

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD EN EL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI**



TÍTULO:

**“SOBREVIDA DEL CÁNCER DE MAMA EN LA UNIDAD DE
ESPECIALIDADES MÉDICAS DE ONCOLOGÍA MEXICALI.”**

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. MARCO ANTONIO SOUZA VÁZQUEZ

ASESORES

DR. MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ ANDRADE

DR. DIEGO ALFONSO BALLESTEROS PINO

REGISTRO INSTITUCIONAL DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: # 02-01-HGMXL/MI-2015-10-12/111

Mexicali, B. C.

Noviembre de 2015.

UNIVERSAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



TÍTULO DE INVESTIGACIÓN

**“SOBREVIDA DEL CÁNCER DE MAMA EN LA UNIDAD DE
ESPECIALIDADES MÉDICAS DE ONCOLOGÍA MEXICALI”**

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
MEDICINA INTERNA**

Presenta:

Dr. Marco Antonio Souza Vázquez

Asesores

Dr. Miguel Ángel Martínez Andrade

Hematólogo – Director UNEME Oncología

Dr. Diego Alfonso Ballesteros Pino

Oncólogo Médico UNEME Oncología

REGISTRO INSTITUCIONAL DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: # 02-01-HGMXL/MI-2015-10-12/111

MEXICALI, BAJA CALIFORNIA

NOVIEMBRE 2015

FIRMAS

Dr. Caleb Cienfuegos Rascón
Director del Hospital General de Mexicali

Enf. María Luisa González García.
Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación

Dr. José Alberto González Sarmiento
Jefe del Servicio de Medicina Interna

Dr. José Manuel Avendaño Reyes
Titular del Curso de Medicina Interna

Dr. Miguel Ángel Martínez Andrade
Asesor de Investigación

Dr. Marco Antonio Souza Vázquez
Sustentante del Examen para obtener el Diploma
De Especialidad en Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, esposa e hijos.

A mis pacientes y colegas que de una manera u otra, influyeron en mi formación.

ÍNDICE CONTENIDO

| | Pág. |
|------------------------------|-------------|
| CONTRAPORTADA | 1 |
| HOJA DE FIRMAS | 2 |
| ÍNDICE | 4 |
| RESUMEN | 7 |
| INTRODUCCIÓN | 9 |
| ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO | 10 |
| JUSTIFICACIÓN | 21 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 21 |
| OBJETIVOS | 21 |
| • General | 21 |
| • Específico | 21 |
| CRITERIOS | 22 |
| • Inclusión | 22 |
| • Exclusión | 22 |
| • Eliminación | 22 |
| VARIABLES | 22 |
| • Dependiente | 22 |
| • Independiente | 22 |
| HIPÓTESIS DESCRIPTIVA | 22 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 22 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 22 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 23 |
| RESULTADOS | 24 |
| CONCLUSIONES | 30 |
| DISCUSIÓN | 30 |
| BIBLIOGRAFÍA | 34 |
| ANEXOS | 37 |

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tasas y tendencias en incidencia y mortalidad y sobrevida para mujeres con cáncer de mama por raza/etnia. (Pág. 11)

Tabla 2. Tasa de mortalidad por cáncer en México 2000-2010. (Pág. 16).

Tabla 3. Principales causas de muerte por cáncer en hombres y mujeres en el año 2010. (Pág. 17).

Tabla 4. Sobrevida por Estadio Clínico. (Pág. 26).

Tabla 5. Sobrevida por Clasificación Molecular. (Pág. 27).

Tabla 6. Sobrevida por Nivel Socioeconómico. (Pág. 29).

ÍNDICE DE GRÁFICOS.

Gráfico 1. Tasas de Incidencia y Mortalidad de Mujeres con cáncer de mama por edad. EUA, 1975-2010. (Pág. 11).

Gráfico 2. Tendencias en tasas de mortalidad en mujeres con cáncer de mama por raza y etnia, 1975-2010. (Pág. 12).

Gráfico 3. Tasas de sobrevida observadas para 211,645 casos con carcinoma de mama. Información: *The National Cancer Data Base*, años 2001-2002. (Pág. 12).

Gráfico 4. Tasas de sobrevida global a 5 años, Estados Unidos. (Pág. 13).

Gráfico 5. Porcentaje de casos y Sobrevida a 5 años por Estadio Clínico. (Pág. 13).

Gráfico 6. Mortalidad global por cáncer en México 1998-2010. (Pág. 14).

Gráfico 7. Mortalidad por tipo de cáncer en México 1998-2010. (Pág. 15).

Gráfico 8. Sobrevida Global. (Pág. 25).

Gráfico 9. Sobrevida por Estadio Clínico. (Pág. 26).

Gráfico 10. Sobrevida por Clasificación Molecular. (Pág. 28).

Gráfico 11. Sobrevida por Nivel Socioeconómico. (Pág. 29).

Gráfico 12. Distribución por edades. (Pág. 37).

Gráfico 13. Nivel socioeconómico. (Pág. 37).

Gráfico 14. Clasificación Calidad de vida ECOG. (Pág. 38).

Gráfico 15. Estadio Clínico. (Pág. 38).

Gráfico 16. Clasificación Histopatológica. (Pág. 39).

Gráfico 17. Clasificación Molecular. (Pág. 39).

Gráfico 18. Mortalidad Global. (Pág. 40).

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

| | |
|---------------|---|
| ACS: | American Cancer Society |
| AMAI: | Asociación Mexicana de Agencias de Investigación y Opinión Pública A.C. |
| BL: | Basal Like |
| Ca: | Cáncer |
| CaCu: | Cáncer Cervicouterino |
| Dr: | Doctor |
| EC: | Estadio Clínico |
| ECOG: | Eastern Cooperative Oncology Group |
| Enf: | Enfermera |
| EUA: | Estados Unidos de América |
| HER2: | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 |
| IH: | Inmunohistoquímica |
| IMSS: | Instituto Mexicano del Seguro Social |
| INEGI: | Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática |
| M: | Metástasis |
| N: | Nódulos, ganglios |
| NC: | No Clasificable |
| Pág: | Página |
| RE: | Receptor de Estrógenos |
| RH: | Receptores Hormonales |
| RP: | Receptor de Progesterona |
| SEER: | Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) |
| SVT: | Sobrevida total |
| T: | Tumor |
| TN: | Triple negativo |
| UNEME: | Unidad de Especialidades Médicas de Oncología |
| VB: | Vías biliares |

RESUMEN

SOBREVIDA DEL CANCER DE MAMA EN LA UNIDAD DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DE ONCOLOGÍA MEXICALI.

INTRODUCCIÓN: El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales de los conductos o lobulillos de la mama. Representa en la actualidad un problema de salud pública a nivel mundial con múltiples repercusiones. Corresponde a la neoplasia maligna más frecuente en mujeres en México y Estados Unidos entre muchos otros países. Existen varios estudios de sobrevida global en otros países. En México y, particularmente en nuestra región, los estudios al respecto son escasos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron para este estudio pacientes referidas de instituciones del sector salud de la región con diagnóstico corroborado de cáncer de mama mediante histopatología para inicio de tratamiento, ya sea de biopsia core, nodulectomía, cuadrantectomía o mastectomía. Se analizaron los expedientes de todas las pacientes incluidas y se obtuvo la información de la base de datos de la unidad

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó un análisis estadístico descriptivo para medir la distribución de frecuencias entre los grupos de carcinoma in situ, estados I, II, III, IV y no clasificable. Además se determinaron las frecuencias por grupo de edad, nivel socioeconómico, ECOG, clasificación molecular, e histopatología.

Los resultados de mortalidad se reportan en proporciones y porcentajes. El análisis se hizo con el método de Kaplan Meier.

RESULTADOS: Se evaluaron 563 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama ingresadas entre agosto de 2010 y mayo 2014. La sobrevida global a 5 años fue del 68.8%. La sobrevida por estadio fue: In situ y ECI 100%, ECII 83.6%, ECIII 63.1%, ECIV 20.4%, NC 0%. En la comparación de sobrevida global por clasificación molecular y estado socioeconómico no hubo significancia estadística.

CONCLUSIÓN: La sobrevida global a 5 años es comparable a la de países subdesarrollados. Sin embargo, cuando se evaluó por estadio clínico, ésta fue equiparable a la de países desarrollados tales como Estados Unidos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. Es una enfermedad clonal; una célula individual transformada acaba por alcanzar la capacidad para expresar su potencial maligno completo. En consecuencia, el cáncer de mama puede existir por un periodo largo como enfermedad no invasora o una enfermedad invasora pero no metastásica.

Solo el 10% de los casos de cáncer de mama en el ser humano guardan relación directa con mutaciones de la línea germinal. Existen varios genes que participan en los casos familiares: mutaciones en p53 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN, BRCA-1, BRCA-2. (1)

El cáncer de mama es un problema de salud pública a escala mundial que va en incremento, con repercusiones en la población, en la actividad productiva y el costo del sistema sanitario; pues así lo demuestran sus altas tasas de incidencia y mortalidad (2). En Latinoamérica el cáncer ocupa el tercer lugar de las causas de muerte (3).

La Sociedad Americana del Cáncer (ACS, American Cancer Society) estimó que aprox. 234,580 americanos serían diagnosticados con cáncer de mama y 40,030 fallecerían de la enfermedad en los Estados Unidos en 2013. El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres en los Estados Unidos y la segunda solo después del cáncer de pulmón como causa de muerte por cáncer.

La incidencia de cáncer de mama se ha incrementado de manera sostenida en los Estados Unidos durante las últimas décadas, pero la mortalidad por cáncer de mama parece ir en disminución, sugiriendo un beneficio de la detección temprana y tratamientos más efectivos.

La etiología de la vasta mayoría de casos de cáncer de mama es desconocida. Sin embargo, se han establecido numerosos factores de riesgo para la enfermedad. Estos factores de riesgo incluyen: género femenino; el aumento de la edad del paciente; historia familiar de cáncer de mama en edad temprana; menarca temprana; menopausia tardía; edad avanzada al primer embarazo a término; terapia de reemplazo hormonal prolongada; exposición previa a radiación de pared torácica

terapéutica; enfermedad mamaria proliferativa benigna; densidad mamográfica incrementada de la mama; y mutaciones genéticas tales como las de los genes BRCA 1/2, como ya se mencionó anteriormente.

