

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

Tesis Doctoral



**Estudio epidemiológico descriptivo y análisis de supervivencia
en pacientes diagnosticados de cáncer de mama entre los años
1997-2007 en Salamanca.**

Paula Quesada Soto

2011

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Tesis Doctoral

**Estudio epidemiológico descriptivo y análisis de supervivencia
en pacientes diagnosticados de cáncer de mama entre los años
1997-2007 en Salamanca.**

Directores:

Prof. Juan Jesús Cruz Hernández

Dra. Elvira del Barco Morillo

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

D. JUAN JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ, CATEDRÁTICO DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICA QUE

El trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por Dña. PAULA QUESADA SOTO, titulado
"Estudio epidemiológico descriptivo y análisis de supervivencia en pacientes diagnosticados
de cáncer de mama entre los años 1997-2007 en Salamanca", reúne las condiciones de
originalidad requeridos para optar al grado de Doctora en Medicina por la Universidad de
Salamanca.

Y para que conste, firmo la siguiente certificación en Salamanca a nueve de mayo
de 2011.

Fdo. D. JUAN JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ

CATEDRÁTICO DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Dña. ELVIRA DEL BARCO MORILLO, DOCTORA EN MEDICINA Y PROFESORA ASOCIADA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICA QUE

El trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por Dña. PAULA QUESADA SOTO, titulado "Estudio epidemiológico descriptivo y análisis de supervivencia en pacientes diagnosticados de cáncer de mama entre los años 1997-2007 en Salamanca", reúne las condiciones de originalidad requeridos para optar al grado de Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, firmo la siguiente certificación en Salamanca a nueve de mayo de 2011.

Fdo. Dña. ELVIRA DEL BARCO MORILLO
DOCTORA EN MEDICINA Y PROFESORA ASOCIADA

Agradecimientos

De diferentes maneras muchas personas en Costa Rica y España han hecho posible la realización de esta tesis doctoral, a todos infinita gratitud.

En especial quiero agradecerle a mis tutores, al Profesor Juan Jesús Cruz y a la Dra. Elvira del Barco, quienes han sido de gran inspiración personal y profesional, influyendo en decisiones trascendentales de mi vida, sin su grandísima paciencia y ayuda incondicional, tanto en mi estadía en España como en Costa Rica, este proyecto no hubiera sido posible.

Mi inmensa gratitud a los Servicios de Oncología y de Cuidados Paliativos del Hospital Universitario de Salamanca por su acogida y ayuda durante mi tiempo en Salamanca. En especial a César Rodríguez, Feliciano Sánchez, Virginia Reguero y Maribel, por su apoyo desinteresado en diferentes momentos de esta etapa de mi vida.

Al equipo del archivo del Hospital Universitario de Salamanca, en especial a Javier, por toda la ayuda y compañía en tantas tardes revisando cientos de historias clínicas.

A mi familia, por creer siempre en mí, en especial a mi abuela Xenia por su constante cariño, confianza y rezos y a mi mamá que sin ella nada, desde la primera idea de ir a Salamanca hasta el día de hoy, hubiera sido posible, gracias por tolerar todos mis berrinches, por correr con todos mis trámites y por inspirarme y educarme en creer que no hay límite para lo que quiera lograr en mi vida.

A todos mis amigos y amigas de Costa Rica y España, sin su cariño, confianza, ayuda y muchísima paciencia hubiera desistido de realizar esta tesis, en situaciones así, cercanos físicamente o no, se conocen las verdaderas amistades.

I. INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología del cáncer de mama

| | |
|---------------------------------------|--------|
| 1.1 Situación mundial..... | pág 2 |
| 1.2 Situación en España..... | pág 11 |
| 1.3 Situación en Castilla y León..... | pág 19 |

2 Etiopatogenia del cáncer del mama

| | |
|---|--------|
| 2.1 Factores genéticos y hereditarios..... | pág 22 |
| 2.2 Factores biológicos..... | pág 25 |
| 2.2.1 Género y raza..... | pág 25 |
| 2.2.2 Edad..... | pág 25 |
| 2.2.3 Factores hormonales y reproductivos..... | pág 26 |
| 2.2.3.1 Menarquia y menopausia..... | pág 26 |
| 2.2.3.2 Características del ciclo menstrual..... | pág 28 |
| 2.2.3.3 Paridad..... | pág 28 |
| 2.2.3.4 Abortos espontáneos e inducidos..... | pág 29 |
| 2.2.3.5 Lactancia..... | pág 29 |
| 2.2.3.6 Hormonas exógenas..... | pág 29 |
| 2.2.3.6.1 Anticonceptivos hormonales..... | pág 29 |
| 2.2.3.6.2 Terapias hormonales sustitutivas..... | pág 30 |
| 2.2.4 Antecedente de patología mamaria y otros tumores..... | pág 31 |
| 2.3 Factores ambientales..... | pág 32 |

3 Factores pronósticos y predictivos clásicos en cáncer de mama.....pág 34

3.1 Cáncer de mama *in situ*

| | |
|---|--------|
| 3.1.1 Factores pronósticos y predictivos y supervivencia libre de enfermedad en cáncer de mama <i>in situ</i> | pág 37 |
|---|--------|

| | |
|--|--------|
| 3.1.2 Tratamiento del cáncer de mama <i>in situ</i> | pág 40 |
| 3.2 Cáncer de mama locorregional | |
| 3.2.1 Factores pronósticos y predictivos clásicos y supervivencia libre de enfermedad del cáncer de mama locorregional..... | pág 42 |
| 3.2.1.1 Estado de los ganglios linfáticos..... | pág 42 |
| 3.2.1.2 El tamaño tumoral..... | pág 45 |
| 3.2.1.3 Edad..... | pág 46 |
| 3.2.1.4 Tipo histológico..... | pág 48 |
| 3.2.1.5 Grado de diferenciación tumoral..... | pág 50 |
| 3.2.1.6 Receptores hormonales..... | pág 52 |
| 3.2.1.7 HER2/neu..... | pág 53 |
| 3.2.1.8 Permeación vascular o linfática..... | pág 54 |
| 3.2.2 Tratamiento del cáncer de mama locorregional..... | pág 55 |
| 3.2.2.1 Cirugía..... | pág 55 |
| 3.2.2.2 Radioterapia..... | pág 58 |
| 3.2.2.3 Quimioterapia..... | pág 58 |
| 3.2.2.4 Anticuerpos monoclonales..... | pág 61 |
| 3.2.2.5 Hormonoterapia..... | pág 61 |
| 3.2.2.5.1 Antiestrógenos..... | pág 62 |
| 3.2.2.5.2 Inhibidores de la Aromatasa..... | pág 63 |
| 3.3 Cáncer de mama metastásico al diagnóstico..... | pág 65 |
| 4 Factores pronósticos y predictivos no clásicos en cáncer de mama (subtipos moleculares intrínsecos)..... | pág 69 |

II. OBJETIVOS

| | |
|----------------------------|--------|
| 1 Objetivos generales..... | pág 78 |
|----------------------------|--------|

2 Objetivos específicos.....pág 78

III. MATERIAL Y MÉTODOS.....pág 79

IV. RESULTADOS

1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DESCRIPTIVO

1.1 Características generales de los pacientes del total de la muestra

1.1.1 Edad al diagnóstico.....pág 91

1.1.2 Estado hormonal al diagnóstico.....pág 92

1.2. Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama *in situ*

1.2.1 Características generales

1.2.1.1 Edad al diagnóstico.....pág 92

1.2.1.2 Estado hormonal al diagnóstico.....pág 93

1.2.2 Características de los tumores.....pág 93

1.2.3 Tendencias terapéuticas.....pág 97

1.3 Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama locorregional

1.3.1 Características generales

1.3.1.1 Edad al diagnóstico.....pág 99

1.3.1.2 Estado hormonal al diagnóstico.....pág 99

1.3.2 Características de los tumores.....pág 100

1.3.3 Tendencias terapéuticas.....pág 106

1.4 Mujeres con cáncer de mama metastásico al diagnóstico

1.4.1 Características generales

1.4.1.1 Edad al diagnóstico.....pág 110

1.4.1.2 Estado hormonal al diagnóstico.....pág 110

1.4.2 Características de los tumores.....pág 111

1.4.3 Localizaciones, tipo y número de metástasis al diagnóstico.....pág 115

| | |
|---|---------|
| 1.4.4 Tendencias terapéuticas..... | pág 117 |
| 1.5 Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con subtipo triple negativo | |
| 1.5.1 Características generales..... | pág 118 |
| 1.5.1.1 Edad al diagnóstico..... | pág 119 |
| 1.5.1.2 Estado hormonal al diagnóstico..... | pág 120 |
| 1.5.2 Características de los tumores..... | pág 120 |
| 2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) | |
| 2.1. Análisis de SLE en mujeres con cáncer de mama <i>in situ</i> | pág 124 |
| 2.2. Análisis de SLE en mujeres con cáncer de mama locorregional..... | pág 125 |
| 2.2.1. <i>SLE de la muestra total de mujeres con enfermedad locorregional</i> | pág 127 |
| 2.2.1.1. Análisis Univariante de Factores Pronósticos Clásicos | |
| 2.2.1.1.1. Edad al diagnóstico..... | pág 128 |
| 2.2.1.1.2. Estado hormonal al diagnóstico..... | pág 129 |
| 2.2.1.1.3. Estadio..... | pág 129 |
| 2.2.1.1.4. Tamaño tumoral..... | pág 130 |
| 2.2.1.1.5. Afectación ganglionar axilar..... | pág 131 |
| 2.2.1.1.6. Tipo histológico..... | pág 132 |
| 2.2.1.1.7. Grado histológico..... | pág 133 |
| 2.2.1.1.8. Receptores hormonales..... | pág 134 |
| 2.2.1.1.9. Expresión HER2/neu..... | pág 135 |
| 2.2.1.2. Análisis Univariante de Factores Pronósticos No Clásicos..... | pág 136 |
| 2.2.1.3. Análisis Multivariante..... | pág 137 |
| 2.2.2. <i>SLE en mujeres sin afectación ganglionar</i> | pág 139 |
| 2.2.2.1. Análisis Univariante de Factores Pronósticos Clásicos | |
| 2.2.2.1.1. Edad al diagnóstico..... | pág 140 |

| | |
|--|----------------|
| 2.2.2.1.2. Estado hormonal al diagnóstico..... | pág 141 |
| 2.2.2.1.3. Tamaño tumoral..... | pág 141 |
| 2.2.2.1.4. Tipo histológico..... | pág 143 |
| 2.2.2.1.5. Grado histológico..... | pág 144 |
| 2.2.2.1.6. Receptores hormonales..... | pág 145 |
| 2.2.2.1.7. Expresión HER2/neu..... | pág 146 |
| 2.2.2.1.8. Alto Riesgo versus Bajo Riesgo..... | pág 147 |
| 2.2.2.2. Análisis Univariante de Factores Pronósticos No Clásicos..... | pág 148 |
| 2.2.2.3. Análisis Multivariante..... | pág 149 |
| 2.2.3. <i>SLE en mujeres con afectación ganglionar.....</i> | <i>pág 151</i> |
| 2.2.3.1. Análisis Univariante de Factores Pronósticos Clásicos | |
| 2.2.3.1.1. Edad al diagnóstico..... | pág 151 |
| 2.2.3.1.2. Estado hormonal al diagnóstico..... | pág 152 |
| 2.2.3.1.3. Tamaño tumoral..... | pág 153 |
| 2.2.3.1.4. Tipo histológico..... | pág 154 |
| 2.2.3.1.5. Grado histológico..... | pág 155 |
| 2.2.3.1.6. Receptores hormonales..... | pág 156 |
| 2.2.3.1.7. Expresión HER2/neu..... | pág 157 |
| 2.2.3.1.8. Número de ganglios afectados..... | pág 158 |
| 2.2.3.2. Análisis Univariante de Factores Pronósticos No Clásicos..... | pág 159 |
| 2.2.3.3. Análisis Multivariante..... | pág 160 |
| 2.3. Análisis de Supervivencias Globales en mujeres con cáncer de mama | pág 161 |
| V. DISCUSIÓN..... | pág 164 |
| VI. CONCLUSIONES..... | pág 195 |
| VII. BIBLIOGRAFIA..... | pág 198 |

I. INTRODUCCIÓN

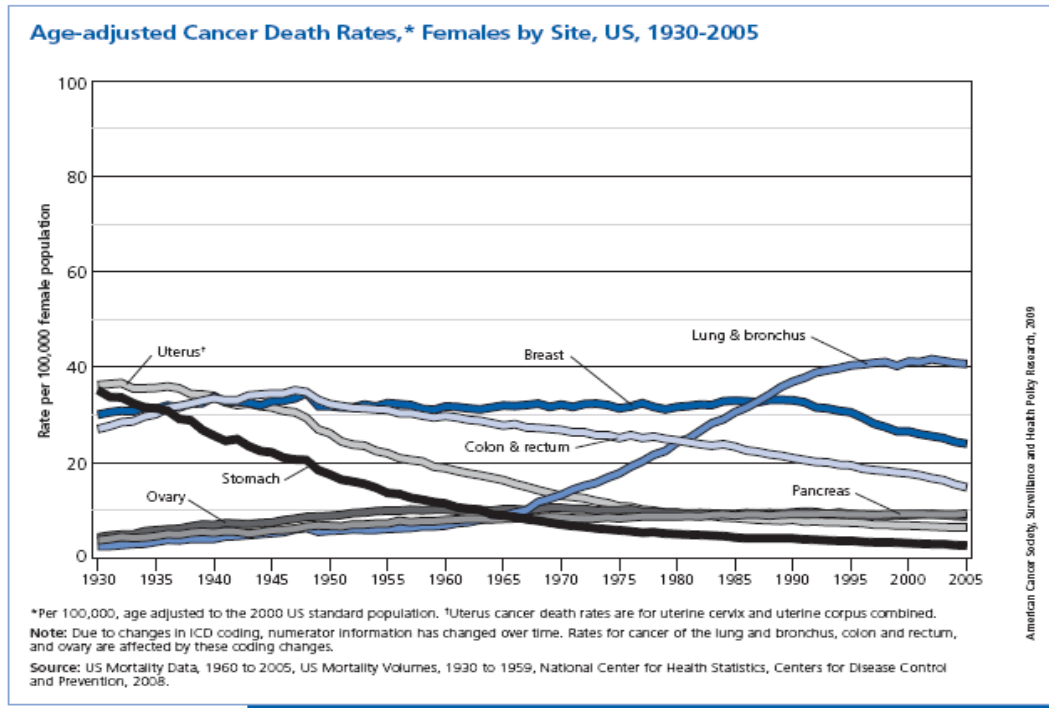
1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

1.1. Situación mundial.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres de los países occidentales, la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres y la primera causa de mortalidad absoluta en mujeres entre 35-45 años^{1,2}.

El cáncer de mama es un problema de salud importante para todas las mujeres alrededor del mundo. En Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) continúa siendo el cáncer más frecuente entre las mujeres (excluyendo el cáncer de piel) y la segunda causa de muerte por cáncer (solo después del cáncer de pulmón)^{1,2} (**Figura N°1**).

