

**Predictores de supervivencia en mujeres con cáncer de mama atendidas
mediante el Seguro Popular en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-
2014**

Prognostic factors for survival of women with breast cancer treated at the Instituto
Nacional de Cancerologia through Seguro Popular, 2006-2014

Título corto en español: Predictores de supervivencia en cáncer de mama

Título corto en inglés: Prognostic factors and breast cancer

Autores:

Perla Ríos Villalba, Médico Cirujano, Médico Residente de la Especialidad en
Salud Pública y Medicina Preventiva en el Instituto Nacional de Salud Pública

D.C.S.P. Ma. de Lourdes Guadalupe Flores Luna, Instituto Nacional de Salud
Pública

D.C.S.P. Nancy Reynoso Noverón, Instituto Nacional de Cancerología

M.E.I.O. José Salvador Zamora Muñoz, Universidad Nacional Autónoma de
México

Esp.C.O. Ángel Herrera Gómez, Instituto Nacional de Cancerología

D.E. Martín Romero Martínez, Instituto Nacional de Salud Pública

Dirección postal completa: Cerrada de Fray Pedro de Gante #50 Col. Sección
XVI Tlalpan, Distrito Federal, México. C.P. 14080 Teléfono fijo: (55) 5487 1000
Celular: (55) 5435 4302 Email: perla.rios@espm.insp.mx, riosvperla@gmail.com

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial; se estima que en 2012 más de 14 millones de personas recibieron el diagnóstico de cáncer, y más de 8 millones de personas fallecieron directa o indirectamente a causa de una neoplasia maligna en el mundo.¹ El incremento en la incidencia y mortalidad esperados para 2030 (a más de 21 millones de casos nuevos y más de 13 millones de muertes³²) es un fenómeno relevante debido a la letalidad y los años de vida perdidos en el proceso de esta enfermedad, que representaron en 2012 más del 7% del total de años de vida ajustados por discapacidad perdidos según el Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) de la Universidad de Washington.³¹

América Latina y el Caribe comprenden aproximadamente el 10% de la población de los países en vías de desarrollo y registraron en 2008 el 10% del total de casos incidentes de cáncer en todo el mundo. En estos países, incluido México, existe una carencia de información objetiva disponible, ya que los registros nacionales de cáncer son inexistentes o de pobre calidad; esta ausencia de datos epidemiológicos es uno de los problemas comunes en esta región.³ En el caso de los países de ingresos bajos y medios, como México, la tasa de letalidad promedio (calculada como una aproximación mediante la razón de mortalidad-incidencia) en 2010 fue mayor (64-75%) que la de países con ingresos elevados (46%).² La razón de mortalidad-incidencia para América Latina es de 59%, mientras que para Europa y Estados Unidos es de 43% y 35%, respectivamente.³²

El cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres en todo el mundo; en 2012 el cáncer de mama fue el tipo de cáncer con más casos en mujeres y el que mayor mortalidad registró a nivel mundial según la Organización Mundial de la Salud (OMS), con 1.67 millones de casos nuevos y 521 817 defunciones. En el 2012, la tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 12.9 defunciones por 100,000 mujeres por año, y la tasa de incidencia ajustada por edad fue de 43.3 casos por 100 000 mujeres.^{1,4} El número de fallecimientos por esta causa se ha duplicado en 22 años, afectando tanto a los países industrializados como a los menos desarrollados.⁵

Aunque la incidencia de cáncer de mama en países latinoamericanos es menor (163 casos por 100 000 mujeres²) que la registrada en países desarrollados (254 casos por 100 000 mujeres²), la mortalidad atribuible a esta enfermedad es mayor, lo que la posiciona como una de las principales causas de muerte y discapacidad entre las mujeres de países en vías de desarrollo.^{3,6}

En México, el cáncer de mama representa la primera causa de fallecimientos por tumores malignos entre las mujeres mayores de 25 años desde el 2006 a la fecha (13.8% del total de los fallecimientos por cáncer en mujeres)⁷, con una incidencia de 23.7 casos por cada 100 mil mujeres de 20 años y más en 2011.⁸

