



**UADY**

**CIENCIAS DE LA SALUD**

**POSGRADO INSTITUCIONAL  
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**Supervivencia global y libre de enfermedad, en pacientes con cáncer de mama  
tratadas con tamoxifeno y/o inhibidores de la aromatasas en la Unidad Médica de  
Alta Especialidad de Yucatán.**

**Tesis presentada por:**

**Elideth Margarita Flores Flores**

**En opción al grado:**

**Maestra en Investigación en Salud**

**Directores de tesis:**

**Dra. Rosa Esther Moo Puc**

**Dr. Rodrigo Rubí Castellanos**

**Mérida Yucatán, Noviembre de 2020**





**Supervivencia global y libre de enfermedad, en pacientes con cáncer de mama  
tratadas con tamoxifeno y/o inhibidores de la aromatasas en la Unidad Médica de  
Alta Especialidad de Yucatán.**

**Tesis presentada por:**

**Elideth Margarita Flores Flores**

**En opción al grado:**

**Maestra en Investigación en Salud**

**Directores de tesis:**

**Dra. Rosa Esther Moo Puc**

**Dr. Rodrigo Rubí Castellanos**

**Mérida Yucatán, Noviembre de 2020**

## **Agradecimientos**

Agradezco a mis directores de tesis Dra. Rosa Esther Moo Puc y Dr. Rodrigo Rubí Castellanos, por compartir su conocimiento, paciencia y tener siempre la disponibilidad de guiarme por cada una de las etapas de este proyecto e impulsarme para alcanzar la meta aún en condiciones adversas.

Agradezco al Instituto Mexicano del Seguro Social, por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación. No me hubiera sido posible arribar a estos resultados de no haber contado con su apoyo.

Agradezco a mi comité revisor, por tan valiosas observaciones y aprendizaje que pude tomar de cada uno de ustedes, por dedicar tiempo a la revisión del presente trabajo aún en sus momentos de mayor demanda laboral y con las modificaciones y adecuaciones que todos tuvieron que realizar, encontrando siempre el espacio aún dentro de sus múltiples actividades académicas.

Agradezco a los Coordinadores y Comité Académico del Posgrado ya que cuando se presentó algún contratiempo siempre estuvieron para escucharme y orientarme, con toda amabilidad y sobre todo con profesionalismo y humanismo lo que permitió que continuara hasta la conclusión del presente trabajo de investigación.

**Mérida Yucatán, México, Noviembre 2020.**

## Índice

<b>I. Resumen</b> .....	1
<b>II. Introducción</b> .....	3
<b>III. Antecedentes</b> .....	5
1. Epidemiología del Cáncer de Mama (CaMa).....	6
2. Etiopatogenia del CaMa.....	7
3. Métodos diagnósticos .....	7
4. Marcadores, factores pronósticos y predictivos .....	9
4.1 Receptores hormonales .....	10
5. Tratamiento .....	11
5.1. Hormonoterapia.....	11
5.1.1. Ajuste neoadyuvante.....	12
5.1.2. Ajuste adyuvante. ....	12
5.2. Estatus menopáusico y esquemas de hormonoterapia .....	15
6. Supervivencia .....	18
<b>IV. Definición del problema</b> .....	24
1. Pregunta de investigación.....	25
<b>V. Justificación</b> .....	26
<b>VI. Objetivo general</b> .....	28
1. Objetivos específicos .....	28
<b>VII. Hipótesis general</b> .....	30
1. Hipótesis específicas .....	30
<b>VIII. Material y métodos</b> .....	31
a. Tipo y diseño de estudio .....	31
b. Universo .....	31
c. Muestra .....	31
d. Definición de las variables y escala de medición.....	32
e. Criterios.....	37

i. Criterios de inclusión y exclusión .....	37
f. Fuentes y recolección de la información.....	37
g. Métodos .....	38
h. Procedimiento .....	38
i. Plan de procesamiento de datos.....	40
j. Consideraciones éticas .....	41
<b>IX. Resultados</b> .....	<b>43</b>
<b>X. Discusiones</b> .....	<b>70</b>
<b>XI. Conclusiones</b> .....	<b>78</b>
<b>XII. Referencias bibliográficas</b> .....	<b>80</b>
<b>XIII. Anexos</b> .....	<b>87</b>

## I. RESUMEN

**Introducción:** La terapia endócrina es indispensable en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama (CaMa) con receptores hormonales (RH) positivos. El tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa (IA), impactan en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).<sup>21,29</sup> La secuencia del tratamiento, ha tenido resultados controversiales y no concluyentes.<sup>27,29-31</sup> Esto resalta la necesidad de evaluar la SG y SLE en pacientes tratadas con esquema de tamoxifeno y/o IA, en la UMAE de Yucatán.

**Metodología:** Cohorte retrospectiva en pacientes con CaMa-RH positivos; inicio de tratamiento del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2014; se incluyeron 301 pacientes, el análisis descriptivo de las características socio-demográficas, clínicas, características del tumor y esquemas de tratamiento; se realizó con frecuencias y porcentajes; la asociación de variables biológicas y recurrencia se analizó con Chi<sup>2</sup> o exacta de Fisher. Se obtuvo la SG y SLE mediante el método de Kaplan Meier, con prueba de Log-Rank; se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, para determinar HR; con un nivel de significancia de  $p \leq 0.05$ . **Resultados:** El 50% se diagnosticaron entre los 41-59 años; el 47% presentó obesidad y en su mayoría posmenopáusicas (62.46%). Los tumores se detectaron en estadio temprano en 72%; el 49% inició tratamiento con IA, 31.23% con tamoxifeno y el 19.6% se sometió a viraje, condición que se reportó como factor de riesgo para recurrencia (OR= 2.95, IC95% 1.46-5.94;  $p=0.002$ ). Para la SG, la monoterapia con tamoxifeno registró 97% y 96%; 100% y 93% con IA; y 100% y 84% con viraje, cifras reportadas a los 5 y 10 años, respectivamente. Con una razón de riesgo más elevada para las pacientes con viraje en comparación con las que recibieron tratamiento con monoterapia a base de tamoxifeno (HR=1.86, IC95% 1.06-3.25;  $p=0.02$ ). La SLE en monoterapia con tamoxifeno fue 88% y 61%; con IA 89% y 70%; y de 84% y 36% para aquellas que tuvieron viraje en su tratamiento, a los 5 y 10 años, respectivamente.

**Conclusiones:** La SG no se modifica independientemente del tratamiento endócrino empleado. La SLE es mayor en pacientes que reciben tratamiento con monoterapia, específicamente con IA.

## II. INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Mama (CaMa) es una de las enfermedades no transmisibles con mayor incidencia en el sexo femenino; de acuerdo al GLOBOCAN en 2018 se reportaron 2,088,849 casos nuevos de CaMa, los países desarrollados tienen las tasas de incidencia más elevadas, sin embargo, se espera que con la transición epidemiológica, el panorama en a región de América Latina (AL) sea similar a lo observado en el norte del continente. En México el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó en 2015 una incidencia del tumor maligno de mama en mujeres  $\geq$  de 20 años de 27.9 casos por cada cien mil mujeres, cifra por arriba de lo reportado en países de la zona.<sup>2-4, 6</sup>

El pronóstico y la selección del tratamiento está determinado por la edad, estado hormonal de la paciente (premenopáusica o posmenopáusica), estadio de la enfermedad, grado histológico del tumor primario, estado de receptores hormonales (RH) de estrógenos (RE) y progesterona (RP), así como la sobre expresión del HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano)<sup>15,16, 20</sup>

La terapia endócrina adyuvante es el pilar del tratamiento del CaMa en etapa temprana con RH positivos, ya que retrasa las recaídas y aumenta la supervivencia. Los esquemas terapéuticos además de considerar la expresión de dichos receptores debe adecuarse según el estado menopausico de las pacientes; considerando al tamoxifeno como el tratamiento de elección para las premenopáusicas por un tiempo de 5 años e incluso una extensión hasta por 10 años, o bien dar continuidad al tratamiento con un IA si la condición menopausica cambia; los IA son considerados el tratamiento de elección en las

posmenopáusicas, por un período no menor a 5 años con posibilidad de extensión hasta por 10 años.<sup>23,25-28</sup>

Aún cuando la supervivencia de las pacientes con CaMa con RH positivos y con tratamiento endócrino ha sido abordada con relativa frecuencia en la literatura, estos antecedentes se han dirigido a ciertos grupos, principalmente en poblaciones de Europa y Norteamérica; evidenciando la escasez de información para ciertas regiones de América y en especial México. Dado las fluctuaciones en la incidencia de esta enfermedad por zonas de México, el presente estudio se hace relevante para describir aquellas variables que estarían afectando en la respuesta al tratamiento endócrino, en específico, la supervivencia de las pacientes yucatecas con antecedente de tratamiento endócrino. Por lo que el presente trabajo de investigación tiene como objetivo, evaluar la supervivencia global y libre de enfermedad, en pacientes con cáncer de mama tratadas con los esquemas de tamoxifeno y/o inhibidores de la aromatasa, empleados en la UMAE de Yucatán.

### III. ANTECEDENTES

Las enfermedades no transmisibles (ENT) en la actualidad son responsables de la mayoría de las muertes de forma global; entre estas el principal es el cáncer, que constituye la barrera más importante para aumentar la esperanza de vida, con una estimación de 18.1 millones de casos nuevos. Actualmente el cáncer de mama (CaMa) ocupa el segundo lugar dentro de las neoplasias malignas y el primer lugar de cáncer en la mujer.<sup>1,2</sup>

#### 1. Epidemiología del cáncer de mama

##### 1.1. Epidemiología mundial.

De acuerdo al GLOBOCAN en 2018 se reportaron 2,088,849 casos nuevos de CaMa, siendo la región Europea la más alta en cuanto a tasas de incidencia estandarizada para la edad (TIEE), con 92.6 por cada 100, 000 mujeres; le sigue la zona de Norte América (NA) y más abajo Centro América (CA) con una TIEE de 84.8 y 38.3 por 100, 000 mujeres, respectivamente.<sup>1</sup>

A pesar de que los países desarrollados tienen las tasas de incidencia de CaMa más elevadas, se espera que, con la transición epidemiológica, las naciones de América Latina (AL) las incrementen en el futuro. Sin embargo, estas cifras son relativamente bajas a los 40 años, pero aumentan entre la quinta y sexta década de la vida, con un pico máximo después de los 65 años, excepto en El Salvador y México, en donde ocurre a los 50 años. En la región de América Central y del Sur (ACS), es el diagnóstico de cáncer más frecuente entre las mujeres, con las TIEE más altas para Argentina, Brasil y Uruguay (entre 67.7 y 71.9 por cada 100,000 mujeres) y las más bajas en Bolivia (12.7) y El Salvador (7.9).<sup>1-3</sup>

Con respecto a la mortalidad, en 2018 se reportaron 626,679 defunciones, lo que equivalió al 6.6% del total de muertes por cáncer, los datos más altos se dieron

en países del norte (18.4 casos por cada 100,000 mujeres) y este de África (17.8 casos por cada 100,000 mujeres). En la región de CA y países del Caribe registraron 10.1 y 18.1 casos por 100,000 mujeres, respectivamente. En la mayoría de países de la zona ACS, el CaMa representa una de las dos causas principales de muerte por cáncer entre las mujeres; las tasas de mortalidad más altas se encontraron en Uruguay (20.5), Argentina (19.4) y Cuba (14.9), por el contrario, en Guatemala (3.9), El Salvador (4.1), Nicaragua (5.5) y Perú (6.0), las más bajas.<sup>1-3</sup>

## 1.2. Epidemiología en México

El INEGI reportó en 2015 una incidencia del tumor maligno de mama en mujeres de 20 años y más de 27.9 casos por cada cien mil mujeres, cifra por arriba de lo reportado en países de la zona; de acuerdo a cifras de la OMS, México alcanzó los 10.1 casos por cada 100,000 mujeres, con un pico máximo en la sexta década de la vida.<sup>2-4, 6</sup>

En un estudio con población mexicana realizado en el Instituto de Enfermedades de la Mama, perteneciente a la Fundación de Cáncer de Mama AC (FUNCAM), del 2005 a 2014, se reportó una media de edad al diagnóstico de  $53 \pm 12.2$  años, y dos picos de presentación, de 41 a 50 años con 1,325 pacientes (30%), seguido del grupo de 51 a 60 años con 1,307 pacientes (29.6%).<sup>8</sup>

## 1.3. Epidemiología en Yucatán

La tasa de incidencia a nivel estatal ha sido variable en comparación a la media nacional en los últimos años, de acuerdo a los datos publicados por el registro de cáncer estatal en el período de 2015-2016 el CaMa se reportó en una proporción del 31.6% del total de casos nuevos de cáncer; con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 45.1 casos por 100,000 mujeres; situándola como la décimo sexta entidad federativa con mayor incidencia en México; en contraste,

la tasa de mortalidad fue de 13.0, posicionando a esta patología como la primera causa de muerte en mujeres en el Estado.<sup>10,11</sup>

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del estado de Yucatán, la mortalidad por CaMa, mostró inicialmente una disminución de 2009 a 2010, al pasar de 7.7 a 5.5 muertes por 100,000 derechohabientes adscritos por médico familiar. Sin embargo, se observa una tendencia al aumento en la población atendida en esta institución de salud, hasta llegar a 7.4 defunciones por cien mil mujeres derechohabientes de 25 años y más, en los últimos cinco años.<sup>10-12</sup>

## 2. Etiopatogenia del cáncer de mama

La etiología del CaMa es multifactorial; los factores hereditarios y genéticos, que incluyen antecedentes personales o familiares de CaMa y mutaciones hereditarias (en *BRCA1*, *BRCA2* y otros genes de susceptibilidad), representan del 5% al 10% de los casos; el 90 al 95% presentan diversos factores etiopatogénicos dentro de los que destacan los hormonales y reproductivos, dieta y estilo de vida así como el ambiente. Las tasas de incidencia elevadas son la consecuencia de una mayor prevalencia de factores de riesgo conocidos. En su patogenia molecular se identifican diversas alteraciones genéticas que dan lugar a células somáticas malignas con un alto potencial de invasión local y de metastatizar; este proceso puede iniciarse por una serie de carcinógenos químicos y ser promovido por varios factores ambientales y fisiológicos.<sup>12-14</sup>

## 3. Métodos diagnósticos.

La mamografía como primer estudio de imagen permite detectar lesiones de 1 cm en el 90% de los casos, siempre y cuando la edad de la paciente no sea menor de 35 años. La ecografía es una técnica complementaria al anterior, de

gran utilidad para diferenciar lesiones quísticas de las sólidas y de mejor resultado en el diagnóstico de tumores en mamas muy densas, como es el caso de las mujeres menores a 35 años. Cuando la mamografía es anormal o existe sospecha clínica importante para CaMa, el siguiente paso es la realización de una biopsia de la lesión. Las opciones disponibles son la aspiración con aguja fina (BAAF), aguja de corte, corte-aspiración automático, así como biopsia quirúrgica. Cada una tiene indicaciones precisas y los resultados de patología deben correlacionarse con la imagen para guiar la pauta del tratamiento.<sup>15-18</sup>

#### 4. Marcadores, factores pronósticos y predictivos.

Se denominan factores pronósticos a aquellos que proporcionan información sobre la evolución de la enfermedad con independencia del tratamiento, estos ayudan a seleccionar a las pacientes que se beneficiarán de un tratamiento adyuvante. Los factores predictivos informan sobre la posible respuesta de un tratamiento. Se utilizan diversos parámetros patológicos para evaluar el pronóstico y predecir la respuesta terapéutica de las pacientes con CaMa; entre estos se incluyen el subtipo y las características histológicas (especialmente el tipo histológico, el grado y la invasión linfovascular), afectación ganglionar, tamaño tumoral, el estado de receptores hormonales, el estado de HER-2 y la capacidad proliferativa del tumor.<sup>13,14</sup>

La combinación de estos factores tiene un enorme valor clínico y conforman la base de una serie de esquemas utilizados para agrupar a las pacientes en varias categorías de riesgo, como los criterios de St Gallen, los criterios de consenso de los NIH o el índice pronóstico de Nottingham. La clasificación se realiza en base al estudio histológico del tumor primario y los ganglios afectados, así como la presencia o no de metástasis, según la clasificación TNM (Tumor, Nódulo,

Metástasis) del Comité Americano sobre el Cáncer ; AJCC, por sus siglas en inglés.<sup>19</sup>

Algunos factores son tanto pronósticos como predictivos, tal es el caso de la presencia de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona), así como la sobreexpresión de HER-2.<sup>19</sup>

#### 4.1. Receptores hormonales (RH)

La presencia de receptores de estrógeno (RE) o progesterona (RP) es favorable en terminos de supervivencia. Son tanto factores pronósticos como predictivos, ya que indican la probabilidad de respuesta a un tratamiento hormonal; la presencia de éstos conlleva un mejor pronóstico. Se recomienda la determinación de éstos por inmunohistoquímica; son positivos cuando se expresan con tinción nuclear en más del 1% de las células neoplásicas. En términos generales se estima una frecuencia de expresión de RE entre el 70-85% y de 50-60% para los RP. Aproximadamente el 40% de los tumores RE positivos son RP negativos; la falta de expresión de estos puede ser un marcador sustituto de la señalización aberrante del factor de crecimiento que podría contribuir a la resistencia a terapia hormonal adyuvante. Estos RH se encargan de llevar a cabo procesos de replicación que en condiciones fisiológicas normales mantienen el equilibrio celular, pero en procesos neoplásicos permiten la replicación de células tumorales que los sobre expresan y generan el rápido crecimiento del tumor.<sup>19,20</sup>

##### 4.1.1. Receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2)

Su determinación se realiza por inmunohistoquímica o bien midiendo

la amplificación génica mediante hibridación por fluorescencia in situ (FISH). Son positivos cuando sobreexpresan la proteína HER-2 y la tinción de membrana es intensa y uniforme en >30% de las células. Se relaciona con un aumento de la tumorigenicidad, con el factor de crecimiento endotelial (VEGF), la angiogénesis y el potencial metastásico; por ende, las pacientes positivas a este marcador tienen mal pronóstico si no reciben tratamiento adyuvante específico. Se sobreexpresa en aproximadamente 25-30 % de las pacientes y está asociado a un aumento en la actividad biológica del tumor. Las pacientes con CaMa que presentan amplificación de HER-2 presentan generalmente una forma más agresiva de cáncer, además de una mayor resistencia a tratamientos convencionales.<sup>19-21, 23</sup>

#### 4.1.2. Perfiles de expresión génica

El desarrollo de la tecnología ha permitido analizar miles de genes y clasificar el CaMa en base a su expresión génica, y así realizar una clasificación molecular. Perou y Sorlie identificaron cuatro subtipos principales.

- a) Luminal A y B: Estos constituyen la mayoría de los casos de CaMa (70%). El subtipo A tiene mayor expresión de RE, representando el 40% del total de casos. El B es menos hormonosensible, y por lo tanto de peor pronóstico, incluye tumores HER-2 positivo y RH positivos, corresponde al 20% de los casos.
- b) Basal: También conocido como triple negativo (RH-/HER-2-), supone el 15% del total de las pacientes con CaMa.
- c) HER2+/RE negativos: Se asocian con marcadores de mal pronóstico como alteraciones en la angiogénesis y proteólisis,

corresponden del 10 al 15% del total.

Estos perfiles ayudan a seleccionar el tratamiento adyuvante más adecuado en pacientes dependiendo del tamaño y la expresión de RH.<sup>19-21</sup>

## 5. Tratamiento

El abordaje terapéutico es controvertido y multidisciplinario, generalmente se realiza con una intervención quirúrgica seguido de radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. El pronóstico y la selección del tratamiento esta determinado por la edad, estado hormonal de la paciente (premenopáusica o posmenopáusica), estadio de la enfermedad, grado histológico del tumor primario, estado de RE y RP, y la sobre expresión del HER-2.<sup>15,16, 20</sup>

### 5.1. Hormonoterapia.

La terapia endócrina adyuvante es un componente fundamental del tratamiento del CaMa en etapa temprana con RH positivos, ya que retrasa las recaídas y aumenta la supervivencia. El tratamiento hormonal del CaMa se caracteriza por el uso de sustancias inhibidoras de hormonas o similares para frenar las neoplasias que dependen de su acción. Solo se indica cuando hay una respuesta positiva del tumor a los RE y RP. En general todas las pacientes con CaMa invasivo con positividad de los RH, deben considerar tratamiento endócrino; independientemente de la edad, estado de ganglios linfáticos o el uso de tratamiento quirúrgico previo.<sup>21</sup>

Existen tres entornos en los que se puede utilizar el tratamiento endócrino del CaMa: neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Las dosis de tratamiento endócrino son las mismas para todos los entornos y no varían con la edad, el área de la superficie corporal o el peso.<sup>21-23</sup>

### 5.5.1 Ajuste neoadyuvante

La terapia neoadyuvante reduce el tamaño del tumor mamario de manera adecuada para facilitar una cirugía efectiva de conservación mamaria. Este enfoque se considera una opción de tratamiento razonable para el CaMa con RE y locoregional. Se enfoca en el cáncer primario de la mama in situ y de la afectación de los ganglios linfáticos ipsilaterales. Por lo general, está dirigida a mujeres posmenopáusicas que no pueden tolerar la quimioterapia.<sup>20-23</sup>

### 5.5.2. Ajuste adyuvante

Es una intervención médica adicional después de la cirugía y/o después de la quimioterapia para extinguir o impedir las metástasis. Las terapias adyuvantes (TA) están dirigidas a prevenir la recaída del cáncer mediante la erradicación de la enfermedad micrometastásica; puede comenzar después de la quimioterapia si ésta se planea posterior a la cirugía, o si el paciente no requiere quimioterapia, directamente al terminar la cirugía.<sup>20-23</sup>

### 5.5.3. Entorno metastásico

En el CaMa metastásico (etapa IV), el tratamiento se establece para detener la propagación del cáncer y si es posible, reducir el tamaño del tumor; en este contexto no es posible una cura. En ciertas ocasiones puede utilizarse el tratamiento endócrino como terapia de mantenimiento después de la quimioterapia (por estabilización o contracción).<sup>20,21,23</sup>

El objetivo principal de la terapia hormonal es evitar la unión de los estrógenos a su receptor en las células cancerosas, inhibiendo así la proliferación celular; la elección del mismo depende del estado menopáusico y de cualquier tratamiento hormonal anterior para el CaMa temprano. Una de las primeras opciones consiste en eliminar el sustrato mediante los inhibidores de la aromatasas (IA); alternativamente, se puede administrar sustratos que actúen de forma antagónica sobre el receptor, como los antiestrógenos, cuyo principal representante es el tamoxifeno.<sup>20-24</sup>

#### a) Tamoxifeno

Es un antiestrógeno no esteroideo que dio origen a la familia de los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs), aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) en 1977. Se prescribe a pacientes con enfermedad temprana y avanzada. Ejerce su acción por competitividad, inhibiendo la unión del estrógeno al receptor estrogénico tumoral, impidiendo así su transcripción génica.<sup>21-23</sup>

Presenta como efecto secundario molestia gastrointestinal, bochornos y alteraciones menstruales en mujeres premenopáusicas. También se ha descrito un periodo de recrudescimiento de los síntomas, caracterizado por incremento del volumen tumoral, dolor óseo, eritema de las lesiones cutáneas, hipercalcemia transitoria e incremento de la captación en la gammagrafía ósea; se asocia con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos (1 a 2% de riesgo de trombosis venosa profunda y tres veces mayor riesgo de embolia pulmonar), hay aumento del sangrado vaginal y se triplica el riesgo de cáncer de endometrio. Sin embargo, el aumento absoluto en el cáncer de endometrio es <1% y casi todos los cánceres que se desarrollan son adenocarcinomas en estadio I.<sup>21,23,26</sup>

En Yucatán, y particularmente en población atendida del IMSS, se ha observado una falta de correlación entre los datos farmacogenéticos extraídos de variantes alélicas en *CYP2D6* y los efectos adversos asociados al tamoxifeno. Entre estos últimos resaltan los sofocos, artralgia, cefalea, vómito, náusea, mareos y calambres.<sup>32</sup> Así mismo, se observó que el alcance y la frecuencia de estos últimos difiere de manera significativa de lo visto en otros reportes publicados. De acuerdo a la literatura, uno de los principales factores de riesgo, el genético, ha evidenciado una variabilidad intratumoral e interpoblacional importante que igualmente podría condicionar otros aspectos como el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes; el análisis de esta información en distintas poblaciones, particularmente latinoamericanas, como México y en especial Yucatán, se sugieren prácticamente en toda la literatura. En este sentido, las áreas de oportunidad de investigación y las recomendaciones vertidas por los autores, sugieren la necesidad de realizar más estudios para la adecuada caracterización del grupo de pacientes bajo hormonoterapia con tamoxifeno.

b) Inhibidores de la aromatasas.