Las anormalidades proliferativas de la mama están limitadas al epitelio lobular y ductal. En ambos, se pueden ver un espectro de anormalidades proliferativas, incluyendo hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma in situ, y carcinoma invasor. Aproximadamente 85% a 90% de los carcinomas invasivos son de origen ductal. (4)

El perfil clínico, epidemiológico y anatomopatológico, así como la mortalidad ha sido definida en distintos centros oncológicos del mundo.

El presente estudio tiene como objetivo general: describir la sobrevida del cáncer de mama en pacientes de la Unidad de Especialidades Médicas de Oncología de esta ciudad.

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Como ya se ha mencionado anteriormente, el cáncer de mama es la neoplasia más común diagnosticada entre las mujeres en Estados Unidos (excluyendo los cánceres de piel). En 2013, la American Cancer Society publicó un artículo al respecto de las estadísticas en cáncer de mama, particularmente de mujeres estadounidenses, que incluyó datos sobre incidencia, mortalidad y sobrevida. (5)

Después de un lento incremento por muchos años (0.4% anualmente de 1975-1990), las tasas de muerte por cáncer de mama disminuyeron 34% de 1990 al 2010. Esto probablemente atribuido a mejoras en el tratamiento y detección temprana. Se observaron además diferencias en mortalidad. Esta fue mayor en mujeres afroamericanas (30.8 muertes por 100,000 mujeres) y más baja en Asiático-Americanas y originarias de Islas del Pacífico (11.5 por 100,000). Siendo en mujeres hispano-latinas de 14.8 por 100,000.

En cuanto a sobrevida a 5 años, las mujeres Afro-Americanas tuvieron las tasas más bajas (78.9%); y las mujeres Asiático-Americanas y originarias de Islas del Pacífico, las tasas más altas (91.1%). Las mujeres hispano-latinas mostraron tasas de sobrevida del 87%. (5)

Gráfico 1. Tasas de Incidencia y Mortalidad de Mujeres con cáncer de mama por edad. EUA, 1975-2010 (5)

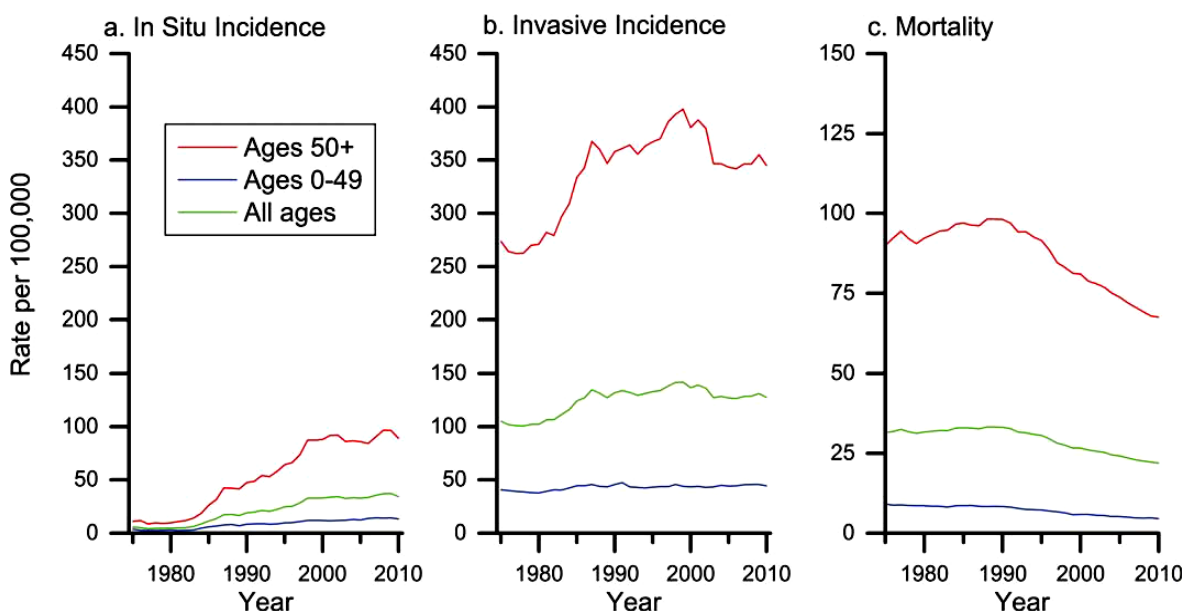


Tabla 1. Tasas y tendencias en incidencia y mortalidad y sobrevida para mujeres con cáncer de mama por raza/etnia. (5)

| RACE/ETHNICITY | INCIDENCE | | MORTALITY | | 5-YEAR CAUSE-SPECIFIC SURVIVAL |
|---------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | RATE 2006-2010 | AAPC ^a 2006-2010 | RATE 2006-2010 | AAPC ^a 2001-2010 | RATE 2003-2009 |
| Non-Hispanic White | 127.3 | 0.1 ^b | 22.7 | -1.8 ^c | 88.6 |
| African American | 118.4 | 0.2 ^c | 30.8 | -1.6 ^c | 78.9 |
| Asian American/Pacific Islander | 84.7 | 0.0 | 11.5 | -1.0 ^c | 91.1 |
| American Indian/Alaska Native | 90.3 | -0.3 | 15.5 | -0.4 | 85.4 |
| Hispanic/Latina | 91.1 | -0.6 ^c | 14.8 | -1.7 ^c | 87.0 |

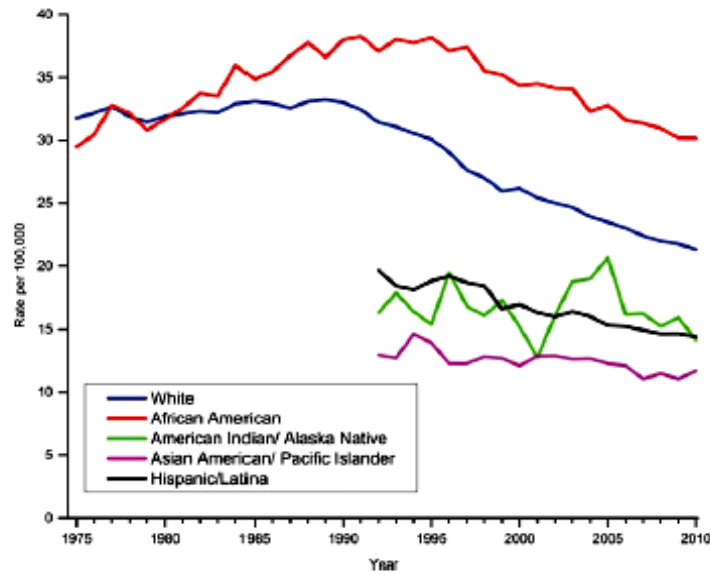
^aAAPC indicates average annual percent change.

^bAAPC is for white women and is not exclusive of Hispanic ethnicity.

^cAAPC is significantly different from zero ($P < .05$).

Sources: Incidence rates: Copeland et al.⁸ AAPCs, mortality rates, and survival: Howlander et al.⁴

Gráfico 2. Tendencias en tasas de mortalidad en mujeres con cáncer de mama por raza y etnia, 1975-2010. (5)



Las tasas de supervivencia también han sido calculadas en la población general de Estados Unidos y desglosadas por estadios, como se muestra a continuación:

Gráfico 3. Tasas de supervivencia observadas para 211,645 casos con carcinoma de mama. Información: *The National Cancer Data Base*, años 2001-2002. (6)

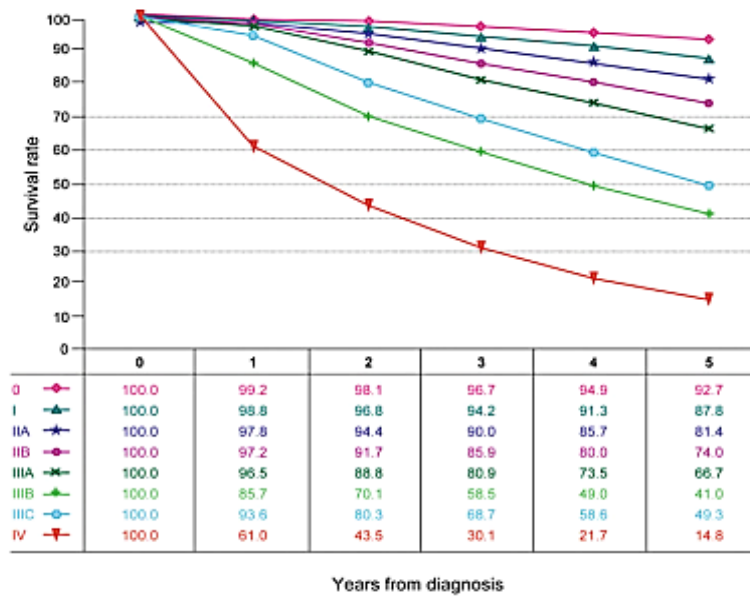


Gráfico 4. Tasas de sobrevida global a 5 años, Estados Unidos. (7)