En la población diagnosticada con cáncer de mama que no es derechohabiente de los sistemas de seguridad social como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) o el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), la atención del cáncer de mama, desde febrero de 2007, está

cubierta a través del Fondo de Protección contra gastos catastróficos (FPGC) del Seguro Popular (SP), que cubre financieramente los estudios necesarios de laboratorio, imagen y patología; el esquema de quimioterapia específico, medicamentos de apoyo a la quimioterapia; resecciones, radioterapia y prótesis mamarias, además de la administración de hormonoterapia o el anticuerpo monoclonal trastuzumab en pacientes elegibles.^{10,11} Además, gracias a la modificación de la *NOM-041-SSA2-2011 "Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama"*, las mujeres mexicanas se encuentran en la posibilidad de acceder al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Para agosto de 2008, se había cubierto la atención de 2689 mujeres con cáncer de mama elegibles para el esquema de SP. Del total, 941 casos (35%) se atendieron en el DF, 203 casos (7%) en Nuevo León, en Jalisco 151 casos (6%), en Michoacán 141 casos (5%) y 131 casos en Puebla (5%); para ese año el reembolso a la red por la atención integral de esta enfermedad a través del FPGC fue de 525 millones de pesos.¹⁰

El objetivo de esta investigación fue evaluar los factores predictores de la supervivencia de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el INCAN a través del Sistema de Protección Social en Salud desde su diagnóstico en 2006, y que administrativamente entró en la cohorte cubierta por el Seguro Popular a partir de febrero de 2007.

Material y Métodos

Se revisaron en forma retrospectiva los expedientes de 880 mujeres que constituyeron el primer grupo de pacientes atendidas por cáncer de mama en el INCAN mediante el Seguro Popular, a partir de las cuales se construyó una cohorte retrospectiva en la que fueron incluidas aquéllas que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: haber sido atendidas mediante el Seguro Popular, tener diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, haber acudido al menos a una cita de seguimiento y contar con registros del diagnóstico en el expediente institucional; se excluyó a aquellas pacientes con diagnóstico de tumor phyllodes, enfermedad de Paget, sarcoma y a las que correspondían a recurrencias y progresiones; asimismo fueron eliminadas aquellas mujeres con cáncer de mama in situ. De la revisión de los expedientes, se registraron, mediante un instrumento de recolección de datos, las variables que representaban la caracterización de la mujer así como las características de la enfermedad y la atención médica derivada de la misma. Las pacientes se siguieron desde su diagnóstico (entre 2006 y 2008) hasta la última consulta registrada en 2014.

Los eventos registrados como fallas correspondieron a los fallecimientos de las pacientes por cáncer de mama; las censuras correspondieron a las mujeres que fallecieron por otras causas, se perdieron en el seguimiento o continuaron vivas en la última consulta. Este estudio contó con la aprobación del Comité de ética del INSP y del INCAN.

Para el análisis estadístico se identificó que la distribución de probabilidad de los valores de las variables cuantitativas fue en todos los casos diferente a la normal; se utilizaron la prueba de correlación de Spearman, la prueba U de Mann-Whitney

y la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis bivariado; posteriormente, se llevó a cabo un análisis de supervivencia. Para ello, se recurrió a un método no paramétrico para evaluar los predictores de supervivencia de las mujeres con cáncer de mama utilizando el estimador Kaplan-Meier, que se construye con la información desagregada, es decir, con cada dato observado y toma en cuenta las censuras. Para la comparación de la supervivencia en diferentes poblaciones, se graficaron simultáneamente los estimadores Kaplan-Meier por cada una de las categorías para evaluar el efecto individual de los predictores. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para identificar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las distintas categorías de cada uno de los potenciales predictores y, finalmente, se calculó la supervivencia a los 5 años para poder realizar comparaciones con otros estudios.

Para el análisis multivariado, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox.¹² Mediante este análisis se buscó evaluar la relación entre los factores predictores y el tiempo de supervivencia de las mujeres con cáncer de mama. Para todas las pruebas se contempló un nivel de significancia del 5% y se utilizó el software Stata/IC 12.0 para Windows de StataCorp LP.

Resultados

Características de las pacientes

Del total de mujeres diagnosticadas entre marzo de 2006 y abril del 2008 con cáncer de mama en el INCAN (N=880), se incluyeron en la cohorte 689; ellas fueron diagnosticadas entre el 1º de marzo de 2006 y el 18 de abril de 2008, y

fueron elegibles para que los gastos originados por la atención de su enfermedad fueran reembolsados por el FPCG (del SP) al INCAN en el 2007; se excluyeron 187 pacientes (21.2%) y se eliminaron 4 (0.004%).

La descripción de las 689 mujeres incluidas en la cohorte se resume en el Cuadro I. El tiempo medio (mediana) de seguimiento fue de 72.5 meses (IQR=37.6-76.6), la mediana de edad de las mujeres del estudio fue de 50.7 años (IQR 42.9-58.8), de ellas el 17.1% (n=118) eran menores de 40 años; el peso mediano fue de 64 kg (IQR=56.5-72), con una talla mediana de 1.53 m (IQR=1.50-1.57); un 69.6% (n=478) se encontraban en sobrepeso u obesidad, con una mediana de IMC de 27.1 kg/m² (IQR 24.3-30.3), y el 11.7% (n=81) tenía antecedente de Diabetes Mellitus (DM), mientras que el 19.4% (n=134) contaba con un diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica (Cuadro I).

