



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE SALUD PÚBLICA
COORDINACIÓN DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

**ESTUDIO DE SOBREVIVENCIA EN MUJERES CON CÁNCER
DE MAMA Y FACTORES PRONÓSTICOS EN LA UMAE
ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA
P R E S E N T A :
Dr. MARCO A. GARCÍA CASASOLA**

**ASESORES:
DRA. IVONNE MEJÍA RODRÍGUEZ
DR. SINUHÉ BARROSO BRAVO**

MÉXICO D. F. AGOSTO DE 2007

CONTENIDO

| Tema | Pág. |
|-------------------------------------|-------------|
| 1. Resumen | 3 |
| 2. Antecedentes | 4 |
| 3. Planteamiento del Problema | 13 |
| 4. Justificación | 14 |
| 5. Objetivos | 15 |
| 6. Hipótesis | 15 |
| 7. Material y Método | 16 |
| 7.1 Operacionalización de Variables | 17 |
| 7.2 Análisis Estadístico | 19 |
| 7.3 Plan de Estudio | 19 |
| 8. Consideraciones Éticas | 20 |
| 9. Factibilidad | 20 |
| 10. Resultados | 21 |
| 11. Discusión | 27 |
| 12. Conclusiones | 29 |
| 13. Referencias Bibliografía | 30 |
| 14. Anexos | 34 |

1. Resumen

García Marco¹, Mejía Ivonne², Barroso Sinuhe³. **Estudio de sobrevida en mujeres con cáncer de mama y factores pronósticos en la UMAE Oncología CMN Siglo XXI.**

Objetivo: Determinar la sobrevida de mujeres con cáncer de mama en la Unidad Médica de Alta Especialidad Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI de acuerdo a edad al diagnóstico de cáncer, etapificación TNM, tipo histológico y grado de diferenciación celular.

Material y Método: Estudio de cohorte retrospectiva de cinco años de seguimiento en el Hospital de Oncología de CMNSXXI, a 355 mujeres con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama durante el año 2000 con seguimiento al 2005. Se incluyeron a mujeres que contaron con expediente clínico o se encontraron registradas en el Servicio de Tumor de Mama, y las que murieron durante el periodo de estudio estuviera su certificado de defunción. No se incluyó a quienes no se encontró su expediente o su certificado de defunción en el momento de la recolección de información, o que en su expediente no se localizara la información de interés. Se eliminó a las pacientes con otro tipo de tumor maligno primario. Se calcularon proporciones, medidas de tendencia central, intervalos de confianza al 95% (IC95%), valor de p, método de Kaplan-Meier, Log-Rank y como medida de efecto razones de riesgo (RR) a través del Modelo de Cox.

Resultados: Se incluyeron 355 mujeres, con una edad media de 57.7 años. De acuerdo con las características del cáncer de mama, y con base al estadio clínico, los porcentajes más altos se encontraron en: Etapa-IIA (23.4%), Etapa-IIIA (30.7%), Tamaño-2 (36.3%), Nódulo-0 (36.6%) y Metástasis-0 (98%). El lugar anatómico de metástasis que predominó fue el pulmón (35.7%), hueso (17.8%) y nivel local (17.8%). Las variantes histológicas que se encontraron con mayor frecuencia fue el carcinoma intraductal sin patrón específico (73.5%) y lobulillar infiltrante (16.6%). En relación al grado de diferenciación celular del cáncer de mama, el no especificado (44.7%) registró mayor porcentaje. Se siguió por 5 años al 72.68% de las pacientes, 4 años al 11.5%, 3 años 6.20%, 2 años 6.76% y ≤ 1 año 2.81%. Presentaron el evento (muerte) 50 casos (14.08%). Referente al Periodo Libre de Enfermedad (PLE) el 66.2% no presentó recurrencia de cáncer de mama. Se estimó la probabilidad de sobrevida a cinco años, encontrando para estadio I=94%, Estadio II=95%. Estadio III= 81% y Estadio IV= 53%, con respecto a PLE Estadio I= 93%, Estadio II= 96%, Estadio III=86% y estadio IV= 52%. Se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox encontrando que las mejores variables que explican el modelo para la sobrevida fueron el estadio clínico (RR=2.68, IC95% 1.05-6.83, p=0.38), tamaño del tumor (RR=2.69, IC95% 1.18-6.12, p=0.018) y presencia de metástasis (RR=9.8, IC 3.38-28.63, p=0.000). Las variables edad, tipo histológico y grado de diferenciación celular sus resultados no fueron significativos.

Conclusiones: Al estudiar la sobrevida a los cinco años en uno de nuestros centros de atención hospitalaria, nos ayuda a conocer el impacto que tienen las actividades de detección, diagnóstico y tratamiento sobre el cáncer de mama, además enfatiza la necesidad de continuar con las acciones preventivas, identificar a mujeres en riesgo de padecer este padecimiento, hacer el diagnóstico oportuno, evitar más muertes y mejorar así la sobrevida global.

1 Dr. García Casasola Marco Antonio, Residente de 3^{ER} año de la Especialidad de Epidemiología. 2 Dra. Ivonne Mejía Rodríguez, Jefa del Área de Salud de la Mujer, del Hombre y del Adulto Mayor, Unidad de Salud Pública Coordinación de Programas Integrados de Salud. 3 Barroso Bravo Sinuhé, Jefe de la División de Consulta Externa y Hospitalización, UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

2. ANTECEDENTES.

Epidemiología.

De los tipos de cáncer que más afectan a la mujer son el cáncer cérvico uterino y cáncer de mama, en este sentido, el cáncer de mama se perfila como una amenaza presente con un impacto negativo en la salud de la mujer en el futuro a consecuencia del aumento importante en la esperanza de vida, así como cambios en los estilos de vida, que incluyen: menor número de hijos, retraso a la edad del primer embarazo, menor tiempo para amamantar a los hijos, aumento en la prevalencia de obesidad, incremento en el consumo de azúcares en la dieta y mayor sedentarismo.¹

En el mundo, el cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres (23% de todos los cánceres) con una estimación de 1.15 millones de casos nuevos en 2002. Más de la mitad de los casos son en países industrializados, 27.3% en Europa y 31.3% en Norteamérica. Las mayores tasas de incidencia son en países desarrollados (excepto Japón que ocupa el tercer lugar), con la más alta tasa de incidencia estandarizada por edad en América del Norte (99.4 por 100,000). En parte la más alta incidencia en los países industrializados es debida a la presencia de programas de detección que identifican cánceres invasivos de manera temprana, algunos de los cuales habrían sido diagnosticados de manera tardía. La incidencia es baja en Europa Oriental, América del Sur, Sureste de África y el Oeste de Asia. Las tasas son más bajas (<30 por 100,000) en la mayor parte de África (con excepción del Sureste Africano), América Central y en la mayor parte de Asia, siendo menores en África Central (tasa ajustada 16.5 por 100,000).²

La sobrevida en países desarrollados es de 73% y en vías de desarrollo 57%. Por consiguiente el cáncer de mama se ubica como la quinta causa de muerte de todos los cánceres, aún cuando es el motivo principal de mortalidad por cáncer en las mujeres (411,000 muertes anuales lo que representa el 14% de las muertes por cáncer en mujeres).²

Debido a su alta incidencia y a su pronóstico relativamente bueno, el cáncer de mama es el más prevalente en el mundo actual; se estima que hay 4.4 millones de mujeres vivas que tienen cáncer de mama diagnosticado en los últimos cinco años. ²

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la tasa de mortalidad por cáncer de mama en 1990 fue de 9.5 (por 100,000 mujeres) y para el 2005 fue de 11.3 (por 100,000 mujeres) esta tendencia ascendente está desplazando al cáncer cérvico uterino como primera causa de mortalidad por tumor maligno en mujeres a partir del año 2002. Es necesario también mencionar que el cáncer de mama no afecta de manera igual a todo el país. Las delegaciones que para el 2006 tuvieron las tasa más alta fueron: Nuevo León (18.1), DF 2 (17.5), Colima (17.3), Tamaulipas (15.3), e Hidalgo (14.7).³

Anatomía de la mama.

La mama es una glándula cutánea modificada. Se desarrolla sobre la pared torácica, entre la clavícula y el sexto u octavo arcos costales. Su constitución anatómica comprende tres partes: *glándula mamaria propiamente dicha, envoltura cutánea y cubierta celuloadiposa*. La irrigación arterial mamaria está dada por tres ramas: mamaria interna, mamaria externa e intercostales. El sistema venoso origina el círculo de Haller, de donde se dirige la vena mamaria interna y la vena axilar. Se encuentran dos cadenas de linfáticos, internos y externos. La inervación está dada por el gran simpático, los primeros seis nervios intercostales, la rama supraclavicular del plexo cervical y ramas torácicas del plexo braquial.⁴

Detección.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, la detección se lleva a cabo de la siguiente forma: 1. La autoexploración de la mama, se indica mensualmente a partir de los 20 años. 2. Exploración clínica, cada año a partir de los 25 años de edad. 3. La mastografía, cada dos años de los 50 a los 69 años y de los 40 a los 49 años con antecedentes familiares directos de cáncer de mama (madre, hermanas o hijas).⁵

Patología del Cáncer de mama.

Los tumores pueden originarse de cualquiera de sus estructuras, siendo más frecuente en los conductos grandes. Las lesiones benignas y malignas de la mama pueden clasificarse de acuerdo al tipo histológico y su frecuencia de aparición: A. El *cáncer inflamatorio ductal* no especificado en otra forma 80-90%, medular 5-8%, coloide o mucinoso 2-4%, Enfermedad de Paget 1-3%, tubular 1-2%, y papilar 1-2%. B. *Lobular invasor* 6-8%. C. *No invasor* 4-6% (intraductal 2-3%; lobular in situ 2-3%). D. *Cánceres raros* <1%. Por su localización anatómica en cuadrantes, superior externo (60%), superior interno (15%), inferior externo (15%) e inferior interno (5%).^{6,7}

Las causas del cáncer de mama son multifactoriales, que abarcan desde alteraciones fenotípicas, activación de oncogenes, mutaciones genéticas (BRCAI y II, EEFIA2)⁸, genes supresores de tumores, genes recetores de hormona de crecimiento, genes asociados con la regulación del ciclo celular, genes involucrados en la apoptosis, influencia hormonal y **factores de riesgo** (dieta, ejercicio, sobrepeso, obesidad, el nivel socioeconómico, la conducta reproductiva, el tabaquismo, consumo de alcohol, la exposición ocupacional, las radiaciones y los organoclorados).⁹⁻¹³

Etapificación.

La etapificación es obligatoria en la evaluación de la paciente con cáncer de mama, actualmente se utiliza la sexta y más reciente edición realizada en 2002 por la Unión Internacional contra el Cáncer, con vigencia a partir del 1 de enero del 2003.

La clasificación requiere exploración física completa, estudios de imagen y laboratorio para evaluar la zona del tumor primario y posibles sitios de metástasis. La clasificación clínica TNM, evalúa tres variables y de ahí su nombre: T=Tumor primario; N=Ganglios linfáticos regionales; y M= Metástasis a distancia. Existe también una clasificación patológica (pTNM).^{5, 14.}

TUMOR PRIMARIO (T)

| | |
|-----|---|
| TX | Tumor primario no puede evaluarse. |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario. |
| Tis | Carcinoma in situ: carcinoma intraductal (ductal in situ), carcinoma lobulillar in situ o enfermedad de Paget sin tumor asociado. |

- T1 Tumor de 2 mm. O menor en su diámetro mayor.
 T1mic Microinvasor 0.1cm o menos en su diámetro mayor.
 T1a Tumor mayor de 0.1 cm. pero no mayor de 0.5 cm.
 T1b Tumor mayor de 0.5 cm. pero no mayor de 1.0 cm.
 T1c Tumor mayor de 1.0 cm. pero no mayor de 2.0 cm.
 T2 Tumor mayor de 2.0 cm. pero no mayor de 5.0 cm.
 T3 Tumor mayor de 5.0 cm. en su diámetro.
 T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la parrilla costal y piel.
 T4a Extensión a parrilla costal.
 T4b Edema o ulceración de la piel, nódulos cutáneos satélites confirmados a la misma glándula mamaria.
 T4c Ambas. (T4a y T4b)
 T4d Carcinoma inflamatorio.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

- Nx Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
 N0 No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
 N1 Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilateral y móviles.
 N2 Metástasis a ganglios linfáticos axilares, fijos o que forman un conglomerado, o ganglio linfático de la cadena mamaria interna ipsilateral, en ausencia de ganglios axilares clínicamente evidentes.
 N2a Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre si (conglomerados), o fijos a otras estructuras.
 N2b Metástasis únicamente en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de ganglios axilares metastáticos clínicamente evidentes.
 N3 Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar) con o sin ganglios axilares involucrados, o en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna clínicamente evidentes y con ganglios axilares metastáticos, o en ganglios linfáticos supraclaviculares metastáticos con o sin ganglios axilares, o de cadena mamaria interna involucrados.
 N3a Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III axilar) ipsilateral y a ganglios linfáticos axilares.
 N3b Metástasis a ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y a ganglios axilares.
 N3c Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

- MX No puede evaluarse metástasis a distancia.
 M0 No hay metástasis a distancia.
 M1 Metástasis a distancia. Se debe especificar el sitio(s).

Diagnóstico.