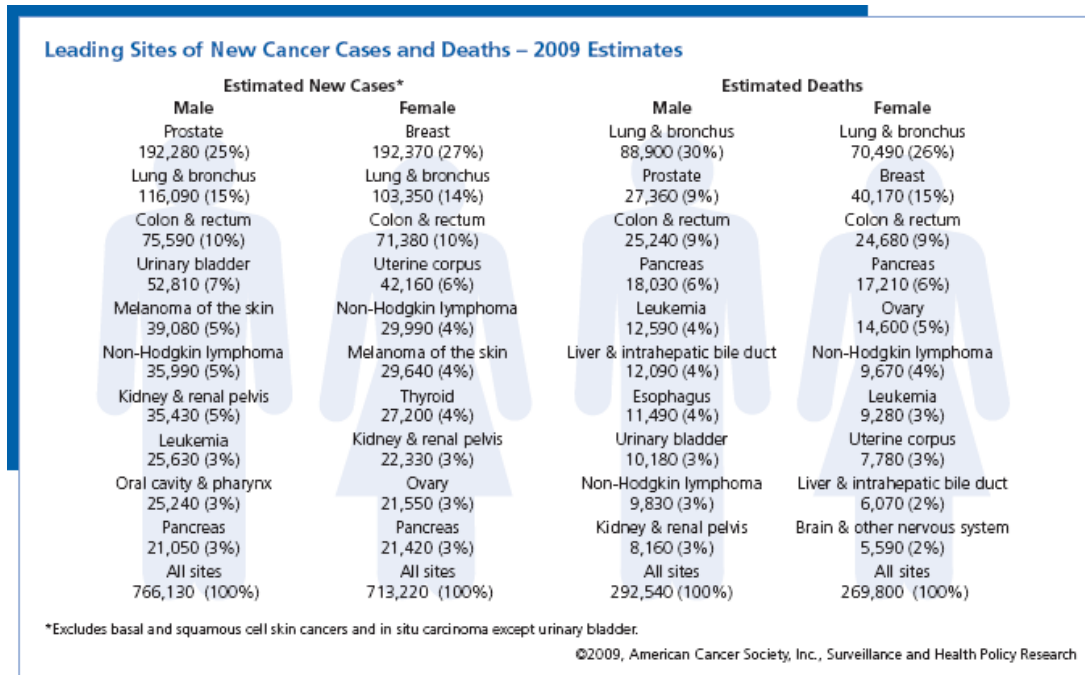
Figura N°1. Tasas de mortalidad por cáncer ajustadas para edad según localización en mujeres, EEUU, 1930-2005.



Tomado de: American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009. www.cancer.org¹

Para el 2009 se estima que el cáncer de mama representa el 27% de todos los casos de cáncer y un 15% de todas las muertes por cáncer¹ (Figura N°2).

Figura N°2. Estimación de nuevos casos y de muertes por cáncer en EEUU para el 2009.



Tomado de: American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009. www.cancer.org¹

También se estima que 192.370 nuevos casos de cáncer de mama invasivo, 62.280 nuevos casos de cáncer de mama *in situ* y 40.170 muertes por esta causa ocurrirán entre las mujeres de EEUU durante el año 2009¹.

Siendo significativamente menos frecuente en hombres, se calcula que para este mismo año en EEUU se diagnosticarán cerca del 1.910 nuevos casos y alrededor de 440 muertes por esta causa¹.

Las tasas de incidencia del cáncer de mama invasivo en mujeres de todas las razas en EEUU han mostrado cinco periodos diferentes desde 1975:

1. Entre 1975 y 1980 la incidencia se mantuvo esencialmente constante.

2. Entre 1980 y 1987 la incidencia aumentó 4,0% anual.
3. Entre 1987 y 1994 la incidencia se mantuvo esencialmente constante.
4. Entre 1994 y 1999 las tasas de incidencia aumentaron un 1,6% anual.
5. Entre 1999 y el 2006 las tasas de incidencia disminuyeron un 2,0% anual³.

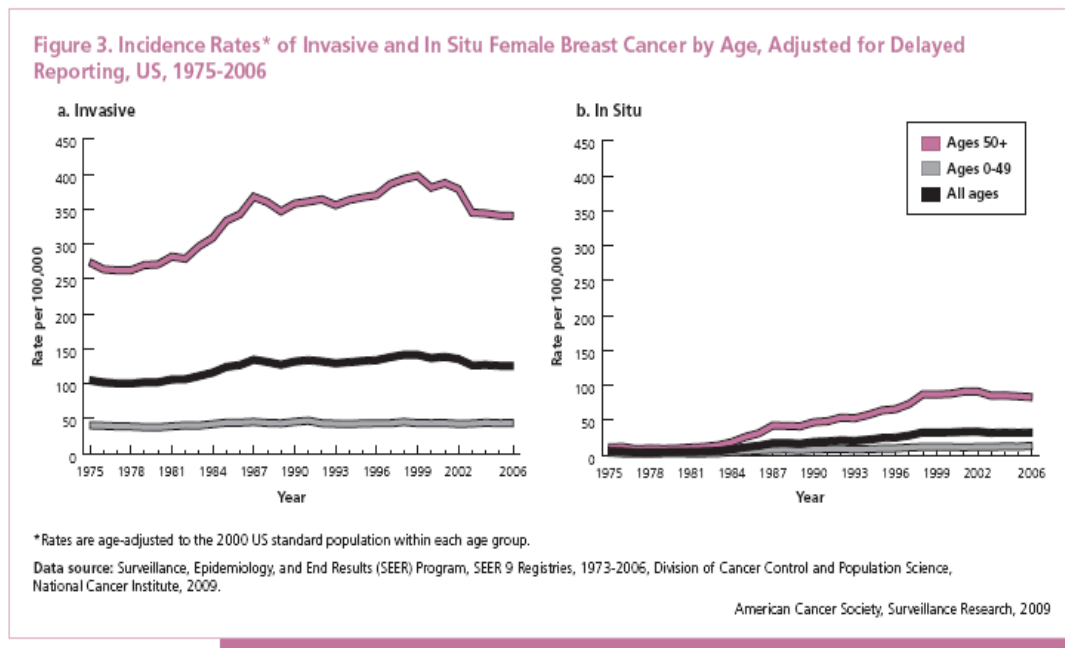
Gran parte de la responsabilidad en el aumento de la incidencia puede ser atribuido a los cambios en los patrones reproductivos, como el retraso de edad para el primer embarazo y también el hecho de tener menos hijos, los cuales son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de cáncer de mama. Por otra parte, probablemente el rápido aumento entre 1980 y 1987 se deba al mayor uso de las mamografías y por consiguiente a la mayor detección de carcinomas pequeños, indetectables clínicamente. El detectar esos tumores más tempranamente tiene el efecto de inflar las tasas de incidencia ya que estos estarían siendo detectados de 1 a 3 años antes si continuaran creciendo hasta que se presentara sintomatología³.

El leve aumento en la incidencia durante la última mitad de los 90's podría reflejar un aumento en el cribado con mamografía, aumento de las tasas de obesidad y el uso de terapia hormonal durante la menopausia⁴.

Así mismo, la disminución que se ha observado recientemente, principalmente entre mujeres entre 50-69 años, probablemente se deba a la disminución de la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia observada desde el 2002-2003. Similares resultados se han observado en otros países como el Reino Unido, Australia y los países Escandinavos^{4,5,6,7,8}.

A pesar de todas estas variaciones, la incidencia de cáncer de mama en EEUU se mantiene estable desde el 2003 (**Figura N°3**).

Figura N°3. Tasas de incidencia ajustadas por edad de tumores de mama invasivos e *in situ* en mujeres según edad, EEUU, 1975-2006.



Tomado de: American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009. www.cancer.org¹

El cáncer de mama también fue el cáncer más común en Europa en el 2006, con 429.900 nuevos casos, representando 13,5% de todas las neoplasias diagnosticadas⁹.

Se estima que una de cada diez mujeres europeas desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida y la probabilidad de desarrollar esta neoplasia antes de los 75 años es del 8%¹⁰.

En relación a las tasas de mortalidad por cáncer de mama en mujeres en EEUU, también se ha observado una disminución desde 1990, la cual ha sido más evidente entre las mujeres menores de 50 años (disminución del 3,2% anual) que en aquellas con 50 años o más (2,0% anual). Estas disminuciones representan progreso tanto en la detección temprana del cáncer de mama como en la mejora de los tratamientos empleados en esta patología¹¹.

Según los datos de la American Cancer Society¹, la supervivencia global de las mujeres con cáncer de mama ha mejorado de un 63% a los inicios de los 60's a un 89% actualmente.

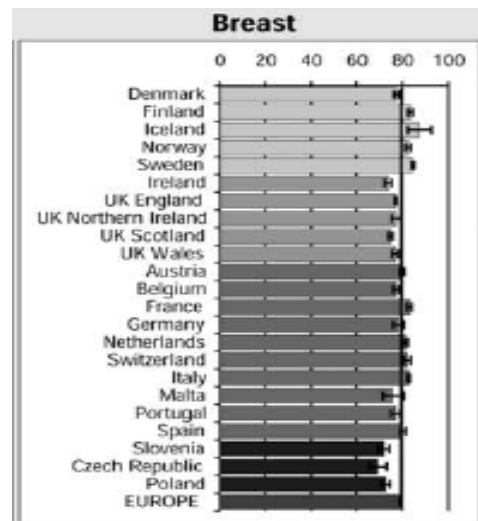
La tasa de supervivencia para mujeres diagnosticadas con carcinomas sin afectación ganglionar es del 98%. Si existe afectación ganglionar se documenta 84% de supervivencia a los 5 años y 27% si existe enfermedad metastásica. La supervivencia continua descendiendo después de 5 años, observándose tasas para todos los estadios juntos, del 81% y 74% a los 10 y 15 años del diagnóstico respectivamente.

Debe haber precaución al interpretar las tasas de supervivencia a largo plazo debido a que éstas representan a pacientes que fueron diagnosticadas y tratadas bastantes años atrás, con lo cual, avances en el diagnóstico y tratamiento pueden reflejarse en mejores tasas para las pacientes diagnosticadas más recientemente.

Aprovechando los datos totales o parciales recogidos en diferentes países europeos el estudio EUROCARE (EUROpean CAncer REgistries based study of cancer patients' survival) inició en 1990¹² el estudio cooperativo más grande basado en registros de cáncer relacionado con la supervivencia de pacientes europeos. Tiene como objetivo monitorizar, analizar y explicar las tendencias en supervivencia en cáncer así como las diferencias entre países. El último proyecto es el EUROCARE-4, en el cual se analizaron 2.690.922 casos de cáncer en adultos de 83 registros de cáncer de 22 países europeos, diagnosticados entre 1995-1999 y con seguimiento hasta diciembre del 2003¹³.

En este se evidencia que la supervivencia media europea a los 5 años para el cáncer de mama fue considerablemente alta: 79,3%. Existen supervivencias más altas o muy cercanas a la media europea en los países nórdicos (excepto Dinamarca que tuvo una supervivencia media a los 5 años de 77,5%) y en los países del oeste y sur de europa (excepto Bélgica con una supervivencia de 77,4%). Supervivencias significativamente más bajas que la media europea se detectaron en Dinamarca, Irlanda (73,8%) y todos los países del Reino Unido, así como los países de Europa del Este¹³. La comparación entre los países se puede observar en la **Figura N°4**.

Figura N°4. Comparación de la supervivencia relativa ajustada para la edad a 5 años del cáncer de mama en las mujeres de países europeos.



Tomado de: Verdecchia A, Santaquilani M, Sant M. Survival for cancer patients in Europe. *Ann Ist Super Sanità* 2009;45(3):315-324¹³.

Comparando los datos de EURO CARE-3 (1990-1994) y EURO CARE-4 (1995-1999) la supervivencia aumentó y las diferencias entre países disminuyó en relación al cáncer de mama, observándose un intervalo de supervivencia de 61,7% - 82,7% y de 69,3% - 87,6% respectivamente¹⁴.

El aumento en la supervivencia en cáncer de mama observado en la mayoría de países occidentales no es fácilmente interpretable dado que podría corresponder a mejores tratamientos, tratamientos más efectivos debido a diagnósticos más tempranos o simplemente (simply lead-time bias) corresponder a un proceso al azar¹⁵. El aumento en actividades diagnósticas (por ejemplo el screening con mamografía) puede inflar tanto las tasas de incidencia como de supervivencia. Diferentes tendencias se pueden observar al aumentar, disminuir o mantenerse estables las tasas de incidencia, mortalidad y supervivencia. En el caso de España se ha documentado un marcado aumento en la supervivencia con estabilización o disminución de la mortalidad y moderado aumento en la

incidencia. En la mayoría de países del occidente europeo la supervivencia ha aumentado, indicando ventaja real para las pacientes cuando esta se acompaña de disminución o estabilización en la mortalidad. Todo esto reflejando las mejoras en la atención de las pacientes con cáncer, como en los casos de Suecia, Reino Unido, Francia, Italia y España¹⁵.

También existe un estudio que compara los resultados de supervivencia a 5 años del estudio EUROCARE-4 con los datos de supervivencia de Estados Unidos de Norteamérica analizados en el programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). En ambos casos se utilizaron los datos de los pacientes diagnosticados con cáncer entre el 2000-2002, encontrándose que la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama fue mayor en los registros de la SEER que la media europea. Sin embargo, en este estudio también se pudo evidenciar que los países de Europa del Este fueron los que tuvieron la mejoría más significativa en la supervivencia de diferentes tumores, incluyendo el cáncer de mama que pasó de un 60% a un 73,9% durante el periodo 1991-2000¹⁶.

Del mismo modo hay estudios que realizan comparaciones de incidencia y supervivencia entre países desarrollados y países en vías de desarrollo. Poniendo en evidencia que la incidencia del cáncer de mama es mayor en los países más desarrollados del mundo, así como en zonas urbanas y en mujeres caucásicas¹⁷.

La base de datos Globocan para el 2002, indicaba una tasa de incidencia estandarizada por edad para cáncer de mama de 67,8 por 100.000 en las regiones más desarrolladas (Europa, Australia, Nueva Zelanda, Norteamérica y Japón) comparada con 23,8 por 100.000 en las regiones menos desarrolladas como África, América Central, América del Sur, Asia, el Caribe, Melanesia, Micronesia y Polinesia¹⁸. La máxima incidencia ocurre en América del Norte (99,4 por 100.000) y la mínima en Asia (22,1) y África (23,4), como se puede apreciar en la **Tabla N°1**.

Tabla N°1. Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de mama en el mundo.