Al respecto de las características de la enfermedad, el 25.6% (n=175) de las mujeres fueron diagnosticadas en etapas tempranas; el 9.7% (n=67) del total de pacientes incluidas se encontraban en estadio I, y el 15.6% (n=108) en estadio IIA. En el 60.2% (n=411) de las mujeres, se trató de cáncer de mama localmente avanzado, con el 20.4% (n=141) del total de mujeres en estadio IIB, 21.4% (n=148) en estadio IIIA, 14.3% (n=99) en estadio IIIB y 3.3% (n=23) en estadio IIIC. El 13.9% (n=96) de las mujeres se encontraba en estadio IV, correspondiente a cáncer de mama metastásico. La mediana del tamaño de las lesiones tumorales fue de 4.5 cm (IQR 3-7); en el 80.7% de los casos (n=556) el tipo histológico tumoral correspondió a carcinoma ductal, mientras que en el 11.4% (n=79) se trató de carcinoma lobulillar, en el 3.6% (n=25) de tumores mixtos, y en el 4.2% (n=29)

de otros tipos histológicos diferentes a ductal o lobulillar. El grado histológico tumoral fue alto en el 53.4% (n=321), intermedio en el 28.7% (n=173) y bajo en el 17.3% de los casos (n=104). De las características inmunohistoquímicas de las neoplasias encontradas en las pacientes, podemos señalar que en el 59.7% de los tumores (n=401) se identificaron receptores hormonales para estrógenos, en el 36.6% (n=244) se documentó la expresión de receptores hormonales para progesterona y en el 23.6% (n=162) de los casos se trató de tumores con amplificación del gen HER2 o sobreexpresión de la proteína HER2. Con las características mencionadas previamente, se integraron categorías inmunohistoquímicas; el 51.1% (n=340) de los casos correspondió a tumores de tipo luminal A (RcE positivos, RcP indistintos, HER2 negativo), el 8.8% (n=59) a luminal B (RcE positivos, RcP indistintos, HER2 positivo), el 15.4% (n=103) sobreexpresión HER2 (RcE negativos, RcP indistintos, HER2 positivo), 23.4% (n=156) triple negativo (RcE negativos, RcP negativos, HER2 negativo) y el 1% (n=7) a tumores no clasificados en las categorías anteriores.

Cuadro I. Descripción de las variables clínicas de las mujeres con cáncer de mama atendidas mediante el Seguro Popular en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2014

Variable	Frecuencia n (%)
Edad (n=689)	
Menores de 40 años	118 (17.1)
Mayores de 40 años	571 (82.8)
Clasificación de Sobrepeso/Obesidad (n=686)	
Peso normal	208 (30.3)
Sobrepeso u obesidad	478 (69.6)
Antecedente de DM (n=689)	
No	608 (88.2)
Sí	81 (11.7)
Antecedente de HAS (n=689)	
No	555 (80.5)

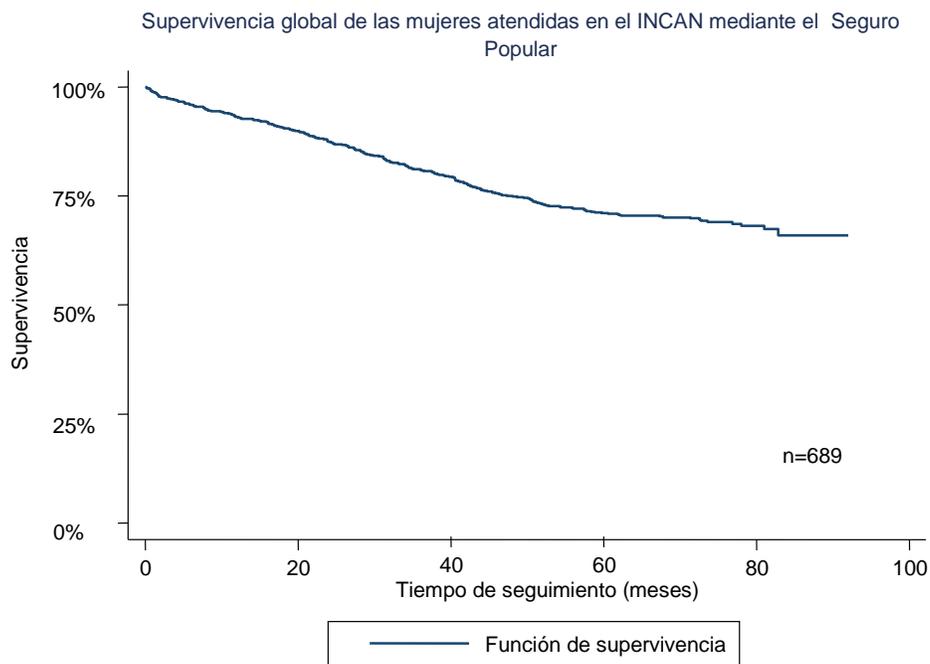
Cuadro I. Descripción de las variables clínicas de las mujeres con cáncer de mama atendidas mediante el Seguro Popular en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2014