En etapas tempranas, estas masas tienden a desplazarse debajo de la piel, mientras que en casos más avanzados se notan adheridos a la misma. En

algunos casos no muy frecuentes se puede sentir dolor en la mama sin notar ninguna tumoración. Los cambios en la conformación de la mama son debido a la retracción ligera de la piel o el pezón; la mama se ve enrojecida e inflamada, tal vez, la única manifestación del carcinoma de Paget sean erosiones muy pequeñas (1-2 mm.) del epitelio del pezón. La mayoría de los exudados acuoso, seroso o sanguinolento son secundarios a procesos benignos, principalmente a papiloma intraductal. La IARC (International Agency for Research on Cancer, 2002) recomienda para establecer el diagnóstico utilizar: 1. Inspección y Palpación. 2. Mastografía. 3. Biopsia con aguja de aspiración, como prueba confirmatoria. Cuando las lesiones no son palpables el proceso a seguir es indudablemente la mastografía y en forma secundaria el ultrasonido.¹⁵

Tratamiento.

Los objetivos principales del tratamiento del cáncer de mama son la curación, la prolongación de la vida, y el mejoramiento de la calidad de vida. Desde el punto de vista oncológico la curación se entiende como el alcance de la expectativa normal de vida con tres efectos principales: la completa remisión de la enfermedad, riesgo mínimo o no riesgo de recurrencia y restauración de la salud funcional (física y psicosocial). Otros valores importantes de la atención a la salud son la autonomía, dignidad, prevención de complicaciones y equidad en la provisión de la atención.

Los elementos del tratamiento oncológico son la cirugía, en sus diferentes tipos: cuadrantectomía, disección radical de axila, mastectomía preservadora de piel, mastectomía radical modificada tipo Madden, mastectomía radical modificada de Patey, mastectomía radical clásica Haldsted, mastectomía total, mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela, segmentectomía y tumurectomía.

Otra forma de tratar el cáncer de mama es a través de la radioterapia; se brinda en ciclos mamarios, después de una mastectomía o en forma paliativa.

Por último, el tratamiento sistémico utilizando fármacos citotóxicos (quimioterapia), hormonoterapia y más recientemente el uso de anticuerpos monoclonales, estas opciones se administran en uno de tres contextos: 1.

tratamiento de inducción o sistémico primario. 2. Tratamiento adyuvante, y 3. Tratamiento paliativo.^{5, 15}

Seguimiento, Vigilancia Epidemiológica y Monitoreo de la Calidad.

En el IMSS una vez que se completa el tratamiento a las derechohabientes y con base en la etapa clínica y factores pronósticos, las pacientes con etapas 0, I, II y III, serán evaluadas posteriormente, dependiendo de los factores de riesgo para recurrencia. En general se recomienda: 1. Cada cuatro meses los dos primeros años. 2. Cada seis meses del tercer al quinto año. 3. Cada año del sexto al noveno año. 4. Al llegar al año 10, se contrarrefiere con su médico familiar con la indicación de evaluación clínica y mastográfica anual (bilateral cuando el tratamiento fue conservador y en caso de mastectomía, mastografía de las mamas recientes).

El objetivo de la vigilancia epidemiológica es: evaluar las actividades de detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama y su impacto sobre la mortalidad. Los elementos de ésta vigilancia incluyen: 1. Evaluación de la detección. 2. Notificación de casos probables y confirmados. 3. Monitoreo de la calidad del diagnóstico y del tratamiento. 4. Análisis de defunciones y evaluación del impacto. 5. Análisis y difusión de la información.

Así mismo, dicho sistema contempla para su evaluación indicadores de detección (cobertura, índice de sospecha, índice de confirmación, calidad de la mastografía y oportunidad), diagnóstico y tratamiento (desempeño y oportunidad) y de impacto (mortalidad por cáncer mamario en mujeres de 25 años y más; y sobrevida a los cinco años según estadio clínico). El indicador de sobrevida, evalúa el incremento en el porcentaje de mujeres que sobreviven 5 años después del diagnóstico. El análisis debe distinguir la etapa al diagnóstico, para evitar el sesgo de una mayor sobrevida atribuible al diagnóstico temprano.⁵

La formula del indicador es la siguiente:

$$\frac{\text{Sobrevida a los cinco años según estadio clínico}}{\text{Mujeres con cáncer de mama y sobrevida cinco años después del diagnóstico}} \times 100$$

Total de mujeres con cáncer de mama

Su valor de referencia es: estadio 0=99%, I=92%, IIA=82%, IIB=65%, IIIA=74%, IIIB=44% y IV=14%. La fuente de información es a través del seguimiento nominal DACMA.⁵

La sobrevida disminuye en forma proporcional al diagnóstico de cáncer de mama en etapas avanzadas de la enfermedad como se ha reportado en diferentes estudios.

Tabaré Vázquez y colaboradores. En un estudio de cohorte retrospectivo de 230 meses de seguimiento con una población de 1311 mujeres con cáncer de mama, que tuvo por objeto realizar un análisis de sobrevida con factores pronósticos, reportaron una sobrevida a cinco años para el estadio I=0.98%, II=0.88%, III=0.79% y IV=0.40%; y un periodo libre de enfermedad de 78-94% en los estadios I y II a 5 años.¹⁶

Hurtado Estrada Gabino y colaboradores. En un estudio que tuvo por objeto revisar los factores de riesgo más importantes y los que mayor influencia tienen en el tratamiento del cáncer de mama, encontró que la sobrevida, recurrencia del cáncer de mama y fracaso de tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos; además de que la sobrevida a cinco años sin evidencia de ganglios fue de 87%; con 1 ganglios positivos 75%; de 1-3 ganglios 64.5%; y de ≥ 4 ganglios 34.5%.¹⁷

Gladis Patricia y colaboradores. En un estudio de cohorte retrospectiva de 1980-1995, con 356 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, realizado en Lima, Perú. Reportó una sobrevida a cinco años después del tratamiento quirúrgico de 81% cuando hay 1 ganglio con metástasis; con 3 ganglios con metástasis 57%; con 5 ganglios 46%; y con más de seis ganglios 37%. Además comenta que los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama son el tamaño del tumor y la presencia de metástasis axilares.¹⁸

Montes Santiago y colaboradores. En un estudio de seguimiento retrospectivo de 1999-2003, con 884 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, encontró

una sobrevida global a cinco años de 80.9%. Según la extensión tumoral, los pacientes con neoplasia localizada tienen un 88% de probabilidad de sobrevida a los 5 años mientras que aquellos con extensión linfática tienen una sobrevida del 80%; con enfermedad diseminada sobrevida de 24%. Según tipo histológico, el carcinoma lobulillar 86% y el carcinoma ductal 80.4%.¹⁹

López –Carrillo y colaboradores. En un estudio transversal realizado entre 1994-1996, en el Hospital General de México con una muestra de 256 pacientes, encontró que el 96% de las mujeres diagnosticadas con tumores in situ (estadio 0) o estadio I sobrevivieron al menos cinco años posterior al diagnóstico; En aquellas que se encontraron en estadios II y III (con metástasis regionales) 75%, y las mujeres con tumores en estadio IV (con metástasis distales) 20% de sobrevida. Así mismo en éste estudio encontró relación del cáncer de mama con otros factores de riesgo tales como: edad temprana de la menarca, nuliparidad, edad tardía de la menopausia, antecedentes familiares de cáncer de mama.²⁰

Huidobro M. Patricio y colaboradores. En un estudio retrospectivo, realizado en Chile durante los años 1980-1993, con una muestra de 159 pacientes. Encontró una sobrevida a 10 años de acuerdo a estadio clínico del 70-80% en estadio I, estadio II 50-60%, estadio III 30-40%, y estadio IV 10%, a su vez el empeoramiento del pronóstico en cada estadio clínico al existir metástasis axilares; con sobrevida de 60-65% a 5 años cuando se componen de 1-3 ganglios, de 40-50% cuando existen 4-9 ganglios, y llega a sólo 20-30% cuando se comprometen 10 o más ganglios. Por últimos, que el tipo histológico más frecuente fue el cáncer ductal infiltrante con un 64% de frecuencia.²¹

Di Filippo y colaboradores. En un estudio retrospectivo que tuvo por objetivo evaluar la sobrevida de las pacientes con cirugía conservadora en cáncer de mama en la Unidad de Oncología del Hospital General de México, con una muestra de 117 pacientes, reportó una sobrevida global a cinco años de 87% con un periodo libre de la enfermedad de 80.5 meses, además que el tipo histológico más común fue el carcinoma ductal infiltrante.²²

Arraztoa Juan y colaboradores. En un estudio retrospectivo, con el objetivo de hacer una evaluación de una casuística de tratamiento en mujeres con cáncer de mama entre 1983-2000 en el Instituto Nacional de Cáncer de Santiago de Chile, con una muestra de 219 pacientes, encontraron que la sobrevida a cinco años para los estadios T1N0M0 fue de 93.3% y para el T2N1M0 de 97.6%, la sobrevida global a cinco años de las pacientes fue de 96.6%, la recurrencia local del cáncer fue con mayor frecuencia en la axila. El 86.8% no presentó metástasis; los lugares más comunes de metástasis fueron en el esqueleto, pulmón e hígado.²³

Castillo Suárez Walfrido y colaboradores. En un estudio retrospectivo, con el objetivo de comparar la sobrevida a cinco años de las pacientes que recibieron cirugía conservadora de la mama contra la cirugía clásica en mujeres con cáncer de mama en el Hospital General Docente Enrique Cabrera, Cuba, durante el periodo 1993-2001 con una población de 100 pacientes, reportaron que la sobrevida a cinco años fue de 90% en cirugía conservadora, la mayor incidencia en relación con la edad fue de 41-50 años, la técnica más usada fue la tumorectomía, y los tipos histológicos variaron desde carcinoma in situ ductal o lobulillar hasta ductales microinfiltrantes o invasivo.²⁴

Rodríguez-Cuevas Sergio y colaboradores. En un estudio de prevalencia con el objetivo de determinar la edad en que la población mexicana presentó cáncer de mama, realizado en la Ciudad de México (Registro de Neoplasias Malignas) de 1993-95, con una muestra de 29, 075 casos. Reportó que la edad promedio fue de 51 años, el grupo más frecuente fue de 40-49 años (29.5%), mientras que los grupos de edades comprendidas entre 30-39 años y 60-69 años sólo fue de 14%.²⁵

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el mundo, el cáncer de mama es de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en la mujer.

Se estima que hay 4.4 millones de mujeres que tienen cáncer de mama diagnosticado en los últimos cinco años.

Las tasas de sobrevida a 5 años para el cáncer de mama también varían de un país a otro, del 73% en países desarrollados a un 57% en países en vías de desarrollo²

Según datos proporcionados por INEGI, la mortalidad por cáncer mamario en México, está en aumento. En 2002 se notificaron 3,822 muertes por esta causa, lo que corresponde a una tasa de mortalidad de 15.12 defunciones por 100 mil mujeres de 25 años y más.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social existen pocos estudios que describan la sobrevida y el periodo libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama.

Motivo por lo que origina las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la sobrevida y el periodo libre de enfermedad de mujeres con cáncer de mama de las pacientes atendidas en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI según la edad al diagnóstico de cáncer, etapificación TNM, tipo histológico y grado de diferenciación celular?

4. JUSTIFICACIÓN.

En nuestro país existen insuficientes estudios que abordan el tema de sobrevida en pacientes con cáncer de mama, en el Instituto Mexicano del Seguro Social no es la excepción, motivo por el cual se plantea la necesidad de determinar la sobrevida y el periodo libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama.

La sobrevida a los cinco años según estadio clínico de las pacientes con cáncer de mama es un indicador de impacto de mortalidad en el Sistema de Seguimiento, Vigilancia Epidemiológica y Monitoreo de la Calidad que el IMSS tiene para evaluar las actividades de detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

La decisión de llevar a cabo este protocolo en Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI es porque se desconoce en dicho nosocomio la sobrevida y el periodo libre de enfermedad de sus derechohabientes de acuerdo a etapificación TNM de esta patología.

Es importante señalar que realizar este proyecto permitirá comparar los resultados con los que se conocen en la literatura internacional, y poder así compartir las estrategias o intervenciones de otros países en beneficio de las mujeres mexicanas.

Por último, realizar el presente trabajo permitirá conocer más sobre el cáncer de mama en uno de nuestros centros de atención hospitalaria y de alguna manera lograr obtener mayores recursos financieros para los programas de promoción de cáncer de mama a fin de sensibilizar a la población femenina sobre la importancia de detectar este mal y fomentar el autocuidado en las pacientes que lo padecen.

5.1 OBJETIVO PRINCIPAL.

Determinar la sobrevida de mujeres con cáncer de mama en la UMAE Oncología de CMN SXXI de acuerdo a edad al diagnóstico de cáncer, etapificación TNM, tipo histológico y grado de diferenciación celular.

5.2 OBJETIVO SECUNDARIO.

Analizar el periodo libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama de acuerdo a las variables edad al diagnóstico de cáncer, etapificación TNM, tipo histológico y grado de diferenciación celular.

6.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL.

La sobrevida de las mujeres con cáncer de mama atendidas en la UMAE Oncología CMN SXXI de acuerdo a edad al diagnóstico de cáncer, etapificación TNM, tipo histológico y grado de diferenciación celular es similar* con la reportada en la literatura internacional.

*La literatura Internacional reporta un rango de 57-73% de sobrevida a 5 años.

6.2 HIPÓTESIS SECUNDARIA.

El periodo libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama de acuerdo a la etapificación TNM es similar* con la reportada en la literatura internacional.

*La literatura Internacional reporta un periodo libre de enfermedad de 78-94% en los estadios I y II a 5 años.