Tasas mundiales de incidencia y mortalidad de cáncer de mama*

| <i>País / Región</i> | <i>Incidencia</i> | | <i>Mortalidad</i> | |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | <i>Casos</i> | <i>Tasa cruda</i> | <i>Muertes</i> | <i>Tasa cruda</i> |
| Mundial | 1151298 | 37.4 | 410712 | 13.3 |
| Regiones más desarrolladas | 636128 | 103.7 | 189765 | 30.9 |
| Regiones menos desarrolladas | 514072 | 20.9 | 220648 | 9.0 |
| Africa | | | | |
| Este | 15564 | 11.8 | 10974 | 8.3 |
| Central | 5173 | 10.1 | 3711 | 12.1 |
| Norte | 16588 | 18.6 | 11751 | 13.2 |
| Sur | 6474 | 25.4 | 3130 | 12.3 |
| Oeste | 21397 | 18.2 | 14833 | 12.6 |
| Caribe | 6424 | 33.0 | 2478 | 12.7 |
| América | | | | |
| Central | 14240 | 20.3 | 5679 | 8.1 |
| Del Sur | 75907 | 42.3 | 24681 | 13.8 |
| Del Norte | 229631 | 141.9 | 48239 | 29.8 |
| Asia | | | | |
| Este | 167515 | 22.9 | 47866 | 6.5 |
| Sureste | 58495 | 21.8 | 26818 | 10.0 |
| Centrosur | 133802 | 18.0 | 67165 | 9.0 |
| Oeste | 25163 | 26.1 | 10738 | 11.2 |
| Europa | | | | |
| Central / Este | 100262 | 63.4 | 45310 | 28.7 |
| Norte | 62425 | 128.8 | 19789 | 40.8 |
| Sur | 72458 | 97.8 | 24617 | 33.2 |
| Oeste | 125604 | 134.3 | 39297 | 42.0 |
| Australia / Nueva Zelanda | 13507 | 115.1 | 3338 | 28.4 |
| Melanesia | 474 | 14.5 | 220 | 6.8 |
| Micronesia | 99 | 38.0 | 47 | 18.0 |
| Polinesia | 84 | 28.2 | 38 | 12.8 |

*Datos de Globocan, 2002

Tomado y modificado de: Porter PL. Global trends in breast cancer incidence and mortality. Salud Pública Mex 2009;51(supl 2):S141-S146¹⁷.

Sin embargo, la incidencia en países que históricamente han tenido bajas tasas de cáncer de mama está cambiando. Por ejemplo, en Asia; Japón, Singapur y Corea han reportado duplicación o triplicación en la incidencia durante los últimos 40 años y los registros de las zonas urbanas de China han documentado 50% de aumento entre 1972 y 1994¹⁹.

La diferencia de incidencia por grupos etarios entre países como Estados Unidos y Japón son muy marcadas. Por ejemplo, la incidencia entre 45 y 49 años entre estos es de 195 y 55

por 100.000 respectivamente. Después de los 50 años la incidencia en Estados Unidos continua en aumento mientras que en Japón se mantiene constante, así entre los 65-69 años las tasas se mantienen en 404 y 53 por 100.000 respectivamente²⁰.

Tanto en Japón como en las zonas urbanizadas de China, se ha objetivado un aumento progresivo de la incidencia de esta patología en los últimos años²¹. Aunque esta distribución parece estar más en relación con el desarrollo industrial y la mejora del nivel de vida que con cuestiones meramente geográficas, la magnitud de las diferencias en tasas de incidencia entre los países en desarrollo y los países desarrollados ha ido disminuyendo con el tiempo y no se puede considerar al cáncer de mama como una enfermedad limitada a sociedades occidentales.

Uno de los problemas que enfrentan los países en vías de desarrollo es la carencia más marcada de adecuados registros poblacionales de cáncer o su ausencia completa, con lo cual se desconocen los datos o se subestiman las cifras verdaderas.

Por ejemplo en África, las tendencias en la incidencia del cáncer de mama son difíciles de evaluar dada la falta de registros adecuados. Sin embargo, en Uganda se realizan grandes esfuerzos por realizar registros poblacionales, los cuales han reportado aumento en la incidencia de 11,7 en 1960 a 23,4 en el 2002²².

Algunos países de América Latina también han reportado aumento en la incidencia: en Cali (Colombia) las tasas aumentaron de 32,2 en 1983 a 44,4 en 1997. Sin embargo, en Costa Rica, donde tienen uno de los pocos registros nacionales de latinoamérica, las tasas se han mantenido bastante constantes en alrededor de 30 casos por 100.000^{23,24}.

En general, una de las características más notables en los estudios epidemiológicos descriptivos de los últimos años es el rápido aumento en las tasas de incidencia de los países en vías de desarrollo²⁵.

En relación a las tasas de mortalidad mundial por cáncer de mama, se conoce que esta tasa ajustada para la edad entre 1993 y el 2001 fue de 13,2 por 100,000, oscilando entre 8,8 en Asia y 19,7 en Europa¹⁸.

En términos generales la tasa ajustada para la edad en los países más desarrollados económicamente fue de 18,1 comparada con 10,4 en los países menos desarrollados, como se aprecia en la **Tabla N°1**.

La mayor tasa de mortalidad en países con mayores recursos económicos refleja la alta incidencia de esta patología en muchos de estos países. Sin embargo, la carga social y económica por muertes debidas al cáncer de mama en países con menores recursos es desproporcionalmente alta. A pesar de que la razón entre la tasa de mortalidad y la tasa de incidencia mundial es de 0,35, esta varía ampliamente en rangos tan altos como 0,69 en África y tan bajos como 0,19 en América del Norte¹⁷.

Siguiendo este razonamiento se concluye que en América Latina y Africa la incidencia de cáncer de mama es menor que la de países más desarrollados, sin embargo la tasa de mortalidad es mayor. Estas diferencias probablemente estén relacionadas con las variaciones en programas de cribado y en el acceso al tratamiento²⁶, así como a diferencias en el estilo de vida y a factores hereditarios²⁷.

1.2. Situación en España.

Los registros poblacionales de cáncer son imprescindibles para conocer la incidencia y la prevalencia del cáncer y para evaluar la supervivencia de los pacientes, permitiendo posteriormente la evaluación de los programas de diagnóstico precoz y la implementación de estudios de investigación sobre factores de riesgo.

Según los últimos datos disponibles del Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III en Madrid¹⁰, hasta el año 2003 solamente existen registros de cáncer poblacionales en: Cantabria, Comunidad

Autónoma Vasca, Navarra, Zaragoza, Girona, Tarragona, Mallorca, Albacete, Cuenca, Murcia, Granada, Islas Canarias, Asturias y La Rioja, siendo los más antiguos los de Navarra y Zaragoza (**Tabla N°2**). De hecho, según los datos aportados al estudio EUROCARE-4, la cobertura de pacientes diagnosticados con cáncer entre 1995-1999 fue solamente del 12% (**Tabla N°3**)¹³. Sin embargo, según los datos del Centro Nacional de Epidemiología para el 2001 existía una cobertura del 26% de la población femenina de España²⁸. También existen proyectos de creación de registros en otras Comunidades Autónomas y ampliación de los existentes, además de algunos registros monográficos.

Tabla N°2. Registros poblacionales españoles reconocidos por la IARC.

| Registro | Año de comienzo | Último periodo disponible |
|------------|-----------------|---------------------------|
| Albacete | 1990 | 1993-1997 |
| Asturias | 1978 | 1992-1995 |
| Canarias | 1993 | 1993-1996 |
| Cuenca | 1993 | 1993-1997 |
| Girona | 1994 | 1994-1997 |
| Granada | 1985 | 1993-1997 |
| Mallorca | 1982 | 1993-1996 |
| Murcia | 1981 | 1993-1996 |
| Navarra | 1970 | 1993-1997 |
| Tarragona | 1979 | 1993-1997 |
| País Vasco | 1986 | 1988-1991 |
| Zaragoza | 1960 | 1991-1995 |

IARC: Agencia Internacional de Investigación del Cáncer

Tomado y modificado de: Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. 2005¹⁰.

Tabla N°3. Cobertura y número de pacientes diagnosticados con cáncer por país entre 1995-1999. Todos los cánceres combinados (excepto el cáncer tipo no melanoma de piel).

| País | Cobertura % | Número de casos | |
|-----------------|-------------|-----------------|---------|
| | | Hombres | Mujeres |
| Dinamarca | 100 | 47.420 | 54.115 |
| Noruega | 100 | 43.098 | 41.012 |
| Suecia | 100 | 85.619 | 83.209 |
| Austria | 100 | 73.962 | 72.239 |
| Bélgica | 58 | 43.233 | 36.379 |
| Francia | 11 | 40.062 | 31.576 |
| Alemania | 1 | 12,557 | 12.136 |
| Holanda | 34 | 54.122 | 52.151 |
| Italia | 25 | 194.733 | 169.935 |
| Malta | 100 | 2.846 | 2.911 |
| Portugal | 43 | 17.385 | 14.184 |
| Eslovenia | 100 | 16.308 | 15.524 |
| España | 12 | 50.550 | 35.061 |
| República Checa | 8 | 8.8 | 8.048 |

Tomado y modificado de: Verdecchia A, Santaquilani M, Sant M. Survival for cancer patients in Europe. Ann Ist Super Sanità 2009;45(3):315-324¹³.

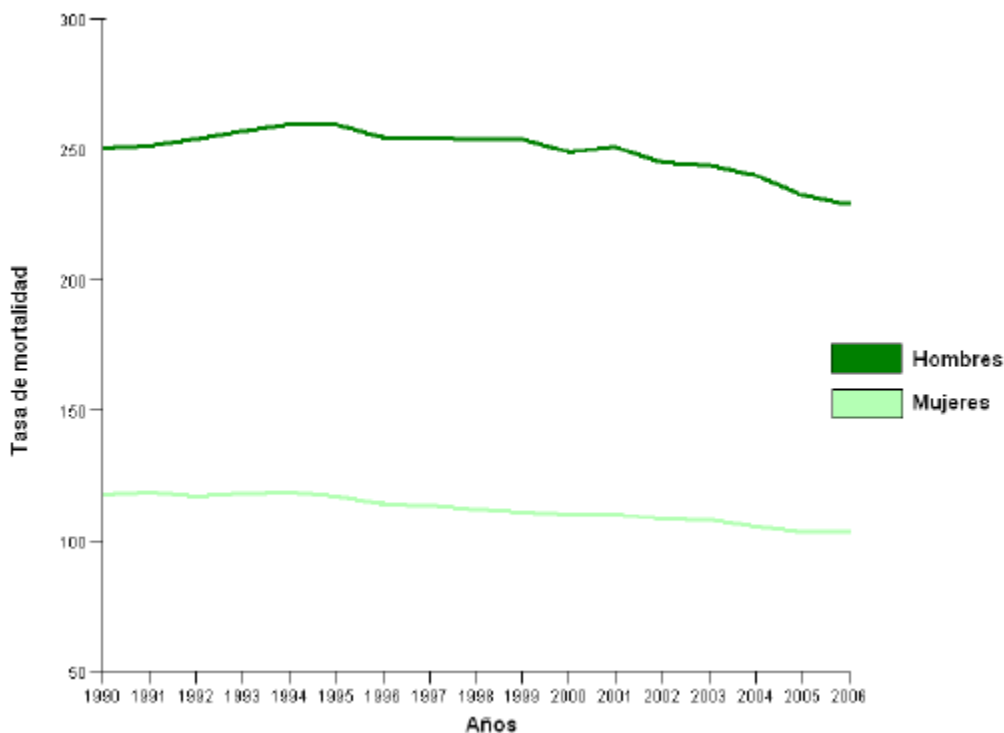
En términos de riesgo individual, uno de cada tres españoles y una de cada cinco españolas podrán padecer cáncer en algún momento de su vida, situándose la incidencia anual en torno a los 155.000 casos²⁹.

Según el Instituto de Información Sanitaria de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo de España³⁰ y el Instituto Nacional de Estadística de España³¹, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en España, después de las enfermedades cardiovasculares. En el año 2006, las defunciones por

tumores malignos representaron el 26,5% del total de las muertes (31,6% en hombres y 20,8% en mujeres), lo que supuso una tasa de mortalidad de 223,1 por 100.000 habitantes (282,3 en hombres y 165,5 en mujeres).

La evolución del riesgo de mortalidad, evaluada a través de la tendencia en la tasa de mortalidad ajustada por edad, muestra que entre 1990 y 2006 el riesgo de mortalidad por cáncer descendió en España un 9%; este descenso fue mayor en las mujeres (12%) que en los hombres (8,6%) (**Figura N°5**).

Figura N°5. Tasa de mortalidad ajustada por edad por 100.000 habitantes por cáncer en hombres y mujeres entre 1990-2006 en España.



Tomado de: Instituto de Información Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo. Mortalidad por cáncer, por enfermedad isquémica del corazón, por enfermedades cerebrovasculares y por diabetes mellitus en España. 2006³⁰.

Si se tiene en cuenta las muertes en menores de 75 años, este último informe también evidencia que el cáncer es la primera causa de mortalidad prematura. Así, el cáncer causó el 41% del total de esas defunciones en 2006 (39,8% en hombres y 43,8% en mujeres). Además, desde 1990, ese porcentaje de muertes prematuras debidas a cáncer creció alrededor de un 25%, tanto en hombres como en mujeres.

Al igual que los datos ya expuestos para muchos otros países europeos y de América del Norte principalmente, el cáncer de mama también es el principal tumor maligno en las mujeres españolas, siendo responsable del 16% de las muertes por cáncer en la mujer, lo que supuso una tasa de mortalidad de 26,7 por 100.000 mujeres en el 2006. Sin embargo, el riesgo de muerte por cáncer de mama en la mujer española descendió un 23% desde 1990³⁰.

El 60% de esas muertes se produjeron en mujeres de menos de 75 años. Si bien este porcentaje es alto, la mortalidad prematura y el porcentaje de muertes en mujeres menores de 75 años también han venido descendiendo desde 1990³⁰.

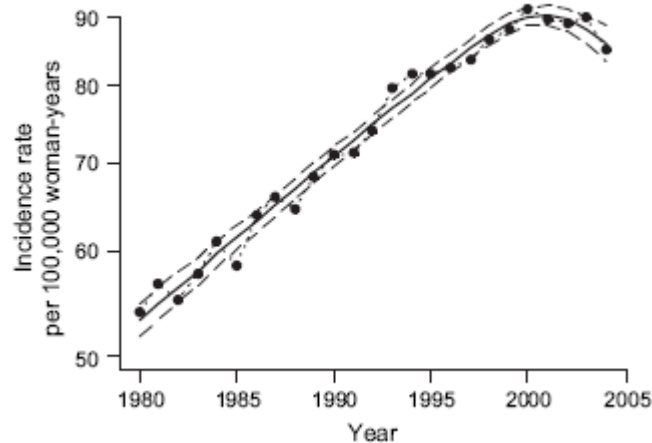
Situando a España en el contexto de la Unión Europea (UE), se evidencia que tiene una tasa de mortalidad por cáncer relativamente baja en comparación con el conjunto de los países de la UE. En concreto, en 2006, el riesgo de muerte en España fue un 11% menor que en la UE. Parte de esta baja mortalidad por cáncer en España se debe al cáncer de mama en la mujer, cuyo riesgo de muerte es junto a Portugal, el más bajo de Europa³⁰.

Al inicio de los años 80 España se encontraba dentro del grupo de países con menor incidencia de cáncer de mama²³. Sin embargo, ha experimentado fenómenos epidemiológicos que han provocado un rápido aumento en la incidencia durante las décadas subsecuentes^{23,32,33}.

Una variedad de factores se han asociado a este marcado aumento, entre los que se encuentra una dramática disminución en las tasas de fertilidad³⁴, aumento de prevalencia de obesidad^{35,36}, alta prevalencia de estilo de vida sedentario y aumento en el consumo de alcohol en la población española³⁷.

Según un estudio realizado en el 2009 por Pollán et al²⁸. España ha pasado por fenómenos similares a los descritos anteriormente para países como EEUU, Canadá, Noruega, Alemania y otros. En términos generales las tasas de incidencia aumentaron durante los años 80 y 90 un 2,9% anual hasta el año 2001, para posteriormente tener una disminución anual del 3,0% (**Figura N°6**).