La función ovárica decrece con la edad, y son los tejidos periféricos como el adiposo o la glándula suprarrenal, los que desempeñan el papel principal en la producción de estrógenos a través del complejo enzimático de la aromatasas. Los inhibidores de la aromatasas (IA) ejercen su acción mediante la inhibición de la aromatización de la androstenediona, produciendo una disminución de los niveles de estradiol. Se han desarrollado diferentes clases de IA, los esteroideos (exemestano) o inhibidores no competitivos y los no esteroideos (letrozol, anastrozol) o inhibidores competitivos. El interés clínico se ha centrado en este grupo de fármacos los cuales no producen alteraciones en los niveles de cortisol o aldosterona. En general los IA reemplazan al tamoxifeno en el tratamiento adyuvante en estadios tempranos de CaMa en mujeres posmenopáusicas, con

RH positivos. Dentro de sus efectos secundarios más importantes está el aumento de osteoporosis y el mayor riesgo de fracturas.<sup>21,25-27</sup>

Los estudios clínicos con estos fármacos han demostrado un beneficio frente a tamoxifeno en relación con las tasas de recurrencia local y a distancia, supervivencia libre de enfermedad e incidencia de cáncer contralateral. La duración del tratamiento con los IA debe ser de cinco años, debiendo considerar el cambio a IA en las pacientes que han recibido tamoxifeno tras 2-3 años, así como la terapia extendida con IA tras completar cinco años de tratamiento con tamoxifeno.<sup>27</sup>

Para el anastrozol la dosis recomendada es de 1 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son: disminución de la densidad ósea, náusea y diarrea, aumento de peso, edema, disnea, cefalea, eventos embólicos y dolor.<sup>26,27</sup>

## 5.2. Estado menopáusico y esquemas de hormonoterapia

El estado menopáusico generalmente se evalúa utilizando características clínicas como la edad, la historia menstrual y los síntomas menopáusicos, y puede confirmarse por los niveles séricos elevados de hormona foliculoestimulante (FSH) y reducidos de E2. Sin embargo, la transición hacia la menopausia es muy variable y dificulta la definición de valores de corte de diagnóstico para FSH / E2. Por lo tanto, la prueba de un solo momento de estas hormonas es insuficiente para corroborar la menopausia. Además, se ha reportado que el tamoxifeno puede aumentar los estrógenos circulantes y disminuir los niveles de FSH. Por el contrario, los IA limitarían la concentración de estrógenos pero incrementarían los de FSH en pacientes posmenopáusicas. Por lo tanto, en estos entornos clínicos, los niveles de FSH / E2 no son marcadores sustitutos confiables de la menopausia.<sup>21,23,25,27</sup>

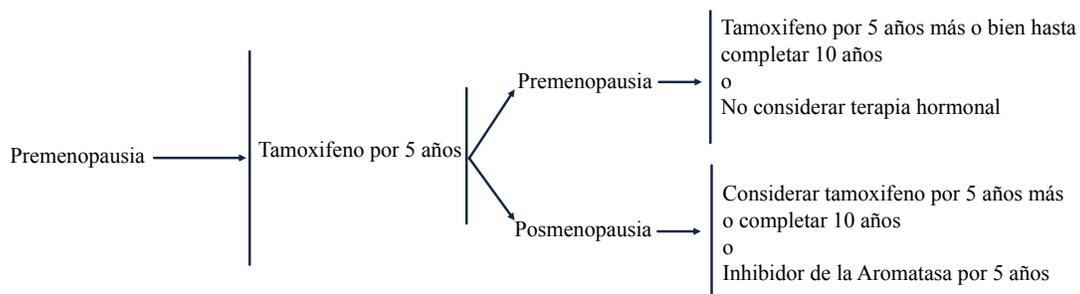
La evaluación de la función ovárica es importante en pacientes con RH positivos que son elegibles para recibir terapia endócrina adyuvante. El tratamiento adyuvante con los IA administrado como primera alternativa o el cambio a tamoxifeno de forma temprana, ha demostrado mejores resultados que el solo uso de tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas y por lo tanto, representa el abordaje estándar en estas pacientes. Sin embargo, en las premenopáusicas, con o sin supresión ovárica, es preferible y más seguro el tratamiento adyuvante con tamoxifeno, pero no así los IA.<sup>21</sup>

El tamoxifeno es el pilar de la terapia endócrina en mujeres premenopáusicas con expresión de RH positivos, por años ha representado el tratamiento de elección en este grupo de pacientes con tasas de respuesta entre el 20 y 47%, la duración de la terapia se recomienda durante un mínimo de cinco años. Si bien, muchas de las que responden favorablemente en un inicio pueden experimentar recurrencia y resistencia al tratamiento, se ha visto que el uso adyuvante de este fármaco por cinco años a dosis de 20 mg/día, aumenta la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en todos los grupos de edad.<sup>21</sup> Más aún, la extensión de su administración hasta por diez años y posterior a una intervención quirúrgica, ha demostrado disminuir el riesgo de recidiva a CaMa contralateral entre un 30 y 50%. De acuerdo a lo anterior y a las últimas modificaciones de los esquemas en pacientes premenopáusicas realizados en St. Gallen, se sugiere considerar la extensión del tratamiento a 10 años en pacientes de alto riesgo (con afectación ganglionar). Coincidentemente, la NCCJ recomendó su uso en pacientes con RE y RP positivos sin importar la edad, estado menopáusico, tamaño tumoral y el estado ganglionar.<sup>23,26,27</sup>

Un análisis retrospectivo reciente realizado por la Universidad de Oxford estudió el riesgo de recurrencia; reportándose entre 5 y 20 años en pacientes tratadas con una terapia endócrina inicial de cinco años. Actualmente se cuentan con

datos que muestran el beneficio de la terapia endócrina extendida para mejorar el período libre de enfermedad. Al extender el tratamiento adyuvante a diez años, se reportó una reducción en el riesgo de recaída y la mortalidad con riesgo de recurrencia durante los años 5 a 14 de 21.4% para las mujeres que recibieron tamoxifeno.<sup>25,26</sup>

Las mujeres que son premenopáusicas en el momento del diagnóstico y que se vuelven amenorreicas con la quimioterapia pueden tener una producción continua de estrógeno en los ovarios sin menstruación. La evaluación en serie de la hormona luteinizante circulante, la hormona estimulante del folículo y el estradiol para asegurar un verdadero estado posmenopáusico es obligatoria para determinar si este subconjunto de mujeres debe considerarse para el tratamiento con un IA (Fig. 1).<sup>23,27,28</sup>



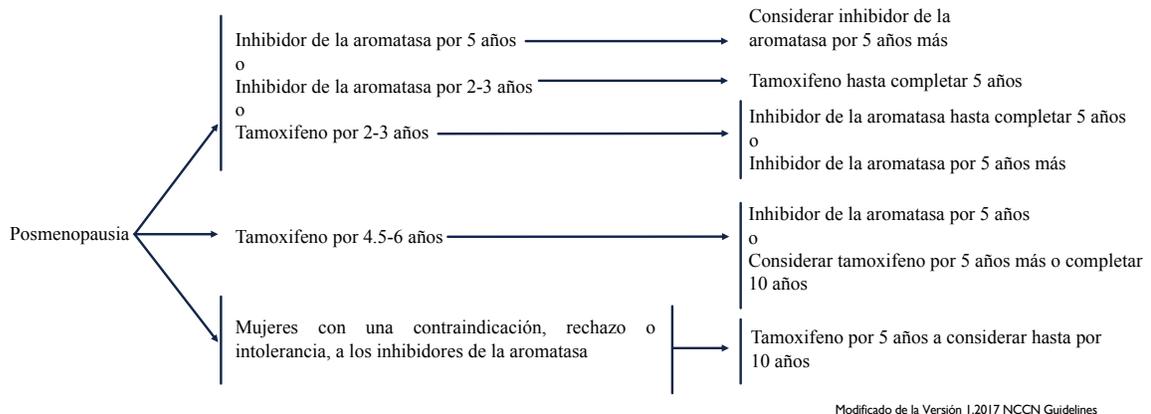
Modificado de la Versión 1.2017 NCCN Guidelines

**Figura 1.** Esquema de tratamiento en pacientes premenopáusicas

Aproximadamente el 75% de los CaMa se diagnostican en mujeres posmenopáusicas, el 80% de las cuales son positivas para RH. Para estas pacientes, se recomienda iniciar una terapia adyuvante con IA durante cinco años, con la posibilidad de ampliarlo cinco años más. Entre las alternativas a lo anterior están: *i)* IA de 2 a 3 años seguida de tamoxifeno para completar 5 años de terapia endócrina; *ii)* tamoxifeno durante 2 a 3 años, seguido de una de las siguientes opciones: un IA para completar 5 años de terapia endócrina adyuvante o 5 años de terapia con IA; *iii)* tamoxifeno por 4.5 a 6 años seguido de 5 años de

IA o consideración de tamoxifeno hasta por 10 años. En mujeres posmenopáusicas, el uso de tamoxifeno como único fármaco durante 5 años o hasta 10 años se limita a aquellas que rechazan o tienen una contraindicación para los IA.<sup>26,27</sup>

Después de 5 años de tratamiento endócrino inicial, para las mujeres posmenopáusicas en ese momento (incluidas aquellas que se han vuelto posmenopáusicas durante los 5 años de tratamiento con tamoxifeno), la guía del CaMa de la NCCN recomienda considerar el tratamiento prolongado con un IA hasta por 5 años o considerar el tamoxifeno por 5 años adicionales. Para aquellas que siguen siendo premenopáusicas después de los primeros 5 años de tamoxifeno, recomiendan considerar el continuar hasta 10 años de terapia con tamoxifeno (Fig. 2).<sup>23,25-28</sup>



**Figura 2.** Esquema de tratamiento en pacientes posmenopáusicas

## 6. Supervivencia

Para el estudio del cáncer en general, se define como supervivencia global (SG) al tiempo que una paciente permanece viva desde el diagnóstico de su enfermedad o tratamiento quirúrgico, hasta la fecha de la muerte por CaMa. Por

otra parte, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), como el tiempo durante el cual el paciente permanece sano o sin evidencia de malignidad recurrente luego que finaliza el tratamiento o se reporta la última toma del fármaco.<sup>29</sup>

La SG es uno de los principales resultados de interés en el tratamiento del cáncer y el punto final de interés en los ensayos clínicos de fase III; en el entorno adyuvante, la mejora en la SG se considera el objetivo final. Sin embargo, otro punto no menos importante, es la SLE ya que se usa cada vez más como la base de la aprobación de nuevos tratamientos en el entorno adyuvante.<sup>28,30</sup>

De acuerdo a la OMS, la supervivencia nos indica el éxito de un diagnóstico temprano y una intervención oportuna; esto impacta en la disminución de las muertes por la enfermedad y prolonga el período libre de enfermedad. La tasa de supervivencia en AL por CaMa, es considerablemente más baja que la de E.U. (70% vs 80%, respectivamente). En principio la mejora en el tratamiento y el diagnóstico temprano explicarían tales diferencias. Respecto a esto último, el punto de referencia para la detección del CaMa lo constituye la Unión Europea con el 90%, mientras que en AL oscila entre el 60% y el 70%. Además, en países como Perú, Colombia o México, el 50% de los casos se estarían identificando en etapas avanzadas. Por ende, el diagnóstico tardío retrasaría el tratamiento, afectando negativamente la tasa de supervivencia e incrementando la de mortalidad, en estos y otros países subdesarrollados o en desarrollo, respecto a los desarrollados.<sup>1-3, 29,30</sup>

Debido a que el CaMa es una enfermedad heterogénea, con un amplio espectro de factores clínicos, patológicos y moleculares, íntimamente relacionados tanto con el pronóstico como con la toma de decisiones terapéuticas, deben considerarse diversas variables que ayuden a predecir la respuesta de cada paciente; entre las más importantes están: edad, tamaño tumoral, estado ganglionar, metástasis (estadio clínico), el tipo y grado histológico, estado de RH (RE y RP) y la sobreexpresión de oncoproteínas y factores de proliferación celular.

En este punto, hay consenso en que el diagnóstico temprano aumenta la probabilidad de una supervivencia más prolongada y que la terapia endócrina contribuye a la disminución de la recurrencia y las metástasis, las menores tasas de mortalidad y el aumento de la SLE entre las mujeres elegibles para este tipo de tratamiento.<sup>29</sup>

De 2005 a 2013, y en base a resultados de ensayos clínicos que reportaron una mejoría en la SLE, se aprobaron ocho medicamentos en los Estados Unidos con un enfoque adyuvante, neoadyuvante o curativo de tumores sólidos; entre estos, cuatro son utilizados recurrentemente contra el CaMa (anastrozol, letrozol, exemestano y trastuzumab).<sup>31</sup>

Hasta hace unos años, se consideraba que la administración del tamoxifeno por más de cinco años no brindaba mayor beneficio al paciente. Sin embargo, y según los ensayos ATLAS y aTTom el paradigma cambió. En el estudio ATLAS, los pacientes con RE positivos y uso de tamoxifeno por cinco y diez años, obtuvieron un beneficio absoluto para el riesgo de recurrencia del 3,7% (21,4% frente al 25,1%) y una reducción de la mortalidad absoluta de 2.8% (12.2% vs 15%). Cabe destacar que estos beneficios se observaron principalmente en los diez años posteriores a la interrupción del tratamiento. Esto se atribuyó a un efecto de arrastre, que es bien conocido por el tamoxifeno. Sin embargo, menos del 20% de las pacientes que participaron en este ensayo tenían bajo riesgo (es decir, ganglios negativos o tamaño del tumor <2 cm); por lo tanto, es difícil determinar el verdadero beneficio de extender la terapia con tamoxifeno para este grupo.<sup>27,28</sup>

Distintos ensayos ATAC, BIG 1-98 y TEAM evidencian que los regímenes adyuvantes con IA, ya sea como monoterapia o como esquema de cambio, son preferibles a la monoterapia con tamoxifeno. El uso de IA en cualquiera de los dos enfoques reduce las tasas de recurrencia del CaMa en comparación con el

solo uso de tamoxifeno; sin embargo, su efecto sobre la supervivencia es menos claro. Los estudios aleatorizados no mostraron una diferencia significativa en la recurrencia o supervivencia entre la terapia inicial y el cambio de IA. El metaanálisis del Grupo cooperativo de investigadores de CaMa en etapas tempranas (EBCTCG, por sus siglas en inglés) también mostró que el tratamiento endócrino adyuvante a 5 años, incluidos los IA, fue más efectivo que la monoterapia con tamoxifeno para prevenir la recurrencia y la muerte por CaMa en regímenes continuos o secuenciales. El CaMa con receptores hormonales positivos se caracteriza por una historia natural muy larga, como consecuencia, algunas mujeres permanecen en riesgo de recurrencia tardía durante años, lo que alimenta la discusión para prolongar la terapia endócrina más allá de 5 años.<sup>23,25,26</sup>

La tasa de recurrencia de pacientes que reciben TAM aumenta del 15% a los 5 años al 33% a los 15 años, y la mortalidad por cáncer aumenta del 8,3% a los 5 años al 26% a los 15 años. Para controlar el aumento de la tasa de recurrencia y la tasa de mortalidad incluso después de recibir 5 años de tratamiento endócrino adyuvante, se espera que la terapia endócrina prolongada a 10 años o más aporte una mayor ventaja clínica. Sin embargo, las conclusiones de la investigación son controvertidas.<sup>36</sup>

Diversos estudios han reportado el beneficio sobre el riesgo de recurrencia, en el ensayo MA.17, MA-17R y NSABP-B42, la aplicación prolongada de IA a 10 años redujo significativamente el riesgo de recurrencia después de 5 años de tratamiento con TAM y/o IA; sin embargo, otros ensayos como el IDEAL el letrozol prolongado a 5 años no reporto beneficio en el tiempo de supervivencia en comparación con un período de tiempo más corto en el tratamiento de 2-3 años.

<sup>36,39</sup>

En cuanto al tamoxifeno y su extensión de tratamiento de 5 a 10 años, existen estudios como el ensayo ATLAS, aTTom, E4181/E5181 que mostraron una reducción significativa de la recurrencia sin embarago no todos los ensayos han demostrado beneficios del adyuvante extendido, el Proyecto Nacional Quirúrgico Adyuvante de Senos e Intestinos (NSABP) B-14 reportó que posterior al tratamiento con tamoxifeno extendido por más de 5 años, se observó una supervivencia libre de enfermedad más corta en esa población; aunado a lo anterior en un metaanálisis en el cual se incluyeron 12 ensayos, de los cuales nueve compararon la extensión a 10 años del tratamiento endócrino, permitió concluir que en general los tratamientos endócrinos prolongados no aportaron un beneficio en la supervivencia global.<sup>36</sup>

El estudio ATLAS mostró que el tratamiento extendido con tamoxifeno tiende a presentar un efecto benéfico (significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ ) en la prevención de la recurrencia en mujeres posmenopáusicas (RR = 0.85,  $p=0.05$ ), pero sin efecto en mujeres premenopáusicas (RR = 0.81,  $p= 0.15$ ). En el ensayo MA.17 realizado en mujeres posmenopáusicas, el esquema de 5 años con tamoxifeno seguido de 5 años con IA condujo a una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad, lo que permite concluir que el beneficio real del adyuvante extendido endócrino aun no está claro, creando controversia si esta extensión en las terapias endócrinas aumentan el beneficio clínico con impacto sobre la SLE y sobre todo en la SG.<sup>36</sup>

Respecto al ensayo ATAC (comparación de tratamiento con anastrozol y tamoxifeno) la estrategia de un tratamiento con tamoxifeno durante 2 a 3 años, y cambio posterior a un IA por 2 a 3 años, para un total de 5 años de terapia endócrina; se asoció con una mejoría significativa en la SG y SLE en comparación con la monoterapia continua con tamoxifeno. Esto además disminuyó tanto el tiempo de recurrencia como de la tasa de recurrencia a distancia, al pasar de 2.7% a los 5 años a 4.3% a los 10 años; lo anterior en

pacientes RH positivas tratadas con anastrozol respecto a tamoxifeno. En las curvas de tasa de riesgo, las tasas de recurrencia para este subgrupo también se mantuvieron más bajas en pacientes tratadas con anastrozol en comparación con el tamoxifeno, aunque hubo menos diferencia después de 8 años. Las tasas de recidiva a distancia también se mantuvieron más bajas con anastrozol en comparación con el tamoxifeno en el subgrupo receptor de hormonas positivas durante el seguimiento, con una diferencia absoluta de 2.6% a 10 años.<sup>29-31</sup>

A nivel nacional un estudio realizado en 2016 en el Instituto Nacional de Cancerología reportó una tasa de SG de las mujeres que iniciaron la terapia hormonal del 94% al año, del 87% a los 2 años, 81% a los 3 años, 76% a los 4 años y del 71% a los 5 años. Como se esperaba, las diferencias en las probabilidades de supervivencia fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). Al comparar los estratos de las variables edad, nivel educativo, estado civil, antecedentes familiares de cáncer, tipo histológico del tumor primario y estadio de la enfermedad, las diferencias en la supervivencia se asociaron con el tipo y la adherencia a la terapia hormonal. La supervivencia fue menor para aquellas que utilizaron inhibidores de la aromatasa y no se sometieron a cirugía; sin embargo, este estudio no involucra un comparativo en cuanto al tipo y duración de fármaco empleado o bien de los ajustes terapéuticos si es que los hubo.<sup>7</sup>

Por otra parte, distintos trabajos resaltan el papel del origen ancestral sobre las fluctuaciones en la SG y SLE reportados. Aunque estas conclusiones han sido variables, los reportes que la sostienen se han realizado principalmente en grupos de ascendencia caucásica y afroamericanos de EUA, y en menor medida en asiáticos e hispanos.<sup>33,34</sup>

De acuerdo a todo lo anterior y ante la falta de información nacional reciente sobre el análisis de la supervivencia de las pacientes con CaMa y RH positivas, se propone evaluar el abordaje farmacológico, con tamoxifeno y/o IA, y su

impacto sobre la SLE/SG, así como su probable correlación con distintas variables que contribuyan a dar un mejor pronóstico en la supervivencia de las pacientes yuctecas.