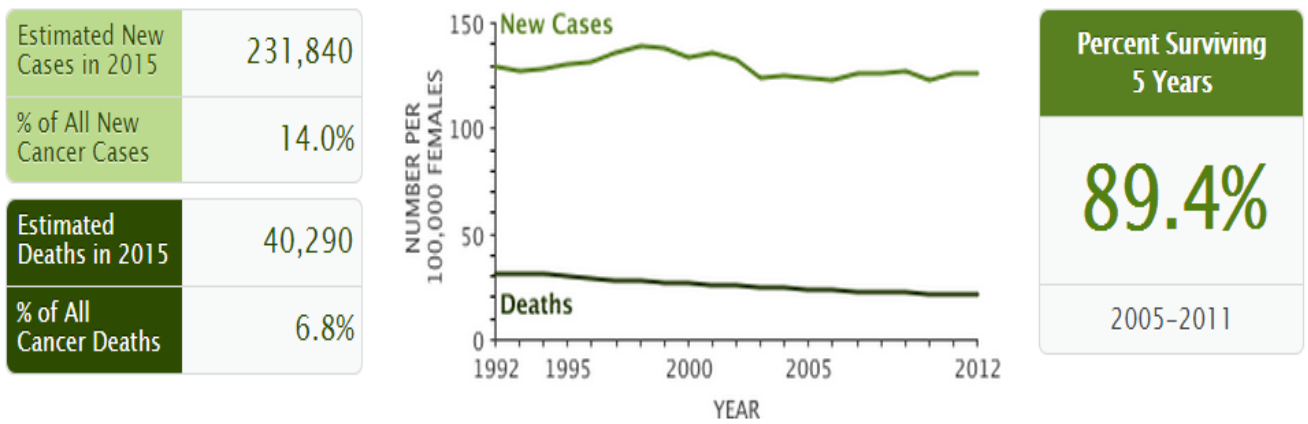
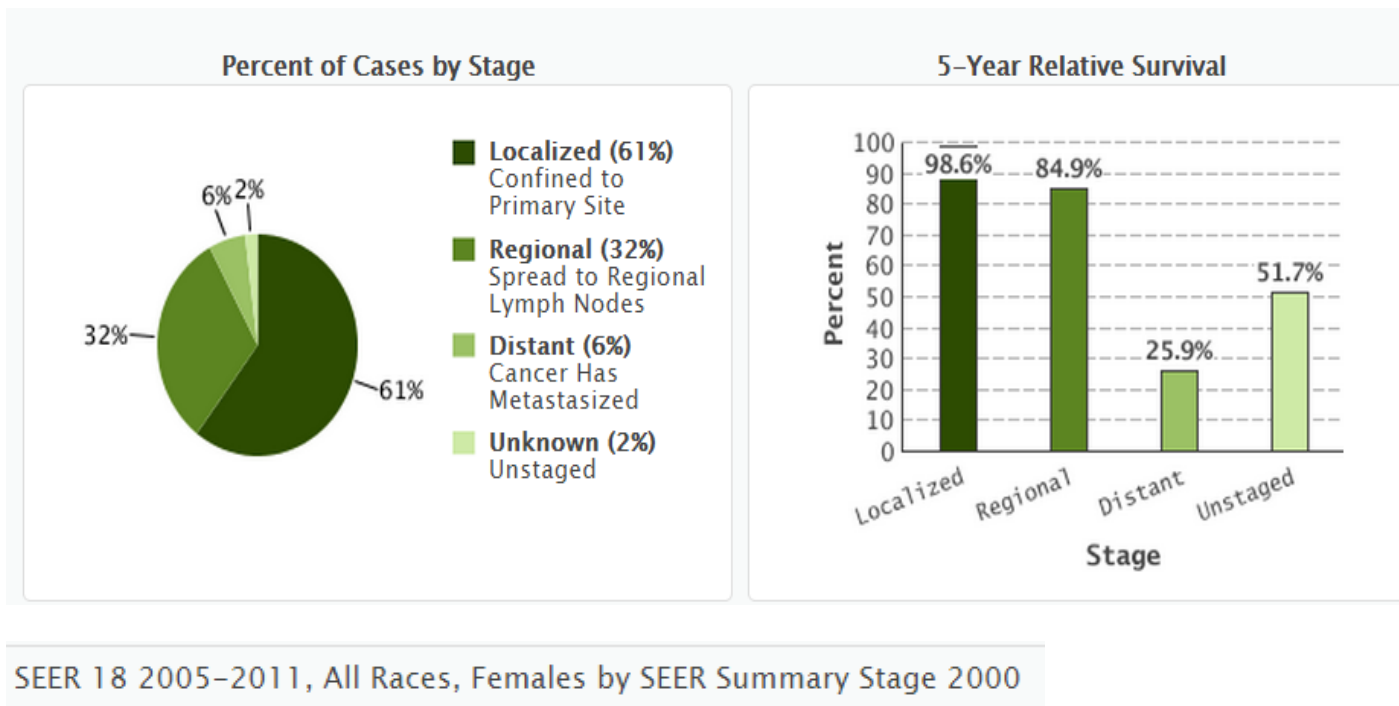


Gráfico 5. Porcentaje de casos y Sobrevida a 5 años por Estadio Clínico.



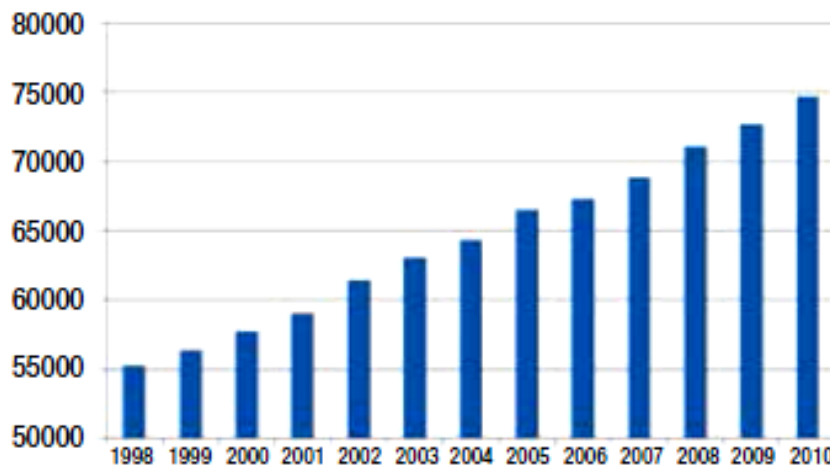
SITUACIÓN EN MÉXICO.

México está experimentando una transición epidemiológica, sin embargo, disponemos de poca información de mortalidad por cáncer.

El cáncer ha emergido de forma importante como un problema de salud nacional; datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) del año 2007 ubican a los tumores malignos como la segunda causa de muerte en el país (algunos reportes refieren al cáncer como la tercera), por debajo de la diabetes mellitus y por encima de las enfermedades isquémicas del corazón.

En México, la primera causa de muerte en mujeres entre los 30 a 59 años de edad es el cáncer mientras que entre los 15 y 29 años es la segunda causa.

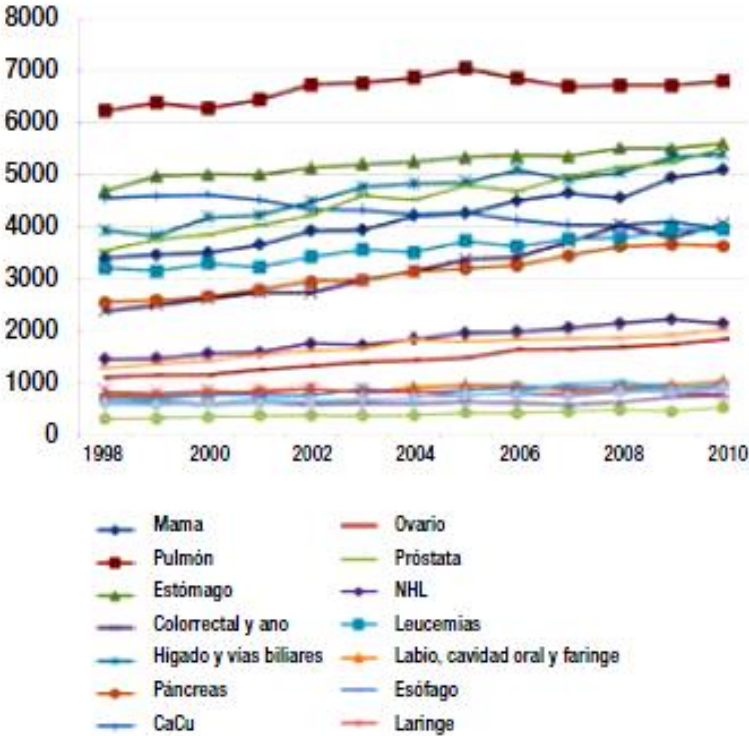
Gráfico 6. Mortalidad global por cáncer en México 1998-2010. (8)



El INEGI reportó 74 685 muertes por cáncer en 2010 (aproximadamente 13% muertes en México), 51% de las muertes en mujeres. Durante 1998-2010, la mortalidad por cáncer incrementó un 35% (2.91/año) y la tasa (x 100 000) de mortalidad por cáncer incrementó de 59.3 a 66.5. Cáncer de mama (13.3%), cervicouterino (CaCu) (10.4%), hígado (7.3%) y estómago (6.8%), son las cuatro principales causas de muerte por cáncer en mujeres. Cáncer de próstata (15%), pulmón (12%), estómago (8.1%) e hígado (7%) son las cuatro principales causas en hombres. Cáncer

de pulmón es la principal causa de muerte en México, sin embargo, la tasa de mortalidad disminuyó 0.4 (6.4 en 2000 y 6 en 2010). La tasa global de mortalidad en México en 2010 es: próstata 10, mama 9.1, cervicouterino 6.9 y pulmón 6. Durante el periodo 2000-2010, la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino disminuyó de 9.12 a 6.9. (8)

Gráfico 7. Mortalidad por tipo de cáncer en México 1998-2010. (8)



El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con más de 520 000 muertes cada año, de las cuales 70% ocurre en países en desarrollo. El riesgo de enfermarse es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.

Las tasas de incidencia tienen una variación considerable en todo el mundo; las más altas se encuentran en Europa y Norteamérica con cifras estandarizadas de 99.4 por 100 mil mujeres. Al respecto, México se ubica en un nivel intermedio con tasas

cuatro veces menores, si bien el cáncer de mama es cada vez un problema de salud más importante por la tendencia ascendente de su incidencia y mortalidad, determinadas tanto por el envejecimiento de la población y el aumento de la prevalencia de los factores de riesgo como por la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías en un 90%.