7. MATERIAL Y MÉTODO.

Diseño del estudio

Cohorte retrospectiva

Lugar de estudio

Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HOCMNSXXI), de la Delegación Sur del Distrito Federal, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Periodo de Estudio

Del 1 de abril al 30 de junio del 2007.

Población de Estudio

Se incluirán a todas las mujeres derechohabientes de la UMAE Oncología CMN SXXI, con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2001.

Criterios de selección

Inclusión:

- Todas las mujeres derechohabientes del IMSS que son atendidas en la UMAE Oncología, con diagnóstico de cáncer de mama confirmado por histopatología, del 1 de enero al 31 de diciembre del 2000 (si no se completa el tamaño mínimo de muestra se incluirá también el siguiente año, es decir, 2001).
- Que cuenten con expediente clínico o se encuentren registradas en el Servicio de Tumor de Mama del HOCMNSXXI y las mujeres que hayan muerto durante el periodo de estudio se encuentre su certificado de defunción.

No inclusión

- Mujeres derechohabientes del IMSS, con diagnóstico de cáncer de mama que no se encuentre su expediente o su certificado de defunción en el momento de la recolección de información, o que su eExpediente no tenga la información de interés.

Eliminación

- Paciente con otro tipo de tumor maligno primario.

Tamaño Mínimo de Muestra

Se calculó el tamaño mínimo de muestra con base en la fórmula: ²⁶

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \right)^2}{\left(\log(RR) \right)^2 (1-\psi)(1-p)p} \cdot \left(\frac{1}{1-\rho^2} \right)$$

Considerando los siguientes supuestos: Error de \pm 10%; Nivel de confianza del 95%; Potencia del 80%; RR entre 2 y 3; porcentaje de censurados entre el 20-50%, el tamaño mínimo de la muestra es de: n= 150-240. Si suponemos que la influencia del estadio diagnóstico (TNM) contribuye con un 60-70% al modificar ésta sobrevida, el tamaño de la muestra oscila entre n=290-450. Por lo tanto se considerará para el estudio a realizar una n= 350 pacientes.

7.1 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.**Variables dependientes****1. Sobrevida a 5 años del cáncer de mama.²⁸**

- Definición: Tiempo transcurrido desde el diagnóstico histopatológico del cáncer de mama hasta la terminación del estudio, la pérdida o la muerte.
- Operacionalización: Se tomó del expediente la fecha en que se hizo el diagnóstico de cáncer de mama hasta la fecha última de seguimiento. (escala: razón; indicador: en meses).

2. Periodo Libre de Enfermedad.²⁸

- Definición: Tiempo transcurrido después de la respuesta al tratamiento sin signos o síntomas atribuibles al cáncer, hasta la aparición de ellos.
- Operacionalización: Se tomó del expediente la fecha de remisión de la enfermedad hasta la fecha inicial de recurrencia. (escala: razón; indicador: en meses).

Variables independientes:

1. Edad al momento del diagnóstico.

- Definición: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de cáncer de mama por histopatología.
- Operacionalización: Se tomará el registro de la edad en años cumplidos al momento del diagnóstico, (escala: de razón; indicador en años).

2. Etapa clínica del cáncer de mama (TNM)

- Definición: Clasificación internacional para determinar el estadio en que se encuentra el cáncer de mama, que permite a las instituciones usar un lenguaje común para comparar estadísticas terapéuticas. Se basa en determinar las características del tamaño de tumor (T), presencia de ganglios linfáticos regionales (N), y la existencia de metástasis a distancia (M).
- Operacionalización: Se tomará la etapa clínica del expediente. (Escala: ordinal; indicador: **Tumor** (TX, T0, Tis, T1, T1mic, T1a, TPB, T1c, T3, T4, T4a, T4b, T4c, T4d). **Ganglio** (Nx, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, N3c). **Metástasis** (MX, M0, M1).

3. Tipo histológico

- Definición: Diferentes tipos celulares de cáncer de mama que incluyen: *cáncer inflamatorio ductal* (no especificado en otra forma, medular, coloide o mucinoso, Enfermedad de Paget, tubular y papilar); *Lobular invasor*; *No invasor* (intraductal, lobular in situ), y *Cánceres raros*.

- Operacionalización: Se tomará el registro del expediente (escala: nominal; indicador: inflamatorio ductal, lobular invasor, no invasor y cánceres raros; especificando variedad).

4. Grado de diferenciación celular

- Definición: El grado de diferenciación dado por patología a las células neoplásicas.
- Operacionalización: Se tomará del expediente clínico (escala: ordinal; indicador: bien diferenciado, poco diferenciado, indiferenciado, no especificado).

Instrumentos de recolección

Fuente.

- Expedientes clínicos y registro del Servicio de Tumor de Mama del HOCMNSXXI.

7.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Univariado: Frecuencias simples, medidas de tendencia central y dispersión.
- Bivariado: Intervalos de confianza al 95%, valor de p, método de Kaplan-Meier y Log-Rank Test.
- Multivariado: Razones de riesgo mediante el modelo de Riesgos proporcionales de Cox.
- Se Utilizó el programa estadístico SPSS versión 12.

7.3 PLAN DE ESTUDIO

- Se solicitó la autorización del protocolo ante el Comité Local de Investigación de la UMAE Oncología CMN SXXI.
- Se obtuvo la información del expediente clínico electrónico y del impreso.

- Se realizó una prueba piloto del cuestionario y se ajustará el instrumento.
- Se recabó la información sobre las variables de interés.
- Se capturó la información en una base de datos electrónica.
- Se analizó la información obtenida mediante pruebas estadísticas.
- Se obtuvieron los resultados y de hará un análisis de ellos.
- Por último se entregó el informe final al HOCMNSXXI y a la Coordinación de Programas Integrados de Salud.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en el Art. 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud; el protocolo a realizado no presentó riesgos a la población que se estudió, motivo por el cual no se requirió una autorización por escrito con consentimiento informado.

9. FACTIBILIDAD

El estudio realizado fue factible de llevar acabo ya que en el hospital donde se planeó hacer el protocolo permitió encontrar las variables a investigar y lo ya expuesto en el apartado de material y método, permitiendo así obtener un resultado; además de que no se contrapuso con ninguna consideración ética.

10. RESULTADOS

Análisis Univariado.

De un total de 519 pacientes registradas en el hospital de oncología durante el periodo 2000 y 2001 sólo se encontró su expediente clínico a 355 mujeres (68.4%), a las que se siguió durante cinco años y se determinó su sobrevida. **(Diagrama 1)**

La edad media de las pacientes que se estudiaron fue de 57.7 (Desviación estándar de 12.7) años. De acuerdo con las características sociales y demográficas, el grupo de edad que contribuyó con el mayor número de mujeres fue el de 50-59 años (32.7%). Con respecto a la ocupación, el no trabajar (61.7%) fue la actividad principal. Las pacientes en su gran mayoría tuvieron estudios de primaria (31.3%) y secundaria (33.2%), lo que se refleja en la cantidad de años de estudio donde la generalidad solo estudio entre 9-11 años. **(Tabla 1)**

En relación con las variables pronósticas que se pueden ver en la **tabla No. 2**, el rango de edad en que las pacientes presentaron su menarca fue de 11-12 años. Las mayoría de las mujeres tuvieron su menopausia entre los 50-59 años (37.74%). Con respecto al número de hijos, el porcentaje fue de 1-3 (59.1%) hijos por paciente. El 27.7% de las pacientes tuvieron además del cáncer de mama alguna enfermedad concomitante, de ellas, la hipertensión arterial (50%) y la diabetes mellitus tipo 2 (37.7%) fueron los padecimientos que prevalecieron.

En las características del cáncer de mama que se muestran en la **tabla No. 3**, se puede notar que con base al estadio clínico TNM (**Tumor-Nódulo-Metástasis**) los porcentajes más altos se encontraron en: Etapa-IIA (23.4%), Etapa-IIIA (30.7%), Tamaño-2 (36.3%), Nódulo-0 (36.6%) y Metástasis-0 (98%). El lugar anatómico de metástasis que predominó fue el pulmón (35.7%), hueso (17.8%) y nivel local (17.8%). Las variantes histológicas que se encontraron con mayor frecuencia fue el carcinoma intraductal sin patrón

específico (73.5%) y lobulillar infiltrante (16.6%). En relación al grado de diferenciación celular del cáncer de mama, el no especificado (44.7%) registró mayor porcentaje. El tipo de tratamiento se refiere en la **tabla No. 3**.

Se siguió por 5 años al 72.68% de las pacientes (**Tabla 4**), por 4 años 41 (11.55%), 3 años 22 (6.20%), 2 años 24 (6.76%) y ≤ 1 año 10 (2.81%). Presentaron el evento (muerte) 50 casos (14.08%) y se censuraron a 305 datos (85.92%). (**Tabla 5**)

Así mismo, en la **tabla 4**, se puede ver que del total de mujeres, el 66.2% no presentó recurrencia de cáncer de mama (Periodo Libre de Enfermedad "PLE"). Por último, de acuerdo a la distribución porcentual de las muertes, la mayoría tuvo entre 50-59 años de edad. (**Tabla 6**)

Análisis Bivariado

En el análisis bivariado con los riesgos proporcionales de Cox de la *sobrevida* se encontró que el tener un *estadio clínico* III ó IV y un *tamaño del tumor* T3 ó T4 produce un RR=5.47 (IC95% 2.56-11.65) y RR=4.84 (2.84-9.46) respectivamente *más* riesgo de morir por cáncer de mama que las que tienen estadios y tamaños menores. **(Tabla 7.1)**

Aquellas pacientes con *metástasis* presentan hasta casi ocho veces más riesgo de morir por cáncer de mama que las que no tienen metástasis (RR=7.78, IC95%=2.76-21.90). **(Tabla 7.1)**

Las pacientes que tuvieron *nódulos* N2 ó N3 tienen dos veces más riesgo de morir por cáncer de mama que las que se encuentran con nódulos de menor tamaño (RR=2.40 IC95%=1.37-4.21). **(Tabla 7.1)**

De acuerdo al *grado de diferenciación celular*, el tener un cáncer no especificado o indiferenciado, se tiene un riesgo de 3.27 veces más de morir por cáncer de mama que aquellas mujeres con un mejor grado de diferenciación celular. **(Tabla 7.1)**

Las variables: *edad, escolaridad, menarca, menopausia, más de 40 años de exposición a estrógenos, no tener hijos y tener un carcinoma intraductal sin patrón específico*, no fueron estadísticamente significativas ya que el valor de “p” y sus intervalos de confianza no son precisos. **(Tabla 7.1 y 7.2)**

El *PLE* también se modificó por las mismas variables que para la *sobrevida* (Estadio RR=5.66 IC95%=2.65-12.06; Tamaño RR=4.85 IC95%=2.85-9.48; Metástasis RR=12.7 IC95%=4.57-35.74, y Nódulo RR=2.55, IC95%=1.45-4.46). De manera similar las variables *edad, escolaridad, menarca, menopausia, más de 40 años de exposición a estrógenos, no tener hijos y tener un carcinoma intraductal*, no fueron estadísticamente significativas por el valor de “p” y sus intervalos de confianza imprecisos. **(Tabla 8.1 y 8.2)**

En la Tabla de Vida se observa que la mayoría de las muertes por cáncer de mama ocurren en los primeros 36 meses (41 de 50), lo anterior se ve reforzado porque en este periodo las tasas de riesgo, en general, son mayores a diferencia de los otros intervalos de tiempo. **(Tabla 9)**

El estimador de Kaplan-Meier (K-M) muestra el descenso de la sobrevida global a través del tiempo, además de periodos en los que ésta se mantiene constante. **(Figura 1)**

El estimador de K-M, la función de riesgo y el Log Rank Test expone las curvas de las variables que fueron pronósticas tanto para la sobrevida como para el PLE: Estadio Clínico **(Figura 2, 3 y 4)**, Tamaño **(Figura 5, 6 y 7)**, Nódulo **(Figura 8, 9 y 10)**, Metástasis **(Figura 11, 12 y 13)** e Histología **Figura 14, 15 y 16. (Tabla 10.1 y 10.2).**

Análisis Multivariado

En el análisis multivariado se exploraron diferentes modelos apelando a distintas combinaciones de las variables disponibles. Los resultados del mejor modelo obtenido para el caso de la sobrevida se muestran en la **tabla 11**. En esta tabla se expone los resultados de la aplicación del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox, el valor de la significancia estadística (p) y la Razón de Riesgo (RR).

Las pacientes que se encontraron en los estadios III ó IV y T3 ó T4 tienen 2.7 (IC95%=1.066-6.867) y 2.5 (IC95%=1.138-5.86) respectivamente más riesgo de morir por cáncer de mama en comparación con las mujeres que se encontraron en menor estadio y tamaño del tumor. (**Tabla 11**)

Con respecto a tener metástasis, las mujeres que presentaron metástasis tienen 4.8 veces más riesgo de morir de cáncer que las que no tienen. (**Tabla 11**)

Cuando en el modelo previo se introdujo la variable edad (**Tabla 12**), los riesgos se modifican levemente: Estadio RR=2.6 (IC95%=1.055-6.857), Tamaño RR= 2.5, (IC95%= 1.140-5.915), Metástasis RR=4.9 (IC95%=1.709-14.224) y Edad RR=1.05 (IC95%=0.570-1.940), ésta última variable, presenta un riesgo de morir muy cerca de la unidad (0.05%) con un valor de "P" y un IC95% no precisos.

