informó que 26,57 por cada 100.000 mujeres desarrollaron Cáncer de Mama, entre tanto la mortalidad por ese mal alcanzó a 8,71 de cada 100.000 ¹.

El cáncer de mama es una enfermedad de una trascendencia especial para la mujer, por su gravedad y por las importantes repercusiones de índole psicológica, familiar y social que presenta. Se ha visto que la supervivencia a los cinco años tras el diagnóstico es del 82.8·%, dato que está por encima de la media europea. Esta cifra se incrementa hasta casi el 99% si el cáncer se diagnostica en sus fases iniciales (carcinoma in situ)¹, uno de estos subtipos es el cáncer de mama HER2-positivos, se ha demostrado que la administración de quimioterapia convencional y Trastuzumab reduce el riesgo de regeneración del cáncer en un 46% en comparación con la quimioterapia sola.²

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia de pacientes con cáncer de mama en el Hospital Seguro Social Universitario, de la Gestión 2000 a 2016?

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la supervivencia de pacientes con cáncer de mama en el Hospital Seguro Social Universitario, de la Gestión 2000 a 2016

OBJETIVO ESPECÍFICOS.

Determinar la supervivencia de pacientes con cáncer de mama, según tratamiento recibido

Establecer la supervivencia según el método actuarial y tablas de vida

Identificar los factores que pronostican la sobrevida de pacientes con cáncer de mama.

DISEÑO

Estudio de Cohorte Mixto, retrospectiva y prospectiva, se trabajó con toda la población atendida desde enero del 2000 hasta el mes de diciembre del 2016, no se utilizó ninguna técnica de selección de muestreo.

MEDICIONES E INSTRUMENTOS

Se elaboró una ficha de recolección de datos que nos permitió recopilar variables a partir de las historias clínicas, estudios anatomopatológicos que no requieren ser sometidas a un proceso de validación.

POBLACIÓN Y LUGAR

Todas las pacientes comprendidas entre los 25 a los 80 años de edad, que acudieron y recibieron tratamiento en el Servicio de Oncología del Hospital Seguro Social Universitario, diagnosticadas con cáncer de mama a través de Historia Clínicas, Pruebas de Gabinete: como ser ecografía, mamografía, biopsias, estudios histopatológicos

El Lugar es el Servicio de Oncología del Hospital Seguro Social Universitario (HSSU)

RESULTADOS

Entre las características de la Población asegurada al HSSU, con cáncer de mama de la gestión 2000 a 2016, el grupo etáreo más frecuente es mayor a 51 años, el tipo de cáncer más usual es el Hormono (+) con un 64%, el Dx. histopatológico con más frecuencia es el estadio IV-B con un 33% y el 62 % de las pacientes No presentan metástasis

ÍNDICE DE CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	1
2	MARCO TEÓRICO.	2
2.1	EPIDEMIOLOGÍA DE CÁNCER DE MAMA.	2
2.2	FACTORES DE RIESGO.	3
2.3	TASAS DE SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE SENO SEGÚN LA ETAPA	4
2.3.1	TASA DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS.	5
2.3.2	TASAS RELATIVAS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS PARA EL CÁNCER DE SENO SEGÚN LA ETAPA	6
2.4	ANATOMÍA PATOLÓGICA	7
2.5	CÁNCER DE MAMA.	8
2.5.1	CLASIFICACIÓN DE LOS CÁNCER DE MAMA SEGÚN RECEPTOR HORMONAL.	9
2.5.1.1	Triple (-).....	9
2.5.2	HER2 NEW	9
2.5.2.1	Perfiles de expresión multigénica.....	9
2.5.2.2	Índice de marcado del Ki-67	10
2.5.2.3	Trastuzumab una importante aportación a las opciones terapéuticas disponibles para el cáncer de mama metastásico.	10
2.5.2.4	Indicaciones terapéuticas.....	11
2.5.2.5	Reacciones adversas e interacciones	11
2.6	DIFERENTES TRATAMIENTOS ONCOLOGICOS.....	12
2.6.1	TRATAMIENTO HORMONAL.....	12
2.6.1.1	EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA TERAPIA HORMONAL	13

2.6.1.2	CÁNCER DE MAMA CON RECEPTOR HORMONAL POSITIVO TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO O INHIBIDOR DE LA AROMATASA HORMONOTERAPIA INICIAL.....	13
2.6.1.3	CÁNCER DE MAMA CON RECEPTORES HORMONALES NEGATIVOS	14
2.6.2	TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA	14
2.6.3	TRATAMIENTO CON TERAPIAS DIRIGIDAS.....	14
2.6.4	TRATAMIENTOS ANTIANGIOGÉNICOS.....	15
2.6.5	QUIMIOTERAPIA CON DOSIS DENSAS	15
2.6.6	CIRUGÍA	15
2.6.7	RADIOTERAPIA.....	16
3	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	16
4	JUSTIFICACIÓN.....	18
5	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	20
5.1	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
5.2	OBJETIVO GENERAL.	20
5.3	OBJETIVO ESPECÍFICOS.	20
5.4	POBLACIÓN.	20
5.5	LUGAR.....	20
5.6	TAMAÑO MUESTRAL	20
5.7	DISEÑO TIPO DE ESTUDIO	20
5.8	VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL DISEÑO	21
5.8.1	VENTAJAS.....	21
5.8.2	DESVENTAJAS.	21
6	DISEÑO METODOLOGICO.....	22
7	RESULTADOS.....	24

8	DISCUSIÓN.....	35
9	CONCLUSIONES	37
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL HSSU, CON CÁNCER DE MAMA GESTIÓN 2000 A 2016.....	25
Cuadro 2: COMPARACIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN METÁSTASIS DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, HSSU, GESTIÓN 2000 A 2016.....	26
Cuadro 3: MEDIA Y MEDIANA PARA EL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA EN MESES DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA H.S.S.U., GESTIÓN 2000 A 2016.....	27
Cuadro 4: TIPO DE CÁNCER DE MAMA, DE PACIENTES DEL HSSU GESTIÓN 2000 A 2016.....	29
Cuadro 5: TIEMPO DE SUPERVIVENCIA EN MESES DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HORMONO (+) QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON EXEMESTANO, EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO, DE LA GESTIÓN 2000 A 2016	29
Cuadro 6: TIEMPO DE SUPERVIVENCIA EN MESES DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER NEW (-) QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB, EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO, GESTIÓN 2000 A 2016	31
Cuadro 7: TABLA DE MORTALIDAD DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN MESES, EN EL HSSU, DE LA GESTIÓN 2000 A 2016	33
Cuadro 8: FACTORES QUE PRONOSTICAN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO, GESTIÓN 2000 A 2016.....	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: COMPARACIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN METÁSTASIS, PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, HSSU, GESTIÓN 2000 A 2016.....	27
Figura 2: SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, HSSU, GESTIÓN 2000 A 2016	28
Figura 3: TIEMPO DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HORMONO (+) QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON EXEMESTANO, EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO, GESTIÓN 2000 A 2016	30
Figura 4: TIEMPO DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HERB NEW (-) QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB, EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO, GESTIÓN 2000 A 2016	32
Figura 5: SUPERVIVENCIA SEGÚN EL METODO ACTUARIAL, PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, HSSU, GESTIÓN 2000 A 2016.....	34

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA:
EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO,
DE LA GESTIÓN 2000 A 2016**

1 INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el Cáncer de Mama representa la principal causa de muerte en las mujeres y ocupa el tercer lugar entre los tumores malignos más frecuentes, luego del cáncer de pulmón y estómago¹. En Bolivia el ministerio de Salud informó que 26,57 por cada 100.000 mujeres desarrollaron Cáncer de Mama, entre tanto la mortalidad por ese mal alcanzó a 8,71 de cada 100.000 ¹.

El cáncer de mama es una enfermedad de una trascendencia especial para la mujer, por su gravedad y por las importantes repercusiones de índole psicológica, familiar y social que presenta, se ha visto que la supervivencia a los cinco años tras el diagnóstico es del 82.8·%, dato que está por encima de la media europea, esta cifra se incrementa hasta casi el 99% si el cáncer se diagnostica en sus fases iniciales (carcinoma in situ)¹. Uno de los subtipos más frecuentes es el cáncer de mama HER2- positivo. La sobreexpresión de HER2 reportada en México es del 20% en los carcinomas invasores de mama, lo cual en general representaba mal pronóstico y un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y menor supervivencia hasta la llegada de las terapias biológicas para este subgrupo de pacientes², por lo que se plantea la quimioterapia adyuvante, la cual tiene como objetivo eliminar la enfermedad micro metastásica, que potencialmente puede estar presente en todos los casos y con ello, disminuir el riesgo de recurrencia y de incrementar la supervivencia, se ha demostrado que la administración de quimioterapia convencional y Trastuzumab reduce el riesgo de regeneración del cáncer en un 46% en comparación con la quimioterapia sola.²

En Bolivia, no hay estudios publicados que describan o que realicen evaluaciones periódicas de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama tratados con quimioterapia convencional, tratamiento anti hormonal y Trastuzumab, es de esta manera que el presente estudio busca determinar la supervivencia de pacientes con cáncer de mama que recibieron los diferentes

tratamientos en el Hospital Seguro Social Universitario, en la Gestión 2010 a 2016.

2 MARCO TEÓRICO.

2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE CÁNCER DE MAMA.

El cáncer de mama es un problema de salud mundial y representa la neoplasia maligna más común en el género femenino en países desarrollados como EUA, en donde para el año 2014 se estimaron 235,030 nuevos casos de cáncer de mama invasor y 40,430 muertes por esta enfermedad ².

En México, el cáncer de mama representa un problema creciente de Salud Pública, con una incidencia en el año 2009 de 15 casos por 100,000 mujeres, siendo mayor en los estados de Coahuila (18 casos por 100,000 mujeres) y el Distrito Federal (17 casos por 100,000 mujeres) ², para Sudamérica, las tasas de incidencia y mortalidad para el 2002 fueron de 19,1 y 12,9 por 100.000 habitantes, respectivamente ³. En Bolivia de acuerdo con el Registro Nacional de cáncer dependiente del Programa Nacional de Enfermedades No transmisibles, representa el 26,57 por cada 100.000 mujeres que han desarrollado cáncer de mama, mientras que la mortalidad alcanza a 8,71 por cada 100.00 mujeres ³. Ocupando el quinto lugar en Sudamérica en mortalidad por cáncer de mama con un (0,21%) La región con más cáncer de mama es la Paz con 254 registros el 2015, seguido de Cochabamba con 221, Santa Cruz con 186 y Tarija con 75 casos

En general, el cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea de la cual se han reportado varios subtipos biológicos, los cuales tienen comportamientos clínicos y terapéuticos diferentes. Uno de estos subtipos es el cáncer de mama HER2- positivo. La sobreexpresión de HER2 reportada en México es del 20%5,6 en los carcinomas invasores de mama, lo cual en general representaba mal pronóstico y un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y menor supervivencia hasta la llegada de las terapias biológicas para este subgrupo de pacientes ³.