Tabla 2. Tasa de mortalidad por cáncer en México 2000-2010 (8)

| | 2010 | 2000 |
|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | Tasa (100 000 | Tasa (100 000 |
| | Habitantes) | Habitantes) |
| Cáncer | 66.5 | 59.3 |
| Próstata | 10 | 8.1 |
| Mama (mujeres) | 9.1 | 7 |
| CaCu | 6.9 | 9.12 |
| Pulmón | 6 | 6.4 |
| Estómago | 4.9 | 5.1 |
| Hígado y VB | 4.8 | 4.29 |
| Colorrectal | 3.6 | 2.6 |
| Páncreas | 3.2 | 2.7 |

A partir del 2006 el cáncer de mama ocupa el primer lugar de mortalidad por un tumor maligno en la mujer en México, desplazando de ese sitio al cáncer cervicouterino y en el año 2009 el número de defunciones registradas fue de 4964 con una tasa de mortalidad de 17.0 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 30% en los últimos 20 años.

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del norte y las más bajas en los del sur.

Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad, de tal forma que éste es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. La tasa de mortalidad específica para el año 2009 en el grupo de mujeres de 40 a 49 años de edad fue de 14.9 por 100 mil; en las de 50 a 59

años de edad fue de 29.1, en las personas de 60-69 de 37.0 y en las de 70 y más años de edad la mortalidad fue de 53.1 por 100 mil.

El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1%.

Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año se han incrementado paulatinamente y en la actualidad el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres de 25 años en adelante. (9)

Tabla 3. Principales causas de muerte por cáncer en hombres y mujeres en el año 2010. (8)

| Hombres | | Mujeres | |
|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Tipo de cáncer | Porcentaje (%) | Tipo de cáncer | Porcentaje (%) |
| Próstata | 15 | Mama | 13.3 |
| Pulmón | 12 | CaCu | 10.4 |
| Estómago | 8.1 | Hígado y VB | 7.3 |
| Hígado y VB | 7 | Estómago | 6.8 |
| Colorrectal | 5.8 | Pulmón | 5.1 |

En el año 2012 se registraron en México 5,663 defunciones por cáncer de mama, de las cuales particularmente 190 ocurrieron en el estado de Baja California y de estas 64 en la jurisdicción núm. 1 correspondiente al municipio de Mexicali. La mayoría de ellos pertenecientes al IMSS (57.8%) y seguro popular (18.7%). (10)

En un estudio publicado en 2013 por Laura Ortega-Cervantes y colaboradores donde se analizó una población de la región occidental de México, particularmente del estado de Nayarit, se encontró que ha habido un incremento en la prevalencia del cáncer de mama del año 2006 al 2010, con un pico en 2009. El estadio más frecuentemente encontrado al diagnóstico fue el IIB (29.6% en 2010); y el grupo de edad más afectado fue el que comprendió de los 45 a los 69 años. Varios estudios han mostrado que la incidencia del cáncer de mama está ligada a la historia familiar (en el 10 a 20% de los casos), menarca temprana y menopausia tardía. Este estudio arrojó

que 45.31% de las pacientes con cáncer de mama tenían antecedentes familiares, la media de edad en la primera menstruación fue de 13, y la media para la edad de la menopausia de 47 años. (11)

PRONÓSTICO

La evaluación patológica de rutina es el elemento más crítico en determinar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama.

Es conveniente diferenciar factor pronóstico de factor predictivo.

Un factor pronóstico es capaz de proveer información sobre desenlace clínico al momento del diagnóstico, independientemente del tratamiento (indicadores de crecimiento, invasión y potencial metastásico).

Un factor predictivo es capaz de proveer información sobre la probabilidad de respuesta a una modalidad terapéutica dada (p.e. los receptores hormonales, aunque actualmente está en debate si también son factores pronósticos). (12, 13)

Así, los factores pronósticos más potentes para cáncer de mama son: (14-19)

- El estado de los ganglios linfáticos.
- El tamaño del tumor.
- Grado histológico.
- Tipo histológico del tumor.
- Invasión linfovascular.

Una vez que la paciente es operada, el tratamiento adyuvante sistémico se ofrece a las pacientes de acuerdo con las características clínico-patológicas bien determinadas en el tumor primario, que incluyen el estado de los receptores hormonales (a estrógenos y progesterona) y la expresión tisular del Receptor 2 al Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (Human-Epidermal-Growth-Factor Receptor 2 (HER2/neu)), la infiltración linfática, el grado nuclear y la presencia de ganglios linfáticos positivos. (20)

El receptor de estrógeno es una molécula reguladora del crecimiento, proliferación y diferenciación epitelial en la mama; realiza estas funciones a través de interacciones complejas mediadas por una multitud de ligandos, cofactores y otros estímulos. El RE es importante en el desarrollo y función del tejido mamario normal, pero también

tiene una función relevante en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. En el ámbito clínico, las pacientes con tejido positivo a RE (80%) tienen mejores tasas de respuesta a la terapia endocrina. (21)

La expresión de receptores de estrógeno y progesterona en las células tumorales, llevó al inicio de terapias anti estrógeno, a que aquellas con receptores de estrógeno positivos respondieran a anti estrógenos y los RE-negativos fueran refractarias. Un análisis de 189 tumores de mama, mostró que la amplificación del oncogén HER2/neu ocurrió en el 25% a 30% de las muestras y predijo pobres resultados clínicos. Esta fue la base para el desarrollo de terapias blanco. (22)

Los subtipos moleculares en cáncer de mama predicen resultados clínicos como respuesta al tratamiento, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total. Varias revisiones han confirmado estos subtipos: 1) Luminal (subtipo A y B) con receptores de estrógenos positivos, 2) subtipo Basal-Like representan hasta el 15% al 20% de todos los cánceres de mama, caracterizado por una alta expresión de genes comunes al mioepitelio y genes de proliferación, pero baja expresión de receptores de estrógeno y HER2, y 3) el erbB2-like/HER2-like (sobreexpresado), que muestra alta expresión de genes de proliferación y HER2-relacionados, así como baja expresión de genes de RH relacionados. En una revisión de 49 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, se determinó que no hay diferencia significativa en la supervivencia entre estos subtipos. Los subtipos BL y HER2-sobreexpresado mostraron peor pronóstico por un tiempo de progresión y SVT cortos.

Los pacientes del subtipo luminal A, tuvieron mejor pronóstico en comparación con todos los grupos, y el luminal B tuvo un resultado intermedio. (23)

Tumores luminal B tienen una expresión variable de HER2 y son más proliferativos que luminal A, así éstos tienen peores resultados comparados con luminal A, a pesar de ser receptor de estrógenos positivo. (24)

Recientemente se identificó un grupo de pacientes denominadas triple negativo (TN), representa hasta el 15% de los casos y tienen similitud con el subtipo molecular BL, porque no hay expresión de HER2-neu y los RH son negativos. Generalmente son: mujeres jóvenes (premenopáusicas) afroamericanas en etapa clínica III y IV, grado 3 y asociadas al subtipo luminal B. Además la mutación de p53 y

del gen o la vía de BRCA1 es frecuente. Tienen pobre pronóstico con alto porcentaje de metástasis viscerales, pulmonares y cerebrales. (25)

En un estudio realizado en el Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, se encontró que el tamaño del tumor predominante a su diagnóstico fue de entre 2 y 5 cm en un 50.41%. El tipo histológico predominante fue el ductal en 79.67%. El grado de diferenciación histológica predominante fue el de moderadamente diferenciado (34.96%). La presencia de receptores de estrógeno progesterona se determinó por inmunohistoquímica, reportando positividad ($\geq+++$) para estrógenos y progesterona en 27.14%; estrógenos positivos ($\geq+++$), progesterona negativo en 11.43% de los casos; tinción negativa a estrógenos positiva a progesterona ($\geq+++$) en 5.71% de los casos y ambos receptores hormonales negativos en 55.71% de los casos. La mayoría de las pacientes fueron tratadas con cirugía (predominantemente mastectomía radical modificada (77.5%)). En 100% de las pacientes se dio manejo adyuvante, siendo la radioterapia el más utilizado (61.79%), quimioterapia 38.21% y hormonoterapia en 48.8%; a 57% de los pacientes se les brindó manejo neoadyuvante. La supervivencia global de la población estudiada fue del 91.06%, con un tiempo promedio de seguimiento de 34.7 meses. (26)

JUSTIFICACIÓN

Se ha descrito anteriormente la magnitud del problema de cáncer a nivel mundial y nacional, particularmente del cáncer de mama en mujeres. Sin embargo, en nuestro país no se cuenta con información actualizada al respecto y mucho menos a nivel local. El último registro histopatológico disponible para la comunidad oncológica en México data del año 2003. (27)

Es por tal motivo que este estudio pretende contribuir con datos estadísticos recientes del fenómeno del cáncer de mama en nuestra unidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la sobrevida del cáncer de mama en la Unidad de Especialidades Médicas de Oncología Mexicali?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la sobrevida del cáncer de mama en la Unidad de Especialidades Médicas de Oncología Mexicali.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar el número de pacientes atendidas por cáncer de mama en la Unidad de Especialidades Médicas de Oncología Mexicali desde su puesta en marcha.
2. Indicar la frecuencia por estados clínicos de cáncer de seno en la población de la Unidad de Especialidades Médicas de Oncología Mexicali.
3. Determinar las características demográficas de las pacientes atendidas.
4. Analizar la sobrevida global del cáncer del seno en nuestra unidad.
5. Analizar la sobrevida del cáncer del seno con base en el estado clínico de la enfermedad, nivel socioeconómico, y clasificación molecular.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes de cualquier sexo referidos con resultado histopatológico de biopsia excisional de mama, mastectomía o lumpectomía.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes sin corroboración histopatológica del diagnóstico de cáncer de mama.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes con cáncer de mama recurrente (se consideró solamente diagnóstico y estadificación inicial para fines de tiempo de sobrevida global).

VARIABLE DEPENDIENTE:

Sobrevida global a 5 años.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Presencia de cáncer de mama. Edad. Estadio clínico (I, II, III, IV, in situ, No clasificable). Clasificación molecular (Luminal A, B, Basal, Her2Neu). Nivel socioeconómico (A, B, C, D, E). Histopatología (Ductal, lobulillar, medular, micropapilar, túbulo-lobulillar, mucinoso, papilar intraquístico, mixto). ECOG.