#### **IV. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

El CaMa es la neoplasia maligna más común en el mundo y por ende, un problema de salud pública, representando la segunda causa de muerte por cáncer, solo por detrás de la originada en el pulmón. De acuerdo a la OMS en los últimos 25 años se duplicó el número de casos nuevos por año, con una disminución en la mortalidad debido al diagnóstico temprano y tratamientos más efectivos.<sup>1-3</sup>

En México es la causa más frecuente de muerte por enfermedad neoplásica en mujeres, constituyendo el 20 a 25% de la totalidad de todos los cánceres en el género femenino, reportándose una mortalidad del 15-20%.<sup>1,4</sup>

El CaMa con RH positivos representa el subtipo más frecuente en todos los grupos de edad, estimándose entre el 60% y el 75% positivos al RE y de 50 a 65% a RP. Aproximadamente el 11% se diagnostican antes de los 45 años (premenopáusicas). Este grupo de pacientes se benefician de la terapia endócrina representando el pilar del tratamiento. El tamoxifeno ha estado en uso durante años, y sus beneficios como terapia adyuvante se ha demostrado en diversos estudios internacionales con una reducción en la recurrencia; los IA se han empleado como alternativa al tamoxifeno o en secuencia después de éste, principalmente en pacientes posmenopáusicas. Existen estudios que comparan ambos esquemas, como terapia secuencial (tamoxifeno seguido de IA) y el uso extendido de ambos mostrando una reducción en la recurrencia, pero no en la mortalidad.<sup>27,29</sup>

En México como en el resto del mundo y América Latina, la epidemiología cambiante del CaMa se relaciona con una alta prevalencia de factores de riesgo, un estudio nacional muestra que el acceso al tratamiento es un factor importante que conduce a los buenos resultados en el seguimiento a corto y mediano plazo, en nuestra población dos tercios de las pacientes tienen estadios avanzados al momento del diagnóstico; este factor ha demostrado tener un efecto negativo en el impacto de la supervivencia, existen disparidades en los recursos disponibles para tratar el cáncer entre las diferentes regiones del país, con la mayoría de los recursos destinados a los centros ubicados en grandes áreas urbanas y aún así, algunos medicamentos que han demostrado ser eficaces para el tratamiento del cáncer de mama no son de libre prescripción en todas las unidades de atención oncológica.<sup>37,38</sup>

Los datos existentes muestran variaciones en el tiempo de SG y SLE. Desde el punto de vista metabólico, se han sugerido diferencias inherentes a los sistemas de tratamiento y eliminación de fármacos existentes entre poblaciones. Lo anterior, hace necesario indagar en poblaciones locales el impacto de los esquemas recientes o variantes de los mismos, sobre la recurrencia y periodo libre de enfermedad entre nuestras pacientes.

Aún cuando la supervivencia ha sido abordada con relativa frecuencia en la literatura, estos antecedentes se han dirigido a ciertos grupos, principalmente en poblaciones de Europa y Norteamérica; evidenciando la escasez de información para ciertas regiones de América, por ejemplo, y en especial México. Dado las fluctuaciones en la incidencia de esta enfermedad por zonas de México, el presente estudio se hace relevante para describir aquellas variables que estarían afectando en la supervivencia de las pacientes yucatecas.

## **1. Pregunta de investigación**

¿Existe diferencia en la Supervivencia global y libre de enfermedad, en pacientes con cáncer de mama tratadas con los esquemas de tamoxifeno y/o inhibidores de la aromatasa, empleados en la UMAE de Yucatán?

## **V. JUSTIFICACIÓN**

Debido a la variación de la respuesta de las pacientes con cáncer de mama con expresión de RH los esquemas terapéuticos han presentado modificaciones en cuanto a la introducción del tamoxifeno o los IA y el tiempo de seguimiento así como la extensión de los mismos. Esto provoca la modificación en el comportamiento y evolución clínica de las pacientes, retrasando la presencia de complicaciones o metástasis, con pobre impacto en la mortalidad. Lo anterior, conlleva a la necesidad de darle seguimiento a las pacientes que iniciaron tratamiento endócrino con uno u otro fármaco, o bien, al cambio de esquema acorde a su condición hormonal; esto último, con la finalidad de evaluar la supervivencia de este grupo y el nivel de éxito en los esquemas de tratamiento establecidos. Esto dará elementos de juicio y certidumbre tanto a las pacientes, al médico tratante, la administración en salud y la institución que provee el servicio de salud.

La realidad es que en nuestro entorno se realizan estimaciones sobre los riesgos y los beneficios de la terapia hormonal adyuvante de forma variable, tomando en cuenta las directrices nacionales e internacionales, el seguimiento de estudios previos ha sido corto, de solo 5 años, para una enfermedad que a 10 y 15 años sigue presentando recaídas.

La ausencia de estudios nacionales que reporten la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, una vez que han terminado el esquema

terapéutico con un fármaco o bien con la secuencia de uno de ellos y los nuevos esquemas extendidos hasta por 10 años, hace resaltar la necesidad e importancia de contar con un registro que nos permita analizar la respuesta de las pacientes a los esquemas empleados en población mexicana y de forma más específica en la península de Yucatán.

Los resultados del presente estudio tienen importantes implicaciones para los oncólogos clínicos, personal administrativo y directivos involucrados en los servicios de salud, ya que nos permite demostrar que tan exitosos son los esquemas empleados en cuanto a la secuencia o alternancia de fármacos para cáncer de mama y la duración de los mismos.

La obtención de datos sobre el comportamiento del CaMa y su respuesta a los diversos esquemas de tratamiento en las distintas regiones del país es de gran valor para comprender mejor el impacto del abordaje en este grupo de pacientes, teniendo como objetivo lograr la homogeneidad nacional en la atención del cáncer.

Teniendo en cuenta la diferencia en las poblaciones de investigación y los antecedentes en diferentes ensayos, el comportamiento de nuestra población con el tratamiento endócrino extendido debe analizarse cuidadosamente y someterse a estudios de investigación que permitan establecer con certeza el comportamiento de las pacientes que son tratadas en la UMAE de Yucatán ante los diversos esquemas de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama positivas a RH y en diferentes momentos en su estatus menopáusico, el reconocimiento de pacientes con el mayor riesgo de recurrencia es un primer paso para obtener más beneficios clínicos del tratamiento endócrino y abre la posibilidad del análisis genético o marcadores moleculares para guiar la terapia endócrina individualizada.

## **VI. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la supervivencia global y libre de enfermedad, en pacientes con cáncer de mama tratadas con los esquemas de tamoxifeno y/o inhibidores de la aromataasa, empleados en la UMAE de Yucatán.

### **A. Objetivos específicos**

1. Calcular la proporción de pacientes con expresión de receptores hormonales y sobreexpresión de HER-2.
2. Describir las características clínicas de las pacientes con expresión de receptores hormonales (edad, nivel socioeconómico, antecedente de consumo de anticonceptivos hormonales, índice de masa corporal, estado menopáusico, fecha de diagnóstico, estadio clínico, tipo histológico, tiempo de tratamiento).
3. Calcular la proporción de pacientes en tratamiento con un solo fármaco; tamoxifeno o IA y las que tuvieron viraje en el tratamiento.
4. Determinar el tiempo de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes que tuvieron tratamiento con un solo fármaco, tamoxifeno o IA.
5. Determinar el tiempo de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes que iniciaron tratamiento con tamoxifeno y tuvieron viraje a IA o bien iniciaron tratamiento con IA y tuvieron viraje a tamoxifeno.
6. Comparar el tiempo de supervivencia global en pacientes que tuvieron tratamiento solo con tamoxifeno vs las que tuvieron tratamiento solo con IA.
7. Comparar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad en pacientes

que tuvieron tratamiento solo con tamoxifeno vs las que tuvieron tratamiento solo con IA.

8. Comparar el tiempo de supervivencia global en pacientes que iniciaron tratamiento con tamoxifeno y tuvieron viraje a IA vs las que iniciaron tratamiento con IA y tuvieron viraje a tamoxifeno.
9. Comparar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad en pacientes que iniciaron tratamiento con tamoxifeno y tuvieron viraje a IA vs las que iniciaron tratamiento con IA y tuvieron viraje a tamoxifeno.
10. Comparar el tiempo de supervivencia global de las pacientes que mantuvieron tratamiento con un solo fármaco vs las que tuvieron viraje en su tratamiento.
11. Comparar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes que mantuvieron tratamiento con un solo fármaco vs las que tuvieron viraje en su tratamiento.
12. Evaluar la contribución de distintas variables clínicas sobre la supervivencia libre de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama sometidas a hormonoterapia adyuvante con moduladores selectivos de receptor estrogénico o un IA.
13. Determinar la contribución de las variables clínicas sobre el riesgo a presentar recurrencia en pacientes con cáncer de mama hormonodependiente.

## VII. HIPÓTESIS GENERAL

Existe diferencia en la supervivencia global y libre de enfermedad, en pacientes con cáncer de mama tratadas con los esquemas de tamoxifeno y/o inhibidores de la aromatasa, empleados en la UMAE de Yucatán.

### Hipótesis Específicas

El esquema de tratamiento con tamoxifeno y/o IA modifica la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia en la UMAE de Yucatán.

El esquema de tratamiento con tamoxifeno y/o IA modifica la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia en la UMAE de Yucatán.

## VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

**a. Tipo:** Observacional, analítico, longitudinal, ambispectivo.

**Diseño del estudio:** Cohorte terapéutica retrospectiva.

**b. Universo:** Pacientes con cáncer de mama positivas a receptores hormonales.

**c. Población:** Pacientes con cáncer de mama positivas a receptores hormonales con antecedente de tratamiento con Tamoxifeno y/o Inhibidores de la Aromatasa (Anastrozol); en vigilancia por el departamento de Oncología de la UMAE en Mérida Yucatán, durante el período de tiempo comprendido del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre del 2019.

**d. Muestra:** Se incluyeron los casos de cáncer de mama con datos de diagnóstico e inicio del tratamiento en el período del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2014, y con reporte de receptores hormonales positivos. El listado de partida incluyó información de 1120 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, de las que posteriormente se discriminaron las que no expresaron receptores hormonales.

**e. Definición de las variables y escala de medición**

<b>Variables independientes</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
Tratamiento endócrino adyuvante	Tratamiento del cáncer que hace lento o detiene el crecimiento de las células neoplásicas con receptores hormonales.	Tratamiento con fármacos que actúan sobre los receptores hormonales, de acuerdo al manejo institucional, tomando el dato del expediente clínico. Se consideraron a las pacientes bajo tratamiento con el tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa (anastrozol o letrozol), o que hayan pasado de un tratamiento a otro.	Cualitativa Nóминаl, politémica	1: Tamoxifeno 2: Inhibidores de la aromatasa (IA) 3: Tamoxifeno a IA 4: IA a tamoxifeno
Tiempo de tratamiento	Periodo de tiempo desde el inicio de una intervención terapéutica con fines curativos o paliativos.	Periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento farmacológico con tamoxifeno y/o anastrozol/ letrozol, hasta el final del mismo.	Cuantitativa Numérica, continua	Meses

<b>Variables dependientes</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
Recurrencia	Evento neoplásico que se vuelve a repetir.	Reaparición de cáncer de mama, ya sea locorregional o metástasis a distancia, confirmado por histopatología y reportado en el expediente.	Cualitativa Nóминаl, dicotómica	1: Presente 2: Ausente
Causa de Muerte	Razón por la cual una persona deja de vivir.	Motivo de fallecimiento reportado en el expediente de la paciente.	Cualitativa Nóминаl, dicotómica	1: CaMa 2: Otra causa
Supervivencia libre de enfermedad	El tiempo que se mide después de finalizada la hormonoterapia, durante el que no se detecta ningún signo del cáncer.	Tiempo en meses desde la extirpación del tumor hasta la ocurrencia de recurrencia o salida del estudio por alguna causa relacionada con el cáncer, exceptuando la muerte.	Cuantitativa Numérica, continua	Meses
Supervivencia global	El tiempo que se mide después del tratamiento inicial hasta que la persona muere por causa específica de cáncer.	Tiempo en meses desde el diagnóstico hasta la ocurrencia de muerte por cáncer de mama.	Cuantitativa Numérica, continua	Meses

<b>Variables confusoras</b>				
<b>Características clínicas y del tumor</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Se tomó el dato de su número de filiación anotado en el expediente	Cuantitativa Numérica, discontinua	Años
Nivel socioeconómico	Medida combinada de la experiencia de trabajo, posición económica y social de un individuo o familiar en relación con los demás, basada en el ingreso, la educación y la ocupación.	Se tomó el dato del expediente escrito, en la hoja de ingreso hospitalario, en el apartado de trabajo social, asignándolo a una de tres categorías, bajo, medio y alto.	Cualitativa Ordinal, politémica	1: Bajo 2: Medio 3: Alto
Antecedente de consumo de anticonceptivos orales	Historial de haber recibido anticonceptivos orales, como método de planificación familiar o con fines terapéuticos.	Se tomó el reporte del apartado de antecedentes ginecoobstétricos del expediente escrito y/o electrónico, con posibilidad de dos respuestas; si/no.	Cualitativa Nominal, dicotómica	1: Si 2: No
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad en las personas. Se calcula ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).	Se calculó dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), obteniendo los datos del expediente escrito y/o electrónico, los datos	Cualitativa Ordinal, politémica	1: Bajo 2: Normal 3: Sobrepeso 4: Obesidad

		numéricos se asignaron a cuatro categorías; bajo, normal, sobrepeso y obesidad.		
Estado menopáusico	Es el estadio de la vida de una mujer en relación al cese de la menstruación por un período de al menos 12 meses.	Reporte de ausencia de menstruación por 12 meses o más se clasificó como posmenopáusica, con reporte de irregularidad menstrual o ausencia de menstruación; por un período menor a 12 meses se clasificó como premenopáusica.	Cualitativa Nominal, dicotómica	1: Premenopáusica 2: Posmenopáusica
Estadio clínico	Estado de la patología tumoral evaluando su limitación a una zona de la mama, propagación hacia tejidos sanos dentro de la mama o hacia otras partes del cuerpo, así como la afectación de grupos linfáticos regionales o distantes.	De acuerdo al Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer (AJCC por sus siglas en inglés), con categorías del 0 al IV de acuerdo al tamaño del tumor, metástasis y afectación de ganglios linfáticos. (estadios TNM)	Cualitativa Ordinal, politémica	0 I II III IV
Tipo histológico	Diferenciación del tumor basada en la apariencia morfológica, patrón de crecimiento y las características citológicas	Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).	Cualitativa Nóминаl, politémica	1: Ductal in situ 2: Ductal infiltrante 3: Lobulillar in situ 4: Lobulillar infiltrante 5: Otros

	de las células tumorales invasivas.			
Tipo Inmunológico	Diferenciación molecular del CaMa en base a su expresión de receptores hormonales y sobre expresión de la proteína HER-2.	Clasificación de Perou y Sorlie, de acuerdo al porcentaje de receptores de estrógenos (RE) o progesterona (RP), cuantificados mediante inmunohistoquímica.	Cualitativo Nominal, dicotómico	1: Luminal A 2: Luminal B

## **f. Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron:

- 1) Pacientes mayores de 18 años con positividad de receptores hormonales que hayan recibido tamoxifeno, anastrozol (inhibidor de la aromatasa) o que hayan pasado de un tratamiento a otro que:
  - 1.1. Se encontraban en vigilancia oncológica, en un período no menor a 5 años, independientemente de su estado actual en relación al CaMa (sin recurrencia, con recurrencia o fallecimiento).
  - 1.2. Disponían de evidencia clínica en la que se documentó recurrencia local o a distancia de CaMa.

Quedaron excluidas si:

- 1) El expediente estaba incompleto o ilegible.
- 2) El tratamiento con tamoxifeno o inhibidor de la aromatasa cesó por aparición de un segundo tumor primario en un tejido diferente al mamario.
- 3) Se observaron inconsistencias en datos como la fecha de diagnóstico o inicio de tratamiento.

## **g. Fuentes y recolección de la información**

Todas las pacientes se captaron en la UMAE, del IMSS Yucatán, las cuales fueron derivadas de diferentes zonas del Estado e incluso de Estados aledaños.

Las fuentes secundarias de información fueron los expedientes clínicos en papel (archivo clínico) y en electrónico (ingreso por SIAIS); así mismo, se consultaron los datos del servicio de oncología en el área de hospitalización y consulta externa. La información se registró en una hoja de excel, contemplando las variables clínicas y las dependientes.

## **h. Métodos**

Se generó una base de datos a partir de lo recabado en el instrumento de recolección de datos (Anexo 3) y en el que se registró cada una de las variables, dividida en dos secciones: 1) la correspondiente a los datos clínicos de cada paciente, agrupado en columnas subsecuentes donde se anotaron las iniciales de cada paciente, número de filiación para facilitar la búsqueda de información en las diversas fuentes (escrito o electrónico); edad, nivel socioeconómico, antecedente de consumo de anticonceptivos orales, peso, talla, índice de masa corporal, estado menopausico, estadio clínico, porcentaje de receptores hormonales expresados (RE, RP, HER-2) o bien la ausencia de éstos (triple negativo); y 2) una relacionada con los datos del tratamiento endócrino empleado, donde se especificó en cada columna la fecha de inicio del tratamiento (tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa) y fecha de término. En caso de reportar viraje del tratamiento, se especificó el fármaco y la fecha; así como la causa del cambio; fecha de recurrencia en caso de tenerla y las características de la misma; en caso de muerte se anotó la fecha y causa del deceso; se corroboraron los casos de defunción consultando con la CURP de las pacientes en la Dirección General del Registro Nacional de Población e Identificación Personal (RENAPO) de la Secretaría de Gobernación.

Los eventos de recaída y muerte por CaMa se consideraron como falla y a los eventos de salida del estudio, así como de muerte por otra causa diferente de CaMa se les denominó censura; éstas últimas se contemplaron como tal en el análisis de los datos.

## **i. Procedimiento**

El listado de las pacientes se obtuvo de un registro previo del equipo de investigación de la UMAE, integrado por 1,120 pacientes con diagnóstico de cáncer

de mama de Yucatán; el cual contenía datos sobre la expresión o no de receptores hormonales. Al respecto, la clasificación e inclusión de los casos en el presente estudio se realizó mediante la expresión de receptores de progesterona y/o de estrógeno, así como la sobreexpresión de la proteína HER-2; lo anterior, permitió identificar a las pacientes susceptibles de tratamiento endócrino y que concordasen con los tipos inmunológicos luminal A o luminal B.

A partir de las 872 pacientes elegibles, se realizó la recolección de información, contemplando el inicio de tratamiento entre los años 2009 a 2014, de las cuales se localizaron los expedientes de 441 pacientes con la finalidad de poder realizar un análisis de supervivencia a 5 y 10 años, siguiendo los siguientes pasos:

- a) Verificación del nombre, número de filiación, edad y fecha del diagnóstico.
- b) Revisión de la historia clínica y hoja de ingreso hospitalario para registrar los datos sociodemográficos y características clínicas de las pacientes.
- c) Revisión del reporte histopatológico para consignar la fecha de diagnóstico de certeza.
- d) Revisión del manejo por oncología médica y oncología quirúrgica para consignar la fecha de inicio de tratamiento, así como los reportes de actividad tumoral, inmunohistoquímica y estudios de extensión para determinar el tiempo libre de enfermedad.
- e) Revisión de cada una de las consultas de seguimiento por oncología y medicina familiar, con la finalidad de localizar estado actual de la paciente, así como el seguimiento del esquema terapéutico empleado, anotando fechas de inicio y término del mismo o bien la fecha de viraje, en caso de así haberlo consignado en las notas médicas.
- f) Ingreso a la página del registro nacional de población para verificar el estado actual de la paciente y en caso de reportar defunción determinar mediante los documentos institucionales o bien civiles la fecha y causa de defunción.

## **j. Plan de procesamiento de datos**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, para el análisis univariado se realizó la descripción de las variables sociodemográficas y clínicas de las pacientes, así como las características del tumor y los esquemas de tratamiento endócrino empleados; para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central (media y desviación estandar para los datos que mostraron distribución normal y mediana con rango intercuartil para aquellas variables no paramétricas), el análisis de normalidad se realizó mediante la prueba de Shapiro-Wilk rechazando hipótesis nula con una  $p < 0.05$ . La asociación de las variables cualitativas considerando el evento de recaída se analizó con una prueba de  $\chi^2$ ; si estas presentaron frecuencias menores a 5 en alguna de las casillas de las tablas de contingencia se utilizó la prueba exacta de Fisher; con un nivel de significancia de  $p \leq 0.05$ ; para variables cuantitativas se utilizó la prueba de t-Student o Wilcoxon de acuerdo a la distribución de los datos, con un nivel de significancia de  $p \leq 0.05$ .

En cuanto al análisis de la supervivencia libre de enfermedad se tomo como tiempo cero la fecha del manejo quirúrgico, con la extirpación del tumor y bordes libres, considerando como falla al reporte de recaída local o a distancia; para la supervivencia global se determinó como tiempo cero el momento del diagnóstico, considerando como falla la fecha de defunción. Para ambos casos se determinaron las censuras como salida o pérdida del seguimiento o muerte por una causa diferente al cáncer de mama.

La supervivencia global y libre de enfermedad de acuerdo al tratamiento empleado se realizó mediante el método de Kaplan Meier, estimando la función de supervivencia. El tiempo de supervivencia de acuerdo a cada tratamiento empleado se estimó con mediana y rango intercuartil; adicionalmente se ajustó la supervivencia de acuerdo a los grupos de edad, estatus menopáusico, estadio al momento del diagnóstico y tratamiento previo al manejo endócrino; para detectar la

diferencia entre los grupos se aplicó una prueba para el análisis univariado comparando las curvas con la prueba de Log-Rank; en todos los casos, se consideró la significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ .

Posteriormente, se hizo el análisis multivariado mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, utilizando las variables significativas en lo individual para evaluar su efecto conjunto sobre la supervivencia, se incluyeron en el modelo las variables independientes que estuvieron asociadas con la supervivencia con una  $p < 0.20$ ; considerando como variable dependiente el tiempo de terapia endócrina en meses. Se determinó la razón de riesgo, Hazard Ratio (HR), para el tiempo de ocurrencia de la variable muerte (SG) o bien recaída (SLE) con una significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ . Se utilizó el programa Stata versión 14.