Los resultados del análisis multivariado (modelo de Cox) para el Periodo Libre de Enfermedad, puede verse que el mejor modelo obtenido, no difiere de aquel seleccionado para la sobrevida. Puede notarse que el impacto pronóstico de las variables seleccionadas es comparable a juzgar por los valores de los RR.

De esta forma se encontró que las pacientes con estadios más avanzados (III y IV) presentan 2.6 veces más riesgo de que el cáncer de mama recurra, que aquellas que tienen un estadio menor (I y II). (**Tabla 13**)

Así mismo, aquellas pacientes con tamaño del tumor (T3 y T4) y con presencia de metástasis tienen (RR=2.7 y RR=9.5 respectivamente) más riesgo de presentar recurrencia del cáncer, que aquellas con menor tamaño y ausencia de metástasis (**Tabla 13**). Y cuando al modelo se agrega la variable edad, los riesgos se modifican poco. (**Tabla 14**)

La Probabilidad de sobrevida a los 5 años se resume en la **tabla 15**, en ella se observa una relación inversa entre la progresión del estadio clínico y la probabilidad de sobrevida, de tal manera que los estadios 0 y I tienen una mayor probabilidad de vida (94% y 95% respectivamente) en comparación con los estadios III y IV (81% y 53% respectivamente).

Del mismo modo en la **tabla 16** se resume el PLE de acuerdo a estadio clínico que es muy semejante a los resultados de la tabla anterior. Las pacientes que se encuentran en estadios 0 y I presentan 93% de no recurrencia del cáncer, a diferencia de las pacientes que estén en estadio IV tienen un 52% de que el cáncer no recurra.

11. Discusión

Las características *socioeconómicas, pronósticas y del cáncer de mama* que se encontraron en las pacientes estudiadas, tienen semejanza con otras poblaciones,^{16-27,29-40} a diferencia de Heroína Sánchez,³¹ en su estudio reportó mayores porcentajes de enfermedades concomitantes y estado de nuliparidad, y de Olaya Patricia,³⁷ quien encontró una mayor paridad que nuestra población.

Los porcentajes, de los *estados avanzados del cáncer de mama*, que presentaron nuestras pacientes en el estudio, tienen semejanza con lo publicado por Castro Cervantes y colaboradores,³² probablemente se deba a que el diagnóstico del cáncer se hace cuando se encuentra ya en etapas avanzadas.

Del mismo modo, Cervantes y colaboradores,³² refieren que la mastectomía radical, continúa siendo una buena elección como tratamiento para el cáncer de mama, sin que se modifique la sobrevida de las pacientes.

Las variables: presencia de enfermedad concomitante, último grado estudiado, edad de menarca, edad de menopausia, exposición a estrógenos ≥ 40 años y no tener hijos, no se demostraron como factores que modifiquen la sobrevida ni el PLE; Algunos autores^{26,27,29,31,37} y³⁹ comentan que las variables antes mencionadas son sólo factores de riesgo para presentar cáncer de mama, sin referirlos como modificadores de la sobrevida o PLE.

Las características de las curvas del estimador de K-M tanto de la sobrevida como del PLE con base a las variables que resultaron ser significativas, son similares a lo reportado por otras investigaciones,^{16,17,22,24} y³³ también se identificó a los nódulos positivos como variable que interviene en el PLE del cáncer de mama.

El resultado del análisis multivariado que mejor explicó la sobrevida y PLE a cinco años estuvo determinado por los siguientes factores pronósticos: estadio

diagnóstico, tamaño y metástasis, que esta conforme con lo descrito por la literatura internacional. ^{32, 34-36}

La sobrevida global del cáncer de mama en la UMAEOCMNSXXI en etapas tempranas es similar a lo descrito por Cervantes y colaboradores ³² y lo reportado en la literatura internacional. Lo antes expuesto, nos da una idea de lo que acontece en uno de nuestros centros de atención hospitalaria.

12. Conclusiones.

El cáncer es una enfermedad aún no controlada en el instituto. Según Torres Pilar²⁹ la magnitud del cáncer de mama es grande, menciona que para el 2020 el número de mujeres de 25 años y más (edad de riesgo para presentar cáncer de mama) alcanzará los 29.7 millones, y por otro lado, que el porcentaje de mujeres en quienes se hace el diagnóstico oportuno no supera el 10% y la utilización de los servicios de detección oportuna de cáncer mamario no sobrepasa 55%; En el IMSS no es la excepción, las pacientes que fueron atendidas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por cáncer, se encontraron en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que condiciona menor oportunidad de curación y un incremento en el costo económico del tratamiento, por lo que conocer la sobrevida, es de utilidad al médico oncólogo para tener un valor pronóstico de referencia del cáncer de mama y gestionar con oportunidad recursos que le permitan asegurar la atención a las pacientes, al médico epidemiólogo dar a conocer el impacto que tienen las actividades de detección, diagnóstico y tratamiento sobre ésta enfermedad, a todas las delegaciones a enfatizar la necesidad de continuar con las acciones preventivas, identificar a mujeres en riesgo de padecerlo, con el fin de disminuir la morbilidad-mortalidad de éste padecimiento y en consecuencia los costes que implican su atención; y a los tomadores de decisiones lograr sensibilizarlos para obtener mayores recursos financieros encaminados a los programas de prevención de cáncer de mama, con mayor énfasis en la difusión de la cultura preventiva en la población femenina sobre la importancia de detectar esta enfermedad en etapas tempranas.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Lazcano Ponce CE, Tovar Guzmán V, Alonso de Ruiz P, Romieu I, López Carrillo Lizbeth. Cáncer de Mama. Un hilo conductor histórico, presente y futuro. Salud Pública Méx. 1996; 38:139-152.
2. D. Max Parkin, Freddie Bray J. Ferlay and Paola Pisani. Global Cancer Statistics, 2002. CA cancer J Clin 2005;55:74-108
3. Instituto Mexicano del Seguro Social. Sistema de Mortalidad SISMOR 2006. IMSS. México; 2006.
4. Moore Keith L. Anatomía con Orientación Clínica. 3^{ra} ed. Madrid España: Editorial Panamericana; 1997.
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía Técnica de Detección y Atención Integral del Cáncer de Mama. IMSS. México; 2004.
6. Robbins, et al. Patología Estructural y Funcional. 7^a ed. Madrid España: Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2005.
7. Tierney Lawrence, et al. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 39^a ed. México: Editorial Manual Moderno; 2004.
8. Salamanca Fabio, et al. Biología Molecular en Medicina. Gac Méd Méx 2002; Vol.138 (6): 589-590.
9. Zhou Wei, Park Sohee, et al. Dietary Iron, Zinc, Calcium. Epidemiology. 2005; 16(6): 772-779.
10. García Solís Pablo et al. Estudio de Factores Nutricionales Asociados a la Prevención de Cáncer mamario. Departamento de Neurobiología Celular y Molecular. Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Juriquilla, Querétaro, CP. 76230. México. 2005.
11. Hernán Carlos, et al. La obesidad: un desorden metabólico de alto riesgo para la salud. Coloma Med 2002; 33:72-80.
12. P. Rose David et al. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin. Cancer Journal of Oncology 2002; 21: 1285-1292.
13. Gallego Gildardo. Nódulo Palpable de Mama. Rev. Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2005, Vol. 56 (1): 82-81.
14. Kopans. La mama en imagen. 2^{da} ed. Madrid España: Editorial Marban; 2003.

15. Harrison, et al. Principios de Medicina Interna. 14^{ed} (Volumen 1). Madrid España: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2002.
16. Tabaré Vázquez, et al. Análisis de sobrevida de una población con cáncer de mama y su relación con factores pronósticos: estudio de 1311 pacientes seguidas durante 230 meses. Rev. Med Uruguay 2005; 21: 107-121.
17. Hurtado Estrada Gabino, et al. Factores de pronóstico en cáncer de mama. Gamo 2004 (3); 2: 28-32.
18. Gladis Patricia, et al. Características Epidemiológicas y Factores Pronósticos en Cáncer de Mama en mujeres premenopáusicas. Tesis. 2003. Lima Perú.
19. Montes Santiago, et al. Cáncer de Mama en el Hospital Universitario 12 de Octubre: Resultados Recogidos en el Registro Hospitalario de Tumores entre 1999 y 2003. Departamento de Patología. Hospital U. 12 de Octubre España 2003.
20. López-Carrillo Lizbeth, et al. Identificación de lesiones mamarias malignas en México. Salud Pública de México. 2001. Vol. 43(3): 199-202.
21. Huidobro M. Patricio, et al. Axila y cáncer de mama. Aporte de la disección axilar al pronóstico. Rev. Chilena de Cirugía. 2002. vol. 54 (5): 491-497.
22. Di Filippo Echeverria Benjamín, et al. Manejo conservador del cáncer mamario. Experiencia en el servicio de Oncología del Hospital General de México. Gamo Vol. 3, Jul-Sep 2004. Pág. 59-63.
23. Arraztoa E. Juan, et al. Cáncer de mama. Evaluación de una caucásica de tratamiento. Rev. Chilena de Cirugía. Vol. 54. No.3, Junio 2002; Pág. 235-241.
24. Castillo Suárez Walfrido, et al. Tratamiento conservador del cáncer de mama. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet. Del 1 al 31 de octubre del 2005. www.conganat.org/7congreso/final/vistalmpresion.asp?id_t...
25. Rodríguez-Cuevas Sergio, et al. Breast Presents a Decade Earlier in Mexican Women than in Women in the united Status or European Countries. Cancer 2001 Vol. 91(4): 863-868.
26. Schoenfeld DA. Simple-size formula for the proporcional-hazard regresión model. Biometrics 1983 (39): 499-503.

27. Chacaltana Alfonso. Factores de riesgo modificables en pacientes con cáncer de mama. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2003. 16(2):69-73.
28. M. Molinero Luís y cols. Tiempo hasta que ocurre un suceso Análisis de supervivencia. *Fisterra. Atención Primaria en la Red*. 2001. Pág. 1-8
29. Torres-Arreola L, Vladislavovna-Dobova S. Cáncer de mama. Detección oportuna en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45(2): 157-166.
30. Huiyan Ma, Leslie Bernstein, Malcolm C Pike and Giske Ursin. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research* 2006.8(4): 1-11.
31. Sánchez-Domínguez H, Paz-Morales M. Prevalencia de factores de riesgo para cáncer de mama en población urbana y rural. *Salud en Tabasco*. 2006 12(2): 410-414.
32. Castro-Cervantes J, Vizcaíno-Magaña C, Balderas-Peña L, Morgan-Villela G. Experiencia en el manejo del cáncer de mama en el Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. *Gaceta Médica de México* 2006; 5(5): 143-147.
33. Rodríguez-Cuevas S, Capurso-García M. Epidemiología del cáncer de mama. *ISSN-0300-9041* 2006; 74(11): 585-593.
34. Mahillo-Ramos E, Llombart Cussac A, Ruiz-Simón A, Lluch-Hernández A, Munárriz B, Pastor-Borgoñon M, et al. Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994-1997): Proyecto "El Álamo". *Investig. Clin. Farm.* 2005; 2(2): 63-70.
35. Mora-Díaz I y Sánchez-Redonet E. Estado actual de las pacientes con cáncer en estadio I y II. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2004; 30(1): 1-8.
36. Vaquero-Pérez M, Pérez-Robledo J, Ramón Corripio, José María Granado de la Fuente y Moreno-Azcoita M. Supervivencia del cáncer de mama diagnosticado como lesión mamaria no palpable. *Cir Esp* 2002; 72(1): 10-13.
37. Oyala-Contreras P, Buekens Pierre, Lazcano-Ponce E, Villamil-Rodríguez J y Posso-Valencia H. Factores de riesgo reproductivo asociados al cáncer mamario, en mujeres colombianas. *Rev. Saúde Pública*. 1999; 33(3): 237-245.

38. López-Ríos Olga, Lazcano-Ponce E, Tovar-Guzmán V y Hernández-Ávila M. La epidemia de cáncer de mama en México. ¿Consecuencia de la transmisión demográfica? INSP 1997; 39(4): 1-7.
39. L. Kelsey J, D. Gammon M, M. John E. Reproductive and hormonal risk factors. Epidemiologic Reviews 1993; 15(1): 36-47.
40. Lenis-Nichols N, Esparza-Duque A. Cáncer de mama: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento, Hospital de Caldas. Colombia 1996. encolombia.com/cirugía13498-contenido.htm

Anexo 1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Nombre | Definición | Operacionalización | Escala | Medición | |
|---------------------------------|--|--|--|----------|--|
| Variables Independientes | | | | | |
| 1 | Edad | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de cáncer de mama por histopatología y clínica. | Se tomará el registro de la edad en años cumplidos al momento del diagnóstico. | Razón | En años |
| 2 | TNM | Clasificación internacional para determinar el estadio en que se encuentra el cáncer de mama, que permite a las instituciones usar un lenguaje común para comparar estadísticas terapéuticas. Se basa en determinar las características del tamaño de tumor (T), presencia de ganglios linfáticos regionales (N), y la existencia de metástasis a distancia (M). | Se tomará la etapa clínica del expediente. (Escala: ordinal. | Ordinal | Tumor (TX, T0, Tis, T1, T1mic, T1a, TPB, T1c, T3, T4, T4a, T4b, T4c, T4d). Ganglio (Nx, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, N3c). Metástasis (MX, M0, M1). |
| 3 | Tipo histológico | Diferentes tipos celulares de cáncer de mama que incluyen: <i>cáncer inflamatorio ductal</i> (no especificado en otra forma, medular, coloide o mucinoso, Enfermedad de Paget, tubular y papilar); <i>Lobular invasor</i> ; <i>No invasor</i> (intraductal, lobular in situ), y <i>Cánceres raros</i> . | Se tomará el registro del Servicio de Tumor de Mama del HOCMNSXXI. | Nominal | Inflamatorio ductal, lobular invasor, no invasor y cánceres raros; especificando variedad |
| 4 | Grado de diferenciación celular | El grado de diferenciación dado por patología a las células neoplásicas. | Se tomará de los registros de histopatología (escala: ordinal. | Nominal | Bien diferenciado, poco diferenciado, indiferenciado, no especificado |
| Variables Dependientes | | | | | |
| 1 | Sobrevida | Tiempo transcurrido desde el diagnóstico histopatológico del cáncer de mama hasta la terminación del estudio a desarrollar o la pérdida o muerte. | Se tomará el registro del expediente clínico de la paciente. | Razón | Meses |
| 2 | Periodo Libre de enfermedad | Tiempo transcurrido después de la respuesta al tratamiento sin signos o síntomas atribuibles al cáncer, hasta la aparición de ellos. | Se tomará el registro del expediente clínico de la paciente. | Razón | Meses |

Resultados

Análisis Univariado

Diagrama 1.