2.2 FACTORES DE RIESGO.

Entre estos factores de riesgo tenemos los No modificables y Modificables:

NO MODIFICABLES

- **Mujer es 100 veces** más frecuente que en hombres
- **Edad:** el riesgo de cáncer de mama aumenta a medida que se envejece. Alrededor de dos de cada tres cánceres de mama invasivos se encuentran en mujeres de 50 años o más.
- **Genética:** el factor genético es de los más importantes ya que del 5 al 10% del total de los casos son secundarios a una mutación que es genética/hereditaria.
- **Mutación BRCA1 ex9-12 :** esta mutación ha sido descrita recientemente en ciertas personas que tienen esta carga genética, presentando mayor riesgo de tener cáncer de mama-ovario ⁹.
- **Historia familiar de cáncer:** Cuando existe un antecedente de cáncer en un familiar de primer grado (madre, hermana, hija), existe el doble de riesgo de desarrollarlo que una mujer que no tiene antecedentes familiares.
- **Historia personal de cáncer de mama:** Una mujer que ya tuvo cáncer tiene de 3 a 4 veces más riesgo que una persona sin historia de cáncer de mama de desarrollarlo.
- **Duración de los periodos menstruales a lo largo de la vida reproductiva:** Una mujer que tuvo su primera menstruación antes de los 12 años o la menopausia arriba de los 55 años tiene más riesgo de desarrollar cáncer de mama. Esto debido a que estas mujeres tienen más exposición a lo largo de su vida a los estrógenos al tener una vida reproductiva más larga.
- **Tener el antecedente de haber recibido radioterapia en la mama:** Esto puede suceder por haber tenido con anterioridad otro tipo de cáncer como linfoma o haber expuesto por tiempos prolongados a Rx.

- Mujeres embarazadas que recibieron **dietilestilbestrol** (1940 a 1971) para evitar el aborto espontáneo, presentaban el riesgo al igual que el bebé si era del sexo femenino ⁹.

MODIFICABLES

- **Edad a la que se tiene el primer hijo:** Tenerlo después de los **30 años** es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama.
- **Consumo crónico de terapia de reemplazo hormonal:** Las usuarias actuales o recientes de terapia hormonal de reemplazo por **5 años o más** tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. En caso de requerir este tratamiento, la mujer debe estar en continua comunicación con su ginecólogo y realizarse los estudios pertinentes de detección oportuna ⁹.
- **Consumo crónico de alcohol y tabaquismo:** El consumo frecuente de alcohol y cigarrillo puede aumentar el riesgo de cáncer de mama.
- **Obesidad:** Además de ser la causa de muchos otros tipos de cáncer y enfermedades de todo tipo, el tener obesidad es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama después de la menopausia.
- **Uso de anticonceptivos:** Los anticonceptivos orales que contienen estrógeno y progesterona pueden aumentar ligeramente el riesgo de cáncer de mama, especialmente entre las mujeres que han usado anticonceptivos orales durante 10 o más años. El aumento del riesgo desaparece después de que la mujer deja de tomar los anticonceptivos orales ⁹.

2.3 TASAS DE SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE SENO SEGÚN LA ETAPA

Las tasas de supervivencia indican el número de personas con el mismo tipo y etapa de cáncer que continúan vivas por cierto periodo de tiempo (generalmente 5 años) después del diagnóstico. Estas tasas no pueden indicar cuánto tiempo usted vivirá, pero pueden ayudarle a tener un mejor entendimiento acerca de cuán probable es que su tratamiento sea eficaz. Algunas personas querrán saber las tasas de supervivencia para el tipo y la etapa del cáncer que padecen, y algunas

personas no. Si lo prefiere, usted puede ignorar la información sobre las tasas de supervivencia ⁴.

Los médicos suelen utilizar las tasas de supervivencia para exponer en forma estándar el pronóstico de una persona. Es posible que algunas mujeres con cáncer de seno quieran conocer las estadísticas de supervivencia para mujeres en situaciones similares, mientras que para otras las cifras pueden no ser útiles e incluso pueden no querer conocerlas

2.3.1 TASA DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS

Las estadísticas sobre el pronóstico para cierto tipo y etapa del cáncer se dan a menudo como las tasas de supervivencia a 5 años, pero muchas personas viven más tiempo (a menudo mucho más de 5 años). La tasa de supervivencia a 5 años es el porcentaje de personas que viven al menos 5 años después del diagnóstico de cáncer. Por ejemplo, una tasa de supervivencia a 5 años del 90% significa que se calcula que 90 de cada 100 personas que padecen ese cáncer continúan vivas 5 años después de haber sido diagnosticadas. Sin embargo, recuerde que muchas de estas personas viven mucho más de 5 años después del diagnóstico. ⁵

Las tasas relativas de supervivencia son una forma más precisa para estimar el efecto del cáncer sobre la supervivencia. Estas tasas comparan a las mujeres que padecen cáncer de seno con mujeres en la población general. Por ejemplo, si la tasa relativa de supervivencia a 5 años para un tipo específico de cáncer es 90%, esto significa que las personas con ese cáncer tienen, en promedio, alrededor de 90% de probabilidades, en comparación con las personas que no padecen ese cáncer, de vivir al menos 5 años después de haber sido diagnosticadas ⁵

Las tasas de supervivencia a menudo se basan en los resultados previos de muchas personas que tuvieron la enfermedad; sin embargo, no pueden predecir lo que sucederá en el caso particular de cada persona. Existen varias limitaciones que se deben tomar en cuenta:

Las cifras que se presentan a continuación están entre las más actuales disponibles. No obstante, para obtener tasas de supervivencia a 5 años, los

médicos tienen que dar seguimiento a las personas que recibieron tratamiento hace, al menos, 5 años. A medida que los tratamientos van mejorando con el pasar del tiempo, las mujeres que ahora son diagnosticadas con cáncer de seno pueden tener un mejor pronóstico que muestran estas estadísticas ⁵.

Las estadísticas disponibles para el cáncer de seno no dividen las tasas de supervivencia en todas las sub etapas, tal como IA y IB. Las tasas de estas sub etapas probablemente se acerquen a la tasa de la etapa general. Por ejemplo, es probable que la tasa de supervivencia para la etapa IA sea ligeramente mayor que la tasa para la etapa I, mientras que la tasa de supervivencia para la etapa IB se esperaría que fuera un poco menor ⁵.

Estas estadísticas se basan en la etapa del cáncer cuando se hizo inicialmente el diagnóstico. Estas no se aplican, por ejemplo, a los cánceres que recurren o que se propagan posteriormente.

Muchos otros factores afectan el pronóstico de una persona, tal como la edad y la salud, la presencia de receptores hormonales en las células cancerosas, el tratamiento recibido, y cuán bien el cáncer responde al tratamiento.

2.3.2 TASAS RELATIVAS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS PARA EL CÁNCER DE SENO SEGÚN LA ETAPA

El pronóstico para las mujeres con cáncer de seno varía según la etapa (extensión) del cáncer. En general, las tasas de supervivencia son mayores para las mujeres con cánceres en etapas más tempranas. Sin embargo, el pronóstico de cada mujer es específico a sus circunstancias. La tasa relativa de supervivencia a 5 años para las mujeres con cáncer de seno en etapa 0 o etapa I es casi 100% ⁶.

Para las mujeres con cáncer de seno en etapa II, la tasa relativa de supervivencia a 5 años es alrededor de 93%. La tasa relativa de supervivencia a 5 años para los cánceres de seno en etapa III es aproximadamente 72%. A menudo, sin embargo, las mujeres con estos cánceres de seno pueden tratarse con éxito.

Los cánceres de seno que se han propagado a otras partes del cuerpo son más difíciles de tratar y suelen tener un pronóstico menos favorable. Los cánceres de

seno metastásico o en etapa IV, tienen una tasa relativa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 22%. Aun así, a menudo hay muchas opciones de tratamiento para las mujeres con esta etapa del cáncer de seno.

Estas tasas de supervivencia son sólo cálculos, no pueden predecir qué va a ocurrir con una persona. Entendemos que estas estadísticas pueden ser confusas y pueden ocasionar que tenga más preguntas. Consulte con su médico para que pueda entender mejor cuál es su situación específica, estas cifras provienen de la Base de datos SEER del National Cancer Institute.

2.4 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tal y como explican desde SEOM (Sociedad española de Oncología Médica), el diagnóstico definitivo del cáncer lo establece el especialista en anatomía patológica al observar las células malignas obtenidas en la biopsia bajo el microscopio.

A partir de estas células será capaz de definir el tumor, evaluar el pronóstico y los posibles tratamientos. Los factores que evalúa son ⁷:

Tamaño tumoral: Cuanto mayor sea el tumor, mayor riesgo hay de que vuelva a aparecer.

Tipo histológico: Depende de las células de las que derive el tumor. El carcinoma ductal es el más frecuente (80 por ciento de los casos), seguido del carcinoma lobulillar.

Grado histológico: Aporta información sobre la maduración (crecimiento) de las células del tumor. Las más diferenciadas son las más maduras, de grado I y menos agresivas; las menos diferenciadas son las de grado III.

Afectación ganglionar: El pronóstico de la enfermedad lo establece el número de ganglios que se han visto afectados. Cuanto mayor es el número de ganglios, mayor es el riesgo de recaída.

Desde SEOM insisten en que cuando se opera el cáncer de mama es importante estudiar los ganglios linfáticos de la axila (el primer sitio donde se extiende el tumor). Una opción para evaluar los ganglios es la técnica del ganglio centinela que permite conservar la mayoría de los ganglios axilares.

Receptores hormonales: El especialista analizará si las células tumorales están en las hormonas estrógenos y progesterona.

HER-2: Se trata del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, una proteína que participa en el crecimiento de las células. El HER-2 está presente en las células normales y en la mayoría de los tumores. Sin embargo, en el 20% por ciento de los tumores de mama se encuentra en concentraciones elevadas, propiciando que el tumor sea más agresivo ⁷.