Figura N°6. Tasas de incidencia de carcinomas de mama invasivos ajustados para la edad en el periodo 1980-2004 de mujeres mayores de 24 años incluidas en todos los registros españoles.



Tomado de: Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, et al. Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980-2004. JNCI 2009;101(22):1-8²⁸.

Ha habido un aumento constante de la incidencia en mujeres menores de 45 años, una abrupta disminución para las mujeres entre 45-64 años en el 2001 y una disminución gradual para las mujeres mayores de 64 años desde 1995²⁸.

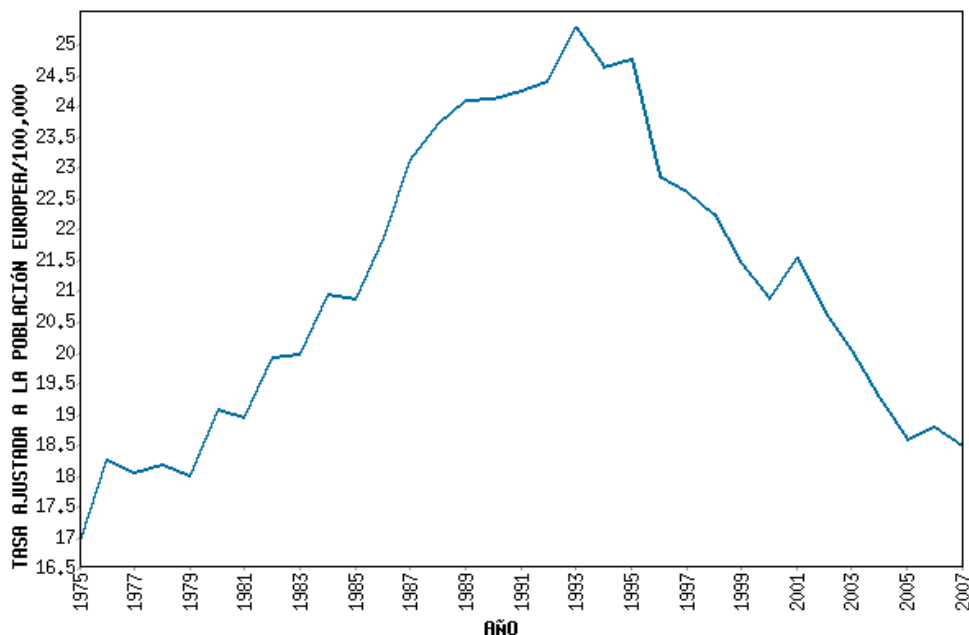
En relación a las mujeres menores de 45 años se ha mantenido un aumento constante desde los años 80 hasta el 2004 de 1,7% anual, sin tener variaciones significativas en esta

tendencia. Este aumento se podría explicar por cambios en factores reproductivos y de estilo de vida que se han presentado durante las últimas décadas²⁸.

Por el contrario, en las mujeres entre 45 y 64 años hubo un aumento anual del 3,4% hasta el 2001, para posteriormente tener una abrupta disminución anual del 2,4%. Este hecho probablemente se deba a dos fenómenos: el primero se debe al aumento progresivo en el uso de terapia hormonal sustitutiva durante los 90's entre las mujeres españolas³⁸, el cual posteriormente disminuyó debido a los diferentes estudios que evidenciaron sus efectos deletéreos. La segunda causa podría explicarse por la saturación de los programas de cribado⁷; la mayoría de las Comunidades Autónomas de España implementaron sus programas de cribado durante los 90's, con lo cual es esperable que el número de casos nuevos aumentaran progresivamente durante esa década hasta que se alcanzó un *plateau* con un 90% de cobertura en todo el país cerca del año 2001³⁹, y posteriormente se evidencia una disminución significativa en la incidencia en comparación con la primer ronda de cribado.

El último grupo analizado en este estudio, como ya se mencionó, corresponde al de las mujeres mayores de 64 años, en el que la estabilización en las tasas de incidencia a partir de 1995 se podría deber principalmente al adelanto en la edad de diagnóstico, de lesiones más pequeñas, debido a los programas de cribado⁴⁰.

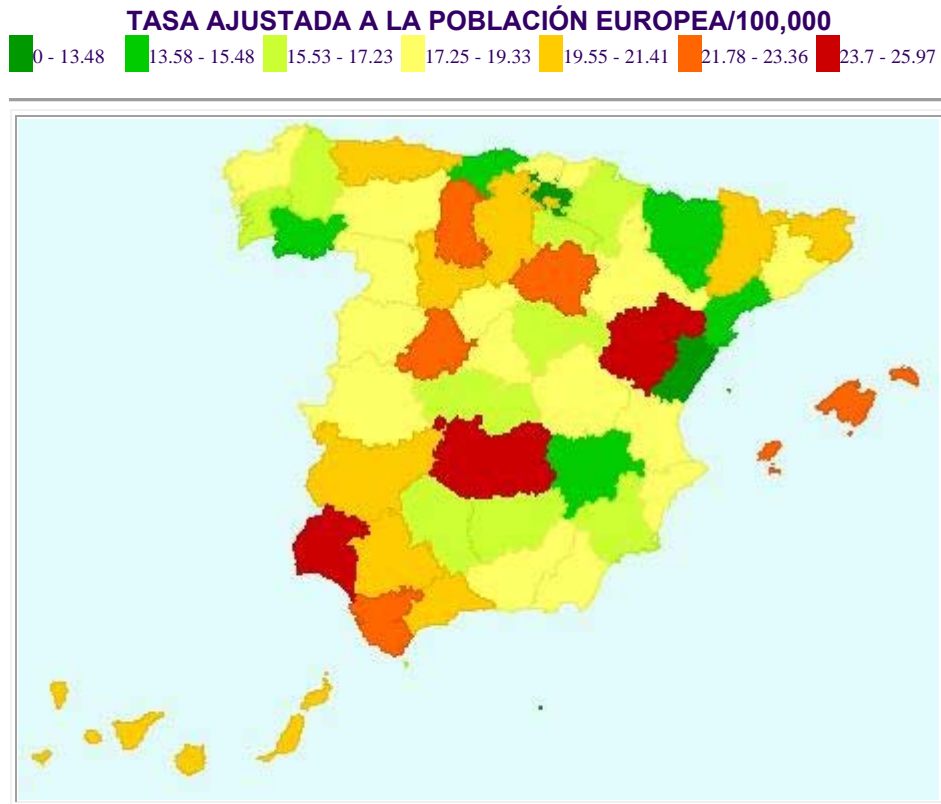
También según los datos del Centro Nacional de Epidemiología de España^{10,41}, el análisis de mortalidad en cáncer de mama para mujeres de todas las edades entre 1980-2006, mostró tasas de crecimiento anual del 2,9% hasta 1992 y posterior a este año la mortalidad ha tenido descenso del 2,1% anual (**Figura N°7**). Este descenso ha afectado a todas las Comunidades Autónomas, aunque el inicio del mismo se ha producido en momentos diferentes. El descenso es más acuciado en Navarra (primera Comunidad Autónoma en implantar un programa de diagnóstico precoz), siendo del 8% anual desde 1995, seguido de La Rioja y Castilla-León.

Figura N°7. Mortalidad por cáncer de mama entre los años 1975-2007 en las mujeres españolas.

Tomado de: Instituto de Información Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo. Mortalidad por causa de muerte. 2007³⁹.

Para el año 2007, España tenía una tasa de mortalidad por cáncer de mama (ajustada por cada 100.000 habitantes) de 18,38. Las Comunidades Autónomas que presentan una mayor mortalidad son: Islas Baleares, Asturias, Islas Canarias y Andalucía. Así, en el año 2007, las tasas de mortalidad por esta enfermedad fueron de 21,88; 20,28; 19,69 y 19,65/100.000 habitantes respectivamente. Por el contrario, las Comunidades Autónomas que registraron menores tasas de mortalidad para el mismo año fueron: Melilla, Cantabria, La Rioja y Murcia; con tasas del 11,75; 14,39; 15,35 y 16,88/100.000 habitantes respectivamente (**Figura N°8**)⁴².

Figura N°8. Tasas de mortalidad por cáncer de mama en las mujeres españolas en el año 2007 según provincias.



Tomado de: Instituto de Información Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo. Mortalidad por causa de muerte. 2007⁴².

1.3. Situación en Castilla y León.

Según El Informe Anual del Sistema Nacional de Salud de la Comunidad de Castilla y León del año 2007⁴³, esta tiene una población de 2.528.417 habitantes , de los cuales 1.251.082 son hombres y 1.277.355 son mujeres. Distribuidos por provincias y por grupos etarios de la siguiente manera (**Tabla N°4 y Figura N°9**):

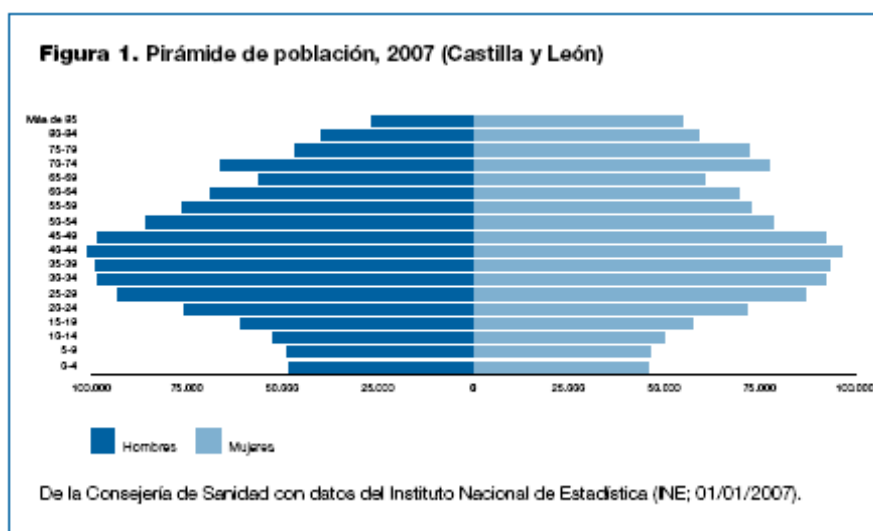
Tabla N°4. Padrón municipal de habitantes de Castilla y León, 2007.

| | Total | Hombres | Mujeres |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Avila | 168.636 | 84.897 | 83.741 |
| Burgos | 365.972 | 184.713 | 181.259 |
| León | 497.387 | 242.939 | 254.446 |
| Palencia | 173.281 | 85.505 | 87.776 |
| Salamanca | 351.326 | 171.572 | 179.754 |
| Segovia | 159.322 | 80.492 | 78.830 |
| Soria | 93.593 | 47.174 | 46.419 |
| Valladolid | 521.661 | 255.963 | 265.678 |
| Zamora | 197.237 | 97.607 | 99.430 |
| Castilla y León | 2.528.417 | 1.251.082 | 1.277.335 |

De la Consejería de Sanidad con datos del INE (Instituto Nacional de Estadística).

Tomado de: Ministerio de Sanidad y Política Social, Consejería de Sanidad: Junta de Castilla y León.

Informe Anual del Sistema Nacional de Salud, 2007⁴³.

Figura N°9. Pirámide de población de Castilla y León, 2007.

Tomado de: Ministerio de Sanidad y Política Social, Consejería de Sanidad: Junta de Castilla y León.

Informe Anual del Sistema Nacional de Salud, 2007⁴³.

La esperanza de vida al nacer es de 82,3 años para el total de la comunidad (79,0 años para los hombres y 85,6 años para las mujeres). Y al igual que las estadísticas españolas generales, en esta Comunidad Autónoma los tumores son la segunda causa de muerte, pasando de un 26,9% en el 2006 a un 29,49% para el 2007⁴³.

Dentro del grupo de fallecimientos por tumores, el cáncer de mama ha presentado importantes fluctuaciones durante las últimas décadas, así por ejemplo, del 2000 al 2007 la tasa de mortalidad ha oscilado entre 13,75 y 24,7 / 100.000 habitantes, pero con una mayor tendencia al descenso desde el 2002 (**Figura N°10**).

Figura N°10. Tasas de mortalidad por cáncer de mama en las mujeres de la provincia de Salamanca entre los años 1975-2007.



Tomado de: Instituto de Información Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo. Mortalidad por causa de muerte. 2007⁴².

El último año del que se disponen datos es del 2007, en el que se observa una tasa de mortalidad de 18,29 / 100.000 habitantes, levemente inferior a la tasa nacional española de 18,49.

Esto se atribuye no solo a la detección precoz gracias a los programas de cribado sino también al incremento en el empleo de tratamientos adyuvantes en forma de quimio y/u hormonoterapia⁴⁴.

2. ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER DE MAMA

El proceso mediante el cual ocurren las alteraciones genéticas de la célula epitelial de la mama que finaliza en un cáncer, probablemente se inicia por una variedad de carcinógenos y puede ser promovido por factores ambientales y fisiológicos. Aunque también existen genes de susceptibilidad para el cáncer de mama en una minoría de casos, la mayoría habitualmente se origina en las mujeres de forma esporádica, generalmente no existe una historia familiar, aunque están presentes una serie de factores de riesgo^{45,46}.

A pesar de la multitud de estudios que analizan la influencia de estos factores, tan sólo el 30% de los casos diagnosticados pueden ser atribuidos a factores de riesgo conocidos⁴⁷, cuyo estudio y conocimiento han aportado importantes pautas para el desarrollo de programas de prevención.

Entre los factores de riesgo más importantes descritos hasta el momento, se encuentran los factores de riesgo genéticos, los biológicos y los ambientales.

2.1. Factores genéticos y hereditarios

De todos los factores de riesgo que han podido ser evaluados en los distintos estudios epidemiológicos realizados en esta patología, la historia familiar de cáncer de mama es, sin lugar a dudas, el factor de riesgo de mayor peso específico. Es fundamental conocer el número de familiares afectos, el nivel de consanguinidad, la bilateralidad o no de la

enfermedad, el estado hormonal, la edad de diagnóstico de los casos acontecidos (cuanto más joven es la edad de diagnóstico, más probabilidad de encontrar un componente genético); para lo cual es necesario realizar una historia familiar correcta, recoger informes que aseveren los datos aportados por el paciente y/o los familiares, y realizar un árbol genealógico detallado. El máximo riesgo se presenta en mujeres con un familiar de primer grado afecto de cáncer de mama, sobre todo si es premenopáusica y con enfermedad bilateral donde el riesgo relativo es de hasta 9 veces⁴⁵.

Sin embargo, ocho de cada nueve mujeres diagnosticadas de cáncer de mama no tienen antecedentes familiares⁴⁸, siendo los factores hereditarios decisivos en tan sólo un 5-10% del total de casos diagnosticados, alcanzando un 30% en aquellas mujeres diagnosticadas antes de los 30 años^{48,49,50}.

Los estudios de familias con gran cantidad de casos de cáncer de mama y/u ovario han permitido localizar algunos genes cuyas alteraciones implican una mayor susceptibilidad de padecer estos tumores,^{51,52,53} especulándose que es la combinación de factores genéticos y ambientales lo que altera la penetrancia y la expresión de este tipo de genes⁵⁴.