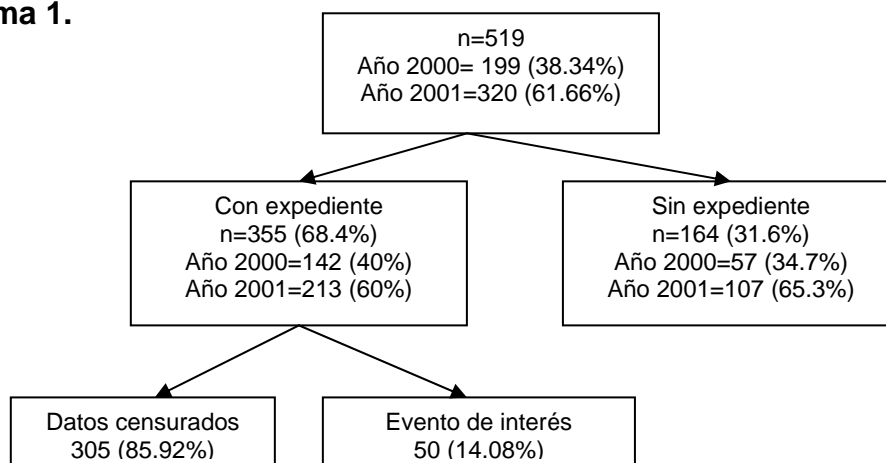


Tabla 1. Características sociodemográficas.

| Variable | n=355 | % |
|----------------------------------|------------|-------------|
| Edad | | |
| 30-39 | 14 | 3.9 |
| 40-49 | 85 | 23.9 |
| 50-59 | 116 | 32.7 |
| 60-69 | 75 | 21.1 |
| ≥70 | 65 | 18.3 |
| Ocupación | | |
| No trabaja | 219 | 61.7 |
| Act. No profesional ¹ | 99 | 27.9 |
| Act. Profesional ² | 37 | 10.4 |
| Último Grado Estudiado | | |
| ≤ Pre-escolar | 16 | 4.5 |
| Primaria | 111 | 31.3 |
| Secundaria y técnico | 118 | 33.2 |
| Bachillerato | 48 | 13.5 |
| ≥ Licenciatura | 62 | 17.5 |
| Años estudiados | | |
| 0-8 | 15 | 4.2 |
| 9-11 | 185 | 52.1 |
| 12-14 | 93 | 26.2 |
| ≥15 | 62 | 17.5 |

¹-Act. No Profesional: técnico, oficio, empleada, jubilada, comercio, Obrera, negocio propio, estudiante. ²-Act. Profesional: Licenciatura.

Tabla 2. Variables pronósticas del cáncer de mama.

| Variable | n=355 | % |
|------------------------|------------|-------------|
| Edad de menarca | | |
| 9-10 | 9 | 2.5 |
| 11-12 | 175 | 49.3 |
| 13-14 | 128 | 36.1 |

| | | |
|--------------------------------|------------|--------------|
| 15-16 | 41 | 11.5 |
| 17-18 | 2 | 0.6 |
| Edad de menopausia | | |
| 30-39 | 3 | 0.8 |
| 40-49 | 120 | 33.8 |
| 50-59 | 134 | 37.74 |
| Sin registro | 98 | 27.06 |
| No. De hijos | | |
| 0 | 50 | 14.0 |
| 1-3 | 210 | 59.1 |
| 4-6 | 81 | 22.81 |
| 7-9 | 12 | 3.3 |
| > 10 | 2 | 0.5 |
| Enfermedad Concomitante | | |
| Ausencia | 257 | 72.3 |
| Presencia | 98 | 27.7 |
| HAS | 49 | 50.0 |
| DMT2 | 37 | 37.8 |
| Obesidad | 10 | 10.2 |
| Dislipidemia | 2 | 2.0 |
| Toxicomanía | | |
| Tabaquismo | 10 | 2.81 |
| Alcoholismo | 1 | 0.28 |

| Tabla 3. Características del cáncer de mama | | |
|--|--------------|-------------|
| Etapa del Tumor | N=355 | % |
| E-1 | 18 | 5.1 |
| E-IIA | 83 | 23.4 |
| E-IIB | 69 | 19.4 |
| E-IIIA | 109 | 30.7 |
| E-IIIB | 65 | 18.3 |
| E-IIIC | 5 | 1.4 |
| E-IV | 6 | 1.7 |
| Tamaño | | |
| T0 | 27 | 7.6 |
| Tis | 1 | 0.3 |
| T1 (incluye T1mic) | 35 | 9.9 |
| T2 | 129 | 36.3 |
| T3 | 87 | 24.5 |
| T4 | 76 | 21.4 |
| Nódulo (ganglio) | | |

| | | |
|--|------------|--------------|
| N0 | 130 | 36.6 |
| N1 | 130 | 36.6 |
| N2 | 87 | 24.5 |
| N3 | 8 | 2.3 |
| Metástasis | | |
| M0 | 348 | 98.0 |
| M1 | 7 | 2.0 |
| Sitio de metástasis (n = 84) | | |
| Pulmón | 30 | 35.71 |
| Hueso | 15 | 17.85 |
| Locoregional | 15 | 17.85 |
| Hígado | 9 | 10.71 |
| SNC | 7 | 8.33 |
| Abdomen | 3 | 3.57 |
| Ovarios | 3 | 3.57 |
| Piel | 1 | 1.19 |
| Mama contralateral | 1 | 1.19 |
| Tipo Histológico | | |
| Intraductal sin patrón específico | 261 | 73.5 |
| Lobulillar infiltrante | 59 | 16.6 |
| Coloide o mucinoso | 6 | 1.7 |
| Canalicular Infiltrante | 6 | 1.7 |
| Adenocarcinoma | 6 | 1.7 |
| Enfermedad de Paget | 5 | 1.4 |
| Papilar | 5 | 1.4 |
| Carcinoma infiltrante apócrifo | 3 | 0.8 |
| Tubular | 2 | 0.6 |
| Lobular in situ | 2 | 0.6 |
| Diferenciación Celular | | |
| No especificado | 159 | 44.7 |
| Poco diferenciado | 150 | 42.3 |
| Bien diferenciado | 44 | 12.4 |
| Indiferenciado | 2 | 0.6 |
| Tipo de tratamiento | | |
| Cirugía | | |
| Mastectomía Radical | 319 | 89.9 |

| | | |
|-----------------------|-----|------|
| Cirugía Conservadora | 29 | 8.1 |
| Sin Cirugía | 7 | 2.0 |
| Radioterapia | | |
| Si | 285 | 80.3 |
| No | 70 | 19.7 |
| Hormonoterapia | | |
| Tamoxifeno | 220 | 62.0 |
| Sin tratamiento | 129 | 36.3 |
| Anastrozole | 4 | 1.1 |
| Letrozole | 2 | 0.6 |

| Tabla 4. Tiempo de seguimiento y PLE. | | |
|--|--------------|--------------|
| Variable | n=355 | % |
| Tiempo de seguimiento | | |
| ≤1 | 10 | 2.81 |
| 2 | 24 | 6.76 |
| 3 | 22 | 6.20 |
| 4 | 41 | 11.55 |
| 5 | 258 | 72.68 |
| Periodo libre de enfermedad | | |
| ≤1 | 31 | 8.7 |
| 2 | 44 | 12.4 |
| 3 | 25 | 7.0 |
| 4 | 20 | 5.6 |
| 5 | 235 | 66.2 |

| Tabla 5. Motivo del último seguimiento. | | |
|--|--------------|--------------|
| Causa | n=355 | % |
| <u>Datos Censurados</u> | 305 | 85.92 |
| <u>Muerte</u> | 50 | 14.08 |
| metástasis | 23 | 46.0 |
| Cáncer de mama | 26 | 52.0 |
| neumonía | 1 | 2.0 |

| Tabla 6. Distribución porcentual de la muerte según grupo de edad | | |
|--|-----------------------|-----------|
| Decenio | No. de mujeres | % |
| 30-39 | 5 | 10 |
| 40-49 | 9 | 18 |
| 50-59 | 16 | 32 |
| 60-69 | 12 | 24 |
| >70 | 8 | 16 |

Análisis Bivariado

Tabla 7.1 Análisis Bivariado de los factores pronósticos para la sobrevida.

| Variable | RR* | IC95% | p |
|--|------|------------|-------|
| Estadio (III y IV) | 5.47 | 2.56-11.65 | 0.000 |
| Tamaño (T3 y T4) | 4.84 | 2.84-9.46 | 0.000 |
| Metástasis (Presencia) | 7.78 | 2.76-21.90 | 0.000 |
| Nódulo (2 y 3) | 2.40 | 1.37-4.21 | 0.002 |
| Tener un carcinoma intraductal sin patrón específico | 1.22 | 0.64-2.34 | 0.53 |
| Grado de diferenciación celular (no especificado e Indiferenciado) | 3.27 | 1.00-10.69 | 0.050 |
| Edad (>45 años) | 0.97 | 0.53-1.79 | 0.94 |

*En relación a menor gravedad de los señalados.

Tabla 7.2 Análisis Bivariado de otros factores estudiados para la sobrevida.

| Variables | RR* | IC95% | p |
|---|-------|------------|-------|
| Escolaridad (analfabeta) | 2.13 | 0.76-5.91 | 0.14 |
| Menarca (Iniciar \leq 10 años) | 1.93 | 0.26-13.99 | 0.51 |
| Menopausia (Iniciar \geq 50 años) | 1.03 | 0.59-1.80 | 0.89 |
| No tener hijos | 0.53 | 0.19-1.49 | 0.23 |
| Exposición a estrógenos (\geq 40 años) | 2.04 | 0.42-9.84 | 0.37 |
| Padecer alguna enfermedad | 1.028 | 0.56-1.86 | 0.927 |

*En relación a menor gravedad de los señalados.

Tabla 8.1 Análisis Bivariado de los factores pronósticos para el PL E.

| Variable del estudio | RR* | IC95% | p |
|--|-------|------------|-------|
| Estadio (III y IV) | 5.66 | 2.65-12.06 | 0.000 |
| Tamaño (T3 y T4) | 4.85 | 2.85-9.48 | 0.000 |
| Metástasis (Presencia) | 12.78 | 4.57-35.74 | 0.000 |
| Nódulo (2 y 3) | 2.55 | 1.45-4.46 | 0.001 |
| Tener un carcinoma intraductal sin patrón específico | 1.24 | 0.65-2.38 | 0.50 |
| Grado de diferenciación celular (no específico e Indiferenciado) | 3.32 | 1.01-10.85 | 0.047 |
| Edad (>45 años) | 0.95 | 0.52-1.74 | 0.87 |

*En relación a menor gravedad de los señalados.

Tabla 8.2 Análisis Bivariado de otros factores estudiados para el PLE.

| Variable del estudio | RR* | IC95% | p |
|---|-------|-------------|-------|
| Escolaridad (analfabeta) | 2.03 | 0.73-5.65 | 0.173 |
| Menarca (<10 años) | 2.02 | 0.28-14.68 | 0.48 |
| Menopausia (>50 años) | 1.04 | 0.60-1.82 | 0.87 |
| Más de 40 años de exposición a estrógenos | 1.10 | 0.57-2.11 | 0.76 |
| No tener hijos | 1.86 | 0.67-5.19 | 0.23 |
| Padecer alguna enfermedad | 1.027 | 0.567-1.861 | 0.929 |

*En relación a menor gravedad de los señalados.

| Tabla 9. | | Tabla de vida | | | | |
|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|
| Intervalo de tiempo en meses | Número de mujeres en el intervalo | Número de mujeres expuestas al riesgo | Número de eventos (muertes) | Porcentaje del evento | Sobrevida Acumulada | Función de Riesgo |
| 0 | 355 | 355 | 4 | 0.0114 | 0.9886 | 0.0009 |
| 12 | 345 | 339 | 18 | 0.0530 | 0.9362 | 0.0044 |
| 24 | 316 | 308 | 9 | 0.0292 | 0.9089 | 0.0023 |
| 36 | 292 | 285 | 10 | 0.0350 | 0.8771 | 0.0027 |
| 48 | 269 | 264 | 9 | 0.0341 | 0.8472 | 0.0025 |
| 60 | 250 | 155 | 0 | 0.0000 | 0.8472 | 0.0000 |

Figura 1.