Una vez establecido el modelo de Cox que mejor ajustó con las variables mencionadas se realizó el diagnóstico del modelo con la evaluación de los supuestos y evaluando la bondad de ajuste.

#### **k. Consideraciones éticas**

El presente protocolo se sometió a la evaluación del Comité Nacional de Investigación en Salud y Comité de ética en Salud, una vez aprobado, se contó con la autorización de las autoridades de la UMAE y la Delegación del IMSS Yucatán para obtener acceso al archivo clínico y a la información generada de forma electrónica, con la finalidad de recabar los datos requeridos para el presente trabajo (Anexo 2). Se incluyeron pacientes con registro de inicio de hormonoterapia entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2014 y cuyo seguimiento se realizó hasta el 31 de diciembre de 2019.

El protocolo de investigación cumple con lo establecido por la Ley General de Salud en su Título Quinto, capítulo único, artículo 96, 100 y 102; con el Reglamento de la

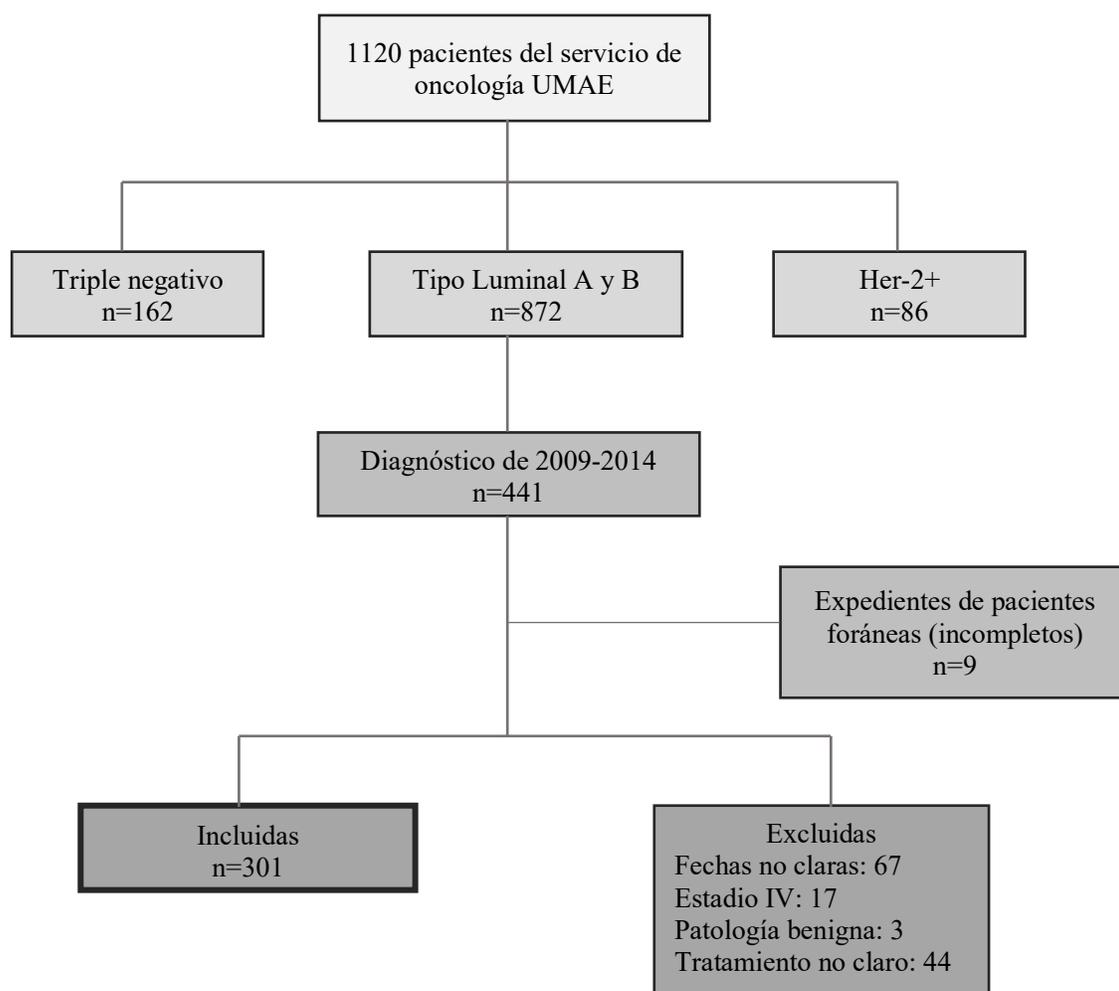
Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título Primero, Capítulo único, artículo 3º, Título Segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Capítulo I, artículo 13 al 27, Capítulo Quinto, de la investigación en grupos subordinados, artículos 57 y 58; Título Sexto, de la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud, Capítulo Único, artículos del 113 al 120. Así mismo, el presente trabajo de investigación se realizó mediante la revisión del expediente clínico y las bases de datos generadas por el servicio de oncología, sin manipulación de variables biológicas, por lo que se catalogo como sin riesgo. De igual forma, se ha guardado total confidencialidad de los datos obtenidos, de acuerdo con lo dispuesto por la Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública en su Título Sexto, Capítulo III, de la Información confidencial, en los artículos 116 al 120. A todas las pacientes se les asignó una clave interna que sustituyó su nombre y apellidos, mismos a los que únicamente el investigador responsable del proyecto tiene acceso.

Por el tipo de estudio que se propuso, no se requirió carta de consentimiento informado.

## IX. RESULTADOS

### 1. Proporción de pacientes con expresión de receptores hormonales y sobreexpresión de HER-2.

La cohorte estudiada se extrajo de un listado de 1120 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en tratamiento por el servicio de oncología en la Unidad Médica de Alta Especialidad en Mérida, Yucatán. El 7.6% (n=86) sobreexpresó la proteína Her-2; el 77.85% (n= 872) de los casos presentó receptores hormonales positivos (RE y RP), pertenecientes a los tipos Luminal A y B, con indicación de terapia endócrina (figura 3). Sin embargo, sólo el 50.6% de éstas se diagnosticó entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2014, no hubo pérdida de ningún expediente de las pacientes que cumplieron criterios de inclusión (n=301).



**Figura 3.** Selección de la cohorte, mujeres con cáncer de mama UMAE (2009-2014).

## 2. Descripción de las características clínicas de las pacientes incluidas en la cohorte.

La mediana de edad de las 301 pacientes incluidas fue de 54 años (RIC 45-64), con una edad mínima al momento del diagnóstico de 29 años y una máxima de 82; para el índice de masa corporal (IMC) la mediana reportada fue 29.62 kg/m<sup>2</sup> (RIC 26.27-32.87), con un mínimo de 19.67 y un máximo de 55.33 kg/m<sup>2</sup>.

Por su parte, las variables sociodemográficas se presentan en la tabla 1. La edad se categorizó considerando los grupos  $\leq 40$  años, 41-59 y  $\geq 60$ , observándose una mayor prevalencia de diagnóstico en el grupo de 41 a 59 años. La mayoría de las pacientes contaban con escolaridad básica y fueron de nivel socioeconómico medio. Fue notable el hecho de que el 47.5% de las pacientes se reportaron con obesidad y 36.2% con sobrepeso. Así mismo, se encontró que más del 50% tuvieron un reporte de mastografía con sospecha de patología maligna y <10% tuvieron antecedentes de ingesta de anticonceptivos orales. Finalmente, el 62.46% de los casos fueron clasificadas como posmenopáusicas de acuerdo con las manifestaciones clínicas que se reportaban en el expediente.

**Tabla 1. Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de la cohorte en estudio (n=301)**

<b>Características clínicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Edad (años)</b>		
≤ 40	35	11.63
41-59	152	50.50
≥ 60	114	37.87
<b>Escolaridad</b>		
Básica	132	43.85
Media	46	15.28
Licenciatura/posgrado	33	10.96
SD	90	29.90
<b>Estado civil</b>		
Con pareja		
Sin pareja	165	54.82
SD	69	22.92
	67	22.26

<b>Nivel socioeconómico</b>		
Bajo	42	13.95
Medio-bajo	61	20.27
Medio	110	36.54
SD	88	29.24
<b>Estado nutricional</b>		
Normopeso	49	16.28
Sobrepeso	109	36.21
Obesidad	143	47.51
<b>Coomorbilidades</b>		
Ninguna	109	36.21
DM	11	3.65
HAS	44	14.62
Dos o más crónicas	68	22.59
SD	69	22.92
<b>Antecedente de CaMa familiar</b>		
No	177	58.80
Si	38	12.62
SD	86	28.57
<b>Mastografía</b>		
Negativa	36	11.96
Sospechosa	152	50.50
SD	113	37.54
<b>Lactancia</b>		
No	32	10.63
Si	122	40.53
SD	147	48.84
<b>Antecedente de AOs</b>		
No	124	41.20
Si	29	9.63
SD	148	49.17
<b>Estatus menopáusico</b>		
Premenopausia	113	37.54
Posmenopausia	188	62.46

SD: Sin datos en el expediente; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensión arterial; AOs: Anticonceptivos Orales

La descripción de las características histopatológicas y de presencia de eventos de recurrencia de estos, se aprecian en la tabla 2. La distribución de acuerdo con la lateralidad fue del 52.16% en mama derecha; el 74.75% correspondió a carcinoma ductal; el 72.09% se diagnosticaron en estadios tempranos. Por su parte fue posible detectar un 24% de recurrencias en la cohorte de estudio, principalmente óseas (~10%).

**Tabla 2. Descripción del tumor y de recurrencia (n=301)**

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Lateralidad</b>		
Derecha	157	52.16
Izquierda	140	46.51
Bilateral	4	1.33
<b>Tipo histológico</b>		
Ductal	225	74.75
Lobulillar	56	18.60
Otros	20	6.64
<b>Tipo inmunológico</b>		
Luminal A	254	84.39
Luminal B	47	15.61
<b>Estadio</b>		
Temprano	217	72.09
Tardío	84	27.91
<b>Recurrencia</b>		
No	229	76.07
Local	14	4.65
Ósea	30	9.97
Pulmón	15	4.98
Otros	13	4.32

Temprano: incluye estadio IA, IB, IIA IIB; Tardío: incluye estadio IIIA, IIIB, IIIC.

De acuerdo con la evaluación exploratoria de los datos se observó un aparente aumento o disminución de recurrencia según distintas variables. Lo anterior ha servido como base para explorar fluctuaciones en su aparición según dichos elementos. Para el análisis subsecuente los esquemas terapéuticos se agruparon, según la presencia/ausencia de viraje, o en tres categorías (tamoxifeno, IA o viraje). La evaluación estadística de las variables categóricas empleó Chi<sup>2</sup> o exacta de Fisher, según fuera necesario, con una significancia estadística de  $p < 0.05$ .

En este sentido, el análisis posterior de la información evidenció diferencias significativas en la distribución de recurrencia según los grupos de edad ( $p=0.03$ ), estado menopáusico ( $p= 0.002$ ), estadio clínico al momento del diagnóstico ( $p=0.01$ ), tratamiento previo al manejo con terapia endócrina ( $p=0.007$ ), viraje del

tratamiento ( $p < 0.001$ ) y con las tres modalidades del mismo (tamoxifeno, IA y viraje;  $p < 0.001$ ) (tabla 3).

**Tabla 3. Distribución de variables biológicas según el evento recurrencia ( $n=301$ )**

Variable	Sin recurrencia	Recurrencia	<i>p</i>
	<i>n=229 (76.08%)</i>	<i>n=72 (23.92%)</i>	
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<b>Grupos de edad</b>			
≤ 40 años	25 (10.9)	10 (13.89)	<b>0.03</b> <sup>oe</sup>
41-59 años	108 (47.16)	44 (61.11)	
≥ 60 años	96 (41.92)	18 (25.00)	
<b>Estado nutricional</b>			
Normopeso	39 (17.03)	10 (13.89)	0.79 <sup>oe</sup>
Sobrepeso	83 (36.24)	26 (36.11)	
Obesidad	107 (46.72)	36 (50.00)	
<b>Nivel SE</b>			
Bajo	29 (12.66)	13 (18.06)	0.44 <sup>oe</sup>
Medio bajo	44 (19.21)	17 (23.61)	
Medio	88 (38.43)	22 (30.56)	
SD	68 (29.69)	20 (27.78)	
<b>Comorbilidades</b>			
Sin comorbilidades	81 (35.37)	28 (38.89)	0.98 <sup>fl</sup>
DM	9 (3.93)	2 (2.78)	
HAS	33 (14.41)	11 (15.28)	
Dos o más crónicas	53 (23.14)	15 (20.83)	
SD	53 (23.14)	16 (22.22)	
<b>Ant. de cama fam.</b>			
No	139 (60.70)	38 (52.78)	0.39 <sup>oe</sup>
Si	29 (12.66)	9 (12.50)	
SD	61 (26.64)	25 (34.72)	
<b>Mastografía</b>			
Negativa	25 (10.92)	11 (15.28)	0.58 <sup>oe</sup>
Sospechosa	86 (37.55)	27 (37.50)	
SD	118 (51.53)	34 (47.22)	
<b>Estatus menopáusico</b>			
Premenopausia	75 (32.75)	38 (52.78)	<b>0.002</b> <sup>oe</sup>
Posmenopausia	154 (67.25)	34 (47.22)	
<b>Tipo histológico</b>			
Ductal	168 (73.36)	57 (79.17)	0.49 <sup>oe</sup>
Lobulillar	46 (20.09)	10 (13.89)	
Otro	15 (6.55)	5 (6.94)	
<b>Estadio</b>			
Temprano	173 (75.55)	44 (61.11)	<b>0.01</b> <sup>oe</sup>
Tardío	56 (24.45)	28 (38.89)	
<b>Tipo inmunológico</b>			
Luminal A	194 (84.72)	60 (83.33)	0.77 <sup>oe</sup>
Luminal B	35 (15.28)	12 (16.67)	
<b>Tratamiento previo</b>			
Neoadyuvancia	60 (26.20)	33 (45.83)	<b>0.007</b> <sup>oe</sup>

Adyuvancia	134 (58.52)	30 (41.67)	
Solo cirugía	35 (15.28)	9 (12.50)	
<b>Viraje</b>			
No	198 (86.46)	44 (61.11)	<b>&lt; 0.001</b> <sup>ce</sup>
Si	31 (13.54)	28 (38.89)	
<b>Tratamiento endócrino</b>			
Tamoxifeno	72 (31.44)	22 (30.56)	<b>&lt; 0.001</b> <sup>ce</sup>
IA	126 (55.02)	22 (30.56)	
Viraje	31 (13.54)	28 (38.89)	

<sup>ce</sup> El análisis se realizó con Chi<sup>2</sup>

<sup>fl</sup> El análisis se realizó con prueba exacta de Fisher

IA: Inhibidores de la aromatasa; Temprano: incluye estadio IA, IB, IIA IIB; Tardío: incluye estadio IIIA, IIIB, IIIC; SD: Sin datos en el expediente; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensión arterial

### 3. Proporción de pacientes en tratamiento con un solo fármaco y las que tuvieron viraje en el tratamiento.

De acuerdo con los esquemas de tratamiento señalados como pertinentes para el manejo de las pacientes al momento del diagnóstico, el 54.49% de los casos recibió un tratamiento previo al endócrino en modalidad adyuvante. Con respecto al abordaje de bloqueo hormonal, al 49.17% se le prescribió solo IA, el 31.23% la monoterapia con tamoxifeno (31.23%) y el 19.6% tuvieron viraje de un fármaco al otro (tabla 4).

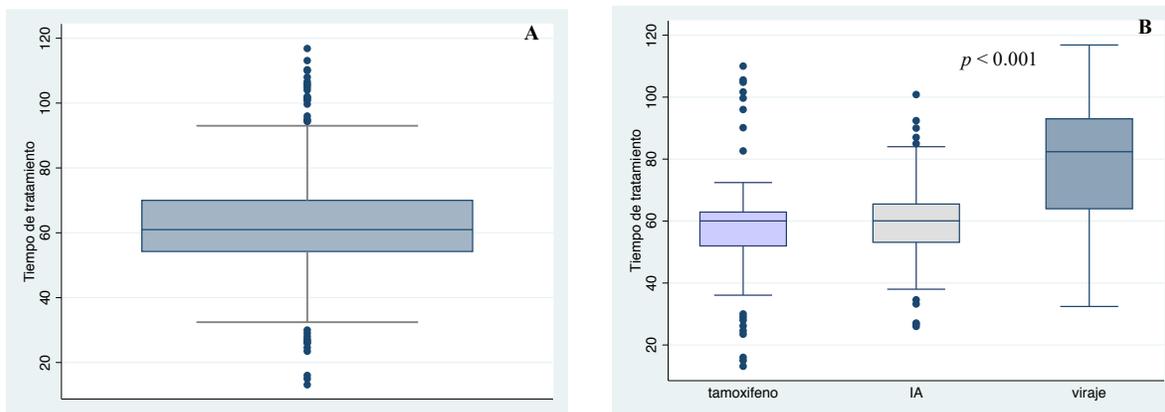
**Tabla 4. Descripción del esquema de tratamiento en monoterapia o de viraje (n= 301)**

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tratamiento previo</b>		
Neoadyuvancia	93	30.90
Adyuvancia	164	54.49
Solo cirugía	44	14.62
<b>Tratamiento endócrino</b>		
Tamoxifeno	94	31.23
IA	148	49.17
Viraje	59	19.60

IA: Inhibidores de la aromatasa.

En cuanto al tiempo total de tratamiento endócrino, se observó una mediana de 60.97 (RIC 54.23-70) meses; el abordaje según los distintos esquemas de tratamiento evidenció diferencias significativas, en donde el uso de solo tamoxifeno

se extendió por 60.02 meses (RIC 51.97-62.9), IA 60.06 meses (RIC 53.13-65.5) o bien el viraje por 82.37 meses (RIC 63.97-93), como se aprecia en la figura 4. Las pacientes que iniciaron tratamiento con tamoxifeno y viraron a IA recibieron el primer fármaco por 55 meses (RIC 32.25-60.52) y las pacientes que recibieron tratamiento inicial con IA con posterior viraje a tamoxifeno recibieron el primero por 60.97 meses (RIC 54-76.2).



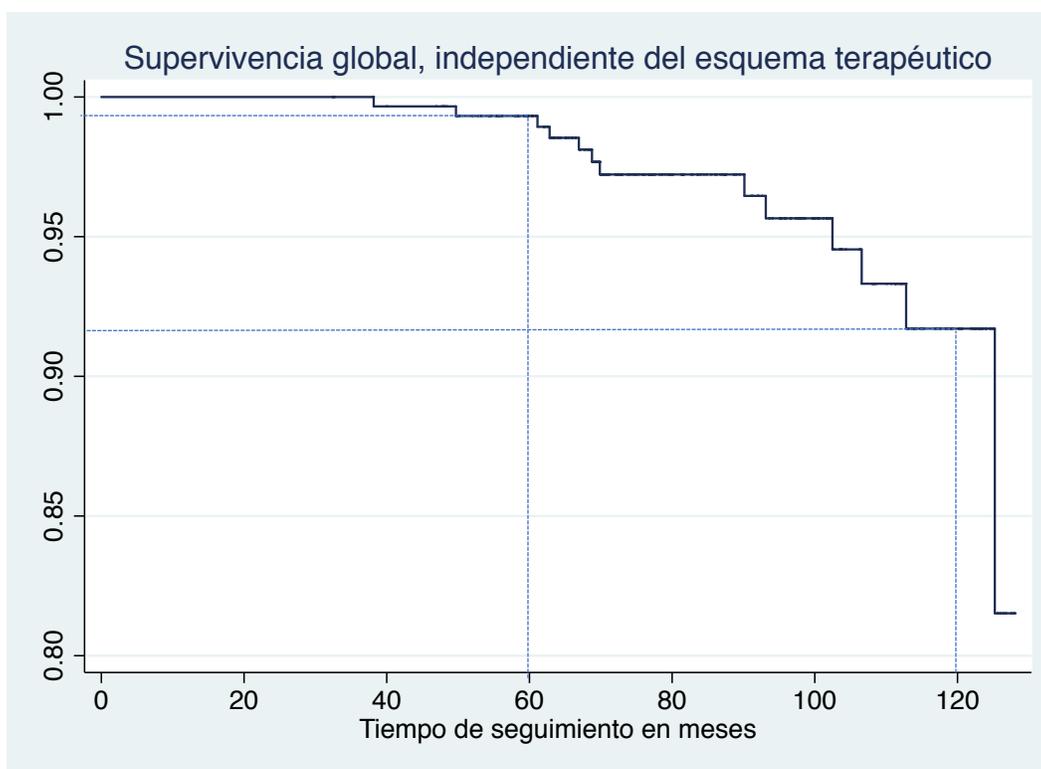
**Figura 4.** Tiempo total de tratamiento endócrino de la cohorte, representado de forma independiente (A) o acorde al esquema utilizado (B): tamoxifeno, IA (inhibidor de la aromatasas) o viraje en el tratamiento. (Gráfico de cajas y bigotes, donde la línea central representa la mediana, la caja el rango intercuartil y los extremos las observaciones mínima y máxima. Los puntos externos a los bigotes representan la presencia de valores extremos). Prueba de Wilcoxon ( $p < 0.001$ ).

#### 4. Determinación de SG y SLE según el esquema de tratamiento con monoterapia.

El tiempo estimado de seguimiento de la cohorte fue de 120 meses; considerando desde la fecha de diagnóstico hasta la ocurrencia del evento denominado como recurrencia o muerte, la mediana de seguimiento de las pacientes fue de 90.03 meses (RIC 72.6-114.9). La mediana del tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue de 65 meses (RIC 55.18-84.77) y del tiempo de supervivencia global de 78 meses (RIC 67.06-100.15).