En términos generales se considera que existe historia familiar de cáncer de mama en aproximadamente 20% de todos los casos, sin embargo tan solo en aproximadamente 40-50% de ellos (lo que representa un máximo de 10% del total de pacientes con cáncer de mama) pueden llegar a considerarse hereditarios por la determinación de mutaciones en genes implicados principalmente en las vías de reparación del ADN. Dentro de las cuales predominan las mutaciones en los genes supresores de tumores BRCA-1 (BReast CAncer gene 1) y BRCA-2 (BReast CAncer gene 2), los cuales representan el 40% de todos los cáncer de mama familiares debido a la sucesión de eventos que conducen a la inestabilidad genómica como lo son alteraciones en la regulación transcripcional, en la modificación de la cromatina, en la respuesta al ADN dañado, entre otros⁵⁵.

Se han definido una serie de síndromes hereditarios, entre los cuales el más importante es, con diferencia, el de mama-ovario hereditario, en el que están implicados los genes BRCA-1

(relacionado con más del 90% de las familias con cáncer de mama y ovario) y BRCA-2 (relacionado con el 35% de estos tumores). La prevalencia global de cáncer de mama relacionados con los genes BRCA1/2 parece rondar uno de cada 800 casos^{56,57}, si bien existen determinados grupos étnicos y/o geográficos en los que existe una gran prevalencia (como es el caso de los judíos Ashkenazi).

Se han registrado más de mil mutaciones distintas tanto en BRCA1 como en BRCA2⁵⁸. Exceptuando un pequeño grupo de mutaciones recurrentes, la mayoría son específicas de cada familia. Más del 70% de las mutaciones en ambos genes son pequeñas inserciones o deleciones, que provocan un cambio en el marco de lectura de la secuencia de ADN, dando lugar a la aparición de un codón de parada prematuro, cuya consecuencia es el truncamiento de la proteína.

Otros síndromes son el Li-Fraumeni (con implicaciones del gen supresor de tumores p53) y el síndrome de Cowden (gen supresor de tumores pTEN) cada uno de ellos es responsable de menos de 1% de los casos, así como el gen CHEK2⁵⁹. La inclusión de este último gen en el estudio genético es considerado prematuro debido a la baja penetrancia que presenta⁵⁵.

Otros genes implicados en cáncer de mama familiares son los genes ATM, BRIP1, PALB2, NBS1, RAD50, MSH2 y MLH. Sin embargo, existen al menos otros 120 genes candidatos relacionados con el control del ciclo celular, metabolismo de hormonas esteroideas y vías de señalización celular como lo son: CASP8, TGFB1, FGFR2, TNC9, MAP3K1 y LSP1 entre otros.

Además de las mutaciones descritas, el cáncer de mama esporádico puede presentar mecanismos epigenéticos que inactivan importantes genes reparadores de ADN como lo son BRCA-1, ATM, CHEK2 y p53. Esto conlleva a modificaciones en el ADN que altera la expresión genética, pero que no produce cambios en la secuencia de ADN con la consecuente producción de proteínas alteradas^{55,60}.

2.2. Factores biológicos

2.2.1. Género y raza:

El cáncer de mama masculino representa menos del 0,5-1% de los casos, siendo entre 100 y 146 veces más frecuente en mujeres⁶¹. Aunque la mujer tiene muchas más células mamarias que el hombre, la principal razón por la cual ellas desarrollan más cáncer de mama es porque sus células mamarias se encuentran constantemente expuestas a los efectos de los factores de crecimiento de los estrógenos y la progesterona⁴⁵.

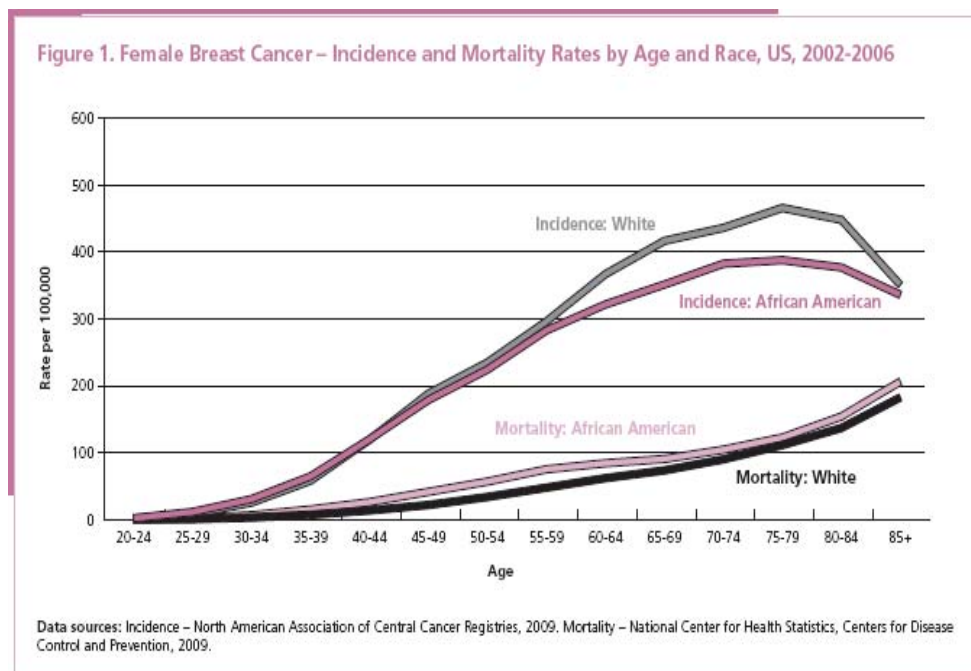
Determinadas razas, entre ellas la judía, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, independientemente de otros factores. También parece observarse que en el mismo hábitat, en mujeres blancas el riesgo es 1,2 veces más alto que en mujeres negras^{45,48}. Sin embargo, se cree que aunque las mujeres de raza blanca tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, presentan peor pronóstico las de raza negra. Varios estudios^{62,63} han comprobado que las enfermas de raza negra asociaban mayor afectación axilar, mayor tamaño tumoral y menor índice de positividad para receptores hormonales. Del mismo modo, en el análisis multivariado, la raza negra por sí misma constituía un factor pronóstico independiente que influía en la menor supervivencia de estas pacientes.

2.2.2. Edad:

También se ha demostrado que existe una relación directa con la edad en la incidencia de cáncer de mama. La máxima frecuencia se sitúa entre los 50-60 años y su incidencia aumenta de manera gradual desde los 30 (<1/100.000) hasta los 50-60 años donde se estabiliza y vuelve a aumentar a partir de los 60 años hasta alcanzar las tasas más altas alrededor de los 70 años^{20,45} (**Figura N°11**).

En Estados Unidos la incidencia anual de cáncer de mama en mujeres de 80-85 años es 15 veces más alta que en el grupo de mujeres de 30-35 años¹.

Figura N°11. Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de mama por edad y raza en EEUU, 2002-2006.



Tomado de: American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009. www.cancer.org¹

2.2.3. Factores hormonales y reproductivos:

La relación del cáncer de mama con los estrógenos es un hecho comprobado, de manera que hoy en día ha quedado demostrado que los estrógenos son promotores e inductores del cáncer de mama^{64,65,66,67}.

2.2.3.1. Menarquia y menopausia:

Como ya se ha mencionado, la incidencia del cáncer de mama se incrementa con la edad pero el ritmo se reduce cuando llega a la menopausia, por lo que este sería también un factor dependiente de la influencia hormonal⁶⁸.

A pesar de que la incidencia continúa en aumento después de la menopausia, el ritmo disminuye aproximadamente a un sexto del observado en el periodo premenopáusico, esto

sugiere que la actividad de los ovarios tiene un rol fundamental en la etiología del cáncer de mama. Existen grandes evidencias de que la privación estrogénica por medio de una menopausia prematura iatrogénica puede reducir el riesgo de cáncer de mama. Estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres premenopáusicas a las que se les realiza ooforectomía sin reemplazo hormonal tienen una reducción significativa del riesgo. La ooforectomía antes de los 50 años disminuye el riesgo, con un aumento en la magnitud de esta reducción según la edad del procedimiento sea menor⁶⁹.

Sin embargo, a pesar de que los niveles hormonales caen radicalmente tras la menopausia, se ha comprobado que aquellas mujeres que padecen cáncer de mama después de esta, poseen niveles de estrógenos superiores a los de la media de su edad⁷⁰.

También se ha comprobado que una menarquia temprana sobre todo antes de los doce años aumenta el riesgo 1,5 veces. El riesgo de padecer cáncer de mama decrece en un 20% por cada uno de los años en que se retrasa la menarquia. Siendo esta más tardía si se practica deporte y más temprana en las sociedades occidentales que en las orientales^{71,72,73}.

Una menarquia temprana asociada a una menopausia tardía incrementa el número de ciclos ovulatorios y por lo tanto el tiempo en el que la mujer está expuesta a elevados niveles de estrógenos. Por consiguiente, los niveles hormonales durante los años reproductivos de una mujer que tiene una menarquia temprana podrían ser mayores que los de las mujeres que presentan una menarquia posterior⁷⁴. Siguiendo este criterio, las mujeres cuya menopausia tiene lugar a una edad inferior a 45 años poseen un 50% menos de riesgo de padecer cáncer de mama que aquellas cuya menopausia tiene lugar después de los 55 años^{75,76}.

2.2.3.2. Características del ciclo menstrual:

Los ciclos menstruales más cortos han sido relacionados con una mayor incidencia de cáncer de mama, posiblemente porque el número de ciclos a lo largo de su vida y el tiempo que pasa en fase luteíca serán mayores (cuando el nivel de hormonas es mayor)⁷⁷.

2.2.3.3. Paridad:

La asociación entre la edad del primer embarazo y la paridad con el cáncer de mama fue inicialmente determinada por MacMahon⁷⁸. La edad del primer embarazo a término es un factor de riesgo aceptado para desarrollar cáncer de mama. Los embarazos a edades tempranas y la multiparidad son protectores, mientras que un primer embarazo a término después de los 30 años se considera que aumenta el riesgo de desarrollar esta neoplasia^{79,80,81}.

Así, en primíparas mayores de 30 años el riesgo de padecer un cáncer de mama aumenta dos veces respecto a las primíparas menores de 20 años, y si es mayor de 35 años el riesgo es tres veces mayor. En nulíparas el riesgo es similar a aquellas cuyo primer embarazo a término se produce alrededor de los 30 años, en estas también se puede decir que el riesgo está aumentado hasta 1,5 veces respecto a las mujeres que tienen un hijo⁸². Esto se debe a que el primer embarazo se relaciona con cambios permanentes en el epitelio glandular y en las propiedades biológicas de las células mamarias. Después del embarazo las células epiteliales tienen un ciclo celular más largo y permanecen más tiempo en fase G₁ en la cual actúan los mecanismos de reparación del ADN⁸³. Por tanto la susceptibilidad del tejido mamario a la carcinogénesis disminuye después del primer embarazo⁸⁴.

También se ha estudiado cómo la influencia de este factor de riesgo puede variar entre las portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2. Cullinane et al.⁸⁵ demostraron que en las portadoras de mutaciones en BRCA1, el embarazo no está asociado a una reducción del riesgo de cáncer de mama hasta después del cuarto nacimiento (comparado con nulíparas portadoras de mutaciones en BRCA1). En contraste, en las portadoras de

mutaciones en BRCA2 el aumento en la paridad está asociado a aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama antes de los 50 años.

2.2.3.4. Abortos espontáneos e inducidos:

Los estudios realizados en este campo son contradictorios. Un meta-análisis que incluía 28 grandes estudios encontró relación entre los abortos y el desarrollo de cáncer de mama⁸⁶. Sin embargo, un estudio danés que incluye 1.5 millones de casos no encontró una relación significativa⁸⁷.

2.2.3.5. Lactancia

La lactancia materna es un factor protector y la disminución de riesgo va paralela al tiempo de duración de la misma⁸⁸ debido a que esta es una etapa anovulatoria en la que los niveles de estrógenos son reducidos y por lo tanto el desarrollo tumoral no está favorecido⁸⁹.

La ausencia de la lactancia o cortos periodos de esta es frecuente en los países con alta incidencia de cáncer de mama⁹⁰, de manera que en la actualidad se está promoviendo como medida de prevención.

2.2.3.6. Hormonas exógenas:

2.2.3.6.1. Anticonceptivos hormonales

La asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales orales y cáncer de mama ha variado en la literatura médica a través del tiempo.

En 1996 el Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer⁹¹ realizó un meta-análisis con el 90% de la información disponible en ese momento en relación a la asociación entre anticonceptivos hormonales orales y cáncer de mama, en el que concluyeron que durante el periodo que una mujer utiliza anticonceptivos hormonales orales y hasta 10 años después de su suspensión tiene un mínimo aumento en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama y después de 10 años sin utilizarlos no existe aumento en el riesgo

absoluto de desarrollarlo. También determinaron que los tumores diagnosticados en mujeres que han estado en tratamiento con anticonceptivos hormonales fueron clínicamente menos avanzados que en aquellas mujeres que nunca habían tomado estos tratamientos. En sus resultados no encontraron diferencias según la historia reproductiva o familiar de las mujeres estudiadas.

Desde el año 2005 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a los contraceptivos orales como agentes carcinógenos clase 1⁹². Sin embargo, sigue existiendo controversia respecto a esta asociación. Así por ejemplo, Marchbanks et al.⁹³ realizaron un estudio en el 2002 en Estados Unidos en el cual concluyen que entre las mujeres de 35 a 64 años no se evidencia un aumento en el riesgo de cáncer de mama con el uso de contraceptivos hormonales orales. Esta conclusión también se encuentra respaldada por la revisión publicada en el año 2008 por Casey et al.⁹⁴

Por el contrario, los resultados de otros estudios como el de Kahlenborn et al.⁹⁵ y otro más reciente realizado en el 2009 por Rosenberg et al.⁹⁶ sugieren que el uso de contraceptivos hormonales orales está asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

2.2.3.6.2. Terapias hormonales sustitutivas

Desde el inicio de la década de los 90's existe controversia en cuanto a los efectos de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS). En 1991-1992 se inició el estudio Women's Health Initiative (WHI) utilizando toda la información acumulada hasta ese momento respecto al tema, y dentro de sus objetivos se analizó la relación entre THS y cáncer de mama⁹⁷. Después de 5 años de seguimiento fue necesario detener el estudio debido a que se comprobó el aumento en la incidencia de cáncer de mama (y de otras patologías) entre las mujeres que estaban recibiendo THS con estrógenos más progestágenos. A partir de ese momento diferentes análisis y revisiones han corroborado la relación existente entre cáncer de mama y el uso de estrógenos más progestágenos en mujeres postmenopáusicas

histerectomizadas^{98,99,100,101,102}. Por estas razones el estudio continuó solamente para el brazo de mujeres que recibían estrógenos equinos conjugados solos pero ahora contra mujeres recibiendo placebo. Recientes resultados han puesto en evidencia que el uso de estrógenos sin progestágenos después de 7 años en pacientes postmenopáusicas que han sido histerectomizadas no aumenta el riesgo de cáncer de mama, más bien se observa una leve reducción en su incidencia pero esta no alcanza a ser estadísticamente significativa¹⁰³. A pesar de esto, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos de Norteamérica recomienda el uso de estrógenos solos solamente para control de síntomas propios de la menopausia y a las dosis mínimas efectivas y por el mínimo tiempo posible⁹⁷.