Función de Sobrevida General

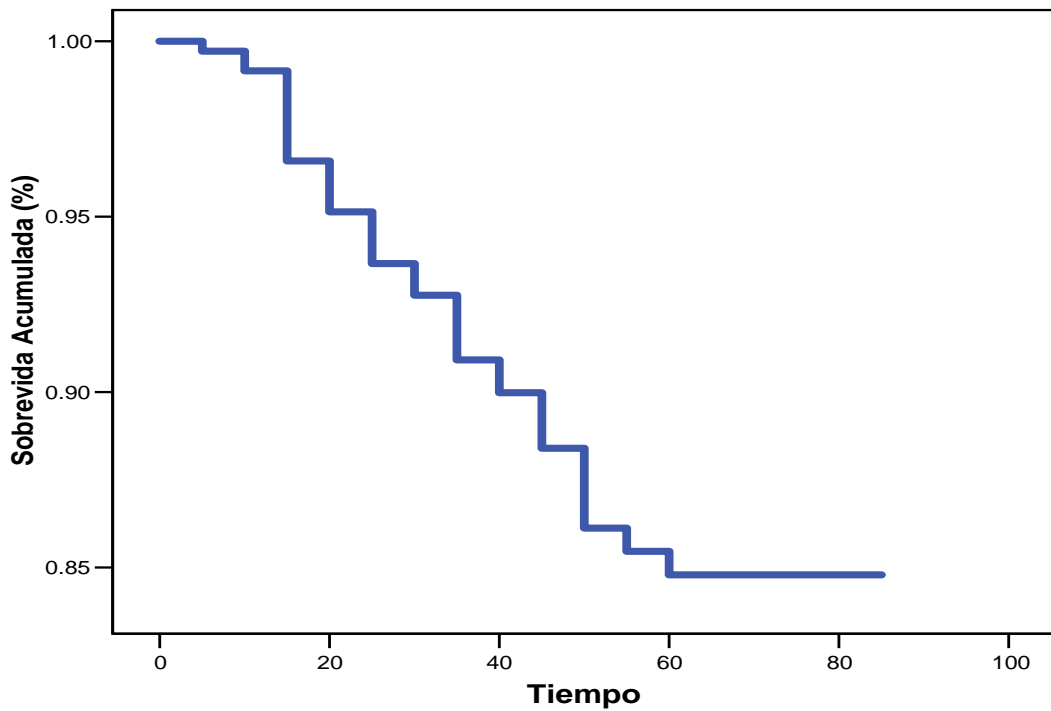


Figura 2. Función de Sobrevida de acuerdo a Estadio Clínico

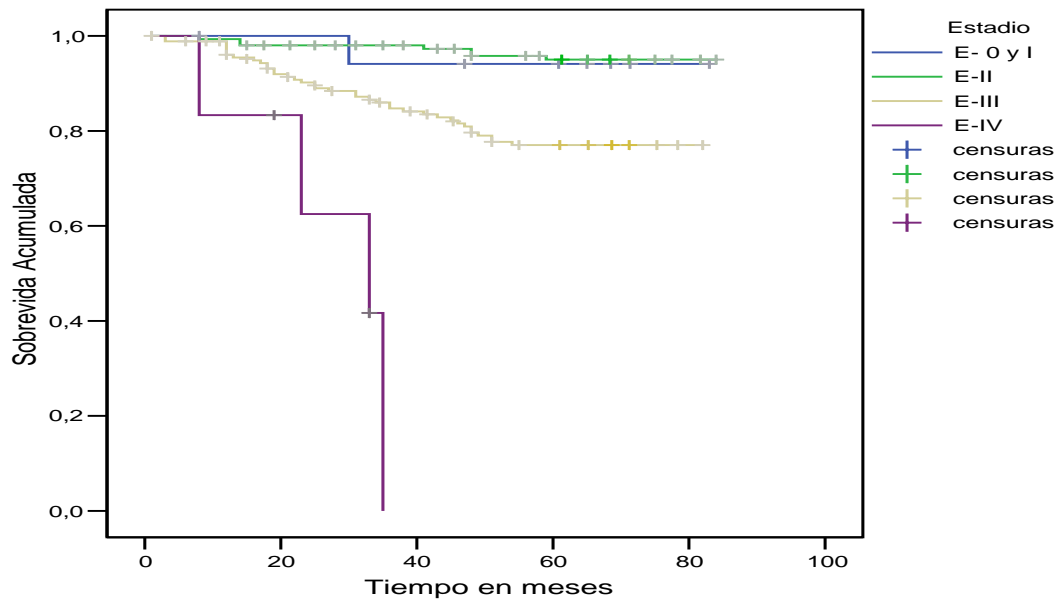


Figura 3. Función de Riesgo de acuerdo a Estadio Clínico

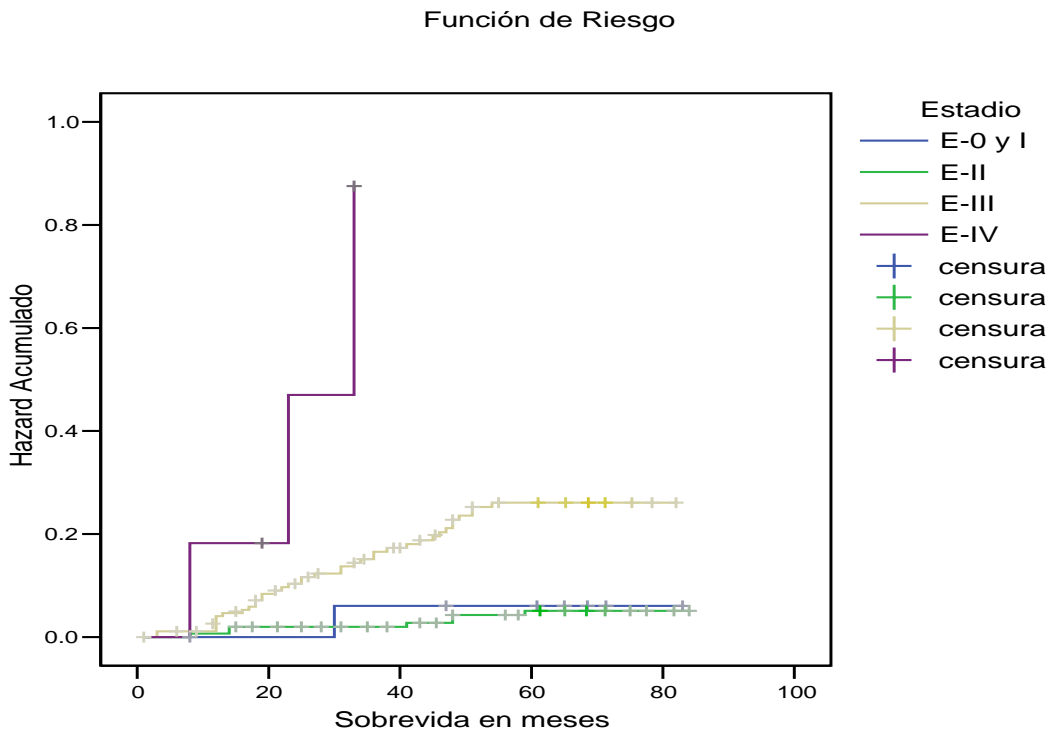


Figura 4. Distribución del Periodo Libre de Enfermedad de acuerdo al Estadios Clínico.

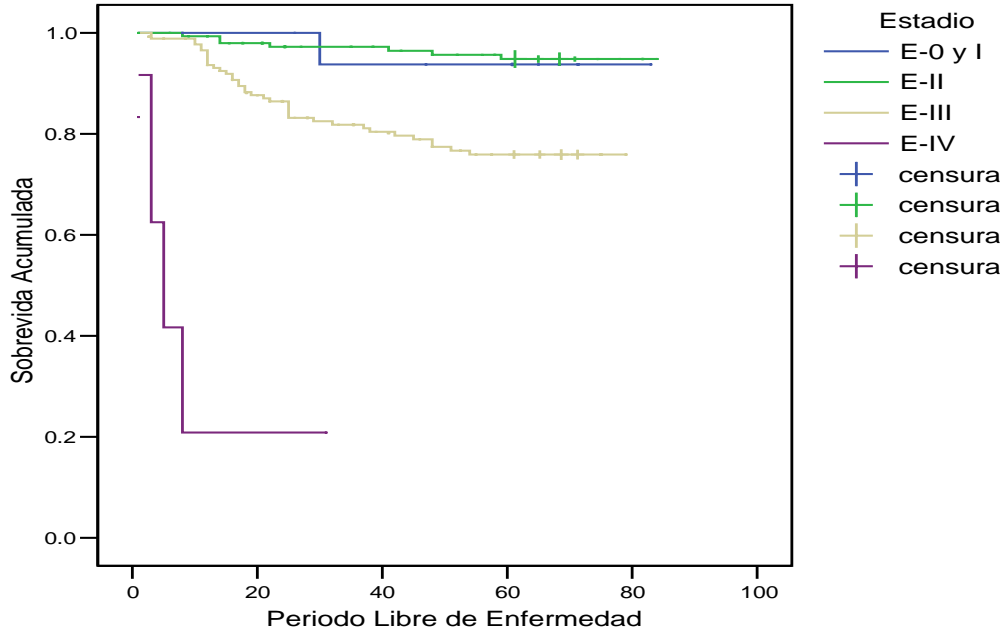


Figura 5. Función de Sobrevida de acuerdo a Tamaño.

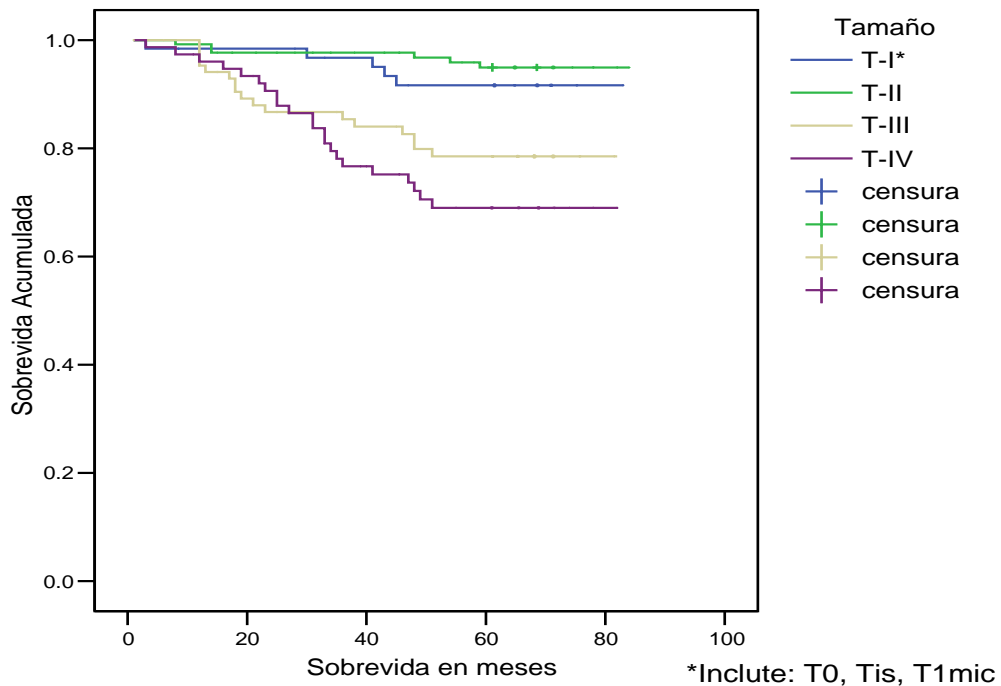


Figura 6. Función de Riesgo de acuerdo a Tamaño.

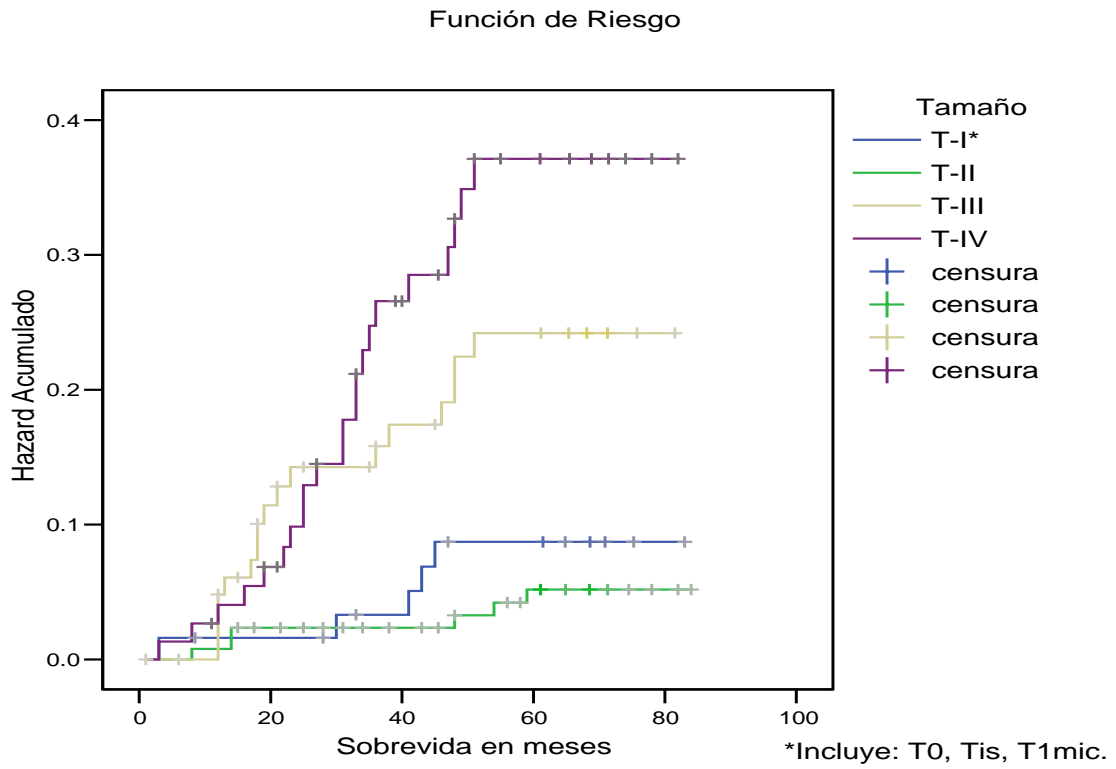


Figura 7. Distribución del Periodo Libre de Enfermedad de acuerdo a Tamaño.