2.5 CÁNCER DE MAMA.

Con frecuencia se hace referencia al cáncer de seno como una sola enfermedad, existen muchos tipos de tumores de cáncer de seno, que son semejantes en cierta forma, pero pueden ser muy distintos entre sí.

Existen muchas maneras de describir los cánceres de seno, por ejemplo:

- El sitio donde se originan dentro del seno (lobulillos o conductos).
- El avance (no invasivo, invasivo, metastásico).
- Apariencia en el laboratorio de acuerdo al patólogo (por ejemplo: inflamatorio, mucinoso)
- La presencia o ausencia de tres biomarcadores:
 - Receptores de estrógeno (ER),
 - Receptores de progesterona (PR)
 - HER2 New (-).

El cáncer de seno Triple negativo no tiene dichos biomarcadores. Se le conoce como receptor de estrógeno negativo (ER-) y HER2 New (-)

El tipo de cáncer de seno que una persona tiene a menudo afecta el pronóstico (posibilidades de recuperación) y las opciones de tratamiento ⁸.

2.5.1 CLASIFICACIÓN DE LOS CÁNCER DE MAMA SEGÚN RECEPTOR HORMONAL.

2.5.1.1 Triple (-)

También llamado basal (o basaloide), es un subtipo de cáncer de seno, se caracteriza por la falta de expresión de los receptores de estrógeno, progesterona y Her2, son potencialmente más quimiosensibles que los que expresan receptores hormonales pero, por mecanismos que desconocemos, muchos se escapan del control con los agentes citostáticos convencionales dando lugar a recaídas más agresivas y resistentes y, por tanto, con una peor expectativa de supervivencia. El 20% de todos los cánceres de seno son cáncer triple negativo, sin embargo, se ha visto que es más frecuente en mujeres jóvenes, afroamericanas, hispanas/latinas y que presentan mutaciones del gen. Tiende a crecer más rápidamente y tiene menos posibilidades de observarse en una mamografía anual. Además, tiene mayores posibilidades de extenderse a otras partes del cuerpo tempranamente. Asimismo, tiende a reaparecer más a menudo que otros subtipos de cáncer de seno ⁹.

2.5.2 HER2 NEW

También llamado ErbB2, es una proteína de la superficie celular que se encuentra en aproximadamente un 20 % de los casos de cáncer de mama y está implicada en el crecimiento y la migración celular. El estado del tejido tumoral en relación con HER2 puede analizarse mediante diversos análisis en laboratorio: inmunohistoquímica (IHC), hibridación mediante fluorescencia in situ (FISH) o hibridación cromogénica in situ (CISH). Un cáncer es positivo para HER2 cuando el resultado del análisis mediante IHC es 3+ o el resultado de una prueba FISH o CISH es positiva según el informe de anatomía patológica. En caso contrario, el estado de HER2 es negativo. Antes de disponer de terapia dirigida contra HER2, los tipos de cáncer positivos para HER2 tenían una conducta más agresiva que otros cánceres ¹⁰.

2.5.2.1 Perfiles de expresión multigénica

En la biopsia también puede realizarse la cuantificación de la expresión de diversos conjuntos de genes expresados por el tumor. Tales análisis de las

características multigénicas no se realizan de forma habitual, pero pueden ayudar a predecir el riesgo de recurrencia y la probabilidad de obtener beneficios utilizando quimioterapia ¹⁰.

2.5.2.2 Índice de marcado del Ki-67

El Ki-67 es una proteína que se halla en el núcleo de las células cuando se dividen, pero no cuando se encuentran en reposo. El índice de marcado del Ki-67 indica el porcentaje de células en las que puede encontrarse el Ki-67. El análisis de la proporción de las células en división es un método para determinar el nivel de proliferación del tumor.

Los tumores de multiplicación rápida crecen con más rapidez y tienen un peor pronóstico que los tumores de multiplicación lenta, pero, al mismo tiempo, son más sensibles a la quimioterapia ¹⁰.

2.5.2.3 Trastuzumab una importante aportación a las opciones terapéuticas disponibles para el cáncer de mama metastásico.

Proporciona una ventaja en la supervivencia que es única en el entorno metastásico, particularmente en las pacientes HER2 que reciben tratamiento concomitante con Paclitaxel, incluso en una población de pacientes en la que casi las tres cuartas partes se transfirieron de otra terapia a tratamiento con Trastuzumab en el momento de la progresión de la enfermedad, el fármaco produjo un índice de respuesta del 50% y un importante aumento del 25% de la supervivencia. Los datos de los numerosos ensayos en curso, en los que se evalúa Trastuzumab en combinación con agentes tales como Docetaxel y Vinorelbina, respaldan convincentemente los beneficios clínicos importantes del fármaco observado en los ensayos pivótales ¹⁰.

Se han obtenido indicios que respaldan el papel de Trastuzumab en monoterapia como opción nueva e importante para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico. Estos datos demuestran que Trastuzumab supone una importante aportación a las opciones terapéuticas disponibles para el cáncer de mama metastásico y proporciona beneficios clínicos que incluyen el aumento de la supervivencia, cuando se utiliza como agente único o en combinación con quimioterapia, en primera o segunda línea ¹⁰.

2.5.2.4 Indicaciones terapéuticas

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobre expresen HERB 2 en dos tipos de terapia:

En monoterapia para el tratamiento de aquellas pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica, la quimioterapia previa debe haber incluido al menos una Antraciclina y un Taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en las pacientes.

En combinación con Paclitaxel para el tratamiento de aquellas pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en las que no esté indicado un tratamiento con Antraciclinas ¹⁰.

2.5.2.5 Reacciones adversas e interacciones

Las reacciones adversas más comunes son síntomas relacionados con la perfusión, como fiebre y escalofríos, generalmente tras la primera perfusión de Trastuzumab. Las reacciones adversas atribuibles al fármaco en aproximadamente el 10% de los pacientes son las siguientes:

- ❖ Generales: Dolor abdominal, astenia, dolor torácico, escalofríos, fiebre y cefalea.
- ❖ Digestivas: Diarrea, náuseas y vómitos.
- ❖ Músculo esquelético: Artralgia y mialgia.
- ❖ Piel: Sarpullido.

Las reacciones adversas atribuibles al fármaco que aparecieron entre el 1 y el 10% de las pacientes fueron:

- ❖ Generales: Síndrome gripal, dolor de espalda, infección, malestar, reacción alérgica, mastitis y pérdida de peso.
- ❖ Cardiovasculares: Vasodilatación, taquicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía y palpitaciones.
- ❖ Digestivas: Anorexia, estreñimiento, dispepsia y sequedad de boca.
- ❖ Hematológicas y linfáticas: Leucopenia y equimosis.

- ❖ Metabólicos: Edema.
- ❖ Músculo esquelético: Dolor óseo, calambres en las piernas y artritis.
- ❖ Nerviosas: Ansiedad, depresión, mareos, insomnio, parestesia y somnolencia.
- ❖ Respiratorias: Asma, tos, disnea, epistaxis, faringitis y rinitis.
- ❖ Urogenitales: Infecciones.
- ❖ Piel: Prurito, sudación, sequedad de piel y alopecia.
- ❖ Sentidos: Alteración del gusto ¹⁰.

2.6 DIFERENTES TRATAMIENTOS ONCOLOGICOS.

2.6.1 TRATAMIENTO HORMONAL

Sólo es útil en pacientes con tumores receptores hormonales positivos. Se considera su uso cuando sólo hay enfermedad en los huesos o en tejido blando. También se considera cuando hay afectación de órganos como el hígado o el pulmón, pero con poca repercusión clínica (el paciente tiene pocos síntomas derivados de la afectación). Con respecto al tipo de tratamiento hormonal, es importante tener en cuenta si la mujer es o no postmenopáusicas y si ha recibido tratamiento hormonal previo (por ejemplo como tratamiento adyuvante).

La estrategia principal en mujeres premenopáusicas consiste en bloquear los ovarios con tratamiento médico, quirúrgico o con radioterapia para conseguir que la mujer se comporte como postmenopáusicas y poder ser tratada como tal. Para las mujeres postmenopáusicas el tratamiento hormonal se basa en el uso de inhibidores de la Aromatasa. Son medicamentos que bloquean la producción de la transformación de los andrógenos de las glándulas suprarrenales en estrógenos. Entre ellos destacan: el Anastrozol, el Letrozol y el Exemestano. Otros tratamientos hormonales efectivos en estas pacientes son también el Tamoxifeno o el Fulvestrant (otro tipo de antiestrógeno). En pacientes postmenopáusicas que progresan al tratamiento con inhibidores de Aromatasa puede utilizarse de nuevo el Exemestano con Everolimus (fármaco que revierte la resistencia al tratamiento hormonal).

La duración del tratamiento va a depender de la respuesta que se obtenga al mismo y de la tolerancia. Habitualmente se mantiene el tratamiento mientras siga siendo efectivo. Cuando la enfermedad progresa, se puede plantear un cambio de tratamiento hormonal o pasar a tratamiento con quimioterapia ¹¹.

2.6.1.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA TERAPIA HORMONAL

Los efectos secundarios de la terapia hormonal dependen en gran parte del fármaco específico o del tipo de tratamiento. Los beneficios y perjuicios de tomar terapia hormonal se deberán considerar con cuidado para cada mujer. Una estrategia común de intercambio que se usa para la terapia adyuvante, en la que las pacientes toman T por 2 o 3 años, seguido por un inhibidor de Aromatasa por 2 o 3 años, puede ofrecer el mejor equilibrio de beneficios y de perjuicios de estos dos tipos de terapia hormonal .

Los sofocos, los sudores nocturnos y la resequedad vaginal son los efectos secundarios comunes de la terapia hormonal. La terapia hormonal modifica el ciclo menstrual de mujeres pre menopáusicas. Los efectos secundarios menos comunes pero graves de los fármacos de terapia hormonal se indican en seguida¹².

2.6.1.2 CÁNCER DE MAMA CON RECEPTOR HORMONAL POSITIVO TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO O INHIBIDOR DE LA AROMATASA HORMONOTERAPIA INICIAL

La administración inicial de hormonoterapia depende, en parte, del estado menopáusico de la paciente. Para pacientes postmenopáusicas con enfermedad metastásica recién diagnosticada y tumores con receptores de estrógeno (RE) positivos, tumores con receptores de progesterona (RP) positivos o tumores de los que no se conoce el estado de los RE o RP, generalmente se usa la hormonoterapia como tratamiento inicial. Esta terapia está especialmente indicada si la enfermedad de la paciente compromete solo los huesos y el tejido blando, y la paciente no recibió terapia adyuvante antiestrogénica o no la ha recibido durante más de un año.