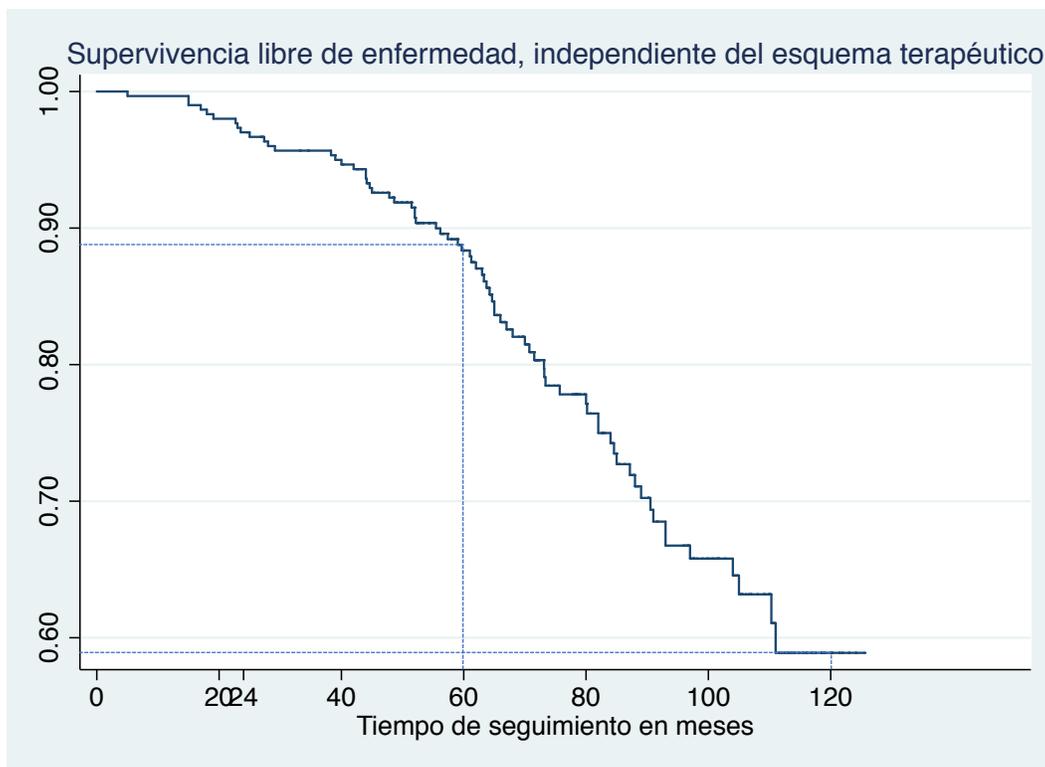
Posteriormente, se estimó de manera general mediante el método de Kaplan-Meier, y sin contemplar el efecto de otras variables de interés biológico ni los esquemas de tratamiento, observando que la supervivencia global de la cohorte fue del 99% y

91% a los 5 y 10 años (figura 5). Con un total de 2 pacientes fallecidas al término de los 5 años de seguimiento y 12 pacientes a los 10 años. Respecto a la supervivencia libre de enfermedad fue del 88% a los 5 años y de 58% a los 10 años. Presentando recaídas un total de 33 pacientes al término de los 5 años de seguimiento y 72 pacientes a los 10 años. (figura 6).



Intervalo de tiempo (meses)	n*	Muertes	Censuras	Supervivencia	IC 95%
24-36	301	0	2	100%	-----
36-48	299	1	5	99%	0.97-0.99
48-60	293	1	33	99%	0.97-0.99
60-72	259	5	52	97%	0.94-0.98
72-84	202	0	55	97%	0.94-0.98
84-96	147	2	36	95%	0.91-0.97
96-108	109	2	31	93%	0.88-0.96
108-120	76	1	42	91%	0.84-0.95
120-132	33	1	32	86%	0.69-0.94

**Figura 5.** Análisis de Supervivencia Global de la cohorte, independiente del esquema terapéutico. Tabla de vida con intervalos de 12 meses especificando tiempo de muerte y censuras de las pacientes; \*n = total de pacientes presentes en cada intervalo de tiempo. (Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes).



Intervalo de tiempo (meses)	n*	Recaídas	Censuras	Supervivencia	IC 95%
0-12	301	1	0	99%	0.97-0.99
12-24	300	8	0	97%	0.94-0.98
24-36	292	4	5	95%	0.92-0.97
36-48	283	10	13	92%	0.88-0.94
48-60	260	10	40	88%	0.84-0.91
60-72	210	16	59	80%	0.74-0.85
72-84	135	8	26	75%	0.68-0.80
84-96	101	10	16	67%	0.59-0.73
96-108	75	3	35	63%	0.55-0.70
108-120	37	2	28	58%	0.47-0.67
120-132	7	0	7	58%	0.47-0.67

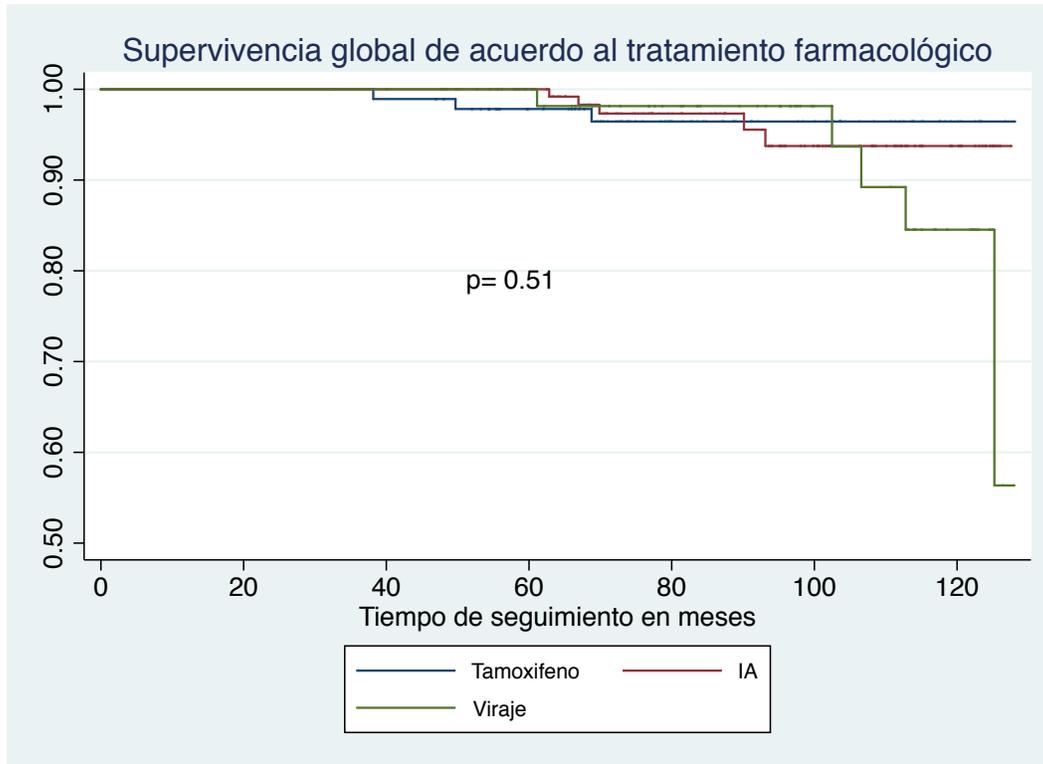
**Figura 6.** Análisis de Supervivencia Libre de Enfermedad de la cohorte, independiente del esquema terapéutico. Tabla de vida con intervalos de 12 meses especificando tiempo de recaída y censuras de las pacientes; \*n = total de pacientes presentes en cada intervalo de tiempo. (Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes).

Respecto al análisis de SG con el uso de monoterapia, específicamente con tamoxifeno ésta fue de 97% y 96% a 5 y 10 años respectivamente, para quienes se

mantuvieron con IA fue de 100% y 93% en los mismos intervalos de tiempo. En cuanto a la SLE de las pacientes que terminaron su tratamiento con tamoxifeno fue de 88% y 61% a los 5 y 10 años; se observó de 89% y 70% para quienes se mantuvieron con IA.

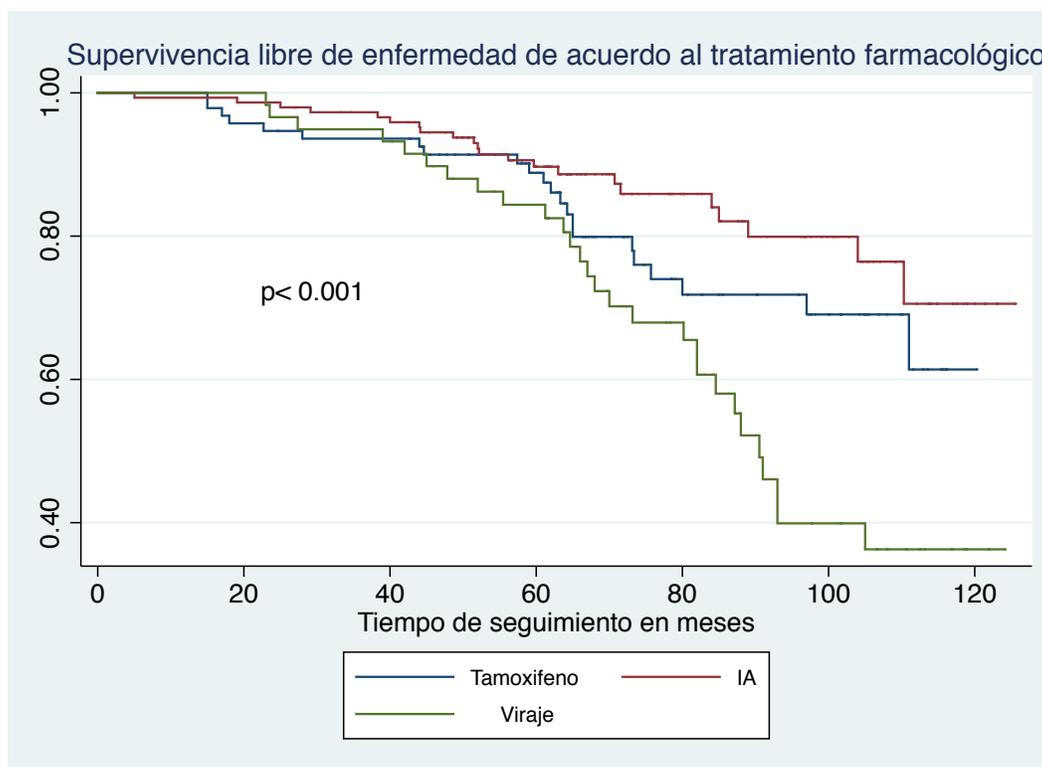
#### **5. Determinación de SG y SLE según el esquema de tratamiento con viraje.**

En cuanto al tiempo de SG el viraje no redujo las estimaciones, reportándose de 100% y 84% a los 5 y 10 años respectivamente, no se encontraron fluctuaciones importantes ( $p= 0.51$ ) en la SG de acuerdo al viraje de tratamiento (figura 7). Para la SLE el viraje redujo las estimaciones a un 84% y 36%, observando que la recurrencia es mayor en pacientes que tuvieron viraje en su tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) (figura 8).



Supervivencia global (IC 95%)			
	Tamoxifeno	IA	Viraje
60 meses	97% (0.91-0.99)	100% ---	100% ---
120 meses	96% (0.89-0.98)	93% (0.84-0.97)	84% (0.62-0.94)

**Figura 7.** Supervivencia Global por cada tratamiento endócrino empleado en la cohorte de estudio: tamoxifeno, inhibidores de la aromataasa (IA) y viraje (tamoxifeno a IA o bien de IA a tamoxifeno). Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes; se utilizó la prueba de Log-rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .



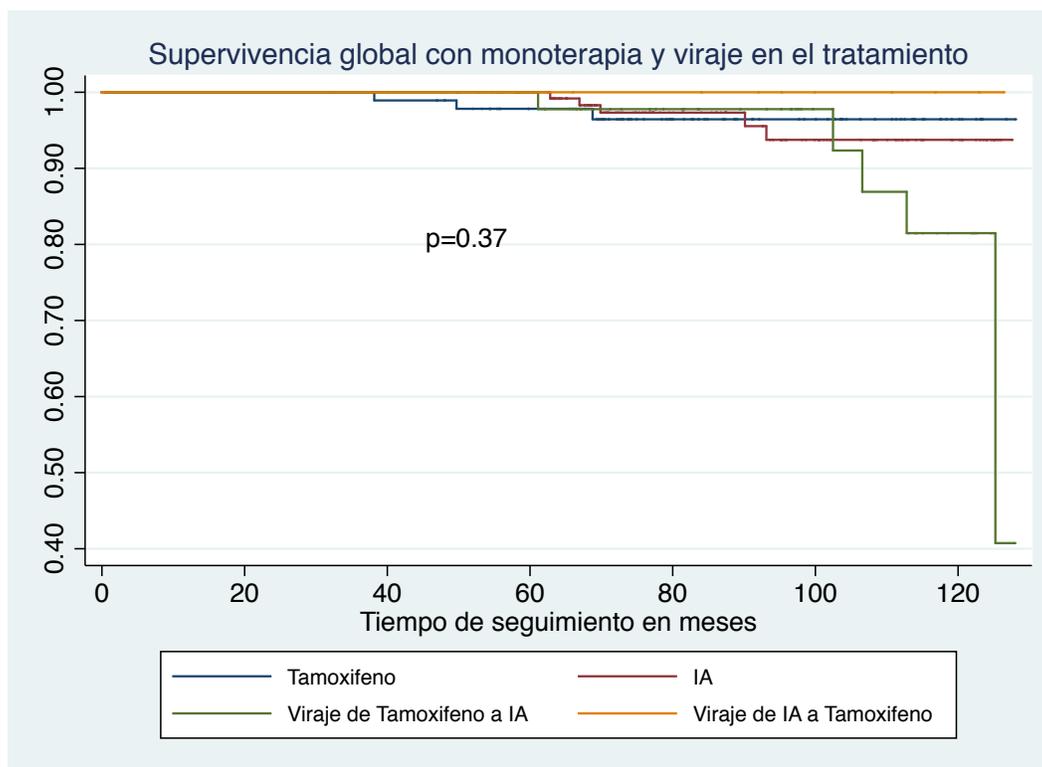
Supervivencia libre de enfermedad (IC 95%)			
	Tamoxifeno	IA	Viraje
60 meses	88% (0.80-0.93)	89% (0.83-0.93)	84% (0.72-0.91)
120 meses	61% (0.41-0.76)	70% (0.52-0.82)	36% (0.21-0.51)

**Figura 8.** Supervivencia Libre de Enfermedad por cada tratamiento endócrino empleado en la cohorte de estudio: tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa (IA) y viraje (tamoxifeno a IA o bien de IA a tamoxifeno). Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes; se utilizó la prueba de Log-rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .

### 6-11. Comparación del tiempo de SG y SLE por tratamiento endócrino empleado; tamoxifeno, IA y/o viraje.

Al realizar el análisis de supervivencia global comparando los cuatro grupos de tratamiento (figura 9), el uso de monoterapia con tamoxifeno o IA, el viraje de tamoxifeno a IA o bien de IA a tamoxifeno no redujo las estimaciones a 5 y 10 años, reportándose del 97% y 96% con el uso del tamoxifeno, del 100% y 93% para el

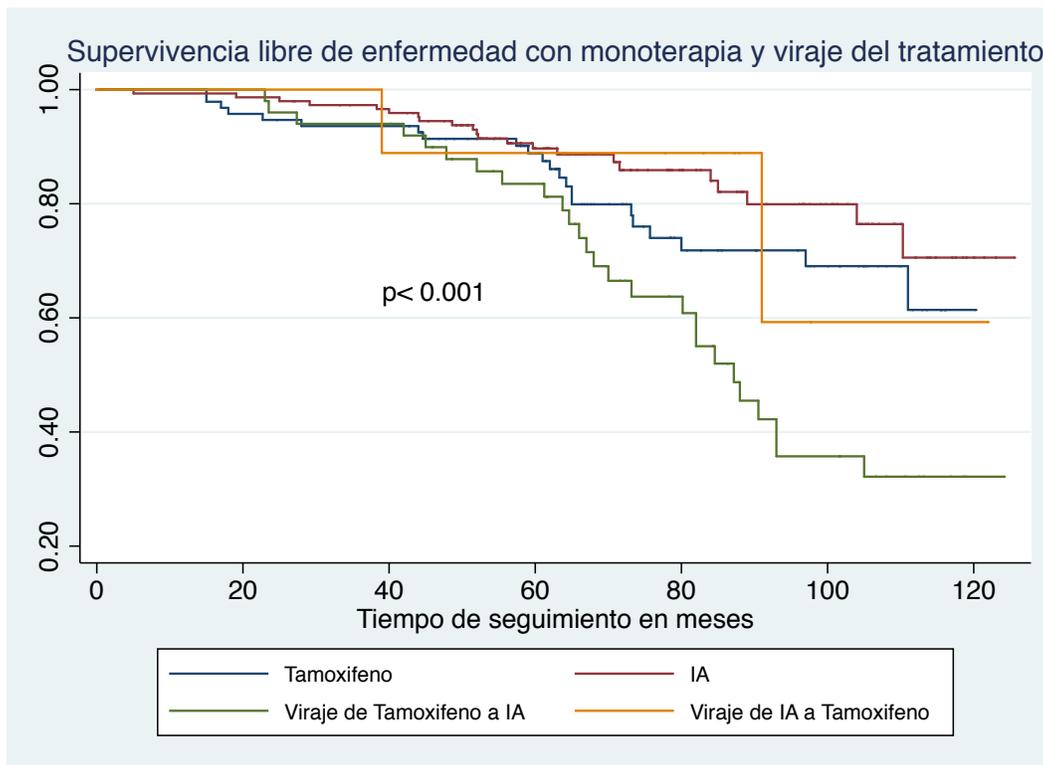
uso de IA, para el viraje de tamoxifeno a IA del 100% y 81%; se observaron nueve casos (2.99%), que iniciaron manejo con IA y realizaron viraje a tamoxifeno y ninguna falleció con este esquema terapéutico a un seguimiento de 5 y 10 años ( $p=0.37$ ).



Supervivencia global (IC 95%)				
	Tamoxifeno	IA	Tamoxifeno a IA	IA a Tamoxifeno
60 meses	97% (0.91-0.99)	100% ---	100% ---	100% ---
120 meses	96% (0.89-0.98)	93% (0.84-0.97)	81% (0.56-0.92)	100% ---

**Figura 9.** Supervivencia Global por cada tratamiento endócrino empleado en la cohorte de estudio: tamoxifeno, inhibidores de la aromataasa (IA), tamoxifeno a IA y de IA a tamoxifeno. Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes; se utilizó la prueba de Log-rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .

Para la SLE el viraje redujo las estimaciones a 5 y 10 años, principalmente cuando se realizó el viraje de tamoxifeno a IA observándose de 83% y 32%, de 88% y 59% para el grupo con viraje de IA a tamoxifeno; entre los grupos con monoterapia fue del 88% y 61% cuando se empleó tamoxifeno y del 89% y 70% para IA; observando que la recurrencia es mayor en pacientes que tuvieron viraje en su tratamiento de tamoxifeno a IA, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) (figura 10).

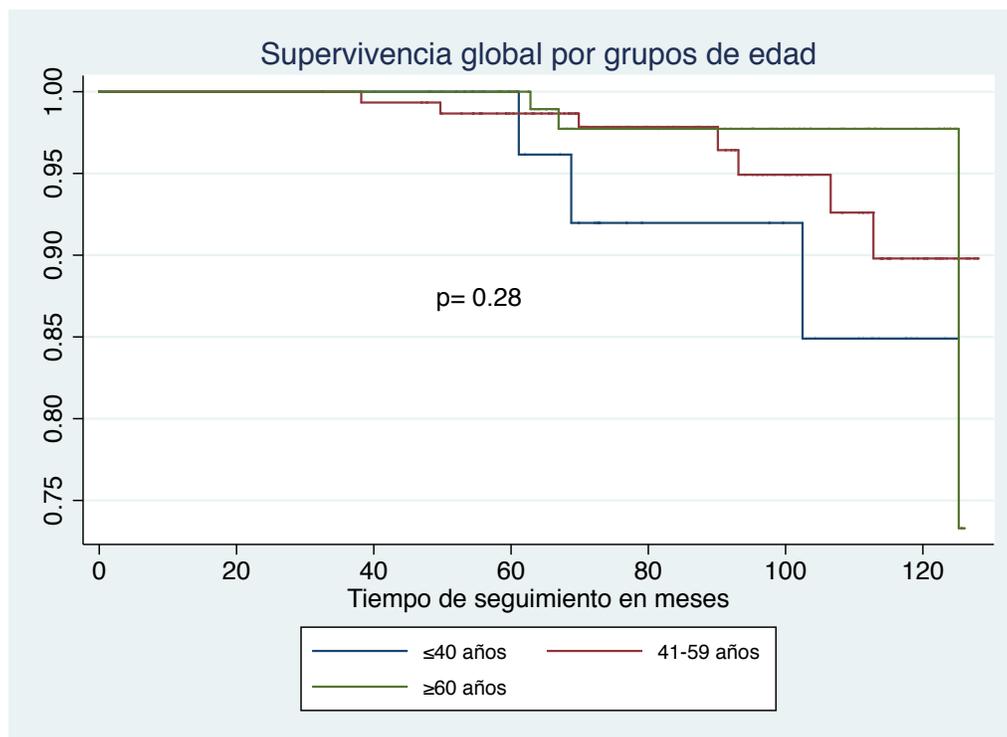


Supervivencia global (IC 95%)				
	Tamoxifeno	IA	Tamoxifeno a IA	IA a Tamoxifeno
60 meses	88% (0.80-0.93)	89% (0.83-0.93)	83% (0.69-0.91)	88% (0.43-0.98)
120 meses	61% (0.41-0.76)	70% (0.52-0.82)	32% (0.17-0.47)	59% (0.07-0.89)

**Figura 10.** Supervivencia Libre de Enfermedad por cada tratamiento endócrino empleado en la cohorte de estudio: tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa (IA), tamoxifeno a IA y de IA a tamoxifeno. Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes; se utilizó la prueba de Log-rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .

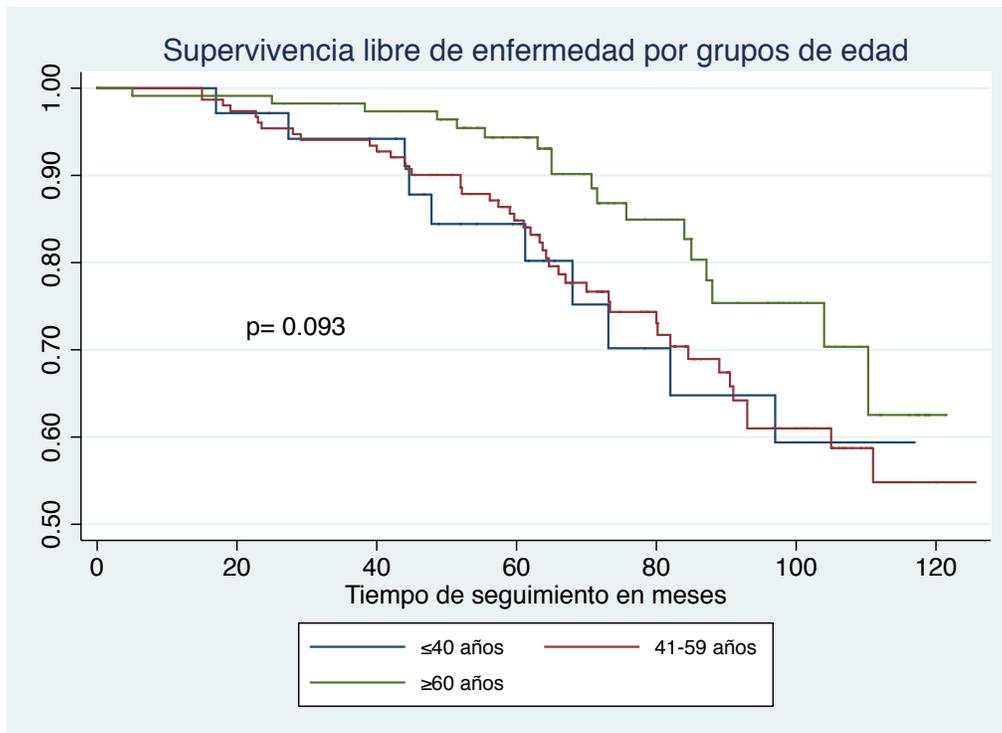
## 12. Contribución de las distintas variables clínicas sobre la SG y SLE en pacientes con cáncer de mama sometidas a hormonoterapia adyuvante.

En la figura 11 y 12 se observa el comportamiento de las curvas de supervivencia por grupos de edad, observándose en la SG del 100% y 84% para el grupo de menos de 40 años; y de 98% al 89% a partir del grupo de 41 años y más, a los 5 y 10 años respectivamente, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.28$ ). En cuanto a la SLE se observó a los 5 años del 84% en el grupo de edad menor a 40 años, con mayor SLE en el grupo de mayores de 60 años, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.093$ ).



	Supervivencia global (IC 95%)		
	$\leq 40$ años	41-59 años	$\geq 60$ años
60 meses	100%	98%	100%
	---	(0.94-0.99)	---
120 meses	84%	89%	97%
	(0.58-0.95)	(0.77-0.95)	(0.91-0.99)

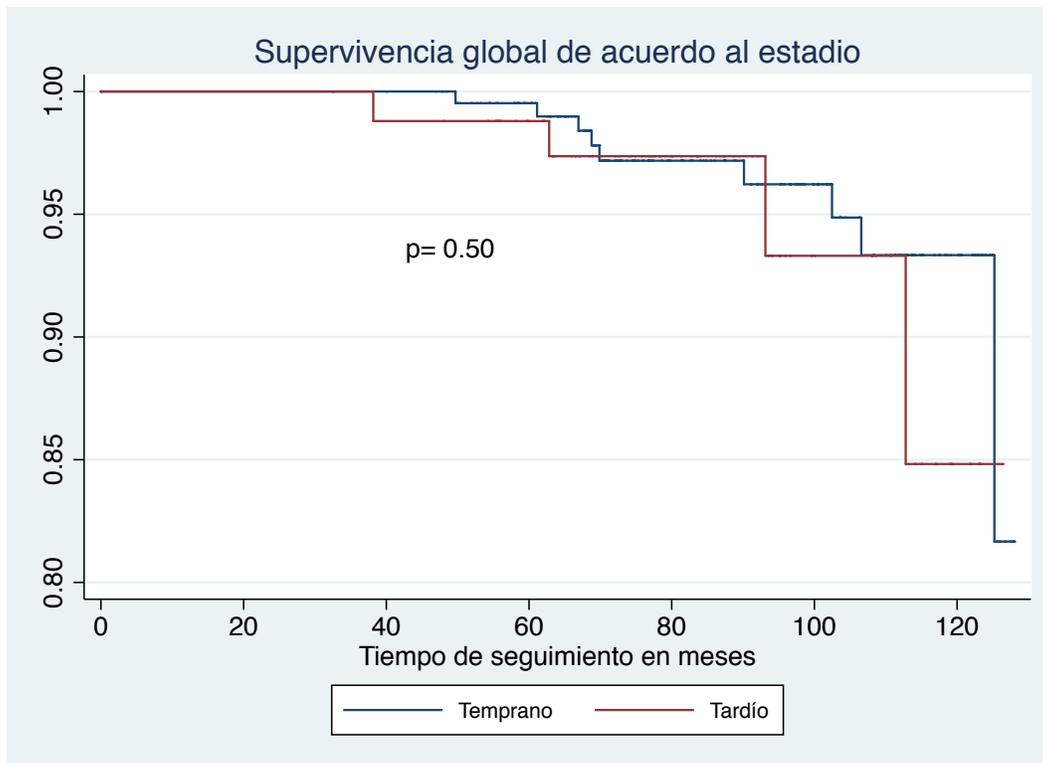
**Figura 11.** Distribución de la Supervivencia Global según grupos de edad. (Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes). Se utilizó la prueba de Log-rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .



Supervivencia libre de enfermedad (IC 95%)			
	≤ 40 años	41-59 años	≥ 60 años
60 meses	84% (0.66-0.93)	84% (0.77-0.89)	94% (0.87-0.97)
120 meses	59% (0.36-0.76)	54% (0.41-0.66)	62% (0.40-0.70)

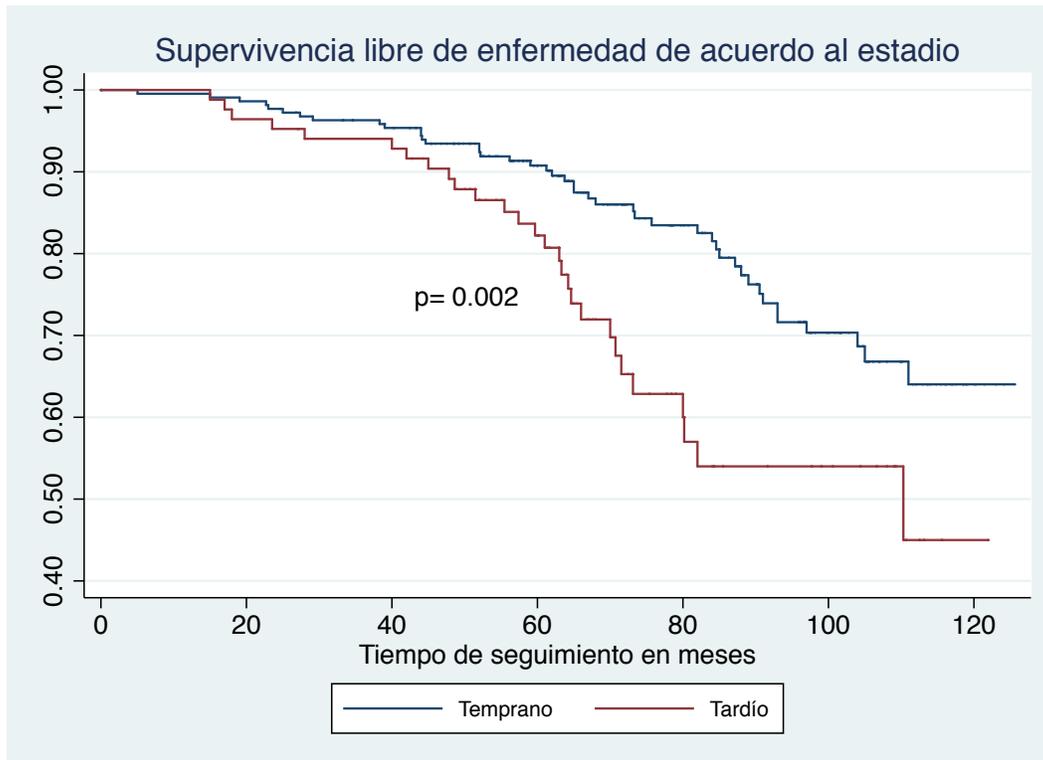
**Figura 12.** Distribución de la Supervivencia Libre de Enfermedad según grupos de edad. (Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes). Se utilizó la prueba de Log-rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .

En cuanto a la supervivencia de las pacientes de acuerdo al estadio al momento del diagnóstico, no se aprecia diferencia en la supervivencia global ( $p = 0.50$ ), figura 13. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad se observó que las pacientes en estadio tardío presentan menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad con el 82% y 45% a 5 y 10 años respectivamente con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.002$ ); figura 14.



	Supervivencia global (IC95%)	
	Temprano	Tardío
60 meses	99% (0.96-0.99)	93% (0.86-0.96)
120 meses	98% (0.91-0.99)	84% (0.55-0.95)

**Figura 13.** Supervivencia Global de acuerdo con el estadio (temprano y tardío) al momento del diagnóstico. (Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes). Prueba de Log-Rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .

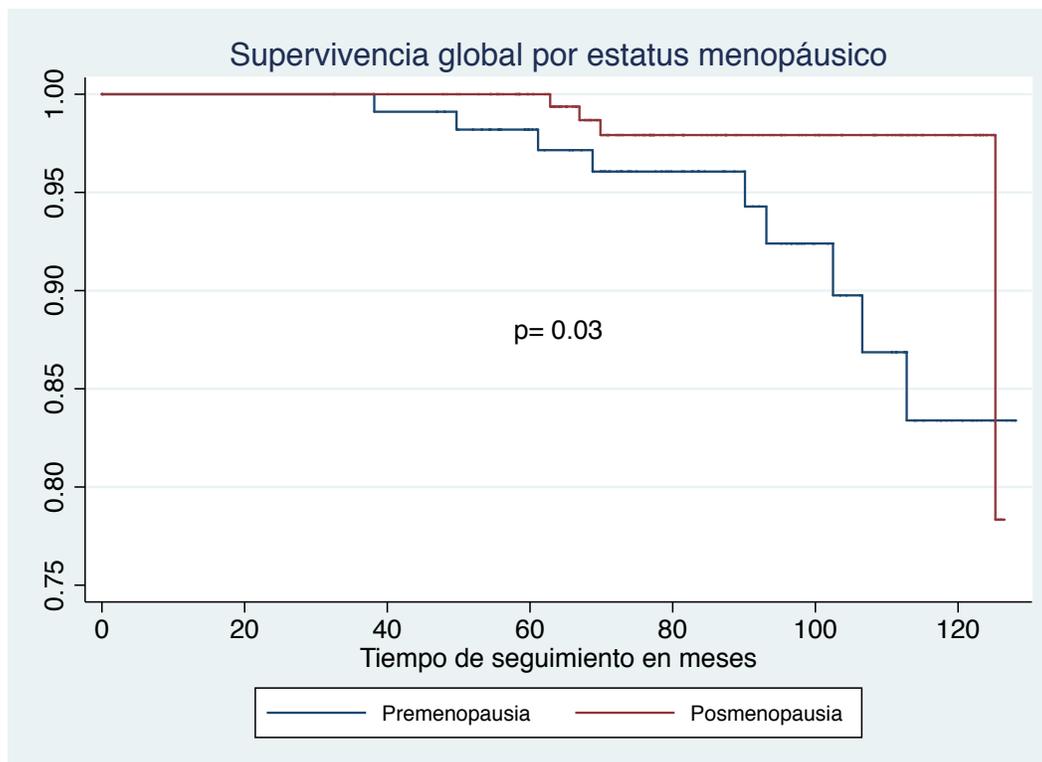


	Supervivencia libre de enfermedad (IC95%)	
	Temprano	Tardío
60 meses	90% (0.85-0.94)	82% (0.71-0.89)
120 meses	64% (0.52-0.73)	45% (0.24-0.63)

**Figura 14.** Supervivencia Libre de Enfermedad de acuerdo con el estadio (temprano y tardío) al momento del diagnóstico. (Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes). Prueba de Log-Rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .

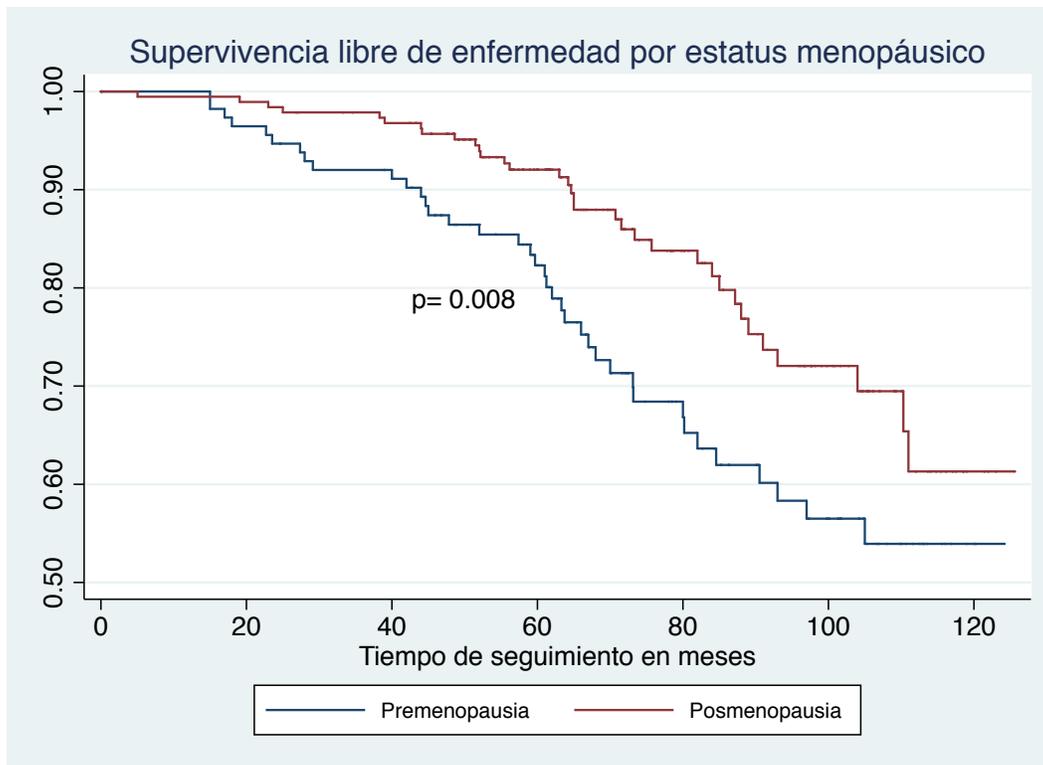
En la figura 15 se observa el patrón de distribución de las curvas de supervivencia de acuerdo al estatus menopáusico al momento de iniciar la terapia endócrina. En primera instancia las pacientes premenopáusicas evidenciaron estadísticamente un menor tiempo de SG, con un 98% y 83% a 5 y 10 años, respectivamente, en comparación con las posmenopáusicas que presentaron un 100 y 97% ( $p = 0.03$ ).

Por el contrario, se obtuvo un mayor tiempo de SLE en el grupo de las posmenopáusicas con 92% y 61% contra un 82% y 53% de las premenopáusicas a los 5 y 10 años, respectivamente ( $p= 0.008$ ), como se observa en la figura 16.



	Supervivencia global (IC95%)	
	Premenopausia	Posmenopausia
60 meses	98% (0.92-0.99)	100% ---
120 meses	83% (0.68-0.91)	97% (0.93-0.99)

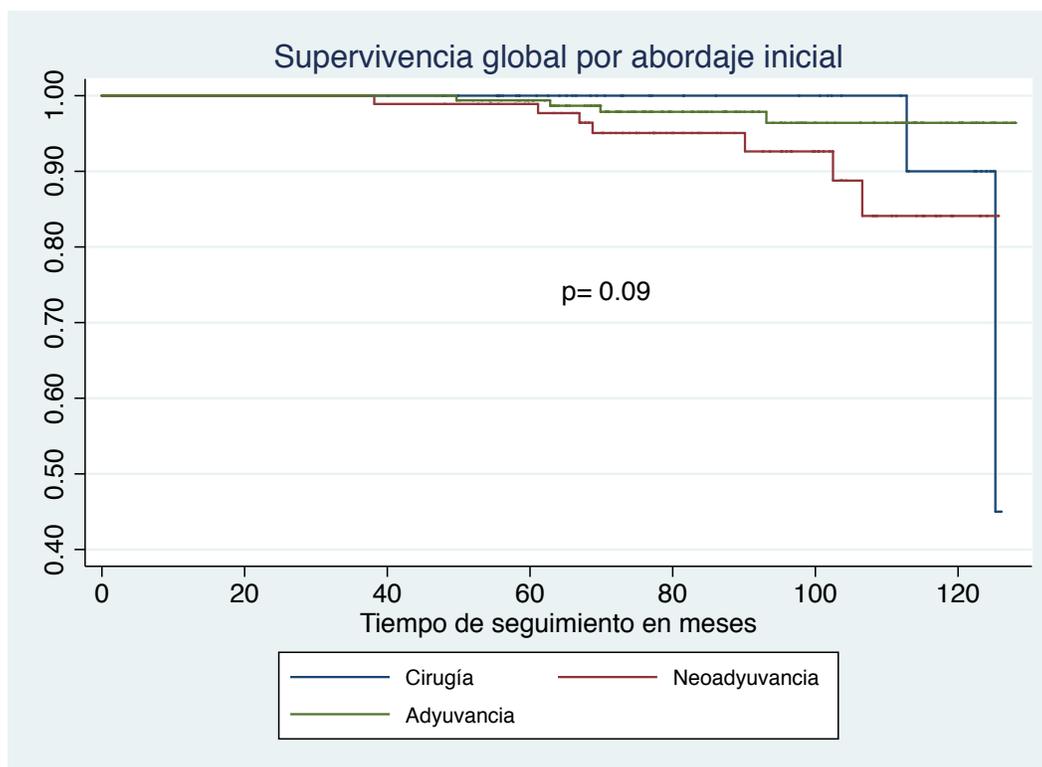
**Figura 15.** Análisis de supervivencia Global de acuerdo al estatus menopáusico al momento de iniciar la terapia endócrina: premenopausia y posmenopausia. (Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes. Prueba de Log-Rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ ).



	Supervivencia libre de enfermedad (IC95%)	
	Premenopausia	Posmenopausia
60 meses	82% (0.73-0.88)	92% (0.86-0.95)
120 meses	53% (0.41-0.64)	61% (0.45-0.73)

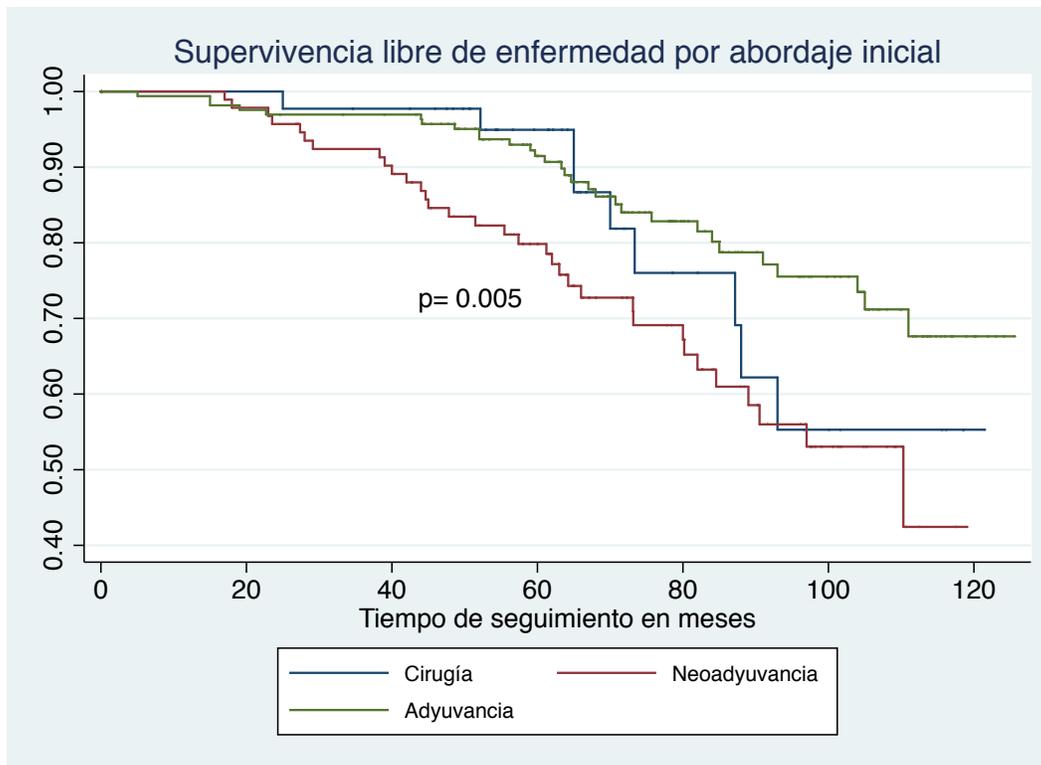
**Figura 16.** Análisis de Supervivencia Libre de Enfermedad de acuerdo con el estatus menopáusico al momento de iniciar la terapia endócrina: premenopausia y posmenopausia. Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes. Prueba de Log-Rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .

En cuanto a la supervivencia de pacientes de acuerdo a la terapéutica empleada previo al manejo endócrino, como se observa en la figura 17 y 18, quienes recibieron tratamiento sólo con cirugía previo al tratamiento endócrino tienen mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad con el 94% y 55% a 5 y 10 años, respectivamente ( $p= 0.005$ ); esta diferencia no se mantuvo en el caso de la supervivencia global ( $p= 0.09$ ).