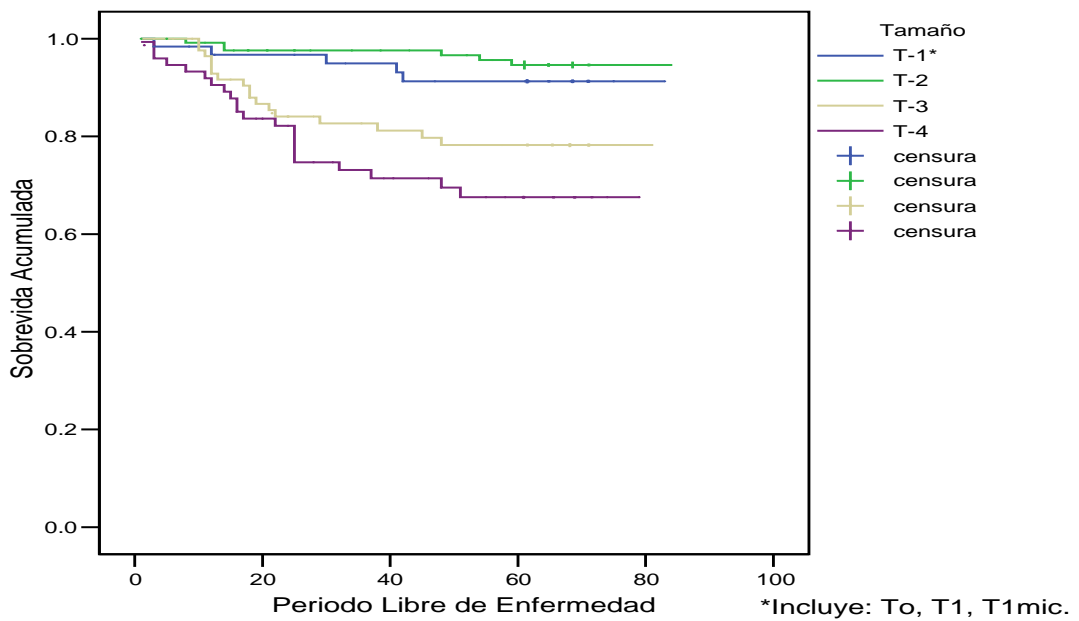


Figura 8. Función de Sobrevida de acuerdo a Nódulo o Ganglio

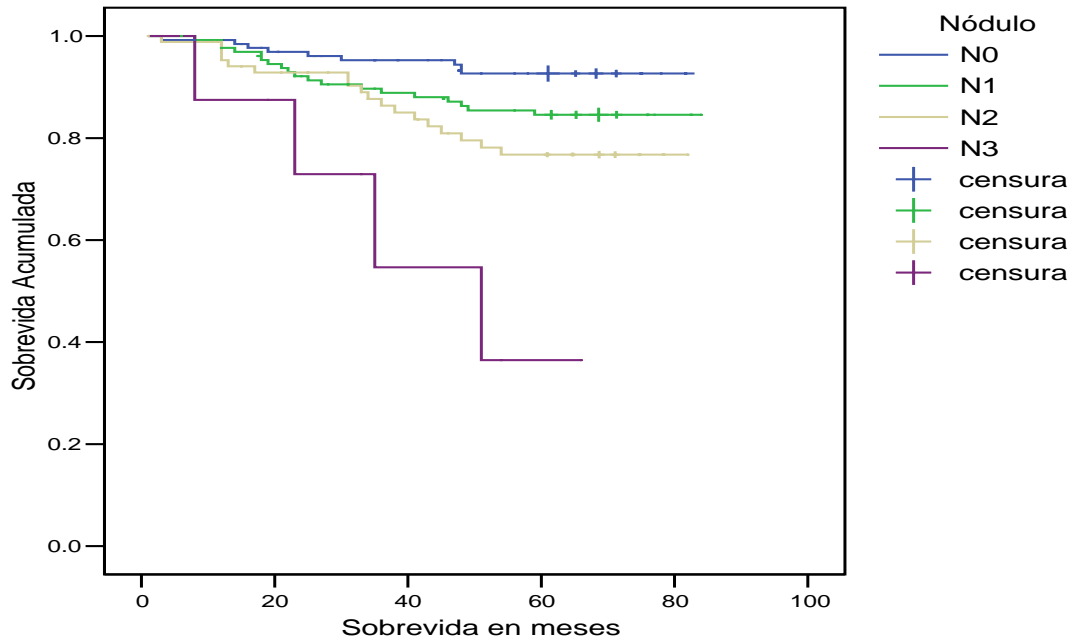


Figura 9. Función de Riesgo de acuerdo a Nódulo o Ganglio.

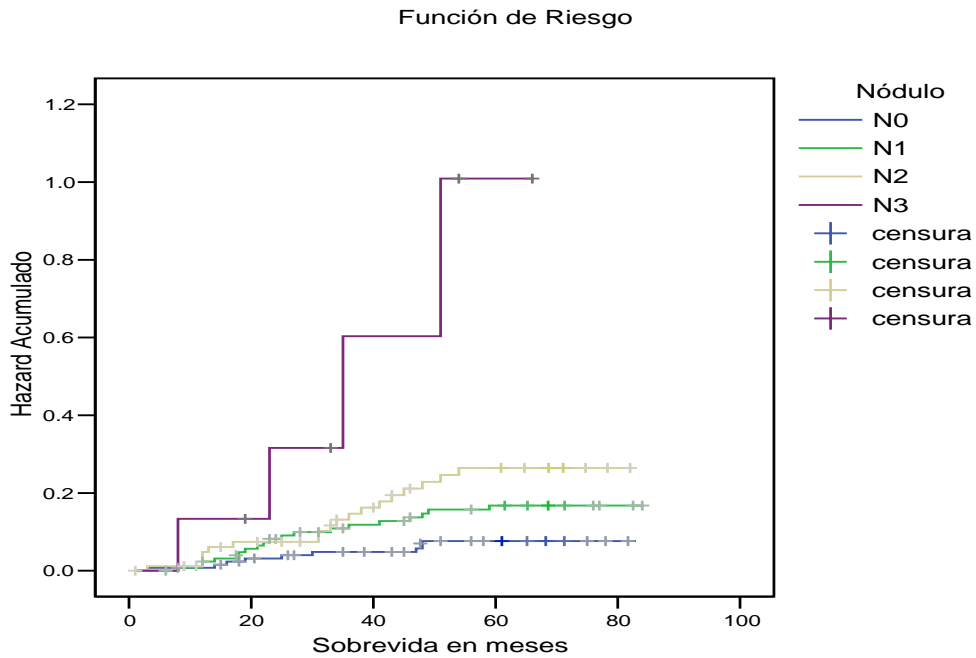


Figura 10. Distribución del Periodo Libre de Enfermedad de acuerdo a Nódulo o Ganglio.

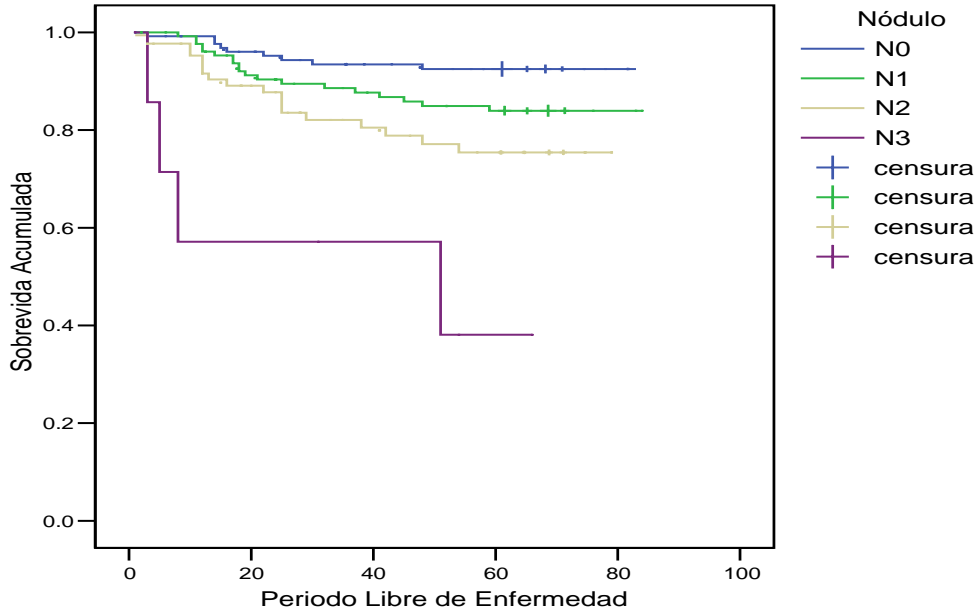


Figura 11. Función de Sobrevida de acuerdo a Metástasis.

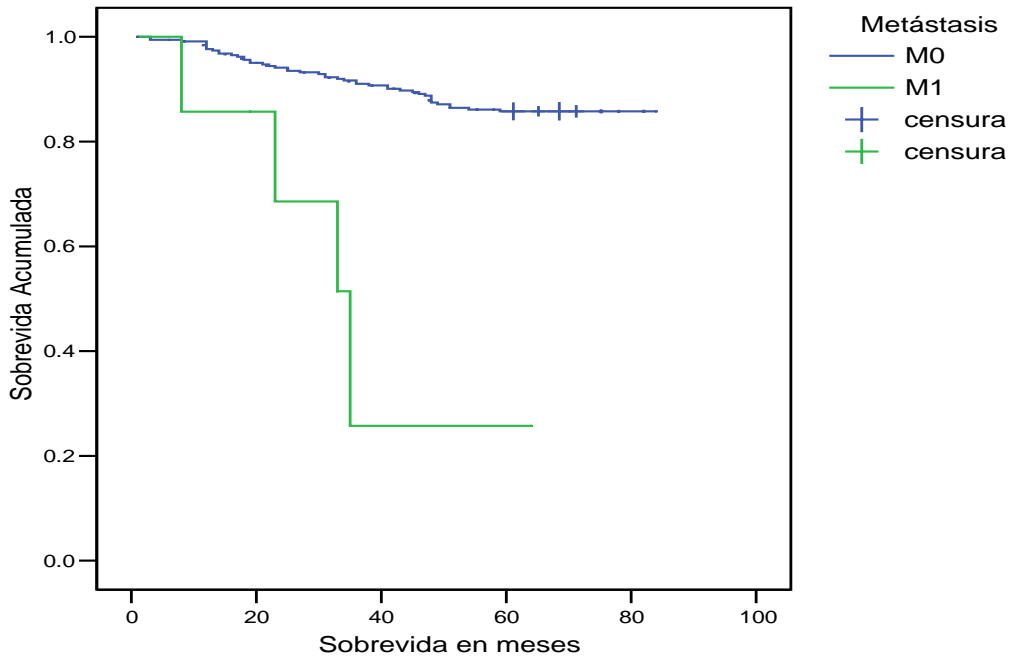


Figura 12. Función de Riesgo de acuerdo a Metástasis

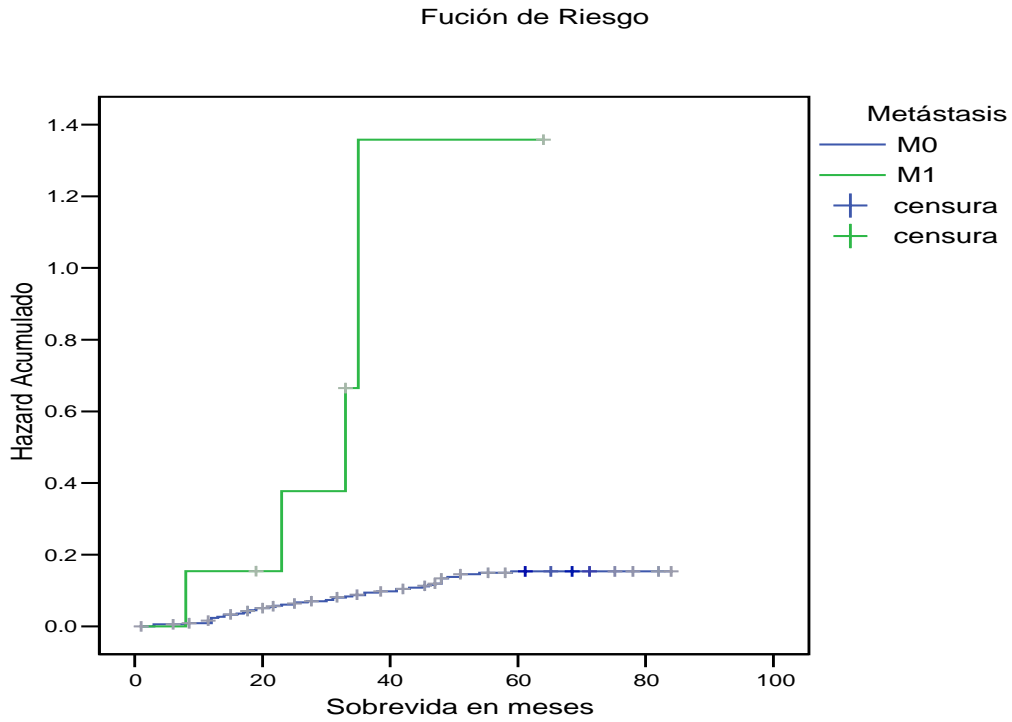


Figura 13. Distribución del Periodo Libre de Enfermedad de acuerdo a Metástasis.