HIPOTESIS DESCRIPTIVA:

La sobrevida global a 5 años en cáncer de mama en la UNEME de oncología de Mexicali es similar a la reportada en otras unidades.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para medir la distribución de frecuencias entre los grupos de carcinoma in situ, estados I, II, III, IV y no clasificable. Además se determinaron las frecuencias por grupo de edad, nivel socioeconómico, ECOG, clasificación molecular, e histopatología.

Los resultados de mortalidad se reportan en proporciones y porcentajes. El análisis se hizo con el método de Kaplan Meier. Se reportó la sobrevida global dividida por estadio clínico troncal, así como por clasificación molecular y nivel socioeconómico. Para determinar significancia estadística se efectuó una prueba de Log-Rank, definiendo como estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.

MATERIAL Y MÉTODOS:

La Unidad de Especialidades Médicas de Oncología Mexicali es un centro público localizado en la ciudad de Mexicali, Baja California, especializado en el manejo de enfermedades oncológicas con quimioterapia y radioterapia.

Desde el inicio de funciones en mayo del 2010, la unidad da continuidad a los pacientes con cáncer ingresados previo a esta fecha en el Hospital General de Mexicali. Se incluyeron para este estudio pacientes referidas de instituciones del sector salud de la región con diagnóstico corroborado de cáncer de mama mediante histopatología para inicio de tratamiento, ya sea de biopsia core, nodulectomía, cuadrantectomía o mastectomía.

Se analizaron los expedientes de todas las pacientes incluidas y se obtuvo la información de la base de datos de la unidad.

Se evaluaron 563 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama ingresadas entre agosto de 2010 y mayo 2014.

Se consideraron defunciones aquellas pacientes que después de 60 días no mostraron movimientos en el sistema (farmacia, quimioterapia, radioterapia, cuidados paliativos, psicología, trabajo social, consulta externa) y que a través del departamento de trabajo social se corroboró defunción mediante entrevista con familiar directo.

La sobrevida global se calculó teniendo en cuenta el intervalo entre la fecha del diagnóstico y la del último control o la fecha de fallecimiento por cualquier causa.

RESULTADOS

De los 563 pacientes incluidos en el análisis, 500 (88.81%) estuvieron vivos al término del seguimiento, 63 (11.19%) fallecieron.

La media de seguimiento fue de 656.85 días, con un mínimo de 3 y un máximo de 3392 días.

La edad promedio al diagnóstico fue de 51.6 años. Se encontró que el grupo etario de mayor frecuencia fue de 40-49 años (30.02%), y el de 50-59 años (29.84%). Prácticamente la totalidad de los pacientes son mujeres, excepto un caso en hombre de 45 años con etapa clínica IIIb de un carcinoma ductal infiltrante.

El nivel socioeconómico se clasificó por el departamento de trabajo social según la AMAI (Asociación Mexicana de Agencias de Investigación y Opinión Pública A.C.) como A/B (Clase alta); C+ (clase media alta); C (Clase media); D+ (Clase media baja); D (Clase baja); E (Clase más baja). 79 pacientes no fueron clasificadas (14.03%). El nivel socioeconómico predominante fue el D+ (29.13%), seguido del D (27.89%); siendo el menos frecuente el A/B con 0.36%.

La calidad de vida del paciente oncológico fue medida mediante la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): 0, completamente activo; 1, restringido en la actividad física enérgica; 2, en régimen ambulatorio y capaz de cuidarse a sí mismo; 3, capacidad limitada de cuidarse a sí mismo; 4, totalmente incapaz, no puede cuidarse. De tal manera que la clasificación predominante fue la 1 con 37.48%.

Con respecto a la frecuencia del tipo histológico de cáncer de mama, el carcinoma ductal infiltrante fue el predominante con un 76.91%, seguido por el carcinoma lobulillar infiltrante (6.75%) y carcinoma ductal in situ (1.78%). Hubo presentaciones mixtas en un 0.89%.

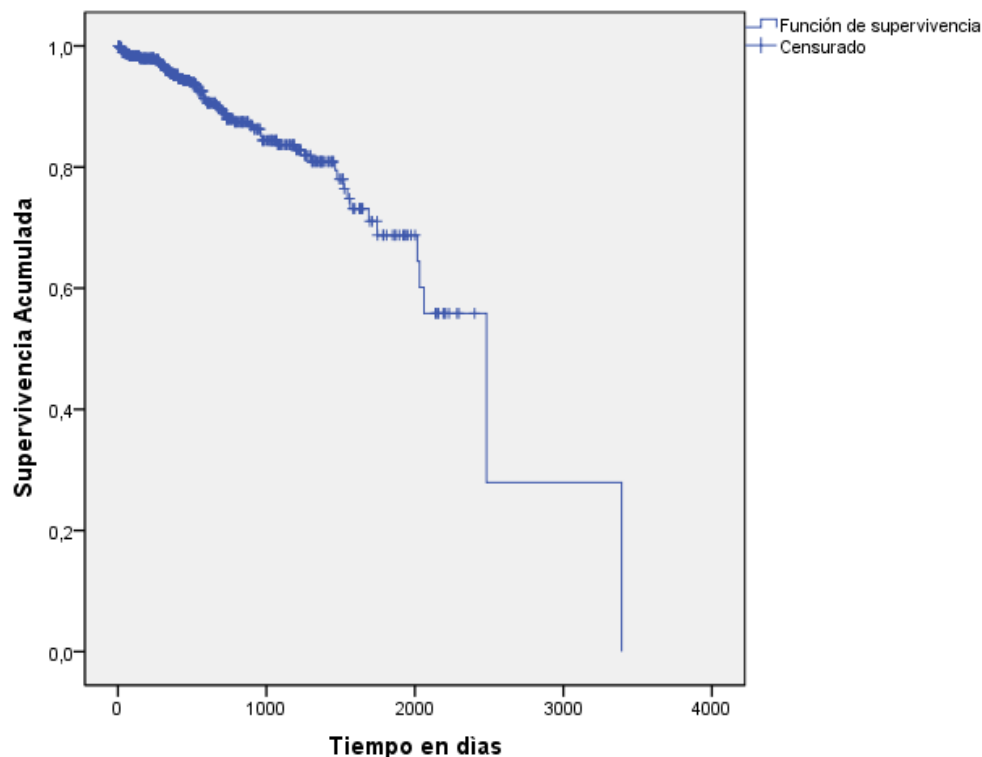
El estadio clínico más frecuentemente encontrado al diagnóstico fue el II (38.54%) y el III (34.81%).

En base a los resultados de inmunohistoquímica del tumor (expresión de receptores hormonales, sobreexpresión Her2Neu, Ki67) se determinaron 4 perfiles moleculares: 1) Basal o triple negativo, 2) Her2Neu (+)-RE (-), 3) Luminal A y, 4) Luminal B.

No en todas las muestras se realizó IH (33.04% sin este estudio) y en algunos no se pudo determinar Ki67, razón por la cual no se pudo diferenciar en algunos casos Luminal A del B (reportados solo como luminales). Así, tenemos que el tipo Basal o triple negativo correspondió a un 12.6%, Her2Neu (+)-RE (-) 5.9%, luminal A 12.1%, luminal B 26.6%, luminal 9.8% y NC 33%.

La sobrevida global a 5 años del total de la población estudiada fue del 68.

Gráfico 8. Sobrevida Global.



La sobrevida global a 5 años mostró ser del 100% para los carcinomas in situ y los estadios I. Para los estadios II fue del 83.6%. Para el estadio III del 63.1%. Para el estadio IV del 20.4%. Y para los No Clasificables del 0

Tabla 4. Sobrevida por Estadío Clínico

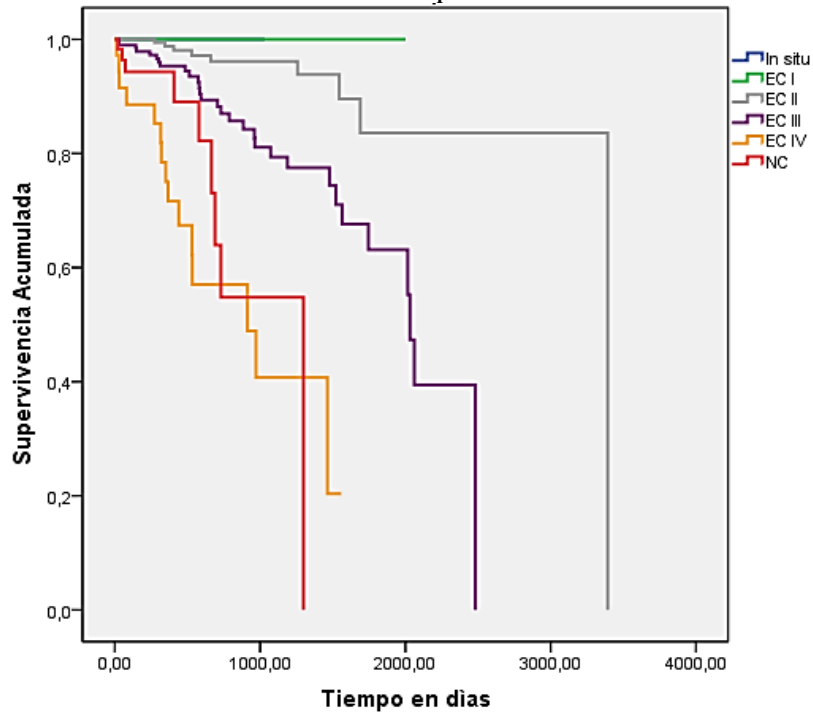
| Estadío Clínico | Nº total | Nº de eventos | Censurado | |
|-----------------|----------|---------------|-----------|------------|
| | | | Nº | Porcentaje |
| In situ | 8 | 0 | 8 | 100,0% |
| EC I | 41 | 0 | 41 | 100,0% |
| EC II | 217 | 9 | 208 | 95,9% |
| EC III | 196 | 30 | 166 | 84,7% |
| EC IV | 36 | 15 | 21 | 58,3% |
| NC | 65 | 9 | 56 | 86,2% |
| Global | 563 | 63 | 500 | 88,8% |

Comparaciones globales

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 88,998 | 5 | ,000 |

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Estadío Clínico

Gráfico 9. Sobrevida por Estadío Clínico.