Variable	Frecuencia n (%)
Sí	134 (19.4)
Estadio Clínico (n=682)	
I	67 (9.8)
IIA	108 (15.8)
IIB	141 (20.6)
IIIA	148 (21.7)
IIIB	99 (14.5)
IIIC	23 (3.3)
IV	96 (14.0)
Clasificación de Etapa clínica (n=682)	
Temprano I-IIA	176 (25.6)
Localmente Avanzado IIB- IIIC	411 (60.2)
Metastásico IV	96 (14.0)
Tipo histológico (n=689)	
Ductal	556 (80.7)
Lobulillar	79 (11.4)
Mixto	25 (3.6)
Otros	29 (4.2)
Grado histológico (n=598)	
Bajo	104 (17.3)
Intermedio	173 (28.9)
Alto	321 (53.6)
Receptores de estrógenos (n=671)	
Negativo	270 (40.2)
Positivo	401 (59.7)
Receptores de progesterona (n=666)	
Negativo	422 (63.3)
Positivo	242 (36.6)
HER2/neu (n=685)	
Negativo	523 (76.3)
Positivo	162 (23.6)
Subtipo por Inmunohistoquímica (n=668)	
Luminal A	340 (51.1)
Luminal B	59 (8.8)
Sobreexpresión HER2	103 (15.4)
Triple Negativo	156 (23.4)
No clasificado	7 (1.0)

De las pacientes incluidas en la cohorte, al 7.5% (n=52) se consideró como pérdidas en el seguimiento, el 61.9% (n=427) continuaban vivas para la última medición, que correspondió a su última cita programada según el esquema de seguimiento, y el 30.4% (n=210) falleció, siendo en 6 casos (2%) por causas no relacionadas al cáncer de mama, las cuales se consideraron como censuras y en 204 casos (29.6%) se trató de fallecimientos cuya causa directa fue el cáncer de mama, considerado como el evento de interés.

Las 689 mujeres incluídas contribuyeron con un total de 40172.3 meses de seguimiento, con un tiempo mediano de riesgo de 72.5 meses, y una proporción de falla del 29.6%. La supervivencia global a los 5 años fue de 71.1% (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia global de las mujeres con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología, Seguro Popular, 2006-1014



En el cuadro II se muestra la supervivencia por categoría. Las diferencias entre los valores independientes de cada una de las variables que componen la clasificación TNM (tamaño tumoral, ganglios, metástasis) fueron estadísticamente significativas ($p < 0.01$), sin embargo, esta variable se categorizó para su mejor interpretación en Estadio Clínico TNM y Etapa Clínica.

Cuadro II. Supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama atendidas mediante el Seguro Popular en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2014

Variable independiente	Supervivencia a 5 años ¹ (%)	valor p ²
Edad		0.11
Menos de 40 años	65.0	
Más de 40 años	72.3	
Clasificación de Sobrepeso/Obesidad		0.02
Peso normal	65.8	
Sobrepeso u obesidad	73.5	
Estadio Clínico		$p < 0.01$
I	95.3	
IIA	92.9	
IIB	86.6	
IIIA	73.4	
IIIB	56.7	
IIIC	54.9	
IV	20.6	
Clasificación de Etapa clínica		$p < 0.01$
Temprano EC I-IIA	93.8	
Localmente Avanzado EC IIB-IIIC	72.9	
Metastásico EC IV	20.6	
Tipo histológico		$p < 0.01$
Ductal	73.8	
Lobulillar	51.5	
Mixto	74.5	
Otros	67.2	
Grado histológico		0.02
Bajo	80.2	
Intermedio	74.8	
Alto	68.3	
Receptores de estrógenos		$p < 0.01$
Positivo	77.7	
Negativo	62.8	
Receptores de progesterona		$p < 0.01$

Cuadro II. Supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama atendidas mediante el Seguro Popular en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2014