Si bien se ha utilizado Tamoxifeno durante muchos años para tratar a mujeres posmenopáusicas con enfermedad metastásica recién diagnosticada que tienen

RE y RP positivos o de estado desconocido ¹³

- Cáncer de endometrio y cáncer de útero
- Quistes de ovario en la etapa premenopausica
- Riesgo de coágulos de sangre, especialmente en los pulmones y en las piernas
- Apoplejía
- Cataratas
- Disminución de la masa ósea en mujeres pre menopáusicas
- Cambios de humor, depresión y desinterés sexual

2.6.1.3 CÁNCER DE MAMA CON RECEPTORES HORMONALES NEGATIVOS

El tratamiento para el cáncer de mama con receptores hormonales negativos es la quimioterapia

2.6.2 TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

Hay una gran variedad de agentes activos en cáncer de mama (Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbina, Capecitabina, Gemcitabina, Cisplatino, Eribulina) y la decisión sobre qué fármaco o combinación de ellos se va a utilizar va a depender de varios factores: si se ha utilizado o no previamente quimioterapia y hace cuánto, si la paciente tiene alguna enfermedad que limite el uso de algún fármaco por sus efectos secundarios, de la edad de la paciente, de su estado general puesto que hay tratamientos más o menos agresivos o de si la afectación por el tumor está produciendo muchos síntomas y se necesita una rápida actuación del tratamiento. En cuanto a la duración del tratamiento, tampoco hay un número de ciclos definidos y va a depender de la respuesta al tratamiento y de la tolerancia al mismo ¹⁴.

2.6.3 TRATAMIENTO CON TERAPIAS DIRIGIDAS

El tratamiento con quimioterapia tiene el problema de que es un tratamiento poco específico, la quimioterapia actúa sobre las células que se reproducen rápidamente, tanto tumorales como sanas produciendo muchos efectos

secundarios. Las terapias dirigidas intentan precisamente ser mucho más selectivas y por tanto más eficaces y menos tóxicas. En los últimos años se han desarrollado muchas terapias anti diana que han demostrado ser muy eficaces y que ya pueden utilizarse en la clínica.

Terapias anti-HER 2: HER 2 es un receptor que está en la superficie de la células de cáncer de mama que cuando es activado estimula la proliferación de las células tumorales. El Trastuzumab fue el primer tratamiento anti-Her2 que demostró eficacia en cáncer de mama combinado con quimioterapia.

Ahora disponemos de otras moléculas que actúan contra el receptor HER2 como Pertuzumab o TDM-1. También sabemos que la combinación de terapias anti-HER2 es más efectiva que el bloqueo simple (Pertuzumab + Trastuzumab o Lapatinib + Trastuzumab) ¹⁵.

2.6.4 TRATAMIENTOS ANTIANGIOGÉNICOS.

Estos fármacos actúan impidiendo que el tumor desarrolle vasos sanguíneos para nutrirse y crecer. En cáncer de mama está demostrada la actividad de Bevacizumab en combinación con quimioterapia.

2.6.5 QUIMIOTERAPIA CON DOSIS DENSAS

Se descubrió que al administrar los ciclos de ciertos medicamentos de quimioterapia con mayor proximidad puede reducir la probabilidad de que el cáncer regrese y mejora la supervivencia en algunas mujeres. Por ejemplo, un medicamento que normalmente se administraría cada 3 semanas, podría darse cada 2 semanas. Este método se puede usar para el tratamiento neo adyuvante y adyuvante. Puede llevar a más problemas con bajos recuentos sanguíneos, de modo que no es una opción para todas las mujeres ¹⁶

2.6.6 CIRUGÍA

La cirugía puede estar indicada para determinadas pacientes. Por ejemplo, pacientes que necesitan una mastectomía si se presentan los siguientes problemas:

- Lesiones fúngicas o dolorosas en la mama (mastectomía).

- Metástasis en el parénquima encefálico o metástasis vertebrales con compresión de la médula espinal.
- Metástasis pulmonares aisladas.
- Fracturas patológicas (o inminentes).
- Derrames pleurales o pericárdicos.

2.6.7 RADIOTERAPIA

La radioterapia tiene una función muy importante en la paliación de las metástasis sintomáticas localizadas. Las indicaciones para la administración de radioterapia de haz externo son las siguientes:

- Metástasis óseas dolorosas.
- Metástasis irresecables en el sistema nervioso central (es decir, encéfalo, meninges y médula espinal).
- Obstrucción bronquial.
- Lesiones fúngicas o dolorosas en la mama o la pared torácica.
- Después de la cirugía para descomprimir metástasis intracraneales o en la médula espinal.
- Después de la fijación de fracturas patológicas ¹⁷

3 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Carranza H. *et al*, Tratamiento con Trastuzumab en diferentes escenarios del cáncer de mama, Rev. Colombiana de Cancerología 2007, Vol. 11, Art. 1; 23-31 Se realizó una revisión de 340 historias clínicas del Instituto de oncología de la Fundación Santa Fe de Bogotá desde noviembre de 1999 a noviembre del 2006 para describir la respuesta al Trastuzumab en el tratamiento neo adyuvante, adyuvante y en enfermedad metastásica de cáncer de mama: 55 pacientes tenían diagnosticado cáncer de mama temprano: 40 recibieron tratamiento monoclonal, 12 como tratamiento adyuvante y 3 como intervención primaria. La respuesta global fue 35% 5 pacientes lograron respuesta completa 12,5%; 3 respuesta parcial 7,5%; 6 enfermedad estable 15% y 6 tuvieron progresión 15%. 12 mujeres entre 32 y 67 años una media 53, recibieron Trastuzumab

durante el tratamiento adyuvante y 3 como neoadyuvancia ¹⁸.

Tapia Salas I., et al, Pobre Supervivencia en Pacientes con Cáncer Triple Negativo, Centro Oncológico, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, Enero - Marzo, 2016; 23 (1):34-37

Es un estudio retrospectivo de casos registrados desde enero de 1995 hasta diciembre del 2014. El objetivo principal era determinar la supervivencia de pacientes con cáncer de mama triple (-), el análisis incluyo a mujeres diagnosticadas con cáncer de mama invasivo, se comparó la supervivencia de pacientes triple (-). Se incluyeron 534 pacientes, entre las que la prevalencia de cáncer de mama triple negativo (TNBC) fue de 16%, La supervivencia global media fue de 131 meses (IC 95%, 8,4 – 13,4), en el grupo TNBC, mientras que entre los pacientes NTNBC (Cáncer de Mama NO Triple Negativo) fue de 160,3 meses (IC 95% 11,6 – 15,1), p=0,0007. En la población estudiada, la prevalencia del TNBC fue menor que lo reportado en otros países y regiones de México. La supervivencia del TNBC es menor que en los casos de NTNBC.¹⁹

Albornoz H.et al, Evaluación del Tratamiento Adyuvante en Ca de mama, Marzo 2011; 11-13

Se hizo un estudio observacional de cohorte de pacientes con cáncer de mama bajo cobertura del Fondo Nacional de recursos-Uruguay desde octubre del 2006 hasta el 31 de marzo del 2009. Se realizó un tratamiento con Trastuzumab a 169 pacientes. De estos las características demográficas que reportaron es la siguiente: Edad media 49,1 años, Género Femenino 100%-. Tratamiento previo y concomitante reporto: Radioterapia previa 56,2%, Quimioterapia previa 100% (Adriamicina - Ciclofosfamida, Fluorouracilo - Adriamicina - Ciclofosfamida, Adriamicina-Taxano. La supervivencia global con tratamiento adyuvante con Trastuzumab reporto una supervivencia en: Estadio I N=18 : 3 meses 18- 100% pacientes a los 12 meses 18 pacientes- 100% y a los 24 meses 11 pac-100%; Estadio II N=94 : 3 meses 93 pac-98,9%, a los 12 meses 92 pac-97,9% a los 24 meses 70 pac-93,6%, y a los 36 meses 30pac 89,7%;Estadio III N=55 Pac:3 meses 54 pac-98,2%, a los 12 meses 53 pac-96,4%, a los 24 meses 45 pac-87,1% y a los 36 meses 14 pac-74,6% y el Promedio Total de 167 pacientes

reporto la supervivencia global a los 3 meses 165 pacientes-98,8%, a los 12 meses 163-97,6%, a los 24 meses 116 pac-92,1% y a los 36 meses 44 pac-85,2% ²⁰.

4 JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más comunes de una trascendencia especial para la mujer, por su gravedad y por las importantes repercusiones de índole psicológica, familiar y social que presenta. En Bolivia de acuerdo con el Registro Nacional de cáncer dependiente del Programa Nacional de Enfermedades No transmisibles, representa el 26,57 por cada 100.000 mujeres que han desarrollado cáncer de mama, mientras que la mortalidad alcanza a 8,71 por cada 100.00 mujeres (Fuente M.S.) ocupando el quinto lugar en Sudamérica en mortalidad por cáncer de mama con un (0,21%) ²¹.

Se realizó un estudio con Fondo Nacional de Uruguay de cáncer de mama desde octubre del 2006 hasta el 31 de marzo del 2009 con Trastuzumab, reportando una supervivencia global a los 3 meses en 165 pacientes 98,8%, a los 12 meses 163- 97,6%, a los 24 meses 116 pac-92,1% y a los 36 meses 44 pac-85,2% ²²

Otro estudio similar se realizó en el Instituto de Oncología de la Fundación Santa Fe de Bogotá desde Noviembre de 1999 a Noviembre del 2006 la respuesta global fue 35% 5 pacientes lograron respuesta completa 12,5%; 3 respuesta parcial 7,5%; 6 enfermedad estable 15% y 6 tuvieron progresión 15%. 12 mujeres entre 32 y 67 años una media 53, recibieron Trastuzumab durante el tratamiento adyuvante y 3 como neoadyuvancia ²³.