La sobrevida global a 5 años calculada por clasificación molecular mostró una supervivencia del 81.7% para el subtipo Basal, 81.3% para el subtipo Her2 Neu, 73.9% para el Luminal, y de 46.1% para el No clasificable.

Tabla 5. Sobrevida por Clasificación Molecular

Resumen del procesamiento de los casos

| Clasificación Molecular | N° total | N° de eventos | Censurado | |
|-------------------------|----------|---------------|-----------|------------|
| | | | N° | Porcentaje |
| Basal (Tripe neg) | 71 | 8 | 63 | 88,7% |
| Her2Neu (+); RE (-) | 33 | 4 | 29 | 87,9% |
| Luminal | 273 | 24 | 249 | 91,2% |
| NC | 186 | 27 | 159 | 85,5% |
| Global | 563 | 63 | 500 | 88,8% |

Comparaciones globales

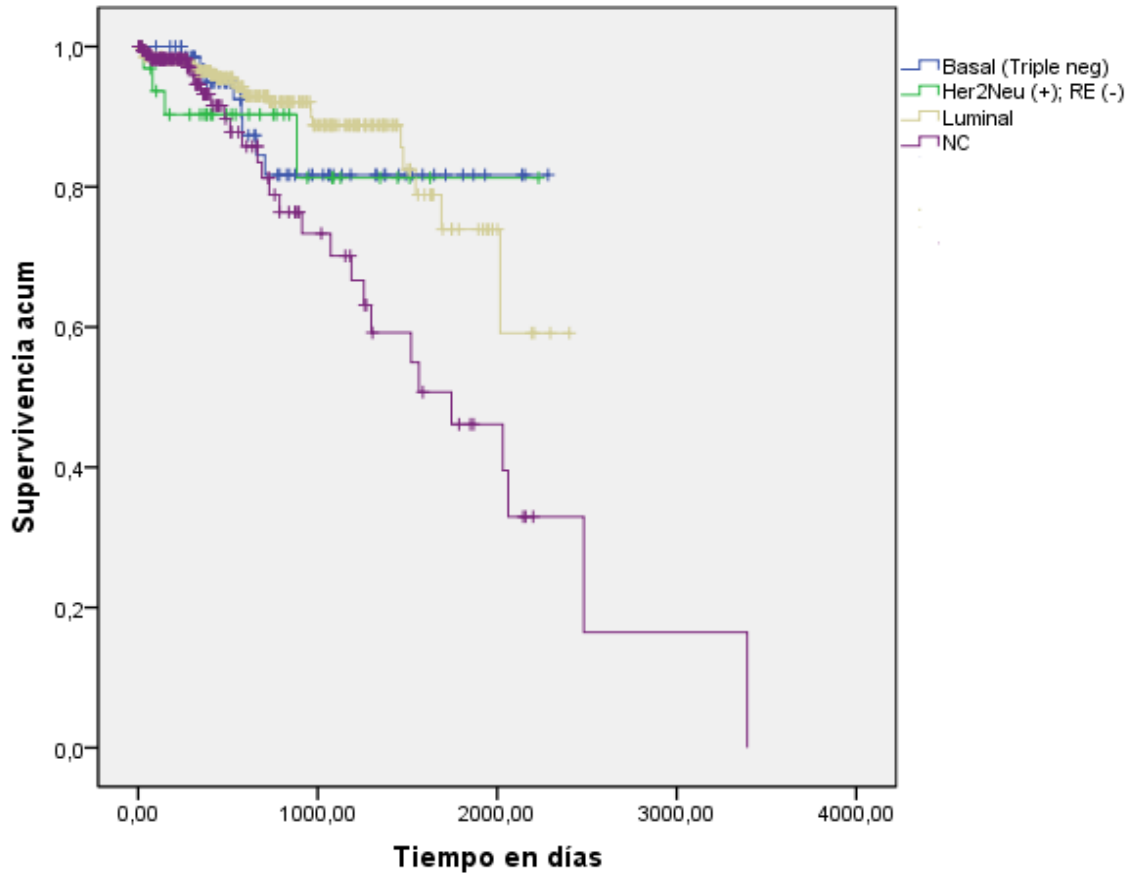
| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 11,833 | 3 | ,008 |

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Clasificación Molecular.

Comparaciones por pares

| Clasificación Molecular | | Basal | | Her2Neu | | Luminal | | NC | |
|-------------------------|---------|--------------|------|--------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | | Chi-cuadrado | Sig. | Chi-cuadrado | Sig. | Chi-cuadrado | Sig. | Chi-cuadrado | Sig. |
| Log Rank (Mantel-Cox) | Basal | | | ,048 | ,826 | ,170 | ,680 | 4,592 | ,032 |
| | Her2Neu | ,048 | ,826 | | | ,591 | ,442 | 1,026 | ,311 |
| | Luminal | ,170 | ,680 | ,591 | ,442 | | | 10,364 | ,001 |
| | NC | 4,592 | ,032 | 1,026 | ,311 | 10,364 | ,001 | | |

Gráfico 10. Sobrevida por Clasificación Molecular.



La sobrevida global a 5 años calculada por nivel socioeconómico para la clase A/B fue del 100%, para la C de 79.4%, C+ del 67.5%, D 80%, D+ 71.1%, y E 65.8%. Para los pacientes no clasificados fue del 47.8%.

Tabla 6. Sobrevida por Nivel Socioeconómico.

| Nivel Socioeconómico | | Comparaciones por pares | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--|-------------------------|------|--------------|------|--------------|------|--------------|------|--------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | | A/B | | C | | C+ | | D | | D+ | | E | | NH | |
| Log Rank (Mantel-Cox) | | Chi-cuadrado | Sig. | Chi-cuadrado | Sig. | Chi-cuadrado | Sig. | Chi-cuadrado | Sig. | Chi-cuadrado | Sig. | Chi-cuadrado | Sig. | Chi-cuadrado | Sig. |
| A/B | | ,095 | ,758 | ,095 | ,758 | ,525 | ,469 | ,142 | ,706 | ,081 | ,776 | ,089 | ,765 | ,611 | ,434 |
| C | | ,525 | ,469 | 1,771 | ,183 | 1,771 | ,183 | ,003 | ,955 | ,001 | ,974 | ,011 | ,916 | 3,952 | ,047 |
| C+ | | ,142 | ,706 | ,003 | ,955 | 2,715 | ,099 | 2,715 | ,099 | 1,195 | ,274 | 1,618 | ,203 | ,319 | ,572 |
| D | | ,081 | ,776 | ,001 | ,974 | ,007 | ,934 | ,007 | ,934 | ,007 | ,934 | ,001 | ,973 | 16,210 | ,000 |
| D+ | | ,089 | ,765 | ,011 | ,916 | ,121 | ,728 | ,121 | ,728 | ,121 | ,728 | ,121 | ,728 | 18,330 | ,000 |
| E | | ,611 | ,434 | 3,952 | ,047 | ,319 | ,572 | 16,210 | ,000 | 18,330 | ,000 | 12,580 | ,000 | 12,580 | ,000 |
| NH | | | | | | | | | | | | | | | |

Resumen del procesamiento de los casos

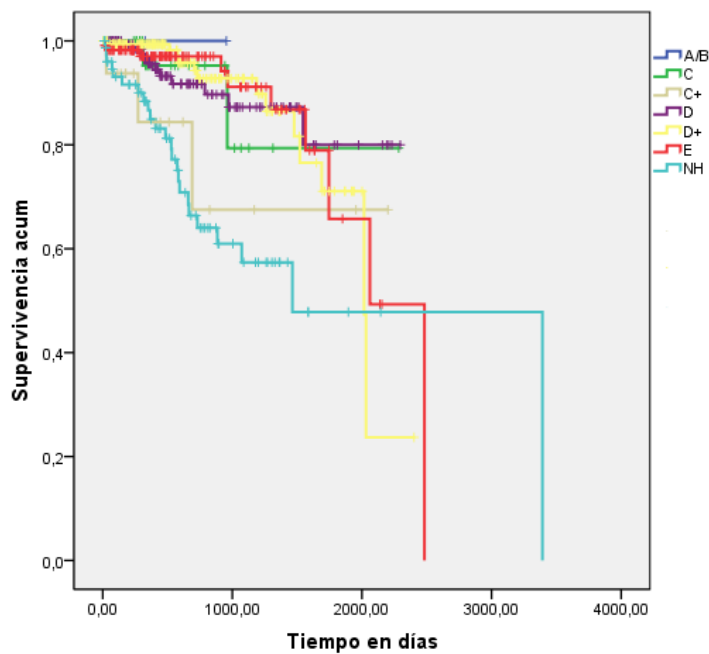
| Nivel Socioeconómico | Nº total | Nº de eventos | Censurado | |
|----------------------|----------|---------------|-----------|------------|
| | | | Nº | Porcentaje |
| A/B | 2 | 0 | 2 | 100,0% |
| C | 33 | 2 | 31 | 93,9% |
| C+ | 16 | 3 | 13 | 81,3% |
| D | 157 | 11 | 146 | 93,0% |
| D+ | 164 | 13 | 151 | 92,1% |
| E | 112 | 10 | 102 | 91,1% |
| NH | 79 | 24 | 55 | 69,6% |
| Global | 563 | 63 | 500 | 88,8% |

Comparaciones globales

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 29,136 | 6 | ,000 |

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de nivel socioeconómico.

Gráfico 11. Sobrevida por Nivel Socioeconómico.



Se determinó la Razón de Momios entre los casos de cáncer de mama en etapa temprana vs tardía y su relación con la sobrevida global a 5 años. Se consideraron etapas tempranas hasta el estadio IIa y avanzadas desde estadio IIb a IV. El resultado fue de 8.4.

CONCLUSIONES

Las características demográficas, así como los estadios clínicos y patología predominante fueron muy similares a las reportadas en la literatura.

El presente estudio reveló que la sobrevida global a 5 años de las pacientes con cáncer de mama es similar a la reportada en otros países en vías de desarrollo.

La mayor parte de las pacientes incluidas en el estudio se diagnosticaron en etapas avanzadas de la enfermedad.

Se corroboró una relación inversamente proporcional entre estadio clínico y sobrevida global a 5 años.