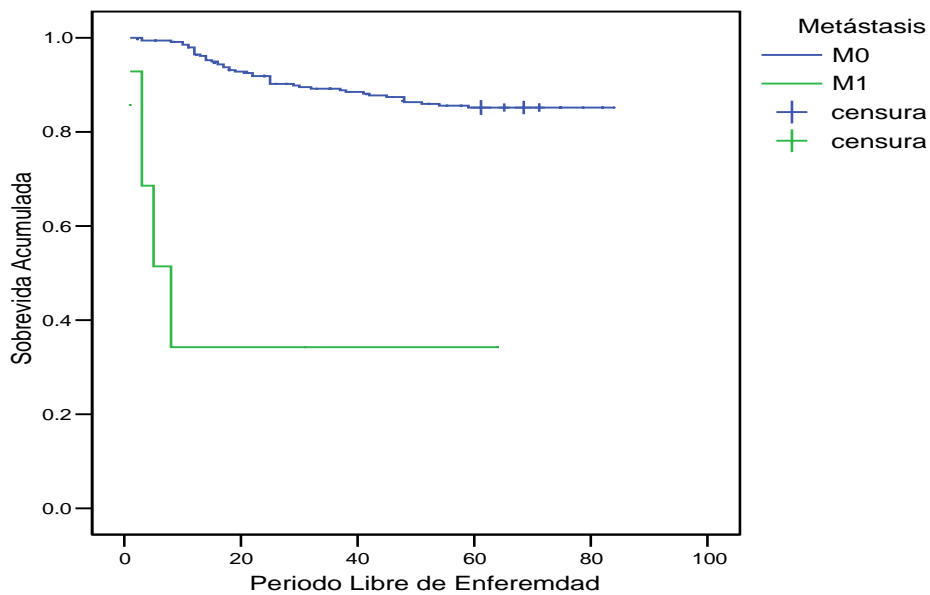


Figura 14. Función de Sobrevida de acuerdo a Histología.

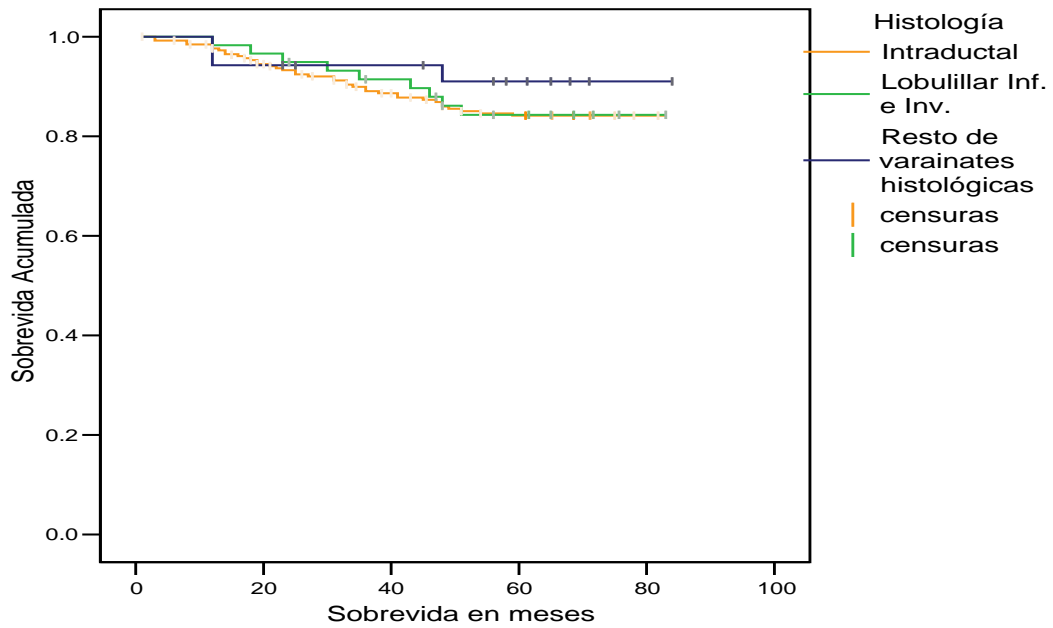


Figura 15. Función de Riesgo de acuerdo a Histología.

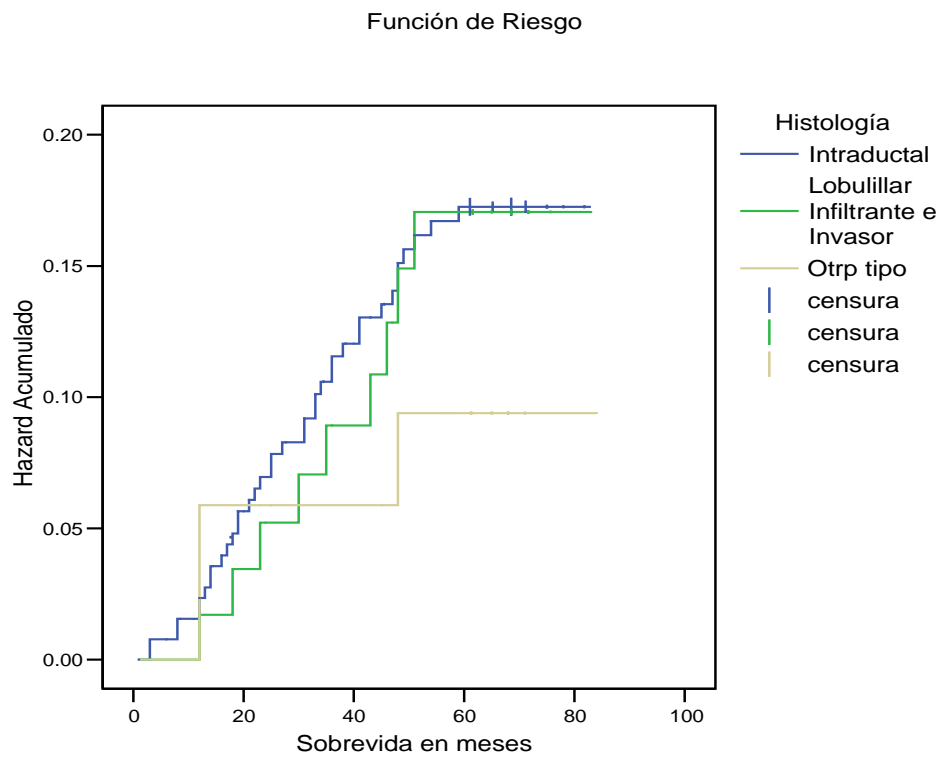


Figura 16. Distribución del Periodo Libre de Enfermedad de acuerdo a Histología.

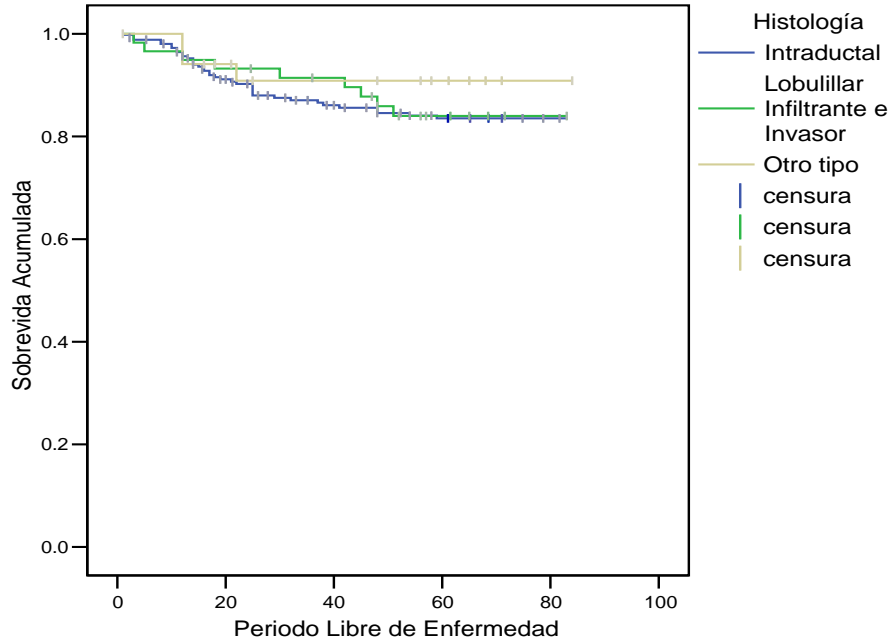


Tabla 10.1 Comparación de las curvas de Sobrevida de acuerdo al estimador de Log Rank Test.

| Variable | Logaritmo de Rangos | p |
|--|---------------------|-------|
| Estadio (III y IV) | 52.15 | 0.000 |
| Tamaño (T3 y T4) | 29.0 | 0.000 |
| Nódulo (N2 y N3) | 22.16 | 0.000 |
| Metástasis (Presencia) | 20.83 | 0.000 |
| Tener un carcinoma intraductal sin patrón específico | 0.93 | 0.628 |
| Diferenciación Celular | 9.3 | 0.009 |

Tabla 10.2 Comparación de las curvas de PLE de acuerdo al estimador de Log Rank Test.

| Variable | Logaritmo de Rangos | p |
|--|---------------------|--------|
| Estadio (III y IV) | 25.84 | 0.0000 |
| Tamaño (T3 y T4) | 26.29 | 0.0000 |
| Nódulo (N2 y N3) | 11.65 | 0.0006 |
| Metástasis (Presencia) | 39.57 | 0.000 |
| Tener un carcinoma intraductal sin patrón específico | 0.45 | 0.5032 |

Análisis Multivariado

Tabla 11. Modelo 1 Cox de Sobrevida.

| Variable | RR* | Intervalos de Confianza | P |
|------------------------|-------|-------------------------|------|
| Estadio (III y IV) | 2.706 | 1.066-6.867 | .036 |
| Tamaño (T3 y T4) | 2.583 | 1.138-5.861 | .023 |
| Metástasis (Presencia) | 4.875 | 1.705-13.939 | .003 |

*En relación a menor gravedad de los señalados.

Tabla 12. Modelo 2 Cox de Sobrevida más la variable edad.

| Variable | RR* | Intervalos de Confianza | P |
|------------------------|-------|-------------------------|------|
| Estadio (III y IV) | 2.689 | 1.055-6.857 | .038 |
| Tamaño (T3 y T4) | 2.596 | 1.140-5.915 | .023 |
| Metástasis (Presencia) | 4.930 | 1.709-14.224 | .003 |
| Edad (>45 años) | 1.051 | 0.570-1.940 | .873 |

*En relación a menor gravedad de los señalados.

Tabla 13. Modelo de Cox de Periodo Libre de Enfermedad

| Variable | RR* | Intervalos de Confianza | P |
|------------------------|-------|-------------------------|------|
| Estadio (III y IV) | 2.651 | 1.041- 6.749 | .041 |
| Tamaño (T3 y T4) | 2.726 | 1.197- 6.206 | .017 |
| Metástasis (Presencia) | 9.539 | 3.316- 27.441 | .000 |

*En relación a menor gravedad de los señalados.

Tabla 14 Modelo de Cox de Periodo Libre de Enfermedad más edad.

| Variable | RR* | Intervalos de Confianza | P |
|------------------------|-------|-------------------------|------|
| Estadio (III y IV) | 2.689 | 1.058-6.830 | .038 |
| Tamaño (T3 y T4) | 2.699 | 1.189-6.129 | .018 |
| Metástasis (Presencia) | 9.843 | 3.383-28.635 | .000 |
| Edad (>45 años) | .874 | 0.473-1.617 | .874 |

*En relación a menor gravedad de los señalados.

Tabla 15 Probabilidad de sobrevida a los 5 años.

| Estadio | Observaciones | Probabilidad de Sobrevida | Intervalo de Confianza |
|---------|---------------|---------------------------|------------------------|
| O y I | 18 | 0.944 | 0.9375-0.9513 |
| II | 152 | 0.954 | 0.9530-0.9567 |
| III | 179 | 0.810 | 0.8007-0.8208 |
| IV | 6 | 0.538 | 0.1965-0.8798 |

Tabla 16 Probabilidad de Estar Libre de la Enfermedad a los 5 años.

| Estadio | Observaciones | Probabilidad de PLE | Intervalo de Confianza |
|---------|---------------|---------------------|------------------------|
| O y I | 18 | 0.9375 | 0.9025-0.9427 |
| II | 152 | 0.9633 | 0.9510-0.9698 |
| III | 179 | 0.8634 | 0.8247-0.8758 |
| IV | 6 | 0.5208 | 0.1465-0.8688 |