La ciudad con más cáncer de mama es la Paz con 254 registros el 2015, seguido de Cochabamba con 221, Santa Cruz con 186 y Tarija con 75 casos, se ha visto que la supervivencia a los cinco años tras el diagnóstico es del 82.8·%, dato que está por encima de la media europea. Esta cifra se incrementa hasta casi el 99% si el cáncer se diagnostica en sus fases iniciales (carcinoma in situ). Por lo tanto, se ha visto la importancia de la quimioterapia adyuvante para disminuir el riesgo de recurrencia y de incrementar la supervivencia, se ha demostrado que la administración de Trastuzumab tras la quimioterapia convencional reduce el riesgo de regeneración del cáncer en un 46% en comparación con la

quimioterapia sola.

En Bolivia, no hay estudios publicados que describan o que realicen evaluaciones periódicas de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama tratados con diferentes quimioterápicos, como son: quimioterapia convencional (Adriamicina - Ciclofosfamida), tratamiento anti hormonal (Tamoxifeno - Exemestano) y Trastuzumab. El presente estudio busca determinar la supervivencia de pacientes con cáncer de mama tratados con los diferentes quimioterápicos en el Hospital Seguro Social Universitario, en la Gestión 2010 a 2016

5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia de pacientes con cáncer de mama en el Hospital Seguro Social Universitario, de la Gestión 2000 a 2016?

5.2 OBJETIVO GENERAL.

Determinar la supervivencia de pacientes con cáncer de mama en el Hospital Seguro Social Universitario, de la Gestión 2000 a 2016

5.3 OBJETIVO ESPECÍFICOS.

- Determinar la supervivencia de pacientes con cáncer de mama, según tratamiento recibido
- Establecer la supervivencia según el método actuarial y tablas de vida
- Identificar los factores que pronostican la sobrevida de pacientes con cáncer de mama

5.4 POBLACIÓN.

Todas las pacientes comprendidas entre los 25 a los 80 años de edad, que acudieron y recibieron tratamiento en el Servicio de Oncología del Hospital Seguro Social Universitario, diagnosticadas con cáncer de mama a través de Historia Clínicas, Pruebas de Gabinete: como ser ecografía, mamografía, biopsias, estudios histopatológicos

5.5 LUGAR.

Servicio de Oncología del Hospital Seguro Social Universitario

5.6 TAMAÑO MUESTRAL

Se trabajó con todas las pacientes de la gestión 2000 al 2016, que llega a numero de 64, que presentaban cáncer de mama en los diferentes estadios y con diferentes tipos de cáncer

5.7 DISEÑO TIPO DE ESTUDIO

Estudio de Cohorte Mixta, retrospectiva y prospectiva,

Es un estudio de cohorte porque se ha realizado un seguimiento a todas las pacientes desde el momento del diagnóstico, con diferentes mediciones a través del tiempo, por ecografía después con los tratamientos que se han hecho tanto quimio como radioterapia.

5.8 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL DISEÑO

5.8.1 VENTAJAS.

- Es el único método para establecer directamente la incidencia
- La exposición puede determinarse sin el sesgo que se produciría si ya se conociera el resultado, es decir, existe una clara secuencia temporal de exposición y enfermedad
- Relación causa efecto
- Determinadores del riesgo de presentar una determinada enfermedad
- La incidencia de la enfermedad puede determinarse para los grupos de expuestos y no-expuestos
- No es necesario dejar de tratar a un grupo, como sucede con el ensayo clínico aleatorizado ²⁴

5.8.2 DESVENTAJAS.

- Para determinar la relación causa efecto hay que hacer un seguimiento muy prolongado de varios años, particularmente cuando se realizan de manera prospectiva.
- Se debe involucrar una gran cantidad de pacientes
- Los cambios de la exposición en el tiempo y los criterios de diagnóstico pueden afectar a la clasificación de los individuos
- Las pérdidas en el seguimiento pueden introducir sesgos de selección
- El seguimiento puede ser difícil y las pérdidas durante ese periodo pueden influir sobre los resultados del estudio
- Se puede introducir sesgos de información, si la identificación de la enfermedad puede estar influenciada por el conocimiento del estado de

exposición del sujeto 24

6 DISEÑO METODOLOGICO.

a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Historias clínicas de mujeres con metástasis o estadio IV
- Historias clínicas de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama: Triple (-), Her2 New, Hormono positivos
- Historias clínicas de mujeres que reciben tratamiento quimioterápico

b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Historias clínicas de mujeres con otro tipo de cáncer

c) MUESTREO

Se trabajó con una muestra por conveniencia, de pacientes atendidas desde enero del 2000 hasta el mes de diciembre del 2016, en el HSSU.

d) MEDICIÓN: INSTRUMENTOS TEÓRICOS O FÍSICOS VALIDADOS PARA MEDIR LAS VARIABLES.

A continuación, se menciona el procedimiento para la medición:

La paciente es transferida del servicio de ginecología para valoración y conducta por Oncología, se le realizan pruebas como ser ecografía y mamografía, se detecta la masa, se deriva a hacer una biopsia o directamente se transfiere a cirujano oncólogo para realizar una mastectomía, posteriormente se reenvía a estudio anatomopatológico

1) Ejemplo de un reporte de ecografía mamaria reporta:

La conclusión reporta Mastectomía bilateral en región Derecha, no se identifica Tumoración residual, ni recidivante

Región Izquierda nódulos solidos vascularizados sugerentes de actividad tumoral dependiente de primario conocido

El presente estudio se categoriza BI RADS 5 ecográfico, (muy alta sospecha de malignidad) sugerimos biopsia

2) Ejemplo de un estudio anatomopatológico reporta:

Descripción macroscópica: - Se recibe un bloque de Parafina identificado con código 91799-16

Tipo de Cáncer	CLON	POSITIVIDAD	% POSITIVIDAD	% DE INTENSIDAD
Receptor de Estrógenos	RB 11 BSB	NEGATIVO		
Receptor de Progesterona	RB T22 BSB	NEGATIVO		
HERB NEW 2		POSITIVO	90	+++ / +++
Ki 67	EP5 BSB	PRESENTE	40	+++ / +++

Conclusión.-. CANCER DE MAMA DE TIPO HERB NEW

A través del estudio histopatológico también podemos determinar los diferentes diagnósticos histopatológicos:

VARIABLE	CATEGORIA	F	%
TIPO DE CÁNCER	Her2 New	19	29,7
	Hormono (+)	41	64,1
	Triple (-)	4	6,3
DX HIST-PAT	II	2	3,1
	II-A	4	6,3
	II-B	17	26,6
	III	9	14,1
	III-A	5	7,8
	III-B	6	9,4
	IV-B	21	32,8
METÁSTASIS	SI	24	37,5
	NO	40	62,5

7 RESULTADOS

e) ORDEN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO

1. VARIABLE RESULTADO O VARIABLE DEPENDIENTE Cáncer de mama
2. VARIABLE EXPOSICIÓN O VARIABLE INDEPENDIENTE Metástasis, tipo de cáncer mamario, Tratamiento
3. VARIABLE DE CONTROL O VARIABLE INDEPENDIENTE Edad, estrato socioeconómico, nivel de educación

f) CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES					
VARIABLE	DEFINICIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Edad	Representación temporal de una persona	Ficha de Recolección de datos	Años	Cuantitativa	Razón Discreto
Cáncer de mama	Cuando las células del epitelio glandular se reproducen de forma incontrolada y muy rápidamente	Estudios histopatológicos	1) SI 2) NO	Cualitativo	Nominal
Tipo de cáncer según el receptor hormonal	Se clasifican según el tipo de receptor: Hormonal, Her2 New y Triple (-)	Estudios histopatológicos	1.Receptor Hormonal 2.Herb New 3.Triple (-)	Cualitativo	Nominal
Metástasis	Es la propagación de un foco canceroso a un órgano distinto al de su origen, ocurre generalmente por vía sanguínea o linfática.	Estudios histopatológicos	1) SI 2) NO	Cualitativo	Nominal
Quimioterapia	Tratamiento con medicamentos contra el cáncer que se pueden administrar por vía intravenosa o por vía oral.	Estudios histopatológicos	1) SI 2) NO	Cualitativo	Nominal
Tipo de Tratamiento	Existen diferentes tratamientos puede empezar con cirugía, quimioterapia coadyuvante y concluir con radioterapia	Estudios histopatológicos	1) Cirugía 2) Quimioterapia 3) Radioterapia	Cualitativo	Nominal

g) PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

- a) Se estimó la función de supervivencia mediante el método actuarial de tabla mortalidad y el estimador de Kaplan Meyer. Se ajustaron varios modelos de Cox para obtener las covariables significativas, eliminando las variables no significativas. Para los cálculos se utilizará el SPSS v23.
- b) Estudio descriptivo, para variables cualitativas se utiliza porcentajes, frecuencias y gráficos
- c) Variables cuantitativas se utiliza medidas de dispersión, de tendencia central
- d) Para determinar supervivencia se utiliza tablas de mortalidad, se calcula Hazard Ratio para determinar el pronóstico de vida con regresión de Cox.

Cuadro 1: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL HSSU, CON CÁNCER DE MAMA GESTIÓN 2000 A 2016

VARIABLE	CATEGORIA	F	%
GRUPO DE EDAD	Menor a 40	6	7,8
	41 a 50	15	23,4
	51 a 60	22	34,4
	Mayor a 60	22	34,4
TIPO DE CANCER	Her2 New	19	29,7
	Hormono (+)	41	64,1
	Triple (-)	4	6,3
DX HIST-PAT	II	2	3,1
	II-A	4	6,3
	II-B	17	26,6
	III	9	14,1
	III-A	5	7,8
	III-B	6	9,4
	IV-B	21	32,8
METÁSTASIS	SI	24	37,5
	NO	40	62,5

FUENTE. Base de datos del estudio de análisis de supervivencia de cáncer de mama del HSSU
Gestión 2000 a 2016

Entre las características de la Población asegurada al HSSU, con cáncer de

mama de la gestión 2000 a 2016, el grupo etáreo más frecuente es mayor a 51 años, el Tipo de cáncer más usual es el Hormono (+) con un 64%, el Dx. histopatológico con más frecuencia es el Estadio IV-B con un 33% y el 62 % de las pacientes No presentan metástasis