El estudio sugiere que el nivel socioeconómico y el perfil molecular del tumor no modifican el pronóstico en cuanto a sobrevida a 5 años.

DISCUSIÓN

La sobrevida global a cinco años es inferior a la reportada en países desarrollados tales como Estados Unidos, en el cual como ya se mencionó anteriormente, ésta es del 89.4% en la actualidad (contra el 68.8% reportado en este estudio). Sin embargo, estamos a la par o incluso por encima de la supervivencia reportada a 5 años en países subdesarrollados tales como Irán, particularmente del sur del país, donde se documentó una sobrevida global a 5 años del 58%. (28)

Un estudio similar al nuestro fue publicado en 2008 en México, donde el objetivo principal fue evaluar los factores pronósticos del cáncer de mama en mujeres mexicanas. La supervivencia global a 5 años fue del 58.9%. La menor supervivencia obtenida fue en los estadios clínicos IIIB (47.5%), IIIA (44.2%) y IV (15%). (29)

En nuestro caso, atribuimos estos resultados al “case mix” derivado de la detección en etapas tardías. Se calculó la Razón de Momios para mortalidad en etapas tempranas versus tardías, resultando ésta en 8.4, lo cual apoya esta afirmación.

47,78% de las pacientes ingresadas presentaban estadios avanzados (IIB-IV) contra 33,66% en estadios tempranos (In situ, I-IIa).

La sobrevida global por estadio clínico mostró que éste puede ser un determinante de ella, ya que el Log Rank entre los grupos fue de 0.000 y fue muy similar incluso a la reportada en Estados Unidos donde para los estadios localizados (Tn, N0, M0) fue del 98.6% y en nuestra cohorte del 100%; y para los estadios distantes del 25.9% contra 20.4% en nuestra cohorte. En otros lugares como Colombia en un estudio publicado en 2005 de una cohorte de 1328 pacientes se observó que las pacientes con estado I tuvieron una sobrevida de 94,4% a cinco años. De igual forma, de las pacientes con estado IIA sobrevivieron el 88,2% a cinco años. Por otro lado, la sobrevida global de los estados avanzados varió significativamente, en pacientes con estado IIB fue de 14,9% a cinco años. El estado IIIA-B alcanzó 26,9 a cinco años. Por último, en el estado IV la sobrevida fue de 33,4% a cinco años. (30)

La sobrevida global a 5 años analizada por clasificación molecular dio resultados contradictorios, ya que los tipos Basal like y Her2 Neu que en teoría tiene peor pronóstico que los luminales, mostraron tasas del 81.7% y 81.3%, respectivamente, contra 73.9% de los luminales (A y B) a 5 años. El log Rank con p de 0.715 (sin significancia estadística) cuando se compararon entre ellos. Cuando se agregó un cuarto grupo correspondiente a los No Clasificables (por IH) el log Rank calculado por comparación global mostró una p de 0.008. Sin embargo, la comparación por pares solo mostró significancia cuando se comparaba cada estadio molecular con el grupo NC.

Cuando se analizó por nivel socioeconómico, si se observó una tendencia a tasas de sobrevida más altas en clasificaciones socioeconómicas altas. Sin embargo, con una p de 0.818 cuando se compararon entre ellos. Cuando se agregó un séptimo grupo que incluía a los que no se les había realizado clasificación por nivel socioeconómico paso algo similar que con la clasificación molecular: hubo una aparente significancia en la comparación global pero la comparación por pares mostró que solo el nuevo grupo agregado difería significativamente con respecto a todos los demás.

Con todo lo anterior, podemos resumir que los resultados obtenidos en el presente estudio en cuanto a sobrevida global a 5 años por estadio clínico son muy similares a los de nuestro vecino país del norte e incluso con otros países de Latinoamérica donde se han realizado estudios similares.

En pesquisas realizadas en motores de búsqueda electrónicos, se corroboró escasez de estudios de sobrevida en cáncer de mama en México, al menos como objetivo primario del estudio.

Los resultados obtenidos reflejan además la necesidad de detectar la enfermedad en etapas más tempranas por lo que deben analizarse las estrategias implementadas en el primer nivel de atención tales como la difusión, auto detección, exploración y realización de mastografía de escrutinio.

Al igual que el “case mix”, la información de este estudio es solo reflejo parcial del sistema de operación actual de la UNEME de Oncología mismo que se ha pretendido sea integral y multidisciplinario desde el inicio de sus actividades. Esto debido a que en el año 2010 todavía se incluyeron pacientes provenientes o ingresadas en Hospital General de Mexicali, sitio donde antes estaba ubicado el departamento de Oncología Médica.

El objetivo principal de este estudio, así como su diseño fue principalmente encaminado a determinar la sobrevida global a 5 años de las pacientes incluidas. No fue nuestro objetivo analizar factores pronósticos ni tampoco causalidad. Por tal razón, no incluimos variables independientes tales como el esquema de tratamiento recibido por cada paciente en cualquiera de sus modalidades entre otras. Sabemos que la sobrevida de las pacientes puede estar influenciada además de por los factores pronósticos conocidos, por otras situaciones tales como el tiempo de inicio de manejo posterior a su diagnóstico (retardo en la atención), entre otros. Lo anterior podrá ser objeto de análisis en otro estudio, diseñado específicamente para ello.

Por último creemos que los estudios descriptivos como el actual, son la base para la eventual realización de estudios prospectivos e incluso ensayos clínicos tales como el uso de nuevas drogas en el tratamiento del cáncer. El conocer los resultados del tratamiento instaurado en los desenlaces de nuestros pacientes además de permitir compararnos con otros centros, también constituye una retroalimentación

objetiva para la implementación de modelos de atención más eficientes y adaptados a la población que nos compete.

Bibliografía

1. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL. Harrison principios de medicina interna, 18ª edición. 2012; 1: 754-763. McGraw Hill.
2. Pinto Larrea IE, Pinto Tipismana IR. Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el hospital nacional Almanzor Aguinaga Asenjo enero-diciembre 2011. Rev cuerpo méd HNAAA 2013; 6: 8-13.
3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN. Lyon: IARC. (actualizada en 2008; acceso 02 de agosto de 2011). Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 3.2013
5. Carol DeSantis, Jiemin Ma, et al. Breast Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2014;64:52-62.
6. From the AJCC Cancer Staging Manual. Cancer staging Handbook, Seventh Edition. Pág. 438. 2010.
7. SEER Cancer Statistics Factsheets: Breast Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
8. Aldaco Sarvide F, et al. Cancer mortality in Mexico 2000-2010: the counting of the Damages. GAMO 2012; 11(6): 371-379.
9. Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Cuarta revisión. Colima 2011.
10. Dirección General de Información en Salud (DGIS). *Base de datos de defunciones generales 1979-2007*. [en línea]: *Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS)*. [México]: Secretaría de Salud. <<http://www.sinais.salud.gob.mx>> [Consulta: 23 enero 2014].
11. Ortega-Cervantes L, et al. Morbidity of breast cancer and cervico-uterine cancer in women from the Occidental region of Mexico. Rev Invest Clin 2013; 65 (3): 221-227.
12. Gasparitini 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; 85:1206.

13. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is “statistically significant” clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52:305.
14. Page DL. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:334.
15. Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:S3.
16. Rpssem PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11:2090.
17. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:3153.
18. 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.
19. Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, et al. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003; 21:1825.
20. Cristofalini M, Budd GT, Ellis MJ. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:781-91.
21. Díaz LK, Sneige N. Estrogen receptor analysis for breast cancer. Current issues and keys to increasing testing accuracy. *Adv Anat Pathol*.2005;12(1):10-9.
22. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659–1672.
23. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguishes tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:10869–10874.
24. Bautista Hernández Y, et al. Outcomes in the treatment of locally advanced breast cancer in the department of oncology from General Hospital of Mexico. *GAMO* 2012; 11 (1): 5-17. 22.
25. Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative

- invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer registry. *Cancer* 2007;109:1721–1728.
26. Castro Cervantes JM, et al. Treatment of the breast cancer. Experience in the Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. *GAMO* 2006; 5(5): 143-147.
 27. Dirección General de Epidemiología, Secretaria de Salud. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México. 2003.
 28. Rezaianzadeh A, et al. Survival analysis of 1148 women diagnosed with breast cancer in Southern Iran. *BMC Cancer* 2009; 9:168.
 29. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres R, Torres-Mejía G, Alonso de Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados a la supervivencia del cáncer mamario: Resultados de una cohorte histórica en mujeres mexicanas. *Salud Pública Mex* 2008;50(2):119-125.
 30. Robledo Abad JF y cols. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. *Rev Colomb Cir* 2005; 20: 4-20.

ANEXOS

Gráfico 12. Distribución por edades.

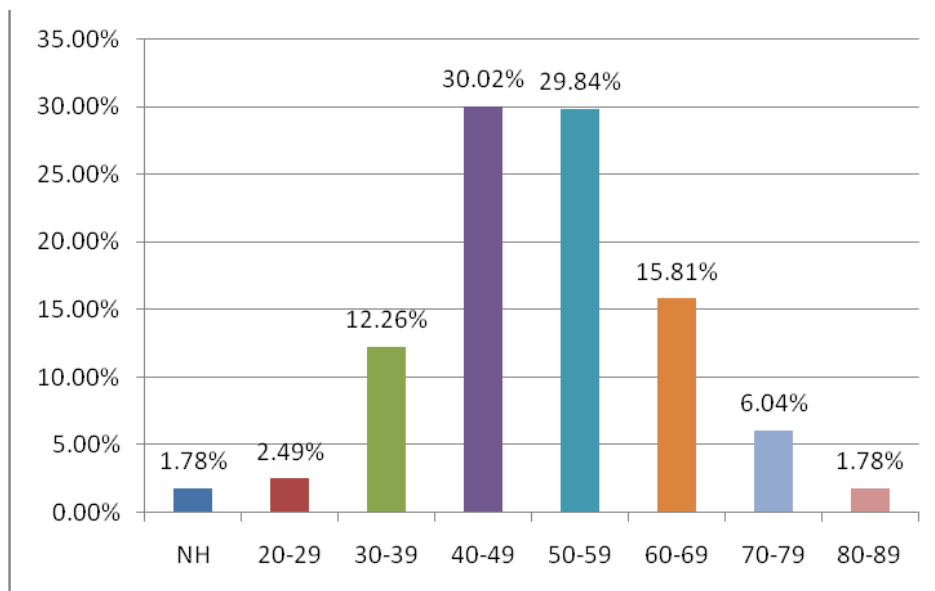


Gráfico 13. Nivel socioeconómico.