Variable independiente	Supervivencia a 5 años ¹ (%)	valor p ²
Positivo	81.5	
Negativo	65.9	
Amplificación o sobreexpresión HER2/neu		0.13
Positivo	67.8	
Negativo	72.5	
Subtipo por Inmunohistoquímica		p < 0.01
Luminal A	79.2	
Luminal B	72.0	
Sobreexpresión HER2	65.5	
Triple negativo	59.5	
No clasificado	85.7	

1. Método de Kaplan Meier

2. Prueba de Wilcoxon

Las variables cuyas categorías muestran supervivencia con diferencias estadísticamente significativas son clasificación de etapa clínica ($p < 0.01$), estadio clínico ($p < 0.01$), tipo histológico ($p < 0.01$), grado histológico ($p < 0.01$), receptores de estrógenos ($p < 0.01$), receptores de progesterona ($p < 0.01$), subtipo inmunohistoquímico ($p < 0.01$) y clasificación de sobrepeso/obesidad ($p=0.02$).

Las mujeres con sobrepeso u obesidad tuvieron mayor probabilidad de supervivencia a 5 años (73.5%) que aquellas con peso normal (65.8%, $p=0.02$). Siguiendo la lógica de la historia natural de la enfermedad, encontramos mayor probabilidad de supervivencia a 5 años para las mujeres diagnosticadas en etapas tempranas (EC I-IIA) (93.8%), que en aquellas con cáncer de mama localmente avanzado (EC IIB-IIIC)(72.9%) o metastásico (EC IV) (20.6%), estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0.01$) (Figura 2). Siguiendo

esta línea, para las pacientes en EC I se registró una supervivencia a 5 años de 95.3% a 5 años, para las diagnosticadas en EC IIA correspondió el 92.9%, 86.6% para el EC IIB, para el IIIA un 73.3%, para el IIIB un 56.7%, para el IIIC un 54.9%, y para el EC IV un 20.6%, observándose una disminución progresiva, la cual representa una diferencia en la función de supervivencia para cada una de las categorías de estadio clínico que es estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Respecto de las características histológicas tumorales, aquellas pacientes con tumores de tipo mixto y ductal tuvieron una mayor supervivencia a 5 años (74.5% y 73.8%, respectivamente) que las que presentaron tumores de otros tipos histológicos diferentes a ductal o lobulillar, o de tipo lobulillar (67.2% y 61.5%) respectivamente ($p < 0.01$). Grado histológico también fue una variable cuya función de supervivencia fue significativamente diferente entre sus tres categorías ($p=0.02$) siendo mayor la supervivencia a 5 años para aquellas mujeres con tumores de grado histológico bajo (80.2%) que para los de grado histológico intermedio y alto (74.8% y 68.3% respectivamente).

Las categorías integradas por los subtipos inmunohistoquímicos tuvieron funciones de supervivencia diferentes, siendo la supervivencia a 5 años para las pacientes con cáncer de mama de subtipo Luminal A de 79.2%, para aquellas con subtipo Luminal B de 72.0%, con subtipo sobreexpresión de Her2 68.3% de 65.5%, para las mujeres con cáncer de mama triple negativo de 59.5% y para aquellas con carcinoma no clasificado de 85.7%; siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$).

Predictores de la supervivencia

Para cuantificar el efecto de las diferentes variables predictoras de la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama de esta cohorte, se propuso un modelo de riesgos proporcionales de Cox (Cuadro III). Los mejores predictores de la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama atendidas en el INCAN (2006-2014) encontrados mediante el modelo de Riesgos Proporcionales de Cox (n=594, d=166, p<0.01) fueron Etapa Clínica (p<0.01), tamaño inicial máximo del tumor (p<0.01), tipo histológico lobulillar (p=0.01), subtipo inmunohistoquímico triple negativo (p<0.01), ajustando por índice de masa corporal y edad.

Cuadro III. Factores predictores de la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama. Instituto Nacional de Cancerología, Seguro Popular 2006-2014.

Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox (n=594, d=166, tiempo en riesgo=35455.01 meses, p<0.001)				
Variables	Hazard Ratio ¹	Valor de p	IC al 95%	
Etapa clínica				
<i>Temprano</i>	1			
<i>Localmente avanzado</i>	4.53	p<0.01	2.17	9.44
<i>Metastásico</i>	15.77	p<0.01	7.16	34.70
Tamaño inicial máximo del tumor	1.06	p<0.01	1.03	1.10
Subtipo IHQ Triple Negativo				
<i>No</i>	1			
<i>Sí</i>	1.78	p<0.01	1.26	2.51
Carcinoma Lobulillar				
<i>No</i>	1			
<i>Sí</i>	1.71	0.01	1.13	2.60
Índice de Masa corporal	0.96	0.05	0.93	1.00
Edad	0.99	0.37	0.98	1.00

1. HR ajustada por las demás variables incluidas en el modelo

Discusión

La supervivencia global a 5 años de las mujeres incluidas en este estudio, fue de 71.1% (n=689), es mayor a la estimada en México en 2008 en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Hospital General de México (59.9%)¹³, pero está por debajo de la reportada por estudios españoles que la ubican en 81% (1995-1999)¹⁴ y 83.9% (2010).^{14,15} La supervivencia registrada se encuentra por debajo de la correspondiente a las mujeres diagnosticadas entre 1975 y 1977 en Estados Unidos, según la revisión estadística del National Cancer Institute (Correspondiente al SEER, por Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), la cual corresponde a 74.8% (la supervivencia que corresponde al periodo entre 2005-2011 es de 90.7%)³³. Cabe señalar que a pesar de esta gran brecha en la supervivencia global a 5 años, al realizar la comparación por etapa clínica, la distancia se acorta. Por ejemplo, la supervivencia a 5 años para las mujeres con cáncer de mama en etapa temprana en el INCAN (n=176, 25.6%) fue de 93.8%, cifra cercana al 98.6% registrado por el SEER; y para las diagnosticadas con cáncer de mama metastásico (n=96, 14%) se registró una supervivencia de 20.6%, comparada con el 25.9% registrado por el SEER. Sin embargo no es así en el caso del cáncer de mama localmente avanzado (n=411, 60.2%), ya que se registró en el INCAN una supervivencia a 5 años de 72.9%, comparada con el 84.9% registrada por el SEER, siendo justo en estas mujeres en donde la diferencia en el pronóstico se hace notable.

En el modelo predictivo propuesto para las mujeres incluidas en este estudio se identificó que la clasificación de la etapa clínica al momento del diagnóstico es el

predicador más importante , siendo 15.7 veces mayor el riesgo de muerte cuando el cáncer de mama es metastásico (EC IV) (HR=15.77, $p<0.01$), y 4.53 veces mayor si el cáncer es localmente avanzado (ECIIIB-IIIC) (HR=4.5353, $p<0.01$) respecto a la categoría de referencia que incluye a las etapas tempranas de cáncer de mama (EC I-IIA). Este hallazgo es correspondiente al estudio realizado en el Hospital General (Flores-Luna, 2008)¹³ que señala que a menor supervivencia a 5 años de las mujeres analizadas correspondió a los estadios clínicos más avanzados: IIIB (47.5%), IIIA (44.2%) y IV (15%), ($p<0.01$) para el estadio IIIA (HR = 4.2; IC95% 1.9-9.2), el IIIB (HR = 4.0; IC95% 1.8-8.9), y el estadio IV (HR = 14.8; IC95% 5.5-39.7), otras investigaciones que han identificado la relación entre estadios avanzados con una menor supervivencia y un riesgo mayor de morir a causa de cáncer de mama.^{16,17}

El presente estudio identificó también el tamaño tumoral inicial máximo en centímetros como un predictor de la supervivencia, siendo mayor el riesgo de fallecer por cáncer de mama un 6.6% ($p<0.01$) por cada aumento en un centímetro de diámetro mayor en el tumor. La relación de este factor con la supervivencia está ampliamente descrita en la literatura (Elston, 1991; Fisher, 1990; Carter, 1989; Henson, 1991; Abner, 1998), y se encuentra una relación entre el tamaño del tumor y la supervivencia que es directamente proporcional.¹⁸⁻²²

En el análisis independiente de las variables potencialmente predictoras de la supervivencia, la diferencia en las funciones de supervivencia para cada una de las categorías que indicaban la presencia o ausencia de expresión de receptores hormonales para estrógenos y progesterona en las neoplasias de mama,

resultaron estadísticamente significativas; sin embargo, al evaluar los potenciales predictores mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, se encontró que la construcción del subtipo inmunohistoquímico triple negativo (que involucra no sólo la ausencia en la expresión de receptores de progesterona, sino también de HER2) fue un mejor predictor de la supervivencia de las mujeres de la cohorte que los factores independientes.