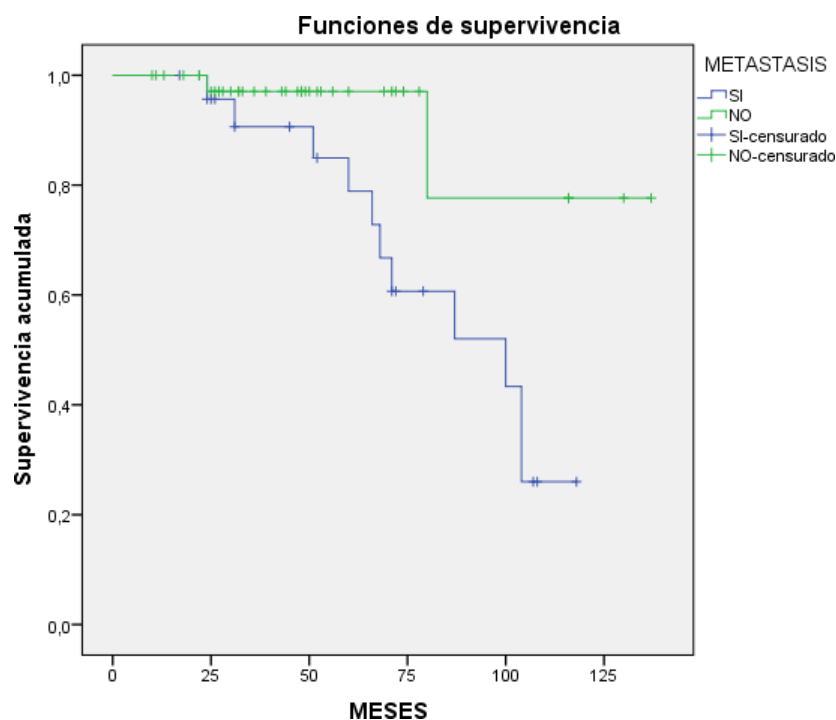
Cuadro 2: COMPARACIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN METÁSTASIS DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, HSSU, GESTIÓN 2000 A 2016

METÁSTASIS	Media			
	Estimación	Error estándar	I.C. 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
SI	86,502	6,833	73,11	99,895
NO	122,612	10,325	102,374	142,849
Global	104,027	6,811	90,678	117,377

FUENTE. Base de datos del estudio de análisis de supervivencia de cáncer de mama del HSSU Gestión 2000 a 2016

El Promedio de supervivencia de los pacientes que no desarrollaron metástasis fue mayor en relación al grupo de los que tuvieron metástasis. La diferencia encontrada si es significativa Log Rank (Mantel-Cox) = 5,4 p=0.020, mayor sobrevida atribuida a la no presencia de metástasis.

Figura 1: COMPARACIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN METÁSTASIS, PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, HSSU, GESTIÓN 2000 A 2016



En el gráfico observamos, que la diferencia encontrada es mayor la supervivencia en los pacientes que tienen metástasis en comparación a aquellas que no tienen.

Cuadro 3: MEDIA Y MEDIANA PARA EL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA EN MESES DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA H.S.S.U., GESTIÓN 2000 A 2016

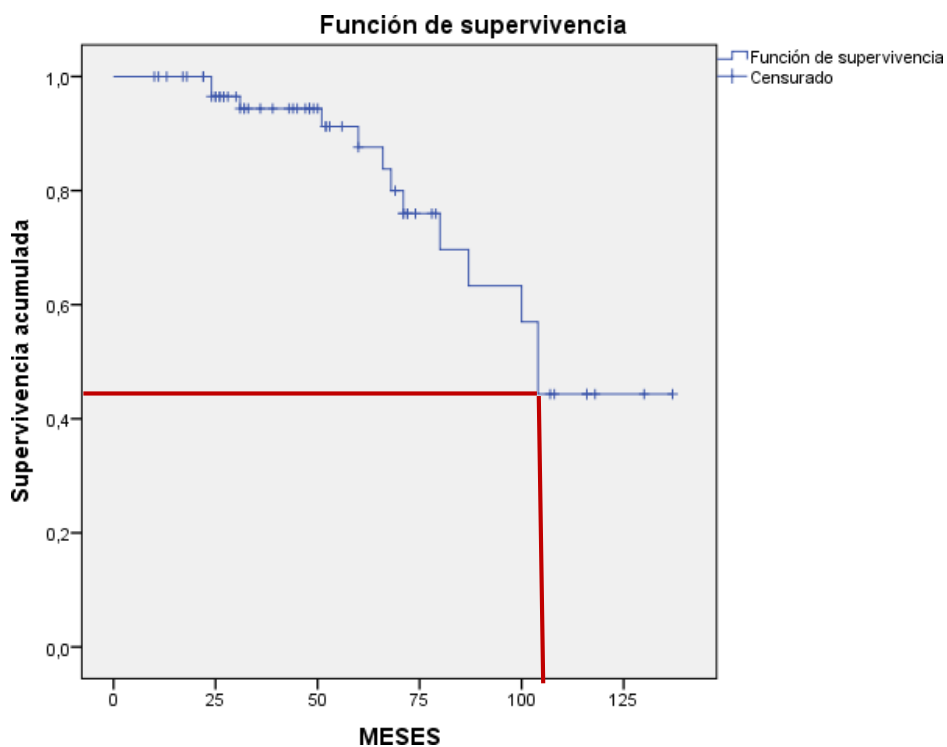
MEDI A				MEDIANA			
Estimación	Error Standart	IC 95%		Estimación	Error Standart	IC 95%	
		Límite Inferior	Límite superior			Límite Inferior	Límite superior
104,027	6,811	90,678	117,38	104	3,71	96,728	111,272

FUENTE. Base de datos del estudio de análisis de supervivencia de cáncer de mama del HSSU Gestión 2000 a 2016

En promedio las pacientes tuvieron una sobrevivida de 104 meses (8,6 años),

coincidiendo con la media de supervivencia, por lo que el 50% de las pacientes tuvieron una sobrevivida de 104 meses o menos, y la mitad restante un tiempo de vida mayor, disminuyendo este tiempo a en el 75% de los casos a 80 meses (6,6 años) (percentil 75).

Figura 2: SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, HSSU, GESTIÓN 2000 A 2016



El gráfico confirma y muestra con mayor claridad el tiempo medio de supervivencia de pacientes del HSSU con cáncer de mama es 104 meses (8,6 años).

Cuadro 4: TIPO DE CÁNCER DE MAMA, DE PACIENTES DEL HSSU GESTIÓN 2000 A 2016

TIPO DE CÁNCER	ESTADO				TOTAL	
	MUERTO		VIVO			
	F	%	F	%	F	%
HERB 2 NEW	2	15,4	17	33,3	19	29,7
HORMONO (+)	11	84,6	30	58	41	64,1
TRIPLE (-)	0	0	4	7,8	4	6,3
TOTAL	13	100	51	100	64	100

FUENTE. Base de datos del estudio de análisis de supervivencia de cáncer de mama del HSSU Gestión 2000 a 2016

Se puede observar el tipo de cáncer de mama, más frecuente en el Hospital Seguro Social Universitario es el hormono (+) 64%, seguido en un 30% por el tipo Her2 New

Cuadro 5: TIEMPO DE SUPERVIVENCIA EN MESES DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HORMONO (+) QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON EXEMESTANO, EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO, DE LA GESTIÓN 2000 A 2016

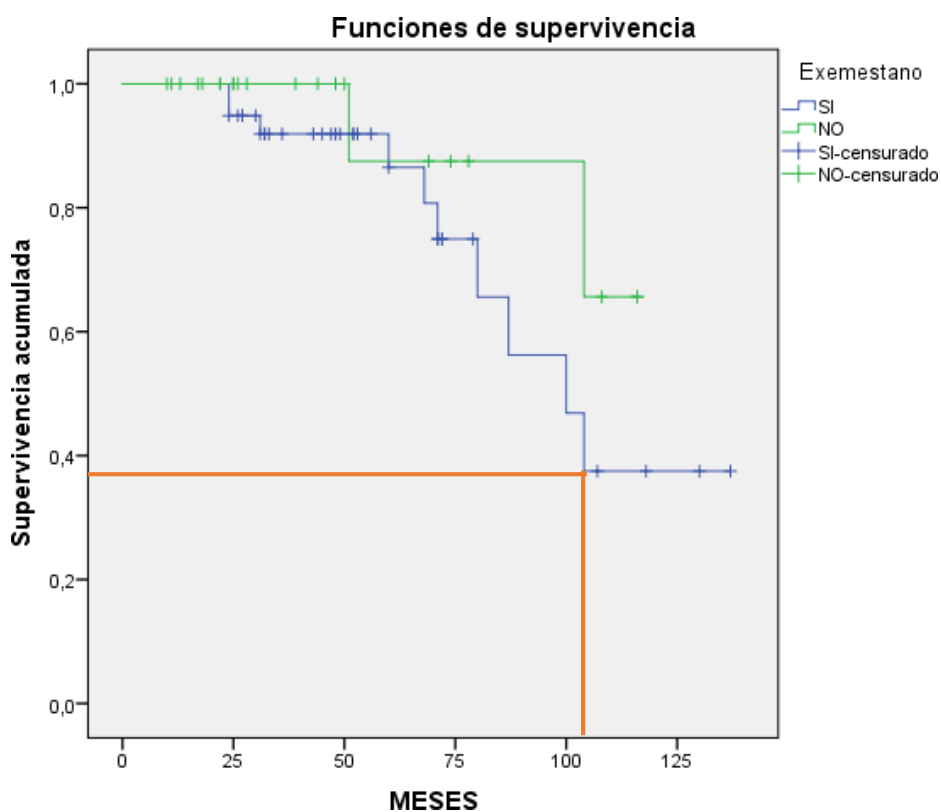
Exemestano	Media	Error Standart	Intervalo de confianza de 95%	
			Limite Inferior	Limite superior
SI	99,528	8,295	83,269	115,787
NO	105,25	7,598	90,359	120,141
GLOBA L	105,554	6,882	92,065	119,042

FUENTE. Base de datos del estudio de análisis de supervivencia de cáncer de mama del HSSU Gestión 2000 a 2016

El promedio de sobrevivida de los pacientes que recibieron Exemestano fue de 99,5 meses (IC. 83,2 – 115,78), al comparar con el grupo que no recibió el

tratamiento no se evidencio diferencias significativas (Long Rank 1,602 $p=0,206$), como se puede observar en el siguiente cuadro.

Figura 3: TIEMPO DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HORMONO (+) QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON EXEMESTANO, EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO, GESTIÓN 2000 A 2016



El gráfico confirma y muestra con mayor claridad el tiempo medio de supervivencia de pacientes del HSSU con cáncer de mama es 104 meses (8,6 años).