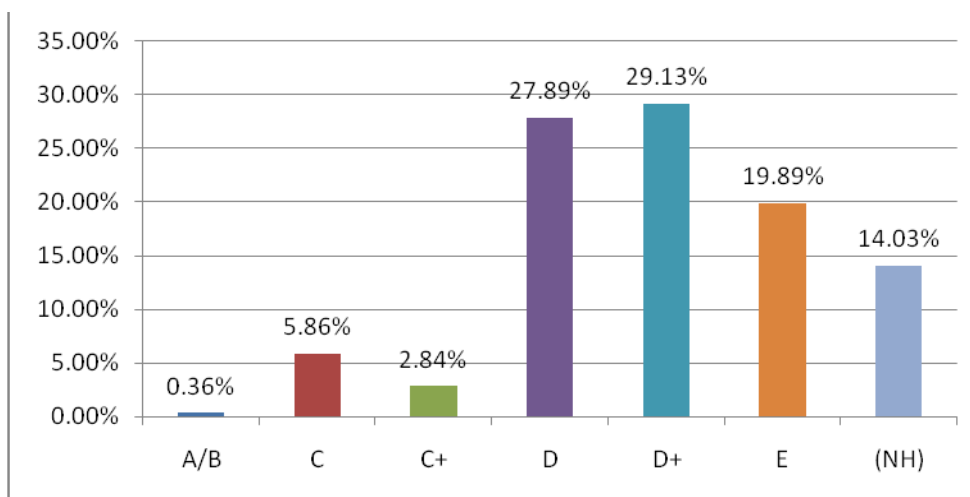


Gráfico 14. Clasificación Calidad de vida ECOG.

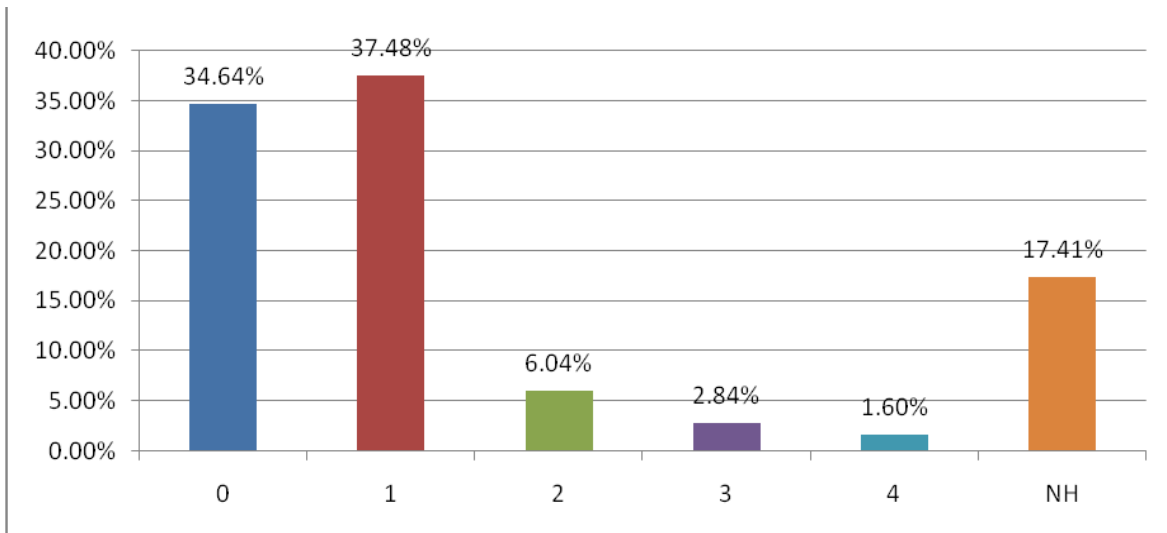


Gráfico 15. Estadio Clínico.

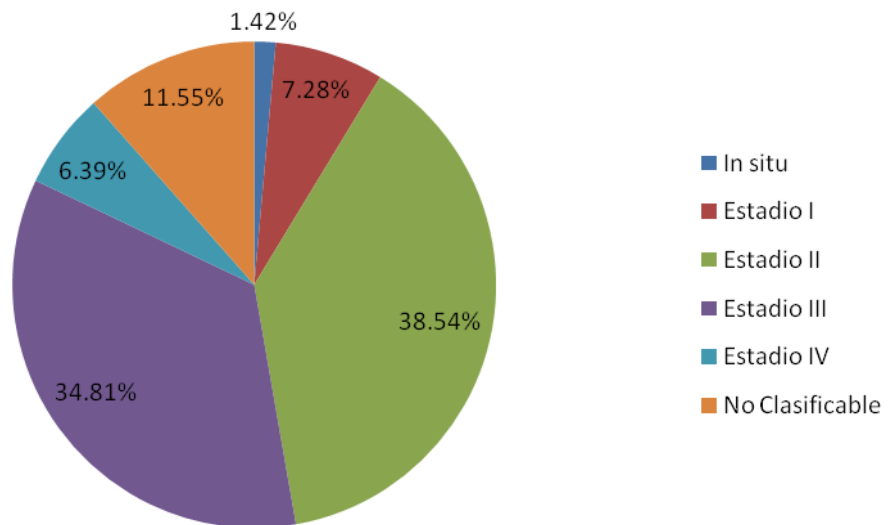


Gráfico 16. Clasificación Histopatológica.

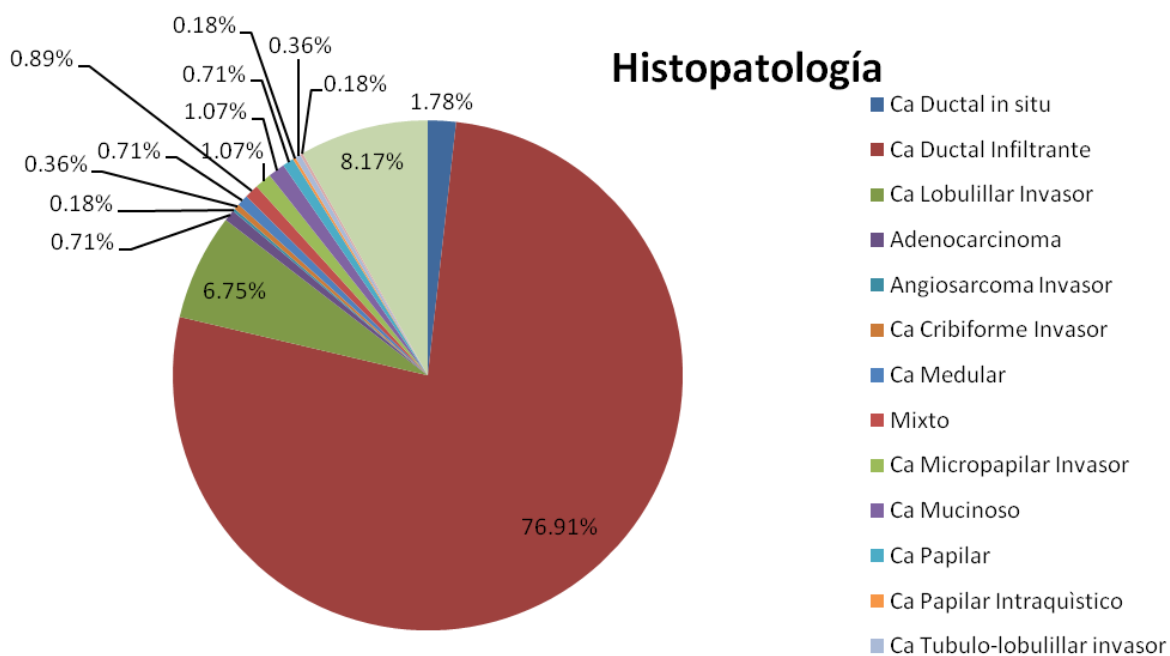


Gráfico 17. Clasificación Molecular.

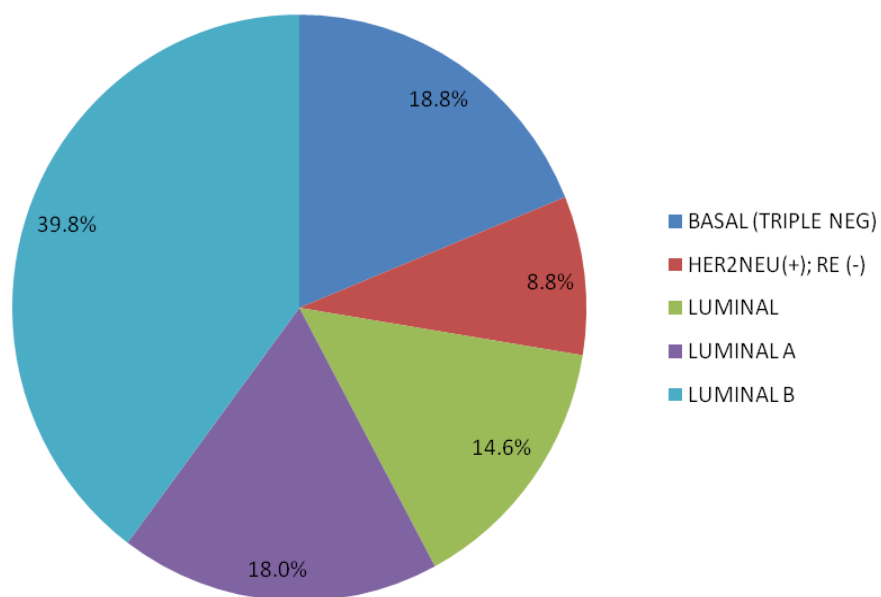


Gráfico 18. Mortalidad Global.