Supervivencia global (IC 95%)			
	Cirugía	Neoadyuvancia	Adyuvancia
60 meses	100%	98%	99%
	---	(0.92-0.99)	(0.95-0.99)
120 meses	90%	84%	96%
	(0.47-0.98)	(0.65-0.93)	(0.90-0.98)

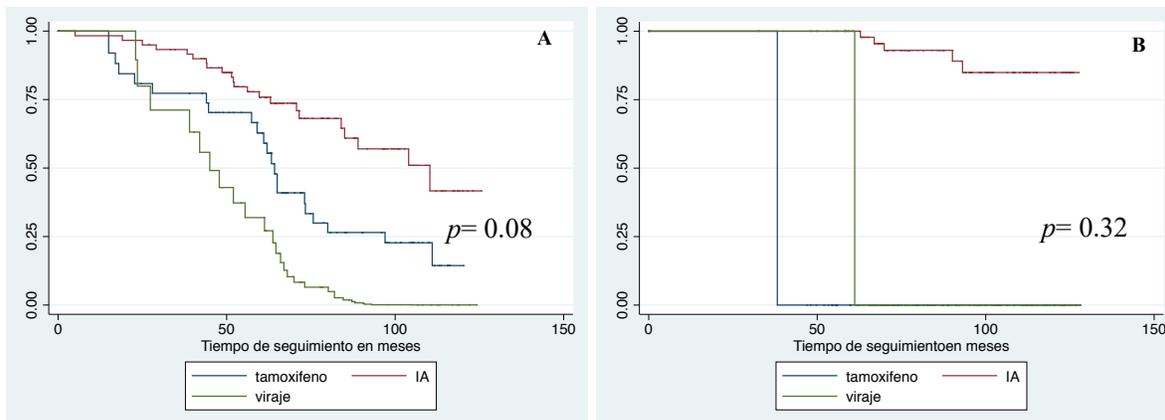
**Figura 17.** Impacto del tratamiento previo al manejo endócrino sobre la Supervivencia Global. (Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes). Prueba de Log-Rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .



	Supervivencia libre de enfermedad (IC 95%)		
	Cirugía	Neoadyuvancia	Adyuvancia
60 meses	94% (0.81-0.98)	79% (0.69-0.86)	91% (0.85-0.94)
120 meses	55% (0.29-0.75)	42% (0.21-0.62)	67% (0.54-0.77)

**Figura 18.** Impacto del tratamiento previo al manejo endócrino sobre la Supervivencia Libre de Enfermedad. (Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X el tiempo en meses y en el eje de las Y la proporción de pacientes). Prueba de Log-Rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .

Se realizó el ajuste con las variables biológicas de interés y con significancia estadística; al respecto se observa que a pesar de la edad, estadio al momento del diagnóstico, estatus menopáusico y tratamiento previo, la SLE a los 5 años de seguimiento permanece más alta, aunque no significativamente, en las pacientes que no tuvieron viraje en el tratamiento y en comparación con las que sí lo recibieron ( $p=0.08$ ); dicho comportamiento fue similar en la supervivencia global (figura 19).



**Figura 19.** Análisis de supervivencia ajustada por grupos de edad, estadio al momento del diagnóstico, estatus menopáusico y tratamiento previo. Supervivencia libre de enfermedad (A). Supervivencia global (B). (Gráfico de Kaplan-Meier, representando en el eje de las X la proporción de pacientes y en el eje de las Y el tiempo en meses). Prueba de Log-Rank, con significancia estadística  $p < 0.05$ .

### 13. Contribución de las distintas variables clínicas sobre el riesgo a presentar recurrencia en pacientes con cáncer de mama hormonodependiente.

A continuación se hicieron generalizaciones más robustas para determinar el efecto sobre la supervivencia de cada uno de los factores que resultaron significativos de forma particular en el análisis bivariado, utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyeron en el modelo las covariables que mostraron diferencia en la curva de supervivencia (Log rank  $p < 0.20$ ) o aceptándose como relevantes para el modelo aquellas con interacción biológica.

Respecto a la SG, someterse a un tratamiento endócrino en la posmenopausia otorgó un 71% menos de riesgo instantáneo de morir con respecto a iniciarlo en etapa premenopáusica (HR 0.29,  $p=0.04$ , IC 95% 0.09-0.95). En cuanto a los esquemas terapéuticos los resultados no fueron estadísticamente significativos para el riesgo instantáneo de morir de las pacientes que se mantuvieron con IA o bien tuvieron viraje en el tratamiento en comparación a las pacientes que recibieron sólo tamoxifeno (HR 1.09,  $p=0.90$ , IC 95% 0.26-4.58 y HR 2.02,  $p=0.33$ , IC 95% 0.40-8.52) respectivamente, tabla 5.

**Tabla 5. Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox para SG.**

Característica	HR	p	IC 95%
<b>Edad (años)</b>			
≤ 40	Ref.		
41-59	0.45	0.25	0.11–1.78
≥ 60	0.29	0.13	0.05–1.47
<b>Estatus menopáusico</b>			
Premenopausia	Ref.		
Posmenopausia	<b>0.29</b>	<b>0.042</b>	<b>0.09–0.95</b>
<b>Estadio</b>			
Temprano	Ref.		
Tardío	1.49	0.50	0.45–4.91
<b>Tratamiento previo</b>			
Cirugía	Ref.		
Adyuvancia	0.48	0.40	0.08–2.65
Neoadyuvancia	1.76	0.48	0.35–8.70
<b>Tratamiento endócrino</b>			
Tamoxifeno	Ref.		
IA	1.09	0.90	0.26–4.58
Viraje	2.02	0.33	0.48–8.52

IA: Inhibidores de la aromatasa; Temprano: incluye estadio IA, IB, IIA IIB; Tardío: incluye estadio IIIA, IIIB, IIIC.

HR: Hazard ratio con intervalo de confianza al 95%, significancia estadística  $p < 0.05$ .

Al realizar el análisis multivariado ajustando el modelo por grupos de edad, estatus menopáusico, estadio al momento del diagnóstico y tratamiento previo al manejo endócrino, el estatus menopáusico no prevalece como una condición que tenga protección para el riesgo instantáneo de morir. De igual manera, en cuanto a los esquemas terapéuticos, los resultados no fueron estadísticamente significativos para el riesgo instantáneo de morir de las pacientes que se mantuvieron con monoterapia con IA o bien tuvieron viraje en comparación con las que permanecieron solo con tamoxifeno (HR 3.69,  $p=0.15$ , IC 95% 0.62-21.93 y HR 2.12  $p=0.33$ , IC 95% 0.46-9.79) como nos muestran los datos de la tabla 6.

**Tabla 6. Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox para SG, ajustando el modelo (análisis multivariado), por las variables con interacción biológica.**

<b>Característica</b>	<b>HR*</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Edad (años)</b>			
≤ 40	Ref.		
41-59	0.48	0.33	0.10–2.14
≥ 60	0.65	0.74	0.04–8.72
<b>Estatus menopáusico</b>			
Premenopausia	Ref.		
Posmenopausia	0.15	0.08	0.01–1.31
<b>Estadio</b>			
Temprano	Ref.		
Tardío	0.94	0.93	0.26–3.41
<b>Tratamiento previo</b>			
Cirugía	Ref.		
Adyuvancia	0.31	0.20	0.05–1.89
Neoadyuvancia	1.11	0.90	0.20–5.91
<b>Tratamiento endócrino</b>			
Tamoxifeno	Ref.		
IA	3.69	0.15	0.62–21.93
Viraje	2.12	0.33	0.46–9.79

IA: Inhibidores de la aromatasa; Temprano: incluye estadio IA, IB, IIA IIB; Tardío: incluye estadio IIIA, IIIB, IIIC.

HR\*: Hazard ratio ajustado por grupos de edad, estatus menopáusico, estadio al momento del diagnóstico y tratamiento previo; con intervalo de confianza al 95%, significancia estadística  $p < 0.05$ .

En la tabla 7 se observa que las pacientes que iniciaron tratamiento endócrino y posmenopáusicas tienen un 46% menos de riesgo instantáneo de recurrir en comparación con las premenopáusicas (HR 0.54,  $p=0.009$ , IC 95% 0.34-0.86). Así mismo, el riesgo de recurrencia fue dos veces mayor en quienes se diagnosticaron en estadios tardíos (HR 2.04,  $p=0.003$ , IC 95%: 1.27-3.29). Respecto a los esquemas de tratamiento endócrino, quienes se sometieron a cualquiera de las opciones de viraje experimentarían casi dos veces más riesgo instantáneo a la recurrencia en comparación con aquellas que se mantienen en monoterapia con tamoxifeno (HR 1.86,  $p=0.02$ , 1.06-3.25). Esta condición no prevalece al realizar el análisis multivariado y ajustando por grupos de edad, estatus menopáusico, estadio al momento del diagnóstico y tratamiento previo al manejo endócrino, como nos muestran los datos de la tabla 8.

**Tabla 7. Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox para SLE**

Característica	HR	<i>p</i>	IC 95%
<b>Edad (años)</b>			
≤ 40	Ref.		
41-59	0.98	0.97	0.49–1.96
≥ 60	0.55	0.13	0.25–1.19
<b>Estatus menopáusico</b>			
Premenopausia	Ref.		
Posmenopausia	<b>0.54</b>	<b>0.009</b>	<b>0.34–0.86</b>
<b>Estadio</b>			
Temprano	Ref.		
Tardío	<b>2.04</b>	<b>0.003</b>	<b>1.27–3.29</b>
<b>Tratamiento previo</b>			
Cirugía	Ref.		
Adyuvancia	0.76	0.47	0.36–1.60
Neoadyuvancia	1.68	0.16	0.80–3.53
<b>Tratamiento endócrino</b>			
Tamoxifeno	Ref.		
IA	0.66	0.18	0.37–1.20
Viraje	<b>1.86</b>	<b>0.02</b>	<b>1.06–3.25</b>

IA: Inhibidores de la aromatasas; Temprano: incluye estadio IA, IB, IIA IIB; Tardío: incluye estadio IIIA, IIIB, IIIC.

HR: Hazard ratio; con intervalo de confianza al 95%, significancia estadística  $p < 0.05$ .

**Tabla 8. Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox para SLE, ajustando el modelo por las variables con interacción biológica (análisis multivariado).**

Característica	HR*	<i>p</i>	IC 95%
<b>Edad (años)</b>			
≤ 40	Ref.		
41-59	1.02	0.95	0.48–2.12
≥ 60	0.76	0.57	0.28–1.99
<b>Estatus menopáusico</b>			
Premenopausia	Ref.		
Posmenopausia	0.84	0.62	0.44–1.63
<b>Estadio</b>			
Temprano	Ref.		
Tardío	1.46	0.14	0.87–2.46
<b>Tratamiento previo</b>			
Cirugía	Ref.		
Adyuvancia	0.67	0.31	0.31–1.45
Neoadyuvancia	1.25	0.56	0.57–2.73

**Tratamiento endócrino**

Tamoxifeno	Ref.		
IA	0.78	0.50	0.39–1.58
Viraje	1.52	0.16	0.84–2.75

---

IA: Inhibidores de la aromatasa; Temprano: incluye estadio IA, IB, IIA IIB; Tardío: incluye estadio IIIA, IIIB, IIIC.

HR\*: Hazard ratio ajustado por grupos de edad, estatus menopáusico, estadio al momento del diagnóstico y tratamiento previo; con intervalo de confianza al 95%, significancia estadística  $p < 0.05$ .

En el mismo sentido cuando se consideró la presencia/ausencia de recaídas (regresión logística), y por ende sin tomar en cuenta el tiempo en el que ocurrió el evento, los factores de riesgo fueron los mismos que para la SLE (Anexo 3). Sin embargo, y a diferencia de lo visto en la tabla 10, el viraje se mantuvo como factor pronóstico de la recurrencia al ajustar por grupos de edad, estatus menopáusico, estadio al momento del diagnóstico, tratamiento previo y esquema de tratamiento (OR= 2.60, IC 95% 1.26 – 5.37,  $p = 0.009$ ) (Anexo 4).

## X. DISCUSIÓN

La temporalidad y la variabilidad de los esquemas utilizados en el manejo de las pacientes con CaMa y expresión de RH ha presentado diversos resultados en términos de supervivencia, uno de los parámetros que permite evaluar la eficacia de los tratamientos. El estatus menopáusico ha sido uno de los criterios para el inicio de uno u otro fármaco, que aunado a lo anterior, ha permitido el estudio de resultados múltiples como la recurrencia local, a distancia y muerte por causa específica. No obstante, ciertas características clínicas como la edad, tratamiento previo a la terapia endócrina y estadio al momento del diagnóstico, podrían estar involucradas en la menor o mayor supervivencia de las pacientes. El presente trabajo representa el primer estudio, hasta donde se tiene conocimiento, de supervivencia que describe la respuesta al tratamiento endócrino en pacientes con CaMa del Sureste de México. Esto sienta un precedente importante para la comparación de la respuesta a los esquemas de tratamiento usuales a nivel internacional en nuestra población y cuyos resultados relevantes se discuten a continuación.

En primera instancia, los resultados del estudio permiten identificar el riesgo asociado al tratamiento con monoterapia, al viraje y a la presencia de recurrencia en pacientes bajo manejo endócrino en la UMAE de Yucatán en el período de 2009 a 2014 tardía (más de cinco años). Así mismo, se indaga el papel de las distintas variables estudiadas sobre lo anterior, entre estas el estatus menopáusico, de manera individual y ajustando con cada una de ellas.

En cuanto al análisis descriptivo de los datos es claro que en la población de estudio la mayoría de los tumores de mama (88.37%) se presentaron en mujeres mayores de 40 años, adquiriendo una presentación bimodal, con un primer pico a los 52 años (coincidiendo con la perimenopausia) y un segundo a los 65 años (coincidiendo con la media de edad para las pacientes posmenopáusicas). Esta presentación bimodal coincide con lo reportado en América Latina, particularmente en México.<sup>38</sup> Así

mismo, y en concordancia con reportes internacionales, se observa un mayor porcentaje de pacientes con obesidad.<sup>40</sup>

Contrario a lo visto a nivel internacional, la mayoría de las pacientes en AL se diagnostican en etapas tempranas (IA-IIB, 81%).<sup>42</sup> En este sentido, se ha descrito que el estadio clínico al momento del diagnóstico es un elemento que puede guiar la conducta terapéutica. Particularmente, las afectadas en las fases 0, I y II, poseen mejor pronóstico. En concordancia, el 72.09% de nuestra población de estudio se ubicó en estadios tempranos de la enfermedad, permitiendo un abordaje temprano según los lineamientos nacionales e internacionales de la hormonoterapia adyuvante.<sup>38,42</sup> En el mismo sentido el reporte de pacientes con expresión de RH clasificados por inmunohistoquímica en nuestro estudio respresenta el 84.4% para el luminal A y 15.6% para el luminal B, lo que concuerda con los hallazgos en población europea y norteamericana con el 80% y 20%, respectivamente.<sup>21, 43</sup>

En la actualidad, el referente en supervivencia general para las mujeres diagnosticadas con CaMa es la Unión Europea con cerca del 90%, seguida por Estados Unidos con el 80%;<sup>1</sup> esto concuerda con lo reportado en nuestra población, ya que dicha cifra alcanzó el 80% y 86% a cinco y diez años, respectivamente, pero resultó mayor a lo reportado en la zona de AL 70%.<sup>1,2</sup>

Al realizar el análisis de acuerdo a las intervenciones terapéuticas, el tratamiento endócrino adyuvante en las pacientes con RH positivos ha sido de gran impacto en el aumento de la SLE y en menor proporción en la SG; esto, ha reducido las tasas de recurrencia y mortalidad por CaMa a nivel mundial.<sup>44</sup> La terapia endócrina incluye tamoxifeno y/o un inhibidor de aromatasas, encontrando en la literatura a lo largo del tiempo diversos esquemas conforme se evalúan resultados y efectos adevos en los ensayos clínicos.<sup>44,45</sup> En nuestro estudio se evaluó el esquema vigente de 2009 a 2014, utilizando tamoxifeno e IA para pacientes pre y posmenopáusicas, respectivamente, con posibilidad de realizar viraje de acuerdo a las consideraciones clínicas.<sup>46,47, 49</sup>

Así mismo, el tamoxifeno fue el fármaco prescrito con mayor frecuencia entre 2006 y 2014.<sup>47</sup> De acuerdo con diversos ensayos clínicos del 75% a 80% de las pacientes con CaMa y RH positivos, observó una reducción en la recurrencia y mortalidad a cinco y quince años, respectivamente, posterior al tratamiento con tamoxifeno por un período de cinco años. El riesgo de recurrencia con el uso de éste fármaco ha presentado variación de acuerdo al esquema terapéutico empleado. En el estudio realizado por Davies y cols.,<sup>54</sup> se reporta el beneficio de extender su uso 10 años más en aquellas pacientes que ya lo habían empleado durante 5; esta estrategia, disminuyó la recurrencia a 25.1% y 21.4%, respectivamente (HR 0.9 IC 95% 0.79-1.02 vs HR 0.75% IC 95% 0.62-0.90;  $p=0.002$ ). De manera similar en el presente estudio, se demostró una recurrencia del 20% a los cinco años, sin embargo esta tendencia no se mantuvo en la extensión a diez años mostrando una recurrencia del 37%. Es importante mencionar que el empleo de dicho fármaco se relaciona con diversos efectos adversos; dentro de los más importantes se encuentra el cáncer de endometrio. Por ende, la extensión de la terapia endócrina a diez años debe ser analizada de forma individual ya que la administración de tamoxifeno más allá del tiempo óptimo de eficacia podría, por lo tanto, producir efectos secundarios sin un beneficio terapéutico concomitante.<sup>32</sup>

Las limitaciones del tamoxifeno han llevado a la búsqueda de terapias endócrinas alternativas con el mismo o mayor beneficio y menos complicaciones a largo plazo. Ensayos clínicos han demostrado la efectividad de los inhibidores de aromatasa sobre el tamoxifeno en pacientes con CaMa con RH positivos. El ensayo Arimidex, Tamoxifeno, solo o en combinación (ATAC) demostró que las tasas de recurrencia a diez años se mantuvieron significativamente más bajas al utilizar anastrozol en lugar de tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos (HR=0.87, IC 95% 0.78-0.97;  $p=0.01$ ).<sup>55</sup> De forma similar, en el estudio 1-98 del Breast International Group (BIG 1-98) se observó una mejoría significativa de la SLE para el letrozol, en comparación con el tamoxifeno, a ocho años después del tratamiento inicial (76.4% vs 72.0%).<sup>56</sup> Los resultados del presente estudio concuerdan con la mayor efectividad de los inhibidores de la aromatasa por sobre el tamoxifeno con

una SLE y SG de 88% y 70% vs 80% y 63% a los cinco y diez años, respectivamente.

Así mismo, ensayos como el estudio ATAC<sup>48,55</sup> han demostrado además de la mejor efectividad y tolerabilidad de los IA, respecto el tamoxifeno, que el efecto sería más apreciable en mujeres posmenopáusicas (HR 0.86, IC 95% 0.74-0.99; p=0.04), aunque no se evidenció algún impacto significativo en la SG. Los resultados del presente estudio concordaron con la eficiencia anterior del IA vs tamoxifeno, al seguir un esquema de tratamiento de al menos cinco años de cada fármaco (Figura 9 y 10), aunque no presentó significancia estadística en la SG (HR 1.09, IC 95% 0.26-4.58; p=0.90; Tabla 5) ni en la SLE (HR 0.66, IC 95% 0.37-1.20; p=0.18; Tabla 7).<sup>44, 53</sup>

A lo largo de los años ha sido controversial los resultados sobre los beneficios de realizar el viraje a IA en comparación con permanecer con tamoxifeno durante cinco años.<sup>56-58</sup> Por un lado, al emplear una estrategia, se podrían evitar los efectos secundarios y las complicaciones potenciales a largo plazo del modulador selectivo del receptor estrogénico; además de que mejora el bloqueo hormonal al momento de cambiar del estatus de pre a posmenopáusico. Distintos estudios multicéntricos, como el análisis combinado de los ensayos Arimidex-Nolvadex (ARNO 95) observaron una disminución en la SLE del 4.2% al realizar el viraje de tamoxifeno a IA. Por el contrario, el Grupo de estudio austriaco de cáncer de mama y colorrectal (ABCSCG 8) mostró que el viraje de tamoxifeno a anastrozol en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama de etapa temprana, y con un tratamiento previo adyuvante de dos años, no tendría diferencia estadísticamente significativa en la SLE y SG (HR=0.80 IC 95% 0.63-1.10; p=0.06 y HR=0.78 IC 95% 0.60-1.00; p=0.33).

Sin embargo, en el estudio MA.17 y MA.17R las pacientes tratadas durante cinco años con letrozol, después de cinco años iniciales de monoterapia con tamoxifeno, y tras recibir una extensión adicional de hasta diez años de IA condujo a una mejora en la SLE<sup>59</sup>. En el mismo sentido un trabajo en Italia, Tamoxifen Arimidex (ITA), con

mujeres en estadios tempranos <sup>60</sup> también evidenció beneficios clínicos significativos de cambiar a anastrozol después de dos a tres años de tamoxifeno adyuvante. No obstante, en el ejercicio DATA, no hubo una mejora significativa después de recibir seis años anastrozol comparado con otro grupo que se sometió a tres años de anastrozol y que previamente inicio durante dos o tres años con tamoxifeno. <sup>48</sup>

La variabilidad en la respuesta es un tema controversial que requiere evaluaciones en distintas poblaciones, que presicen la viabilidad de los esquemas terapéuticos propuestos en escenarios particulares. <sup>49,51,57</sup> En el presente estudio, cuyo inicio de tratamiento endócrino se fijó para el periodo 2009 a 2014, se demostró que el viraje del tratamiento de tamoxifeno a IA comparado con el viraje de IA a tamoxifeno no mejoró con un déficit observado en la SG del 19% a los 10 años de seguimiento (figura 9) y en donde además la recurrencia fue significativamente mayor en pacientes que tuvieron viraje en su tratamiento ( $p < 0.001$ ), en donde de hecho, se redujo las estimaciones de tal parámetro a un 32% y 59% a diez años con esquema de tamoxifeno a IA y de IA a tamoxifeno respectivamente (figura 10).

Las pacientes incluidas en la cohorte fueron predominantemente posmenopáusicas y según la guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento del CaMa en segundo y tercer nivel de atención de México, se recomienda la prescripción de un IA. Se incluye en esta posibilidad terapéutica a pacientes pre o perimenopáusicas con contraindicación a tamoxifeno. Este último está indicado principalmente en pacientes premenopáusicas, aunque también es empleado en posmenopáusicas con receptores hormonales positivos, proponiéndose esquemas a 60 meses de tratamiento con monoterapia o viraje. <sup>41,51</sup> En este sentido, en la UMAE de Yucatán, el 34.21% y 13.62% de las pacientes iniciaron con tamoxifeno siendo premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente; así mismo, quienes iniciaron con IA en premenopausia fue el 3.32% y en posmenopausia el 48.83%.