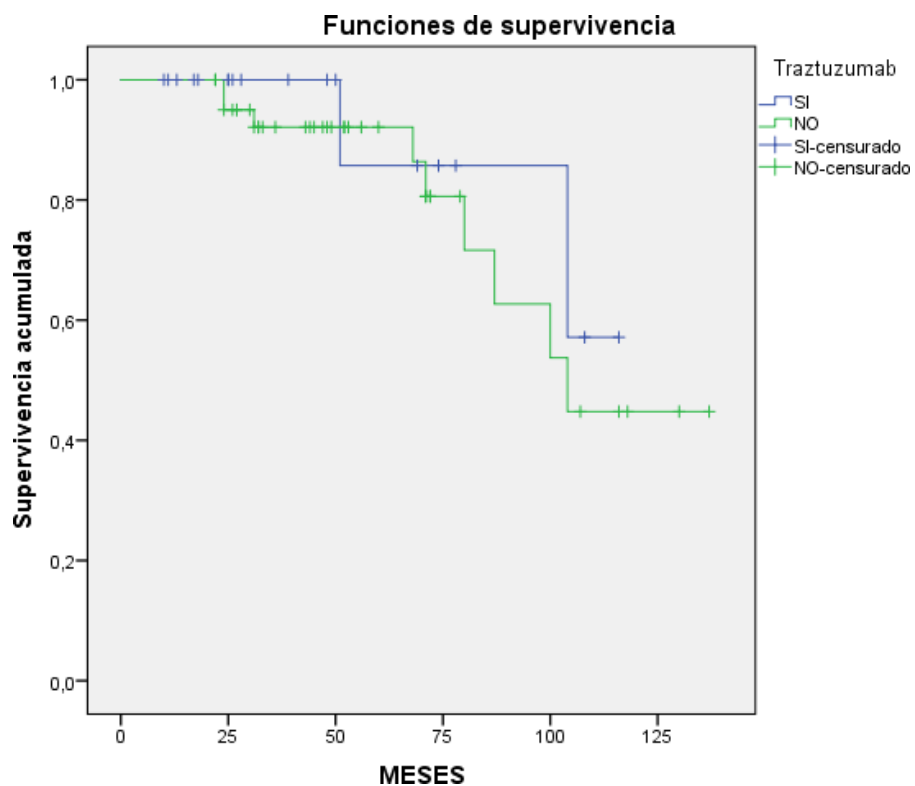
Cuadro 6: TIEMPO DE SUPERVIVENCIA EN MESES DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER NEW (-) QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB, EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO, GESTIÓN 2000 A 2016

Trastuzumab	Media	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
SI	103,286	8,54	86,548	120,024
NO	94,673	8,059	88,877	120,469
Global	107,457	6,867	93,998	120,917

FUENTE. Base de datos del estudio de análisis de supervivencia de cáncer de mama del HSSU Gestión 2000 a 2016

El promedio del tiempo de supervivencia de los pacientes Trastuzumab fue de 103,28 meses (IC 86,54 – 120,024), al comparar el tiempo de supervivencia con otros tratamientos se evidencia que existe diferencia (Long Rank 0,048 p = 0,048), situación que se corrobora en el siguiente cuadro

Figura 4: TIEMPO DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HERB NEW (-) QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB, EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO, GESTIÓN 2000 A 2016



El Grafico anterior confirma y muestra mayor tiempo de sobrevivencia de pacientes que recibieron Trastuzumab, en comparación de aquellos que no recibieron el tratamiento

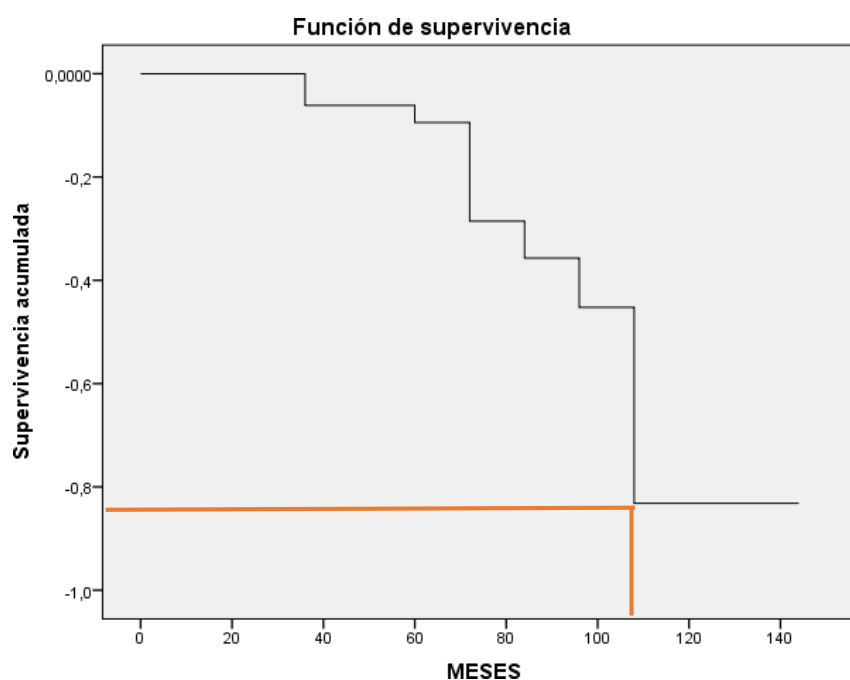
Cuadro 7: TABLA DE MORTALIDAD DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN MESES, EN EL HSSU, DE LA GESTIÓN 2000 A 2016

Intervalo	Vivos	Censurados	Expuestos	Muertos	Proporción muertos	Proporción supervivencia	Supervivencia acumulada
0 - 12	64	2	63,000	0	0,00	1,00	1,00
12 - 24	62	5	59,500	0	0,00	1,00	1,00
24 - 36	57	13	50,500	3	0,06	0,94	0,94
36 - 48	41	6	38,000	0	0,00	1,00	0,94
48 - 60	35	9	30,500	1	0,03	0,97	0,91
60 - 72	25	4	23,000	4	0,17	0,83	0,75
72 - 84	17	5	14,500	1	0,07	0,93	0,70
84 - 96	11	0	11,000	1	0,09	0,91	0,64
96 - 108	10	1	9,500	3	0,32	0,68	0,44
108 - 120	6	4	4,000	0	0,00	1,00	0,44
120 - 132	2	1	1,500	0	0,00	1,00	0,44
132	1	1	0,500	0	0,00	1,00	0,44

FUENTE. Base de datos del estudio de análisis de supervivencia de cáncer de mama del HSSU Gestión 2000 a 2016

Según el método actuarial al realizar la Tabla de Mortalidad de pacientes con cáncer de mama, se confirma que la mediana de tiempo de supervivencia de las pacientes con CA de mama es de 104,13 meses (8,67 años).

Figura 5: SUPERVIVENCIA SEGÚN EL METODO ACTUARIAL, PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, HSSU, GESTIÓN 2000 A 2016



Podemos observar en el gráfico, que la supervivencia de pacientes con cáncer de mama, según el método actuarial es de 104 meses (8,66 años)

Cuadro 8: FACTORES QUE PRONOSTICAN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL SEGURO SOCIAL UNIVERSITARIO, GESTIÓN 2000 A 2016

FACTORES PRONOSTICOS					
	B	ET	Wald	p	Exp(B)
TIPO	-1,818	1,024	3,155	0,076	0,162
HISTOLOGIA	2,872	1,286	4,989	0,026	17,666
METÁSTASIS	0,518	0,847	0,375	0,541	1,679

FUENTE. Base de datos del estudio de análisis de supervivencia de cáncer de mama del HSSU Gestión 2000 a 2016

Se identificó un solo factor pronóstico significativo para poder predecir el estado de la paciente con cáncer de mama, esta es referida al tipo histológico ($p= 0.026$), con un riesgo relativo de 17,6.

8 DISCUSIÓN.

Se han desarrollado últimamente múltiples terapias de manejo contra el cáncer de mama, en nuestro país en vías de desarrollo estas opciones están muy alejadas, por el excesivo costo de los medicamentos, por la falta de no contar con un seguro médico o por diversos factores entre ellos ;dificultad de adherencia al tratamiento, los efectos secundarios del fármaco no tolerables por el paciente, estado emocional, economía del paciente, el apoyo de la familia y el nivel educativo, los que complican o coadyuvan el cáncer de mama y la mortalidad por esta causa ⁴ .

Se ha visto un resultado exitoso con la hormonoterapia, cerca del 75 % de pacientes expresan receptores hormonales en el tumor y el estándar de manejo a sido con el Tamoxifeno, y en la mayoría de los pacientes del HSSU ,se tuvo que cambiar con el Exemestano es el medicamento estándar como primera línea de tratamiento para mujeres posmenopáusicas con metástasis, porque presenta menos efectos secundarios que el tamoxifeno (cáncer de endometrio y sarcoma uterino) dando buen resultado por un tiempo mayor a 5 años se considera que todo paciente con cáncer de seno que tenga alguna expresión de receptores hormonales (más del 1% con inmunohistoquímica) se beneficia de hormonoterapia.

Considerando los resultados obtenidos a partir del análisis de los registros de pacientes con cáncer de mama metastásico tratados con Tamoxifeno o Exemestano en el caso de hormono (+) y los pacientes Herb New (-) tratados con Trastuzumab de 8,6 años, son equivalentes a los reportados en la literatura, La mediana del tiempo entre el diagnóstico y la autorización del tratamiento fue 9 meses, tiempo también muy similar al del estudio FASE III HERB ³ .