2.2.4. Antecedente de patología mamaria y otros tumores:

Los antecedentes personales de patología mamaria también conllevan un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama, inclusive la enfermedad benigna de la mama supone un claro factor de riesgo para su desarrollo, el cual está en relación con la histología de la enfermedad. Así, si se trata de lesiones proliferativas con o sin atipia aumenta el riesgo entre 5 y 2 veces respectivamente^{55,104}.

La hiperplasia lobulillar atípica está asociada con un 10-20% de riesgo de desarrollar un carcinoma de mama invasivo, principalmente en la mama ipsilateral. En un estudio realizado por McLaren et al.¹⁰⁵ concluyeron que los carcinomas asociados a previas hiperplasias lobulillares atípicas presentan una supervivencia global excelente por presentar, en la mayoría de los casos, tipos histológicos de mejor pronóstico.

La presencia de cáncer de mama previo aumenta el riesgo de mama contralateral en 10 veces¹⁰⁶. Otros tumores como cáncer de colon, ovario o endometrio también incrementan la probabilidad de padecer cáncer de mama⁴⁵.

2.3. Factores ambientales

La modificación observada en las tasas de incidencia de cáncer de mama entre la población inmigrante, asemejándose a la del país al que emigran, así como la observación de que los países con gran consumo de grasas tienen mayor incidencia de esta patología respecto a aquellos países con menor consumo de estas, hicieron sospechar la existencia de una influencia dietética. Sin embargo, existen resultados divergentes: los datos conjuntos de 8 estudios prospectivos¹⁰⁷ indican que existen ciertos tipos de grasas más asociadas al cáncer de mama, con un incremento mayor para las grasas saturadas, sin que se hayan encontrado diferencias entre grasas animales y vegetales. Por el contrario, grandes estudios al respecto han fracasado en su intento de correlacionarlo con una mayor incidencia de esta patología. Así, el análisis de 7 estudios epidemiológicos prospectivos no pudo realizar una asociación entre consumo de grasa y riesgo de cáncer de mama en mujeres de países desarrollados¹⁰⁸. Del mismo modo, otro estudio realizado más recientemente por Prentice et al.¹⁰⁹ indica que no existe un efecto beneficioso de la dieta baja en grasa en pacientes postmenopáusicas durante un periodo de más de 8 años sobre el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

En contraste con lo que sucede respecto al consumo de grasas, parece que existe una asociación positiva entre el consumo de alcohol y riesgo de cáncer de mama^{110,111}, donde el riesgo aumenta linealmente con la cantidad de alcohol consumido¹¹².

Los índices antropométricos y la actividad física son factores claramente asociados con el cáncer de mama. Evidencia convincente establece el probable rol preventivo que tiene la actividad física en el cáncer de mama postmenopáusico¹¹³. Sin embargo, los mecanismos por los cuales esta reducción del riesgo se produce continúan sin aclararse. La práctica de ejercicio físico regular también parece proteger de esta enfermedad a mujeres premenopáusicas, probablemente en relación con una menor exposición a los estrógenos¹¹⁴.

Diferentes estudios avalan esta teoría protectora, como el italiano de D'Avanzo et al.¹¹⁵ el cual concluye que el ejercicio es un factor protector y en especial en menores de 60 años, y otros¹¹⁶ que indican que el ejercicio físico reduce el riesgo de padecer cáncer de mama, sobre todo en las adolescentes y en la mujer postmenopáusicas. Se especula que las causas serían la variación del ciclo menstrual, la modificación del peso corporal y la activación del sistema inmune¹¹⁷.

Al contrario de lo que sucede con la actividad física, la obesidad está vinculada a una mayor cantidad de estrógenos circulantes; por lo que se ha establecido como potencial factor de riesgo^{118,119} en mujeres postmenopáusicas y también como factor que aumenta la mortalidad por esta patología¹²⁰. En el Women's Health Initiative (WHI) study¹²¹ las mujeres con un índice de masa corporal mayor o igual a 31,1 presentaron 2,5 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas con un índice de masa corporal igual o menor a 22,6. Del mismo modo, el análisis en conjunto de siete estudios prospectivos con 337.819 mujeres y 4.385 casos de cáncer de mama, tras ajustarlas por factores reproductivos, dietéticos u otros factores de riesgo, indica que el incremento de los índices de masa corporal aumentan el riesgo de cáncer de mama sobre todo en mujeres postmenopáusicas¹²². Así, en mujeres postmenopáusicas que no están en tratamiento hormonal sustitutivo la obesidad es un importante predictor de cáncer de mama, sin embargo en mujeres premenopáusicas no se encuentra esta asociación tan claramente¹²³. El riesgo en las postmenopáusicas parece estar asociado con la ganancia de peso en la vida adulta previo a la menopausia. Por el contrario, en mujeres premenopáusicas parece que más bien existe una relación inversa entre el índice de masa corporal y el riesgo de cáncer de mama, el cual parece estar en relación con el mayor número de ciclos menstruales irregulares y por consiguiente con menor exposición a las hormonas ováricas, más frecuentes en mujeres premenopáusicas con obesidad¹²⁴.

En general no existe evidencia que apoye la relación entre la exposición a contaminantes o a campos electromagnéticos y la aparición de cáncer de mama¹²⁵. Estudios prospectivos tampoco encuentran asociación entre la exposición a organoclorados y cáncer de mama¹²⁶. Por el contrario, sí se ha comprobado que las radiaciones ionizantes juegan también su papel en la predisposición a padecer un cáncer de mama. El aumento del riesgo es particularmente marcado cuando la exposición sucede en mujeres jóvenes. Este patrón se ha observado en sobrevivientes de las bombas atómicas, en aquellas mujeres que han recibido muchos rayos X diagnósticos y en las que han recibido irradiación terapéutica¹²⁷. Así, se han descrito series de pacientes a los que se les había administrado radioterapia supradiafragmática, encontrando un riesgo relativo del 10,6 para dicha enfermedad respecto a pacientes de su misma edad a los que no se les había administrado radiación previa¹²⁸. Aunque otras exposiciones ambientales pueden necesitar posteriores evaluaciones, con la excepción de las radiaciones ionizantes, ningún otro factor de contaminación ambiental puede etiquetarse como causa de cáncer de mama⁸⁴.

3. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS CLÁSICOS EN CÁNCER DE MAMA

Un factor pronóstico aporta información sobre la evolución clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico independientemente del tratamiento aplicado. Se puede definir como cualquier medida que se correlaciona de manera independiente con el periodo libre de enfermedad o supervivencia global en ausencia de tratamiento y que se puede correlacionar con la historia natural de la enfermedad¹²⁹. En oncología suelen ser variables relacionadas con el crecimiento, invasión tumoral o el potencial metastásico del tumor. El valor de los factores pronósticos en estadios precoces de la enfermedad se ha confirmado en gran número de estudios, pero hay menos que hayan analizado los factores pronósticos en la enfermedad avanzada¹³⁰.

A pesar de que estos factores han sido ampliamente estudiados, la evolución del cáncer de mama es, con frecuencia, impredecible, y admite un gran número de posibilidades. Muchas enfermas nunca recaen, otras lo hacen precozmente y algunas tardíamente. La recaída, a su vez, puede debutar en órganos vitales o, por el contrario, en tejidos que no comprometen la supervivencia a mediano plazo. Este comportamiento tan heterogéneo ha dado lugar al interés, cada vez mayor, por el pronóstico de las pacientes.

El valor de estos factores pronósticos radica en que, por una parte, una vez estimado este riesgo será posible seleccionar pacientes que se beneficiarán de tratamientos complementarios y excluir a aquellas que no se van a beneficiar, de manera que podamos evitar efectos indeseables sin comprometer la supervivencia, y por otra parte identificar pacientes de muy mal pronóstico en las que esté justificado utilizar tratamientos más agresivos¹³¹. De esta manera, los marcadores pronósticos nos sirven para conocer la enfermedad, predecir la evolución de la misma, definir grupos de riesgo, orientar los tratamientos y planificar las estrategias terapéuticas informando adecuadamente al paciente. Así mismo, son necesarios para mejorar el diseño de los ensayos clínicos, permitiendo una adecuada estratificación que permita la posterior comparación de los grupos.

El estudio y la definición de nuevas variables en el terreno de los factores pronósticos es floreciente en el escenario de la enfermedad limitada pero hay que valorar adecuadamente su calidad y reproducibilidad antes de instaurar su uso en la práctica clínica, para ello se han propuesto distintos criterios^{132,133}. Un buen factor pronóstico ha de cumplir, según el consenso del National Institute of Health (NIH)¹³⁴, una serie de requisitos mínimos como son: aportar un valor predictivo independiente y significativo validado en la clínica, que su determinación sea factible, reproducible y disponible de manera más o menos generalizada con un adecuado control de calidad, que los resultados de su determinación sean interpretables por el clínico y tengan trascendencia terapéutica y que la medida del marcador no emplee tejido necesario para la realización de otros estudios principalmente la caracterización histológica.

Un factor predictivo en cambio, aporta información relacionada con la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado, son variables relacionadas en distinta medida con las dianas terapéuticas. Hay factores como la expresión del oncogen HER2/neu que son tanto factores pronósticos como predictivos de respuesta al tratamiento con trastuzumab, pero no necesariamente los factores pronósticos de supervivencia han de ser también predictivos ni viceversa^{135,136}.

En 1999, en la Conferencia-Consenso del Instituto Nacional de Salud de Norteamérica, auspiciada por el Colegio de Patólogos Estadounidenses, se revisaron los factores pronósticos y predictivos del cáncer mamario y los categorizaron en tres grupos o niveles basados en la fortaleza de la evidencia de los datos publicados^{137,138}:

- Categoría I: Factores bien respaldados en la literatura: tamaño tumoral, estado ganglionar, tipo histológico, grado histológico, recuento del número mitosis y estado de los receptores hormonales.
- Categoría II: Factores que se han estudiado, pero que precisan una validación estadística más rigurosa: HER-2, p53, invasión vascular y linfática, marcadores de proliferación.
- Categoría III: Factores que no han sido del todo estudiados o que no han demostrado su valor pronóstico / predictivo como ploidía, catepsina D y angiogénesis, entre otros.

Además se han establecido guías para la evaluación y el reporte de los estudios de factores pronósticos tumorales con el fin de promover una difusión más transparente y completa en relación a estos estudios¹³⁹.

Estos factores clasificados en la Conferencia-Consenso del Instituto Nacional de Salud de Norteamérica son los que tradicionalmente se han utilizado en estudios clínicos, epidemiológicos y en la práctica clínica para aproximarnos a las posibilidades de recaída de una paciente y a orientarnos en la terapéutica más conveniente para cada una. De estos

factores pronósticos y predictivos considerados como “clásicos” son de los que contamos con mayor información actualmente sin embargo aportan información limitada relacionada con la biología de la enfermedad.

A partir de ahora vamos a considerar los tres grupos que analizamos en nuestro trabajo: cáncer de mama *in situ*, cáncer de mama locorregional y cáncer de mama metastásico al diagnóstico. Los consideramos en grupos separados por cuanto tienen presentación, evolución y terapéuticas diferentes entre sí.

3.1 CÁNCER DE MAMA *IN SITU*

3.1.1 Factores pronósticos y predictivos clásicos y Supervivencia Libre de Enfermedad en cáncer de mama *in situ*

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud¹⁴⁰ dentro de los carcinomas *in situ* se distinguen dos tipos: el carcinoma ductal *in situ* y el carcinoma lobulillar *in situ*.

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama se define como un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por la proliferación clonal de células epiteliales malignas confinadas en la luz de los ductos mamarios, sin evidencia de invasión del estroma mamario circundante a través de la membrana basal¹⁴¹.

En los últimos años ha aumentado la incidencia del carcinoma ductal *in situ* principalmente debido a las campañas de detección precoz. Presenta un comportamiento más benigno por cuanto no invade el estroma del tejido mamario, por lo que tampoco provoca invasión ganglionar axilar y tiene un tiempo medio de evolución hacia carcinoma invasivo de 6 a 10 años. Suele ser multicéntrico en el 30% de los casos⁴⁵. Se diferencian varios subtipos histológicos: el comedocarcinoma, cribiforme micropapilar, papilar y sólido.

El carcinoma lobulillar *in situ* tampoco invade el estroma y no tiene capacidad invasiva, por estas razones no se considera estrictamente una lesión precancerosa, sino un indicador de propensión a padecer cáncer de mama. Se suele diagnosticar de forma incidental tras realizar biopsias por otro motivo ya que no tiene traducción radiológica. El tiempo medio de transformación en invasivo es de 10 a 15 años⁴⁵.

Antes del cribado con mamografía menos del 5% de los carcinomas de mama eran *in situ*. Actualmente, entre el 15-30% de los carcinomas detectados en programas de cribado con mamografías son CDIS^{55,142}.

El CDIS puede tener diferentes comportamientos biológicos y diferentes características clínicas. Se puede presentar como una masa palpable, como enfermedad de Paget del pezón, como un hallazgo incidental en una biopsia o mamográficamente detectados como una masa o microcalcificaciones⁵⁵.

El CDIS se encuentra en un espectro de lesiones preinvasoras que se originan del tejido mamario normal, con progresión histológica desde hiperplasia atípica hasta cáncer de mama invasivo¹⁴³. Aunque las vías de tumorigénesis continúan estando poco definidas se asocia con un incremento de riesgo de sufrir cáncer de mama infiltrante, por lo que se considera como un precursor no invasivo del carcinoma ductal infiltrante¹⁴⁴, por lo tanto, se considera que la mayoría de carcinomas invasivos provienen de CDIS¹⁴⁵.

La concordancia entre los factores de riesgo y las alteraciones genéticas del CDIS y el carcinoma invasivo sugiere que ambos son parte del mismo proceso de enfermedad^{146,147,148}.

La edad avanzada, la enfermedad benigna previa, la historia familiar de cáncer de mama y los factores reproductivos como la nuliparidad o edad avanzada del primer embarazo a término están todos asociados tanto a cáncer de mama invasivo como a carcinoma ductal *in situ*^{149,150,151}. Del mismo modo, se considera que la terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas podría aumentar el riesgo de su aparición^{146,152}. Sin embargo los factores predictivos de progresión a invasión no están en la actualidad completamente aclarados.

Hay múltiples rasgos biológicos y clínicopatológicos que distinguen el carcinoma *in situ* del tejido mamario normal y de otras lesiones proliferativas benignas. Por ejemplo, la pérdida de heterocigosidad ocurre en el 70% de los CDIS en comparación con el 35% de hiperplasias atípicas o el 0% del tejido mamario normal^{147,153}. Marcadores tumorales relacionados con la tumorigénesis han sido identificados. Así, los receptores estrogénicos, normalmente expresados en células epiteliales lumbales, se expresan en más del 70% de lesiones de CDIS. El protooncogén HER2/neu se encuentra sobreexpresado en casi en el 50% de los casos, no así en hiperplasias atípicas¹⁵⁴ y el gen supresor p53 se encuentra mutado en aproximadamente un 25% de todos los casos de CDIS pero rara vez en tejido mamario normal o proliferativo benigno¹⁵⁵.