Dicho lo anterior, en promedio, el riesgo de fallecer por cáncer de mama de las mujeres con tumores triple negativos es 78% mayor que las que tienen tumores con cualquier otra subtipificación inmunohistoquímica (luminal A, luminal B, sobreexpresión de HER2, o no clasificados) (HR=1.78, $p < 0.01$). Esto es concordante con lo reportado en la literatura respecto a la identificación de la presencia o ausencia en las células de receptores para estrógeno (RcE) como un factor predictor que, según algunos autores, divide al cáncer de mama en dos tipos con importancia pronóstica y terapéutica, ya que los tumores de mama que son RcE positivos se caracterizan por crecer más lentamente, ser más diferenciados, estar asociados a una supervivencia más prolongada, libre de síntomas y ser más sensibles a la terapia hormonal con anti estrógenos, como el Tamoxifeno. Asimismo Arrechea Irigoyen en 2012 refiere que alrededor del 50% de los tumores RcE positivos son también positivos a receptores para progesterona (RcP), estos tumores doblemente positivos tienen una muy buena respuesta a la terapéutica hormonal. Este hallazgo también tiene correspondencia con la identificación en la literatura de HER2 (factor celular correspondiente a c-erbB-2, protooncogén que codifica una glucoproteína de transmembrana con

actividad tirosina-kinasa) como un importante factor predictor relacionado con un pronóstico desfavorable y está considerado como marcador predictivo respecto a la respuesta a la quimioterapia y a la terapia con antiestrógenos.^{23,24}

En las pacientes incluidas en la cohorte se identificó al tipo histológico como predictor de la supervivencia, (HR=1.71, 0.01), siendo, en promedio, 71% mayor el riesgo de fallecer por cáncer de mama de las mujeres con tumores de tipo histológico lobulillar que las que tienen tumores con cualquier otra tipificación histológica. En la literatura (Elston, 1991; Fisher, 1990; Pereira, 1995; Ellis, 1992) se ha identificado que los subtipos tubulolobular, tubular, cribiforme y mucinoso puro presentan una supervivencia mayor de 80%.^{18,19,25,26}

El grado histológico de diferenciación es identificado ampliamente en la literatura como un factor predictor que permite establecer criterios de proliferación tumoral (tumores apenas diferenciados representan menor supervivencia y mayor recurrencia que los bien diferenciados)^{18,19,25,26}; si bien, en este estudio sí se identificaron curvas de supervivencia distintas entre las categorías de esta variable, cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas en el análisis independiente, al introducirlo en el modelo ajustado por las demás variables predictoras, su asociación con la supervivencia perdía significancia estadística.

La edad temprana al diagnóstico se ha relacionado con menor supervivencia^{27,28}, aunque ha sido un factor al que no se le ha encontrado siempre asociación estadísticamente significativa.²⁹ En el presente estudio, la edad no estuvo asociada con la supervivencia de las mujeres de la cohorte, no encontramos

diferencias estadísticamente significativas entre las funciones de supervivencia de las mujeres mayores y menores de 40 años, ni entre las mayores y menores de 50 años; sin embargo, la variable edad se incluyó en el ajuste del modelo por ser un factor de confusión, al igual que el índice de masa corporal.

Entre las limitaciones del estudio, al ser una cohorte retrospectiva reconstruida de los registros del expediente clínico, la validez de la información depende de la veracidad con la que estos expedientes fueron construidos. Las pacientes incluidas en el FPCG representan sólo a un sector de la población de mujeres con acceso a servicios de salud, además de esto se identificó que las pacientes en su mayoría provienen de tres entidades: Distrito Federal, Estado de México e Hidalgo, siendo nada representativas de los otros estados de la República Mexicana. Igualmente, las variables que recientemente se han relacionado a la supervivencia, como por ejemplo, la proteína nuclear del tipo no histona Ki-67 comenzó a medirse de forma rutinaria como parte del diagnóstico en años posteriores a los incluidos en esta cohorte, por lo que no pudieron incluirse este tipo de variables en este análisis. Se sugiere realizar estudios posteriores en cohortes de mujeres diagnosticadas en años más recientes atendidas por el FPGC, así como de otras poblaciones atendidas por otros esquemas de aseguramiento, incluyendo al IMSS, al ISSSTE, a los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos (PEMEX) y al Instituto de Seguridad Social para las Fuerzas Armadas Mexicanas (ISSFAM), que contemplen variables socio demográficas que permitan tener una representatividad nacional y realizar comparaciones entre diferentes esquemas de aseguramiento. Se sugiere realizar el planteamiento de

analizar la supervivencia incorporar factores genéticos y orientar hacia las decisiones sobre el tratamiento.³⁰