El mayor porcentaje 34%de la población tratada del HSSU, estaba constituida por mujeres de 51 para adelante, el 23 % en etapa pre menopáusica. Este perfil de edad coincide con el publicado en la mayoría de los estudios clínicos tratados con Trastuzumab (Carranza H. et al, Tratamiento con Trastuzumab en diferentes escenarios del cáncer de mama, Rev. Colombiana de Cancerología 2007); entre los diagnósticos histopatológicos, los estadios más elevados en pacientes del

HSSU son II-B 26,6 % y el IV-B con un 32,8 %. Comparado con el estudio de Albornoz h.et al, evaluación del tratamiento adyuvante en Cáncer de mama, las características demográficas fueron casi similares edad media 49,1 años, quimioterapia previa 100% (adriamicina - ciclofosfamida, estadificación IIA 24%, receptores hormonales positivos 47,3%, negativos 51,5%

9 CONCLUSIONES

Se establecen las conclusiones enmarcándose en los objetivos planteados de manera inicial, las cuales son:

1. La supervivencia de pacientes con cáncer de mama, tratados en el Hospital Seguro Social Universitario, de la gestión 2000 a 2016, tuvieron un promedio de tiempo de sobrevida de 104 meses (8,6 años)
2. Pacientes con cáncer de mama Hormono (+) que recibieron tratamiento con Exemestano, después de Adriamicina y Ciclofosfamida el promedio del tiempo de supervivencia fue de 99,5 meses (IC 83,2-115.78)
3. El promedio del tiempo de supervivencia de pacientes con cáncer de mama Herb New (-) tratados con Trastuzumab, después de recibir Adriamicina y Ciclofosfamida fue de 103,28 meses (IC86,54-120-024)
4. Se confirma según el método actuarial y tablas de vida, que la mediana de tiempo de supervivencia, de los pacientes con cáncer de mama, tratados en el Hospital Seguro Social Universitario fue de 104,13 meses (8,67 años).
5. Entre los factores que pronostican la sobrevida de pacientes con cáncer de mama, tratados en el Hospital Seguro Social Universitario, se identificó un solo factor pronostico significativo, está referido al tipo histológico ($p=0,026$, con un riesgo relativo de 17,6
6. Los resultados son equivalentes a los reportados en la literatura. Se requieren mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento para evaluar los resultados de los diferentes tipos de tratamientos neo y adyuvante

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Matus Santos J.et al, Actualidades del tratamiento del cáncer de mama, Revista mexicana de mastología, Vol. 5,Nº1, enero-marzo 2015
2. Matus Santos J.et al, Metastásico HER2-positivo, Revista Mexicana de Mastologia, enero-Abril, 2015, Volumen 5, Número 1 ;18-22
3. Gonzales Pier E., Kuri Morales P., Prevención y control del cáncer de la mujer 2013-2018, Programa sectorial de salud
4. Palma Valle M., Espino Villalobos J. Murillo Illanes J, Quimioterapia Neo adyuvante con Trastuzumab en cáncer de mama localmente avanzado HER2- positivo, Arch. Salud, Vol.6 No.2, Año 2012; 39-42
5. Fundación contra el cáncer, Guía de Práctica clínica de la ESMO, Vol. 1, Año 2013
6. Albornoz H., Correa F., Saona G., Evaluación del tratamiento adyuvante con Trastuzumab en el cáncer de mama operable, Fondo nacional de recursos, Montevideo-Uruguay, marzo del 2011.
7. Carranza H.et al, Tratamiento con Trastuzumab en diversos escenarios del cáncer de mama: experiencia en la Fundación Santa Fe de Bogotá, Rev. Colombiana Cancerología, Año 2007, Vol. 11(1); 23-31
8. Flores Luna L. et al, marzo/). Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama, *Salud pública de México* Vol. 50 (2): abril de 2008; 119-125.
9. National Cancer Institute. Estadísticas del cáncer [en línea]. 2016, marzo; [citado 21 de noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>.
10. Junceda Avello E., Cáncer de mama. España-Barcelona: Universidad de Oviedo; 2014, 13.
11. Fernández-Cid Fenollera, Alfonso, y colaboradores (2000). Mastologia (2ª edición). Barcelona: Masson S.A.; 2000, 4.
12. Registro Nacional de cáncer dependiente del Programa Nacional de

Enfermedades No Transmisibles, Ministerio de Salud; octubre 2015

13. Arce et al, Quimioterapia Adyuvante en cáncer de mama: Presente y Futuro, *Cancerología* 1, Tlalpan México D.F. ;2006;177-18
14. Tejerina F. (1992). Cirugía del cáncer de mama. Ediciones Díaz de Santos.; 1992, 124.
15. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Informe Anual a la Nación sobre el Estatus del Cáncer, 1975-2011, con la incidencia de subtipos de cáncer de mama por raza / etnia, pobreza y estado. *Revista del Instituto Nacional de Cáncer* 2015; 107
16. Grupo de Colaboradores de los Trialistas del Cáncer de Mama Temprano (EBCTCG). Relevancia de los receptores de la hormona del cáncer de mama y otros factores para la eficacia del tamoxifeno adyuvante: meta-análisis a nivel de pacientes de ensayos aleatorios. *Lancet* ; 2011; 378 (9793) 771 - 784.
17. Untch M, Thomssen C. Decisiones de la práctica clínica en la terapia endocrina. *Investigación del cáncer* ;2010; 28 Supl.. 1: 4-13
18. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Evaluación de letrozol y tamoxifeno solos y en secuencia para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptor de hormonas esteroideas positivas: el ensayo clínico
19. aleatorizado BIG 1-98 a un seguimiento mediano de 8,1 años. *Lancet Oncology* 2011; 12 (12): 1101 - 1108.
20. Burstein HJ, Griggs JJ. Terapia hormonal adyuvante para el cáncer de mama en etapa temprana. *Clínicas de Oncología Quirúrgica de América del Norte* 2010; 19 (3): 639 - 647.
21. Honig SF: Terapia hormonal y quimioterapia. En: Harris JR, Morrow M, Lippman ME, et al., Eds.: *Enfermedades de la mama*. Lippincott-Raven Editores: Philadelphia;1996, 669-734
22. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al.: Seguimiento a largo plazo de pacientes con remisión completa después de la quimioterapia combinada

- para el cáncer de mama metastasico. *J Clin. Oncol* 14 (8): 205, 1996.
23. Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson JF, et al.: Anastrozol versus tamoxifeno como terapia de primera línea para el cáncer de mama avanzado en 668 mujeres posmenopáusicas: resultados del estudio de eficacia y tolerabilidad del grupo aleatorizado de tamoxifeno o Arimidex. *J Clin Oncol* 18 (22): 577.
24. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al.: El anastrozol es superior al tamoxifeno como terapia de primera línea para el cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas: resultados de un ensayo multicéntrico norteamericano. Grupo de Estudio Arimidex. *J Clin Oncol* 18 (22): 3758 - 67.
25. Sociedad Americana del Cáncer: Cáncer Datos y Cifras 2015. Atlanta, GA: Sociedad Americana del Cáncer, 2015. Available on line Notificación de salida. Última consulta el 27 de abril de 2017.
26. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Estadísticas del cáncer, 2011: el impacto de la eliminación de las disparidades socioeconómicas y raciales en las muertes prematuras por cáncer. *CA Cáncer J Clin.* 61 (4) 212-36, 2011Jul-Ago..
27. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al.: Hallazgos patológicos de la actualización de ocho años del Protocolo B-17 del Carcinoma Intra-Ducal del Proyecto Nacional de Mamas Adyuvantes Quirúrgicas (NSABP). *Cáncer* 86 (3): 429 – 38;1999.
28. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al.: Carcinoma ductal in situ de la mama. *Ann Intern Med* 127 (11): 1013 – 22; 1997.
29. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, et al. Carcinoma de conducto in situ. Relación de la extensión de la enfermedad no invasiva con la frecuencia de invasión oculta, multicentricidad, metástasis de ganglios linfáticos y fracasos de tratamiento a corto plazo. *Cáncer* 50 (7): 1309 – 14; 1982.
30. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al.: Lumpectomía y radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama intraductal: hallazgos del Proyecto Nacional de Sustancias Quirúrgicas Adyuvantes Mamarias e Intestino B-17. *J Clin*

- Oncol 16 (2): 441 – 52; 1998.
31. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. : Prevención del cáncer de mama invasivo en mujeres con carcinoma ductal in situ: una actualización de la experiencia de los proyectos nacionales de adyuvante quirúrgico de mama e intestino. Semin Oncol 28 (4): 400-18; 2001.
 32. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radioterapia en el tratamiento de la mama para el carcinoma ductal in situ: resultados del ensayo aleatorizado fase III de la EORTC 10853. EORTC Breast Cancer
 33. Cooperative Grupo y EORTC Radioterapia Group. Lancet 355 (9203): 528 – 33; 2000.
 34. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al: Tratamiento conservador de mama con o sin radioterapia en carcinoma ductal in situ: resultados a diez años de la prueba aleatoria de fase III de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer 10853- -un estudio realizado por el Grupo Cooperativo de Cáncer de Mama del EORTC y el Grupo de Radioterapia de EORTC. J Clin Oncol 24 (21): 3381 – 7; 2006.
 35. Chan KC, Knox WF, Sinha G, et al. : Amplitud del ancho del margen de escisión requerido en la cirugía conservadora de mama para el carcinoma ductal in situ. Cáncer 91 (1): 9 – 16; 2001.
 36. Correa C, McGale P, Taylor C, et al.: Resumen de los ensayos aleatorios de radioterapia en carcinoma ductal in situ de la mama. J Natl Cáncer Inst Monogr 2010 (41): 162-77; 2010.
 37. McCormick B, Invierno K, Hudis C, et al. : RTOG 9804: un ensayo prospectivo aleatorizado para el carcinoma ductal de alto riesgo in situ que compara la radioterapia con la observación. J Clin Oncol 33 (7): 709 – 15; 2015.
 38. Goodwin A, Parker S., Gherzi D, et al. : Radioterapia postoperatoria para carcinoma ductal in situ de la mama. Cochrane Database Syst Rev 11: CD000563;2013.
 39. Página DL, Lagios MD: Análisis patológico del Proyecto Nacional de Seno Químico Adyuvante Quirúrgico (NSABP) B-17. Preguntas sin respuesta

- considerando los conceptos actuales de carcinoma ductal in situ. *Cáncer* 75 (6): 1219 - 22; Discusión 1223-7; 1995.
40. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, et al.: Response - atenuando el contrapunto. *Cáncer* 75 (6): 1223 – 1227; 1995.
41. Holland R, Peterse JL, Millis RR, et al.: Carcinoma ductal in situ: una propuesta para una nueva clasificación. *Semin Diagn Pathol* 11 (3): 167 – 80; 1994.
42. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al.: Un índice pronóstico para el carcinoma ductal in situ de la mama. *Cáncer* 77 (11): 2267 – 74; 1996.
43. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. La influencia del ancho de los márgenes sobre el control local del carcinoma ductal in situ de la mama. *N Engl J Med* 340 (19): 1455 – 61; 1999.
44. Goodwin A, Parker S., Gherzi D, et al. Radioterapia postoperatoria para carcinoma ductal in situ de la mama - una revisión sistemática de los ensayos aleatorios. *Breast* 18 (3): 143-9; 2009.
45. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al . Tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama intraductal: Estudio de Ensayo Controlado Aleatorio de Sangre y Adyuvante Quirúrgico Nacional B-24. *Lancet* 353 (9169): 1993-2000; 1999.