Se estima que los carcinomas ductales *in situ* representan una etapa en el desarrollo del cáncer de mama en la cual la mayoría de los cambios moleculares que caracterizan a los tumores invasivos están presentes, sin embargo la lesión no ha adquirido completamente el fenotipo de malignidad.

La clasificación patológica del CDIS se basa en el grado nuclear de las células tumorales (bajo, intermedio o alto), en el patrón arquitectural de crecimiento tumoral (sólido, papilar, micropapilar o cribiforme) y en la presencia o ausencia de comedonecrosis¹⁴⁵.

Los tumores de alto grado, así como los asociados con comedonecrosis son los que se asocian con el mayor riesgo de recurrencia después de la cirugía conservadora¹⁵⁶.

Entre los factores clínicos asociados a mayores tasas de recurrencia se encuentra: el debut como masa palpable, la historia familiar de cáncer de mama, la terapia hormonal previa y sobre todo la edad temprana (que se asocia con alto grado nuclear, corto tiempo de duplicación, positividad de HER2 y mayor tamaño tumoral)¹⁵⁷.

El tamoxifeno reduce el riesgo de recurrencia alrededor de un 60% en pacientes con receptores de estrógenos positivos, mientras que la reducción del riesgo en pacientes con receptores estrogénicos negativos no es estadísticamente significativa¹⁴⁵. Estudios como el NSABP B-24 concluyeron que el status de los receptores estrogénicos debe ser

determinado para seleccionar las pacientes que más se beneficiarán de tamoxifeno, siendo escaso o nulo el beneficio en las pacientes con receptores hormonales negativos¹⁵⁸.

Dada la posible ausencia de beneficio del tratamiento endocrino en pacientes con receptores negativos, este subgrupo de pacientes sería de especial interés para estudios con agentes no endocrinos como inhibidores de tirosina-cinasa o trastuzumab¹⁵⁹.

También es un aspecto interesante a considerar la relación entre tamoxifeno y HER2. En cáncer de mama infiltrante, la presencia de sobreexpresión de HER2 ha sido relacionada con resistencia a tamoxifeno. Si se tiene en cuenta que un 70% de CDIS sobreexpresa HER2, es posible que pueda haber una resistencia a tamoxifeno en este subgrupo, incluso en presencia de un receptor estrogénico positivo¹⁶⁰. Este punto y el uso de trastuzumab como tratamiento adyuvante en el CDIS continúan en estudio.

3.1.2 Tratamiento del cáncer de mama *in situ*

Desde la instauración en muchos países del cribado con mamografía ha aumentado el diagnóstico de carcinomas *in situ*^{161,162}.

Un problema central en el manejo del CDIS es la falta de comprensión de su historia natural y la imposibilidad de determinar cuál CDIS progresará a carcinoma ductal infiltrante en el transcurso de la vida de una mujer. Se estima que aproximadamente entre un 15% y un 50% de CDIS progresarán a carcinomas ductales infiltrantes si estas lesiones no se tratan¹⁶³. Debido a esto, el objetivo primordial del tratamiento será la prevención de las recaídas locales, en especial aquellas que tienen lugar en forma de carcinoma infiltrante.

Factores como el tamaño de la lesión, el margen quirúrgico, el grado histológico, la presencia o no de comedonecrosis, marcadores biológicos como la positividad de receptores de estrógenos o de HER2, la edad y las preferencias de la paciente, entre otros, deben ser tenidos en cuenta antes de planificar el tratamiento¹⁴¹. Habitualmente, este tratamiento puede consistir en mastectomía o en tumorectomía seguida de radioterapia,

asociándose en algunos casos tratamiento hormonal adyuvante, generalmente tamoxifeno¹⁴¹.

Históricamente, la mastectomía ha sido el tratamiento clásico de los carcinomas *in situ*. Los resultados de eficacia se aproximan al 100% de control de la enfermedad¹⁶⁴, siendo una opción eficaz de tratamiento. La cirugía conservadora asociada a radioterapia ha mostrado excelentes tasas de control local con supervivencias equivalentes a las obtenidas con mastectomía¹⁶⁵, por lo que parecería paradójico emplear una cirugía más mutilante, como es la mastectomía, en una enfermedad no invasiva. Sin embargo, los datos de publicaciones de series de tratamiento, evidencian que las tasas de recaída local tras cirugía conservadora son mayores pero sin afectar la supervivencia global. A pesar del mayor porcentaje de recaídas en pacientes sometidas a cirugía conservadora, la tendencia actual es la de practicar cada vez menos mastectomías en estas pacientes (seleccionándolas según los factores de riesgo descritos para recaídas en carcinomas *in situ*).

Con el progresivo incremento del tratamiento quirúrgico conservador, el papel de la radioterapia es cada vez más importante. Diferentes estudios han demostrado que la radioterapia disminuye hasta un 50% la incidencia de recurrencia en la mama ipsilateral, sin embargo no se han encontrado diferencias en la supervivencia global¹⁶⁶.

Se ha evidenciado que todos los subgrupos de pacientes se benefician de radioterapia independientemente de las características clínicas o radiográficas del tumor^{168,169}.

Tradicionalmente, la linfadenectomía axilar (LA) o la realización de biopsia del ganglio centinela (BGC) no se ha realizado en carcinomas *in situ*. El bajo riesgo de metástasis axilares, la alta supervivencia de estos tumores y la morbilidad de la linfadenectomía axilar hacen que esta práctica no esté recomendada de rutina¹⁶⁵.

En relación al tratamiento sistémico, no existe indicación de quimioterapia en el carcinoma ductal *in situ*, por las propias características de esta entidad clínica. Sin embargo, el uso de agentes hormonales, en especial tamoxifeno, es muy habitual, con la finalidad de reducir las recurrencias locales y evitar segundas neoplasias ipsi y contralaterales¹⁴¹.

En estudios retrospectivos se ha demostrado que la expresión de receptores de estrógeno es un marcador de beneficio de uso de tamoxifeno en pacientes con CDIS principalmente en relación al riesgo de recurrencias¹⁵⁸.

También, dado que se considera al CDIS como un precursor del carcinoma infiltrante de mama, cada vez se considera más el uso del tamoxifeno como medida preventiva en pacientes de alto riesgo. Así, en los estudios más importantes en prevención de cáncer de mama en pacientes de alto riesgo en virtud de su edad, historia familiar o enfermedad benigna de la mama previa, el tamoxifeno redujo el riesgo de carcinoma ductal *in situ* entre 50-70%^{170,171}. Siendo este solamente un punto en el amplio tema de profilaxis en cáncer de mama.

3.2 CÁNCER DE MAMA LOCORREGIONAL

El cáncer de mama locorregional constituye un grupo heterogéneo de lesiones que se diferencian por su presentación clínica, características radiológicas y patológicas así como por su comportamiento biológico.

3.2.1 Factores pronósticos y predictivos clásicos y Supervivencia Libre de Enfermedad del cáncer de mama locorregional

3.2.1.1. Estado de los ganglios linfáticos

La afectación de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama no metastásico para predecir la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad^{172,173}.

El número de ganglios positivos es el único factor pronóstico relacionado con la afectación ganglionar reconocido por el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)¹⁷⁴. El establecimiento del estado de los ganglios axilares requiere que sea

examinado un número suficiente de ganglios, de manera que se deben obtener al menos 10 ganglios de la axila para definir el estado ganglionar¹⁷⁵. De este modo, los análisis de supervivencia en relación a la afectación ganglionar se hacen en función de subgrupos de números de ganglios afectados (por ejemplo, 0, de 1 a 3, de 4 a 9 y 10 o más) y se dice que cada ganglio linfático positivo contribuye con un 6% en el riesgo de muerte por cáncer de mama^{176,177}.

Desafortunadamente el valor predictivo negativo de la afectación ganglionar es limitado, un 40% de las pacientes con ganglios positivos sobreviven más de 10 años mientras que entre un 20 y un 30% de las pacientes con ganglios negativos desarrollan enfermedad metastásica en los 10 años posteriores al diagnóstico¹⁷⁸.

El estudio de Carter y cols. también demostró la importancia del número de ganglios afectados. La afectación de 1-3 ganglios axilares disminuye la supervivencia a 5 años de un 78% (con ganglios negativos) a un 62%, mientras que con una afectación superior a 4 ganglios, las cifras descienden al 32%¹⁷⁹.

El grupo *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) ha publicado los datos del seguimiento a largo plazo en una serie de 905 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con esquemas tipo CMF¹⁸⁰. Todas las pacientes tenían ganglios afectados, pero el número de éstos influyó decisivamente tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global. Globalmente el 63% de las pacientes recayeron y, en el grupo de 4 o más ganglios, a los 10 años, prácticamente había recaído el 80% de las enfermas.

Debido a la distribución del drenaje linfático por regiones anatómicas, la localización mamaria del tumor también contribuye a la afectación axilar. Así, la infiltración axilar es más frecuente en los tumores de localización externa que en aquellos que se ubican en cuadrantes mediales, estos últimos con drenaje preferentemente a los ganglios de la cadena mamaria interna. Un estudio del National Survey of the American College of Surgeons observó que el 43% de los pacientes con tumores laterales tenían afectación axilar, frente al 35% de los tumores mediales¹⁸¹. Observándose además, según un estudio reciente

realizado en Austria por Bräutigam et al.¹⁸² que los tumores con localización medial están asociados a una menor supervivencia, probablemente en relación a dificultades en la identificación de afectación ganglionar a nivel de la cadena ganglionar mamaria interna, lo cual conllevaría a tratamientos locales y sistémicos insuficientes que eventualmente comprometen la supervivencia de estas pacientes.

La afectación axilar es generalmente ordenada, desde el nivel I (inferior y lateral al borde inferior del pectoral menor), al nivel II (debajo del músculo pectoral menor) y al nivel III (superior y medial al músculo pectoral menor).

Un aspecto importante es la afectación de cadenas ganglionares distintas a la axilar, concretamente, la infraclavicular, la mamaria interna y la supraclavicular. Los ganglios infraclaviculares se consideran como N3a y empeoran el pronóstico; si bien los ganglios de la cadena interna sólo lo empeoran si van acompañados de afectación axilar, pero no por sí solos¹⁸³. Por otro lado, los ganglios supraclaviculares determinan una supervivencia muy corta, de forma que en antiguas clasificaciones de la AJCC se consideraba como enfermedad diseminada. Sin embargo, se ha demostrado que el pronóstico no es tan malo como cuando la enfermedad se encuentra diseminada desde el inicio¹⁸⁴, razón por la cual en la última edición de la AJCC se ha reubicado como N3. Un trabajo retrospectivo demostró que si bien más de la mitad de los pacientes con ganglios supraclaviculares fallecen durante los primeros tres años, hay un 13% de largas supervivientes, mientras que en las enfermas con estadios IV de inicio, la cifra de largas supervivientes no alcanza el 2%¹⁸⁵.

En los últimos años existe tendencia, cada vez más frecuente, en expresar la afectación axilar en forma de ratio ganglionar. Este concepto viene definido por la relación entre el número de ganglios afectados y el número de ganglios aislados; y tiene su interés ya que discrimina el número de ganglios aislados (y por tanto la pericia del cirujano) para tener una idea más concreta del valor de una ausencia completa de afectación axilar. Ya hay trabajos en la literatura que determinan una correlación entre el ratio ganglionar y la supervivencia,

mejor que el número absoluto de ganglios afectados. La mayoría de estos trabajos determinan un ratio ganglionar $\geq 0,25$ como factor independiente de mal pronóstico^{186,187}.

3.2.1.2 El tamaño tumoral

Las dimensiones o la medida mayor en los carcinomas de mama tienen implicaciones pronósticas^{20,188}. De hecho, se considera el principal factor pronóstico en ausencia de afectación ganglionar. Está relacionado con el riesgo de desarrollar metástasis ganglionares y con el riesgo de recurrencia, además se considera que cada milímetro del tumor primario contribuye con aproximadamente 1% en el riesgo de muerte por cáncer de mama^{117,118}.

Debido a esta relación entre la afectación axilar y el tamaño tumoral, a veces es difícil separar las dos variables, las cuales contribuyen independientemente en el riesgo de muerte¹⁸⁹; de tal modo, que el riesgo de recidiva tumoral se multiplica cuando coexisten ambos factores.

En una serie con 2.648 pacientes con cáncer de mama, recogidas entre los años 1954 y 1972, se observó que la relación entre el volumen tumoral al diagnóstico y la proporción acumulada de metástasis es sigmoidea, de manera que para tumores de muy pequeño tamaño, la proporción de metástasis ocultas es escasa¹⁹⁰.

Un gran trabajo¹⁷⁹ con casi 25.000 pacientes seguidas a largo plazo en los Estados Unidos, ofrece datos de supervivencia global en relación al tamaño tumoral y la afectación axilar. Tiene el interés de que nuevamente se encontró una relación directa entre el tamaño tumoral y la presencia de ganglios axilares. A partir de los 5 cm, el 71% de las pacientes tenían la axila infiltrada. Los autores mostraron que la tasa de mortalidad a 5 años fue del 7% en pacientes sin afectación axilar y tumores <3 cm, y del 15% en pacientes sin afectación ganglionar y tumores >3 cm. Cuando el número de ganglios linfáticos afectados era de 1-3, la tasa de mortalidad aumentaba al 16,6% y 21%, respectivamente; y cuando el

número de ganglios afectos era mayor de 3, la tasa de mortalidad se incrementaba al 36,6% (en tumores <3 cm), y al 43,1% (en tumores por encima de los 3 cm).

Esto hace que el tamaño tumoral tenga un impacto sobre la supervivencia de manera que esta disminuye progresivamente a medida que aumenta el mismo⁴⁵.

Medir los tumores mamarios puede parecer un simple proceso, sin embargo existen problemas potenciales. La estimación clínica del tamaño no corresponde con las mediciones de anatomía patológica y las medidas radiológicas son también en ocasiones poco confiables, especialmente en mujeres jóvenes con estroma mamario muy denso. Sin embargo, en tumores calcificados la mamografía puede dar mayor precisión en el tamaño y la extensión tumorales.

3.2.1.3. Edad

La edad es una de las características más importantes que van a influir en el pronóstico. En la mayoría de los análisis multivariantes, la edad se comporta como una variable independiente de peor pronóstico, particularmente para las pacientes menores de 35 años^{191,192,193}. Esta es la única característica propia del paciente validada como factor pronóstico y se incluye en los factores que determinan grupos de riesgo¹⁹⁴ utilizados para elaborar diferentes esquemas terapéuticos (**Tabla N°5**).

Tabla N°5. Definición de categorías de riesgo.

| Categoría de riesgo | |
|----------------------------|---|
| Bajo riesgo | <i>Ganglios negativos y todas</i> las siguientes características: pT ≤2 cm, y Grado 1, y Ausencia de invasión vascular peritumoral, y HER2/neu ni sobreexpresado ni amplificado, y Edad ≥35 años |
| Riesgo intermedio | <i>Ganglios negativos y al menos una</i> de las siguientes características: pT >2cm, o |

| | |
|-------------|--|
| | Grado 2-3, o |
| | Presencia de invasión vascular peritumoral, o |
| | HER2/neu sobreexpresado o amplificado, o |
| | Edad <35 años |
| | <i>Ganglios positivos (1-3 ganglios positivos) y</i> |
| | HER2/neu ni sobreexpresado ni amplificado |
| Riesgo alto | <i>Ganglios positivos (1-3 ganglios positivos) y</i> |
| | HER2/neu sobreexpresado o amplificado, o |
| | <i>Ganglios positivos (4 o más ganglios positivos)</i> |

Tomado y modificado de: Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ; Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10): 1569-1583¹⁹⁴.