Señalamos finalmente que el diagnóstico del cáncer de mama en etapas avanzadas y con tumores extensos se relacionan con una supervivencia menor, y son factores en los que se puede incidir mediante la prevención y promoción de la salud. Se considera que es deseable continuar la investigación en las pacientes con predictores relacionados en este estudio con una menor supervivencia, como son las características tumorales, como el cáncer de mama de estirpe lobulillar y el subtipo inmunohistoquímico triple negativo. Estos factores son importantes para establecer adecuadas estrategias de abordaje para responder al cáncer de mama en esta población determinada.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo del Departamento de Tumores Mamarios del Instituto Nacional de Cancerología por haber facilitado esta investigación, asimismo del Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas del Instituto Nacional de Salud Pública. Queremos agradecer especialmente al Dr. Alejandro Mohar Betancourt, Jefe de la Unidad de Epidemiología Instituto Nacional de Cancerología por sus valiosas aportaciones a este trabajo.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 11/12/2013.
2. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *Lancet* 2010; 376: 1186–93.
3. Cazap E, Buzaid A, Garbino C, de la Garza J, Orlandi F, Schwartzmann G, et al. Breast Cancer in Latin America: Results of the Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology/Breast Cancer Research Foundation Expert Survey. *Cancer* 2008;113(8 suppl):2359-65.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 07/11/2011.
5. Brandan ME, Villaseñor Navarro Y. Detección del cáncer de mama: estado de la mamografía en México. Distrito Federal: Cancerología. 2006;1.
6. Mather CD, Lopez AD, Murray CJL. The Burden of Disease and Mortality by Condition: Data, Methods, and Results for 2001. New York: Oxford University Press, 2006. p. 45-93.
7. Instituto Nacional de Estadística y Geografía: INEGI. Dirección General de Estadísticas Sociodemográficas; Estadísticas Vitales.
8. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. [En línea] 2011 <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?s=inegi&c=2781&ep=51>
9. Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke P, Knaul F, Mohar A, Finkelstein DM, Goss PE: Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol* 2012, 13(8):e335–43.
10. Mohar A, Bargalló E, Ramírez MT, Lara F, Beltrán-Ortega A. Recursos disponibles para el tratamiento del cáncer de mama en México. *Salud Publica Mex* 2009;51 supl 2:S263-S269.
11. Chavarri-Guerra Y, St Louis J, Liedke PE, Symecko H, Villarreal-Garza C, Mohar A, et al. Access to care issues adversely affect breast cancer patients in Mexico: oncologists' perspective. *BMC Cancer*. 2014 Sep 9;14:658.

12. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Statist Soc* 1972;74(B):197-220.
13. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Publica Mex* 2008;50:119-125.
14. Colina-Ruizdelgado F, Pilas-Pérez M, Lora-Pablos D. Análisis de la supervivencia del cáncer de mama durante el decenio 1999-2008 en un hospital público de Madrid. *RevEsp Salud Pública* 2012; 86:589-600
15. Ocón-Hernández O, Fernández-Cabrera MF, Pérez-Vicente S, Dávila-Arias C, Expósito-Hernández J, Olea-Serrano N. Supervivencia en cáncer de mama tras 10 años de seguimiento en las provincias de Granada y Almería. *RevEsp Salud Pública* 2010; 84:705-715.
16. Shavers VL, Harlan LC, Stevens JL. Racial/ethnic variation in clinical presentation, treatment, and survival among breast cancer patients under age 35. *Cancer* 2003;97(1):134-147.
17. Jmor S, Al-Sayer H, Heys SD, Payne S, Miller I, Ah-See A, et al. Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival. *J R CollSurgEdinb* 2002;47(5):693-699.
18. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-410.
19. Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990;65(9 suppl):2121-2128.
20. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63(1): 181-187.
21. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991;68(10):2142-2149.
22. Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998;83(12): 2502-2508.
23. Coronato S, Laguiens GE, Spinelli OM, Di Girolamo W. Marcadores tumorales en cáncer de mama. *Medicina Buenos Aires*:2002; 62: 73-82.
24. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama. *AnSistSanitNavar* 2011; 34 (2): 219-233.
25. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: should you be atyper

- or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995;27(3):219-226.
26. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992;20(6):479-489.
 27. Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315(9):559-563.
 28. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 2006;6:194.
 29. Gadgil A, Roy N, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Sauvaget C. Effect of Comprehensive Breast Care on Breast Cancer Outcomes: A Community Hospital Based Study from Mumbai, India. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13, 1105-1109
 30. Jiang et al. A New Method for Predicting Patient Survivorship Using Efficient Bayesian Network Learning. *Cancer Informatics* 2014;13 47–57
 31. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2013. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. (Consultado el 16 de Julio de 2015)
 32. Goss PE et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol* 2013; 14: 391–436
 33. Howlader N et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. (Consultado el 16 de Julio de 2015)