Por otro lado, durante la evaluación de la recurrencia, se observó una reducción importante de esta durante la aplicación de una monoterapia, siendo más notorio en

el grupo que recibió IA (figura 10). Así mismo, la diferencia se hace más evidente posterior a los 60 meses de seguimiento. Al respecto, los oncólogos tratantes de la cohorte evaluada han extendido paulatinamente el tiempo de seguimiento en los casos con CaMa; inician con citas mensuales-semestrales durante los primeros dos años de tratamiento, y posteriormente anuales. Es por esto que el tiempo de vigilancia debería ser extendido, independientemente del esquema empleado.

Respecto a los esquemas empleados en nuestra población, se observa un ajuste terapéutico en los últimos años conforme a lo recomendado por el panel de expertos establecido en St. Gallen; en dicho comité se respalda el uso de tamoxifeno o IA en el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas.<sup>44</sup> Sin embargo, también se establece la posibilidad de usar IA como terapia inicial en mujeres con alto riesgo de recurrencia e independientemente de su estatus menopáusico.

En cuanto al análisis de las terapia endócrina tanto para población yucateca premenopáusica y posmenopáusica, considerando la monoterapia con un fármaco o bien al realizar el viareje, y posterior a los primeros 60 meses de seguimiento, la SLE disminuyó considerablemente cuando se administró tamoxifeno con el 80% al 63% a los cinco y diez años, respectivamente; de 88% (cinco años) al 70% (diez años) para quienes se mantuvieron con IA. Las que se sometieron a viraje oscilaron del 69% (cinco años) al 38% (diez años). Esta diferencia entre tratamientos coincide con el reporte de Hill DA y cols. en la cual se compara el uso de tamoxifeno e IA en población hispana y no hispana indicando en general para terapia endócrina una SLE de 89.2% al 85.8%, en las mujeres hispanas; sin representar diferencias en la SG.<sup>42</sup>

En el estudio realizado por Murata, T y cols.; la quimioterapia adyuvante no redujo el riesgo de recurrencia tardía con respecto a las que recibieron neoadyuvancia o solo tratamiento quirúrgico ( $p=0.005$ );<sup>52</sup> en concordancia, en el presente trabajo su administración neo o adyuvante no brindó beneficio alguno, al compararse con las

que solo recibieron tratamiento quirúrgico previo al tratamiento endócrino ( $p=0.56$  y  $p=0.31$ ).

Considerando la temporalidad de la terapia endócrina de las pacientes incluidas en el presente trabajo, y de acuerdo a las guías de la ASCO de enero de 2009 a junio de 2013, las recomendaciones de tratamiento con monoterapia previo al viraje han oscilado de dos a tres años con un máximo de cinco años.<sup>53,54</sup> Lo anterior, está en concordancia con este trabajo en donde el período mínimo de administración de tamoxifeno fue de 2.6 años y de IA de 4.5 años; en ambos casos considerando su uso previo al viraje en el tratamiento. Esta misma estrategia se ha utilizado en los ensayos clínicos aTTom y ATLAS donde se reporta una reducción de la mortalidad por CaMa.<sup>54</sup>

Una de las limitaciones más relevantes del presente estudio, se refiere a la pérdida potencial de información. Esto último fuera del alcance del responsable del presente trabajo pero que es importante referir por que en la fecha considerada para incluir los casos, 2014, el IMSS no contaba con un formato digital dirigido a consignar las acciones terapéuticas de cada paciente. Esto conllevó a mantener parte de la información en el expediente en físico de la paciente con riesgo de pérdidas en la secuencia de las notas médicas e incluso del expediente mismo. Así mismo, también se debe considerar que las recomendaciones clínicas para el tratamiento de CaMa han cambiado; en este sentido, nuestra población inició su tratamiento endócrino antes de que la extensión con inhibidores de aromatasa se convirtiera en una de las opciones recomendadas. Además, en ese entonces la duración del tratamiento con tamoxifeno era más corta que las recomendaciones actuales, tanto para monoterapia como para el viraje en el manejo.

Sin embargo, el diseño del presente estudio presentó sus ventajas, como son la posibilidad de tener a la población estudiada en condiciones fuera de toda manipulación, siendo representativa de la Unidad Médica de Alta Especialidad del IMSS Yucatán en el período elegido; lo anterior nos permitió establecer la

supervivencia a cinco y diez años, con una secuencia temporal entre el abordaje terapéutico y el desenlace, que permitió evaluar resultados múltiples como la recurrencia local, a distancia y muerte por causa específica. Todo lo anterior, información relevante sobre el manejo y trato de las pacientes atendidas en un hospital de referencia en la Península de Yucatán.

Con los resultados del presente trabajo se fortalece la información con respecto a los esquemas de tratamiento empleados en la UMAE de Yucatán, permitiendo a las autoridades de dicha institución y al clínico oncólogo contar con predicciones establecidas en población local que generen mayor certeza respecto a los eventos de recaída o bien, tiempo de supervivencia global; estableciendo así un período de vigilancia no menor a 10 años a todas las pacientes que inicien tratamiento endócrino. Lo anterior genera la posibilidad de dar continuidad a proyectos de investigación que permitan evaluar de manera prospectiva el comportamiento clínico de las pacientes.

## **XI. CONCLUSIONES**

- a)** La proporción de pacientes con sobreexpresión de Her-2 fue de 7.6% y 77.85% para expresión de receptores hormonales (RE y RP).
- b)** La edad de presentación del CaMa en nuestra población tiene mayor proporción en las pacientes de 41 a 59 años; se observó una mayor proporción de pacientes con obesidad, así como de tipo inmunológico luminal B. Las pacientes de nuestra población son diagnosticadas en estadios tempranos.
- c)** La proporción de pacientes que inician tratamiento con un solo fármaco es similar a lo publicado en otras poblaciones, siendo mayor la proporción de pacientes que inician con IA (49.17%).
- d)** La Supervivencia global no se modifica independientemente del tratamiento endócrino empleado.
- e)** Se observó una tendencia, a presentar mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad en pacientes que reciben tratamiento con monoterapia, específicamente cuando se les prescribió IA por un período mayor a 60 meses.
- f)** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de Supervivencia global en pacientes que tuvieron tratamiento solo con tamoxifeno vs IA.
- g)** Se observó una tendencia, a presentar menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad en pacientes que tuvieron tratamiento solo con tamoxifeno vs IA.
- h)** El tipo histológico, estado nutricional, así como tratamiento empleado previamente a la terapia endócrina, no tienen influencia en la respuesta al manejo endócrino de las pacientes, refiriéndonos al desenlace de recurrencia o muerte.

- i)** El estatus menopáusico de las pacientes al momento de iniciar la terapia endócrina impacta en el pronóstico de la SG, siendo éste tiempo mayor en las pacientes posmenopáusicas vs premenopáusicas (92% vs 82% a 5 años y 61% vs 53% a 10 años).
- j)** Las pacientes posmenopáusicas tuvieron menor riesgo instantáneo de recaída que las pacientes que iniciaron tratamiento endócrino en el estatus de premenopausia.
- k)** El riesgo de recurrencia es mayor en pacientes sometidas a viraje en el tratamiento endócrino y diagnosticadas en estadios tardíos; y menor en quienes son diagnosticadas en etapa posmenopáusica, considerando cada variable de manera particular.
- l)** La mortalidad no se modifica, independientemente del tratamiento endócrino, edad al momento del diagnóstico, estatus menopáusico, y tratamiento previo.
- m)** Al considerar todas las variables biológicas de interés; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de recurrencia.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
2. Di Sibio A, Abriata G., Forman D, Sierra MS. Female breast cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiology*. 2016; S110-S120.
3. Amadou A, Torres-mejía G. Breast cancer in Latin America : global burden , patterns, and risk factors. *Salud Publica Mex*. 2014;56(5):547–54.
4. Cazap Eduardo. Breast Cancer in Latin America:A Map of the Disease in the Region. *American Society of Clinical Oncology*. 2018;451-56.
5. Curado MP. Breast cancer in the world: Incidence and mortality. *Salud Publica Mex*. 2011;53(5):372–84.
6. Anaya-Ruiz M, Vallejo-Ruiz V, Flores-Mendoza L, Perez-Santos M. Female Breast Cancer Incidence and Mortality in Mexico, 2000-2010. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(3):1477–9.
7. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre) Datos Nacionales. Febrero 2016. <https://www.inegi.org.mx> [Consultado 12 abril 2019]
8. Mohar A, Reynoso N, Villarreal-Garza C, Bargalló-Rocha JE, Arce-Salinas C, Lara-Medina F. Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología. Experiencia del Seguro Popular 2007-2013. *Rev Mex Mastología*. 2015;5(1):6–11.
9. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir*. 2017;85(3):201–7.
10. Leal Herrera YA, Reynoso Noverón N, Aguilar castillejos LF, Meneses García A, Mohar A, Piñeros M. implementation of the population-based cancer

- registry in the city of Mérida, Mexico: process and early results. *Salud Publica Mex.* 2020;62(1):96-104.
11. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Boletín epidemiológico anual 2009-2015. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-estadistica>. [Consultado 14 abril 2019]
  12. Borja-Aburto VH, Dávila-Torres J, Rascón-Pacheco RA, González-León M, Fernández-Gárate JE, Mejía-Rodríguez I, et al. Cancer mortality in the Mexican Social Security Institute, 1989-2013. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):153–61.
  13. Shah R. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):283.
  14. Arroyo Yustos M, Martín Ángulo M., Álvarez Mon M. Cáncer de mama. *Medicine.* 2017; 12(34):2011-23.
  15. Guía de Práctica Clínica. Prevención, Tamizaje y Referencia Oportunda de Casos Sospechosos de Cáncer de Mama en el Primer Nivel de Atención. Secretaría de Salud 2017. <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/>. [Consultado abril 2019]
  16. Guía de Práctica Clínica. Tratamiento del Cáncer de Mama en Segundo y Tercer nivel de Atención. Secretaría de Salud, 2017. <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/>. [Consultado abril 2019]
  17. Cárdenas Sánchez J, Bargalló Rocha E, Erazo Valle A, Poitevin Chacón A, Valero Castillo V, Pérez Sánchez V. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gac Mex Oncol.* 2015;14:2–55.
  18. Fuller MS, Lee CI, Elmore JG. Breast cancer screening: An evidence-based update. *Med Clin North Am.* 2015;99(3):451–68.
  19. Tuzlali S, Yavuz E. Prognostic and Predictive Factors In: Aydiner A, Igci A, Soran A, (eds). *Breast Cancer*. Springer, Cham. 2018. Chapter 6; pp171-86.
  20. Irfan T, Haque M, Rahman S, Kabir R, Rahman N, Majumder A-A. Endocrine Treatment of Breast Cancer:Current Perspectives, Future Directions. *Int J Pharm Quality Assurance.* 2017;8(3):93-103.
  21. Yildiz I, Aydiner A. Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer. In:

- Aydiner A, Igci A, Soran A, (eds). Breast Cancer. Springer, Cham. 2018. Chapter 17; pp 413-32
22. Ariza-Márquez YV, Balcázar-Briceño I, Aristizábal-Ancízar F. Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. Rev. Colomb. Biotecnol. 2016; XVIII (1):121-134.
  23. Gradishnar WJ, Anderson BO, Balssanian R, Blair SL, et al. Breast Cancer, Version 1.2017 Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017; 15 (4): 310-20.
  24. Goss PE, Ingle KI, Pritchard NJ, Muss RH, Gelmon GK, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. NEJM. 2016; 375 (3):209-19.
  25. Pistelli M, Della Mora A, Ballatore Z, Berardi R. Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: the state of the art and future prospects. Curr Oncol. 2018;25(2):e168-e175.
  26. Domenici G., Rábano M., Piva M., Iriundo O., Zabalza I, et al. Respuesta hormona de las células madre de mama y resistencia a tamoxifeno. Rev Senol Patol Mamar. 2014;27(4):149-156.
  27. Kilic N, Myrick ME, Schmid SM, Gueth U. Eligibility, Compliance and Persistence of Sequential Therapy with Aromatase Inhibitors following 2–3 Years of Tamoxifen in Endocrine Adjuvant Breast Cancer Therapy. Oncology. 2011; 81:151–157.
  28. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL. Health care factors associated with survival among women with breast cancer on hormone therapy in Rio de Janeiro, Brazil, 2004– 2010. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(6):358–65.
  29. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2010; 11 1135-41.
  30. Mariotto A, Zou Z, Zhang F, Howlader N, Kurian A, Etzioni R. Can We Use Survival Data from Cancer Registries to Learn about Disease Recurrence?

- The Case of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(11): OF2-OF10.
31. Robinson A, Booth Ch, Eisenhauer E. Disease-free survival as an end-point in the treatment of solid tumours- Perspectives from clinical trials and clinical practice. *European J Cancer.* 2014; 50:2298-2302.
  32. Rangel Méndez JA, Rubi Castellanos R, Sánchez Cruz JF, Moo Puc RE. Tamoxifen side effects: pharmacogenetic and clinical approach in Mexican mestizos. *Transl Cancer Res.* 2018.
  33. Minicozzi, P., Bella, F., Toss, A. et al. Relative and disease-free survival for breast cancer in relation to subtype: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013; 139:1569-1578.
  34. Wheeler, S., Spencer, J., Pinheiro, L. et al. Endocrine Therapy Nonadherence and Discontinuation in Black and White Women. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(5): 1- 11.
  35. Clark G, Osborne C, McGuire W. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 1984; 2: 1102-9.
  36. Li L., Chang B., Jiang X., Fan X., Li Y. et al. Clinical outcomes comparison of 10 years versus 5 years of adjuvant endocrine therapy in patients with early breast cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(977):3-11.
  37. Rangel-Méndez JA, Novelo-Tec JF, Sánchez-Cruz JF, Cedillo-Rivera R, Moo-Puc RE. Healthcare delay in breast cancer patients: a case study in a low-density population region from Mexico. *Future oncology (London, England).* 2018;14(20):2067-82.
  38. Reynoso-Noveron N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramirez-Ugalde MT, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *Journal of global oncology.* 2017;3(6):757-64.
  39. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein KE, Duijm-de CM, Putter H, et.al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst.* 2018;

- 110:134.
40. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(4):474-85.
  41. Secretaría de salud. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento del Cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención, México. 2017.
  42. Hill DA, Fiend S, Lomo L, Wiggins Ch, Barry M, et al. Breast cancer survival, survival disparities, and guideline-based treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018; 170 (2):405-414.
  43. Lin CH, Yap YS, Lee KH, Im SA, Naito Y, Yeo W, et al. Contrasting Epidemiology and Clinicopathology of Female Breast Cancer in Asians vs the US Population. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2019; 111: 1298–1306.
  44. Gupta S, Singh M, VoraA, Babu G, Walia M, Nautial V, et al. Practical consensus recommendations on duration of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. *South Asian J Cancer*. 2018;7: 142-5.
  45. Shien T, Iwata H. Adjuvant an neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(3):225-229.
  46. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(21):2255-69.
  47. Chung IY, Lee J, Park S, Lee JW, Youn HJ, Hong JH, Hur, et al. Nationwide analysis of treatment patterns for Korean Breast Cancer Survivors using national healt insurance service data. *J Korean Med Sci*. 2018;33 (44): e276.
  48. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical*

- Oncology. 2019;37(5):423-38.
49. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(1).
  50. Curigliano G, Burnstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, et al. De-escalating an escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*. 2017; 28: 1700-1712.
  51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. *Lancet*. 2015; 386:1341-52.
  52. Murata T, Junno H, Takahashi M, Shimoda M, Hayashida T, Kameyama K, et al. Clinopathologic features of hormone-receptor-positive breast cancer patients with late recurrence. *The Breast Journal*. 2018; 25:1-7.
  53. Baek SY, Kwon JY, Lee YJ, Gwark SC, Lee SB, Kim J., et al. Prediction of Late Breast Cancer-Specific Mortality in Recurrence-Free Breast Cancer Survivors treated for five years with tamoxifen. *J Breast Cancer*. 2019; 22(3):387-398.
  54. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9869):805-16.
  55. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9453):60-2.
  56. Regan MM, Price KN, Giobbie-Hurder A, Thurlimann B, Gelber RD. Interpreting Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early

- breast cancer. *Breast cancer research: BCR*. 2011;13(3):209.
57. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Postlberger S, Samonigg H, Kwasny W, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(7):722-8.
  58. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9484):455-62.
  59. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(3):209-19.
  60. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17 Suppl 7: vii10-4.

### XIII. ANEXOS

#### Anexo 1.

5/4/2019 SIRELCIS

 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

 ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Martes, 09 de abril de 2019

Dra. Rosa Esther Moo Puc

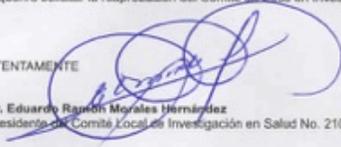
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Supervivencia libre de enfermedad de pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno y/o anastrozol/tetrozol en la UMAE de Yucatán**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional  
R-2019-2101-023

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento médico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE



Dr. Eduardo Rapchón Morales Hernández  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS  
SEGURIDAD Y SOLEDAD SOCIAL

**Anexo 2.*****Instrumento de recolección de datos***

<b>DATOS GENERALES</b>		
Nombre:	NSS:	
	CURP:	
Lugar de procedencia:	Fecha de Nacimiento:	
Escolaridad:	Estado civil:	
Nivel Socioeconómico:		
Ocupación:		
Dirección:		
Teléfono:		
<b>DATOS CLÍNICOS/ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS</b>		
Peso:	Talla:	IMC:
Antecedente de CaMa en la familia (anotar parentesco):		
Antecedente de otro cáncer en la familia (parentesco y tipo de cáncer):		
Menarca:	Gestas:	
Lactancia:	Partos:	
Terapia anticonceptiva (tipo y tiempo):	Cesáreas:	
Terapia hormonal por otra causa (causa, tipo y tiempo):	Abortos:	
Estatus menopáusico:		
<b>DATOS RELACIONADOS AL CÁNCER DE MAMA</b>		
Fecha de diagnóstico:		
Tipo histológico:		
TNM:		
Reporte de RH:		
Abordaje inicial:	Fecha:	
Cirugía ( )		
Radoterapia ( )		
Terapia Hormonal ( )		

Terapia adyuvante inicial (marcar solo uno)	Tamoxifeno (1)	Fecha de inicio:
	Inhibidores de la Aromatasa (2)	Fecha de término:
	Tiempo de tratamiento:	
Cambio de tratamiento (marcar solo uno)	Tamoxifeno a IA (3)	Fecha de inicio:
	IA a Tamoxifeno (4)	Fecha de término:
	Tiempo de tratamiento:	
Tiempo total de seguimiento en meses (desde el inicio de tratamiento hasta la presentación de recaída o exclusión del estudio):		
Recaída	Local	Fecha:
	A distancia	Fecha:
Muerte	Por CaMa	Fecha:
	Otro tipo de cáncer	Fecha:
	Otra causa	Fecha:
Tiempo total de seguimiento en meses (desde el inicio de tratamiento hasta el fallecimiento):		
<b>Nota: Todos los datos que se reporten en base al tiempo deben ser expresados en meses</b>		

### Anexo 3.

***Evaluación univariada de las variables clínicas sobre el riesgo a presentar recurrencia, sin tomar en cuenta el tiempo de presentación del evento, en pacientes con cáncer de mama hormonodependiente.***

<b>Característica</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Tratamiento endócrino</b>			
Tamoxifeno	Ref.		
IA	0.57	0.09	0.29–1.10
Viraje	<b>2.95</b>	<b>0.002</b>	<b>1.46–5.94</b>
<b>Viraje en el tratamiento</b>			
No	Ref.		
Si	<b>4.06</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>2.21–7.45</b>
<b>Edad (años)</b>			
≤ 40	Ref.		
41-59	1.01	0.96	0.45–2.29
≥ 60	0.46	0.09	0.19–1.14
<b>Estado nutricional</b>			
Normopeso	Ref.		
Sobrepeso	1.22	0.63	0.53–2.78
Obesidad	1.31	0.50	0.59–2.89
<b>Estatus menopáusico</b>			
Premenopausia	Ref.		
Posmenopausia	<b>0.43</b>	<b>0.003</b>	<b>0.25–0.74</b>
<b>Estadio</b>			
Temprano	Ref.		
Tardío	<b>1.96</b>	<b>0.018</b>	<b>1.12–3.44</b>
<b>Tipo inmunológico</b>			
Tipo Luminal A	Ref.		
Tipo Luminal B	1.10	0.77	0.54–2.27
<b>Tratamiento previo</b>			
Solo cirugía	Ref.		
Neoadyuvancia	2.13	0.07	0.91–4.98
Adyuvancia	0.87	0.74	0.37–2.00

IA: Inhibidores de la aromatasa; Temprano: incluye estadio IA, IB, IIA IIB; Tardío: incluye estadio IIIA, IIIB, IIIC.

OR: Razón de momios con intervalo de confianza al 95%, significancia estadística  $p < 0.05$ .

#### Anexo 4.

***Evaluación multivariada del riesgo a presentar recurrencia, sin tomar en cuenta el tiempo de presentación del evento, ajustado a las variables clínicas, en pacientes con cáncer de mama hormonodependiente.***

<b>Característica</b>	<b>OR*</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Edad (años)</b>			
≤ 40	Ref.		
41-59	1.26	0.61	0.51–3.10
≥ 60	0.95	0.93	0.29–3.05
<b>Estatus menopáusico</b>			
Premenopausia	Ref.		
Posmenopausia	0.78	0.55	0.34–1.76
<b>Estadio</b>			
Temprano	Ref.		
Tardío	1.46	0.22	0.79–2.72
<b>Tratamiento previo</b>			
Solo cirugía	Ref.		
Neoadyuvancia	1.45	0.42	0.57–3.68
Adyuvancia	0.74	0.51	0.30–1.80
<b>Tratamiento endócrino</b>			
Tamoxifeno	Ref.		
IA	0.71	0.42	0.31–1.62
Viraje	<b>2.60</b>	<b>0.009</b>	<b>1.26–5.37</b>

Ajustada por grupos de edad, estatus menopáusico, estadio al momento del diagnóstico, tratamiento previo y esquema de tratamiento endócrino.

IA: Inhibidores de la aromatasa; Temprano: incluye estadio IA, IB, IIA IIB; Tardío: incluye estadio IIIA, IIIB, IIIC.