Un estudio con más de 800 pacientes con tumores localizados, encontró que aquellas con edades inferiores a 40 años tenían una supervivencia libre de enfermedad peor que el resto (64% vs 88%)¹⁹⁵.

Dos series importantes señalan que las mujeres menores de 35 años tienen un riesgo particularmente elevado de recaída local cuando son tratadas con cirugía conservadora^{196,197}.

Además, estudios retrospectivos han señalado que las pacientes menores de 35 años suelen padecer tumores más agresivos, en forma de mayor grado de indiferenciación, ganglios axilares afectos y receptores hormonales negativos^{198,199}.

También se ha documentado un peor pronóstico entre las pacientes ancianas (>65-75 años), aunque se cree que el motivo no radica en la presencia de tumores más agresivos, biológicamente hablando, sino en que se diagnostican en etapas más avanzadas y en que no se les suele ofrecer tratamientos óptimos principalmente por comorbilidades asociadas.

3.2.1.4 Tipo histológico

La clasificación histológica está basada en los estudios morfológicos y en las unidades anatómicas de la mama femenina, compuesta por glándulas y conductos galactóforos de diferentes tamaños. Históricamente la clasificación de los carcinomas de mama invasivos se han basado en la apariencia morfológica observada en el microscopio de luz²⁰⁰, la cual está basada en el patrón de crecimiento y las características citológicas de las células tumorales invasivas. Este esquema de clasificación no implica el sitio de origen en la mama, es decir, que a pesar de que el sistema reconoce tumores “ductales” y “lobulillares”, esto no significa que los primeros se originan en los ductos y los siguientes en los lobulillos de la mama. De hecho, la mayoría de los tumores invasivos se originan en el ducto terminal de la unidad lobulillar sin importar el tipo histológico⁵⁵.

La clasificación más usada es la de la Organización Mundial de la Salud¹⁴⁰:

Ductal

Intraductal (in situ)

Infiltrante con predominio del componente intraductal

Infiltrante NOS (*Not Otherwise Specified* por sus siglas en inglés).

Comedocarcinoma

Inflamatorio

Medular con infiltrado linfocítico

Mucinoso (coloide)

Papilar

Escirroso

Tubular

Otros

Lobulillar

In situ

Infiltrante con predominio del componente in situ

Infiltrante

Pezón

Enfermedad de Paget

Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal

Enfermedad de Paget con carcinoma ductal infiltrante

Otros

Carcinoma indiferenciado

Mixto

Los siguientes son subtipos que ocurren en la mama pero no son considerados como cáncer típico de mama:

Cistocarcinoma filoide

Angiosarcoma

Linfoma primario

La gran mayoría de los tumores malignos de mama son adenocarcinomas. Otros tipos mucho menos frecuentes son los linfomas, sarcomas y melanomas^{20,45,201}.

El cáncer de mama está clasificado en una variedad de tipos histológicos, algunos de los cuales tienen importancia pronóstica.

El carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente (70-80%), no suele alcanzar gran tamaño pero invade precozmente los ganglios axilares, además es el adenocarcinoma de peor pronóstico⁴⁵.

El carcinoma lobulillar infiltrante supone el 5-15%, tiende a ser multicéntrico y bilateral y con frecuencia metastatiza a ganglios axilares, sin embargo se ha observado en algunas series que su pronóstico es algo mejor que el del ductal infiltrante^{202,203}.

Un estudio recientemente realizado en Estados Unidos de Norteamérica con 4.336 pacientes por Bharat et al.²⁰⁴ demostró que a pesar de que las pacientes con carcinomas lobulillares infiltrantes y mixtos (lobulillares y ductales infiltrantes) eran diagnosticados en estadios más avanzados, tenían mayor supervivencia global que aquellas diagnosticadas con carcinomas ductales infiltrantes.

Los carcinomas mucinosos, medulares, tubulares y papilares son tipos histológicos con factores pronósticos favorables²⁰⁵ pero menos frecuentes. Por ejemplo, el carcinoma medular corresponde al 5-7% de los adenocarcinomas, suele ser de gran tamaño y bajo grado de malignidad, con excepción de la variante de carcinoma medular atípico, suele ser de buen pronóstico. Los carcinomas tubulares, papilares y mucinosos o coloides representan entre el 3 y 6% en conjunto, se caracterizan por ser de crecimiento lento y buen pronóstico.

Stalsberg y Hartmann han revisado una gran serie de carcinomas tubulares analizando las características que prácticamente garantizan la no aparición de metástasis, especialmente en tumores pequeños²⁰⁶.

En el grupo de mal pronóstico se encuentra el carcinoma inflamatorio, representa el 1% de todos los cánceres de mama y se caracteriza clínicamente por edema de la piel, eritema, calor y endurecimiento de la mama subyacente. Debe confirmarse por el hallazgo histológico de invasión tumoral del tejido linfático dérmico. También están los carcinomas metaplásicos que con frecuencia presentan un componente de tipo sarcomatoso de mal pronóstico, sin embargo, una variante parecida a la fibromatosis tiene buen pronóstico²⁰⁷.

3.2.1.5 Grado de diferenciación tumoral

La correlación entre el grado de diferenciación histológico y el grado de malignidad data de 1925 con Greenhough quien fue el primero en intentar establecer esta relación⁴⁵. Esta clasificación puede estar basado solamente en características nucleares (grado nuclear) o puede ser una combinación de características arquitecturales y nucleares (grado

histológico). En el grado nuclear, la apariencia de los núcleos de las células tumorales son comparados con los de las células del epitelio de mama normal para clasificarlos como bien diferenciado, moderadamente diferenciado o pobremente diferenciado.

El método de gradación histológica más utilizado es el de Scarff-Bloom-Richardson, modificado por Leston y Ellis (método de Nottingham)²⁰⁸ (**Tabla N°6**), el cual valora el grado de diferenciación ductal del tumor (formación tubular), el pleomorfismo nuclear y el índice mitótico²⁰⁹. Este método estratifica a los tumores en tres grados, reconocidos por la Organización Mundial de la Salud, los cuales son: I o bien diferenciado, II o moderadamente diferenciado y III o pobremente diferenciado.

Tabla N°6. Grado histológico combinado de Nottingham (método de gradación histológica de Scarff-Bloom-Richardson modificado por Leston y Ellis) para carcinoma de mama invasivo.

| Característica | Puntuación | |
|---|---|---|
| Formación tubular | | |
| Mayoría del tumor (>75%) | 1 | |
| Moderada (10-75%) | 2 | |
| Poco o nada (<10%) | 3 | |
| Pleomorfismo nuclear | | |
| Células uniformes, regulares y pequeñas (tamaño de las células normales, cromatina uniforme) | 1 | |
| Variabilidad moderada en forma y tamaño | 2 | |
| Variabilidad marcada en forma y tamaño, especialmente núcleos grandes y bizarros (núcleolos frecuentemente múltiples, vesiculares y prominentes) | 3 | |
| Mitosis con objetivo de 40x | | |
| Diámetro del campo 0.44 (área 0.152 mm²) | Diámetro del campo 0.59 (área 0.24 mm²) | |
| 0-5 mitosis por 10 CAP | <10 mitosis por 10 CAP | 1 |
| 6-10 mitosis por 10 CAP | 10-20 mitosis por 10 CAP | 2 |
| >10 mitosis por 10 CAP | >20 mitosis por 10 CAP | 3 |

| | <i>Puntuación final</i> | |
|------------|--------------------------------|----------------------------|
| 3-5 puntos | Grado I | Bien diferenciado |
| 6-7 puntos | Grado II | Moderadamente diferenciado |
| 8-9 puntos | Grado III | Pobremente diferenciado |

CAP: Campo de Alto Poder.

Tomado y modificado de: Lester Susan C. Breast. In: Manual of Surgical Pathology. 2da ed. Elsevier Inc. 2006, p. 263.²⁰⁸

El problema fundamental del grado histológico es que puede existir una enorme variabilidad interobservacional, lo cual explica los resultados contradictorios de diversos estudios²¹⁰.

A pesar de esto, diferentes estudios han establecido una clara correlación entre la supervivencia global y el grado histológico, considerándose un importante factor pronóstico en la práctica clínica oncológica, así a mayor grado histológico peor supervivencia global^{211,212,213}.

3.2.1.6 Receptores hormonales

La presencia de receptores de estrógeno o de progesterona es favorable de cara a la supervivencia^{214,215,216,217}, así las pacientes con receptores de estrógeno o progesterona positivos tienen una mejor supervivencia libre de enfermedad comparada con pacientes en el mismo estadio pero con tumores con receptores hormonales negativos a los 5 años. Esta diferencia a los 10 años es menos evidente⁵⁵. Un estudio italiano analizó la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en mujeres que solo habían recibido tratamiento local, sin hormonoterapia: en el estudio multivariante la presencia de receptores de estrógenos fue importante de cara al pronóstico pero solo después del tercer año²¹⁸.

Estudios viejos como el de Saez et al.²¹⁹ y los más recientes como el realizado por Tantivatana et al.²²⁰ corroboran la peor supervivencia en pacientes con negatividad en sus receptores hormonales.

Sin embargo, los receptores de estrógenos en el cáncer de mama se han utilizado principalmente para predecir la respuesta de este tumor a la terapia endocrina, por lo que se considera el factor de valor predictivo más importante y útil en la actualidad.

La mayoría de los laboratorios han determinado arbitrariamente el 10-20% de células tumorales positivas como el punto de corte para definir la positividad de los receptores hormonales. Sin embargo, hay evidencia de que incluso aquellas pacientes con al menos un 1% de positividad para estos receptores mejoran significativamente en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global si son tratadas con tamoxifeno^{221,222}.

En términos generales, para todos los cáncer de mama esporádicos, en la literatura se estima una frecuencia de expresión de receptores estrogénicos entre 70-85% y de 56% para los receptores de progesterona⁵⁵.

. 3.2.1.7 HER2/neu

La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) consta de cuatro miembros: c-erb-B-1, c-erb-B-2, c-erb-B-3 y c-erb-B-4. HER2/neu (c-erb-B-2) ha sido extensamente estudiado como biomarcador en el cáncer de mama. Su determinación se realiza por el método inmunohistoquímico (IHC) y/o por FISH (Fluorescent in Situ Hybridization)²²³. Con el primero se observa la sobreexpresión de la glicoproteína producida por el gen HER2/neu en el tejido tumoral y con la técnica de FISH se determina si existe o no amplificación del gen. Aproximadamente 5% de los pacientes tienen sobreexpresión sin amplificación del gen, sin embargo generalmente ambas condiciones están altamente correlacionadas⁵⁵. En términos generales, se considera que existe aproximadamente 15% de los tumores invasivos esporádicos con amplificación del gen y entre 15-30% con sobreexpresión de la proteína⁵⁵.

Se considera que la sobreexpresión o amplificación de HER2 está claramente asociado con proliferación y crecimiento celular acelerados, riesgo aumentado de recurrencia tumoral y disminución de la supervivencia global^{55,224}. Estudios como los realizados por Ménard et

al.²²⁵ reafirman que la amplificación o sobreexpresión de HER2 es un marcador de mal pronóstico en el cáncer de mama, considerándolo un factor pronóstico independiente junto con la afectación ganglionar y el estado hormonal. También consideran que el impacto pronóstico de la positividad de HER2 es menor en las pacientes sin afectación ganglionar que en aquellas con ganglios axilares positivos²²⁶. Sin embargo, el estudio realizado por Chia et al. en Canadá con 2.026 pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar demostró que la sobreexpresión o amplificación de HER2 también se correlaciona con peores resultados en las pacientes con ganglios negativos²²⁷. Estos resultados han sido también confirmados posteriormente por otros estudios²²⁸.

Gilcrease et al.²²⁹ recientemente demostraron en un estudio que no solo la sobreexpresión de HER2 está asociada a peores pronósticos, por el contrario demostraron que también las bajas expresiones de HER2 se relacionan con peores pronósticos, lo que haría pensar en otro tema como lo es la mayor agresividad en el tratamiento quimioterápico en estas pacientes²²⁶.

Estudios recientes sugieren beneficios en términos de supervivencia libre de enfermedad en el contexto de tratamiento adyuvante, por lo que el estado HER2 pasa también a ser un potente factor predictivo de respuesta en este grupo de pacientes^{229,230}.

El mayor valor de HER2 como un factor predictivo recae en la posibilidad de predecir la respuesta a tratamientos que tienen a HER2 como diana, tales como el trastuzumab²³¹ o lapatinib²²⁶, considerándose actualmente la amplificación del oncogen HER2 como el mayor determinante de sensibilidad para el tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti HER2 trastuzumab⁵⁵.

3.2.1.8 Permeación vascular o linfática

Es un factor predictivo de recidiva local después de un tumorectomía y de recidiva cutánea después de una mastectomía. Indica mayor probabilidad de afectación ganglionar y es un factor adverso de supervivencia independiente de ella. En un estudio realizado sobre

tumores de menos de un centímetro y sin afectación axilar, cuando existía un alto grado nuclear e invasión linfática, la supervivencia libre de enfermedad era del 67% y cuando no se daba ninguna de estas dos situaciones, era del 92%²³².

3.2.2 Tratamiento del cáncer de mama locorregional

Del mismo modo que los carcinomas *in situ* han aumentado desde de la instauración del cribado con mamografías, también ha aumentado el diagnóstico de lesiones invasivas más pequeñas (medidas en mm en lugar de cm) y la incidencia de tipos tumorales “especiales”. Además, raramente se detectan metástasis al diagnóstico^{160,161}.

El cáncer de mama invasivo generalmente es tratado con combinaciones de cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. Como ya se ha explicado, el pronóstico y la selección de la terapia puede estar influenciada por la edad y el estado hormonal de la paciente (menopáusica o premenopáusica), estadio de la enfermedad, grado histológico y nuclear del tumor primario, estado de receptores de estrógenos y de progesterona, medidas de la capacidad proliferativa y la amplificación del gen HER2/neu²³³.

3.2.2.1 Cirugía

Para una mejor planificación del tratamiento quirúrgico es ideal obtener el máximo de información posible de la lesión previo a la cirugía. Con el uso de técnicas radiológicas así como de técnicas como la citología por punción por aspiración de aguja fina (PAAF) y biopsias incisionales y excisionales, es posible hacer el diagnóstico preoperatorio de las lesiones malignas mamarias, evitando de esta manera las biopsias por congelación transoperatorias (que representan un problema especial en las lesiones detectadas por cribado)²⁰. La PAAF en mama fue desarrollada por primera vez en Escandinavia en los años 60. Su uso es ahora mundial y su principal ventaja es la relativa no-invasividad del

procedimiento. Presenta la desventaja de que puede existir imposibilidad de diferenciar entre una lesión invasiva y un carcinoma *in situ*²⁰.

La evaluación de los carcinomas de mama recién diagnosticados inicia con la determinación de su operabilidad⁵⁵. Las pacientes con tumores T4 y afectación ganglionar N2 no son candidatas para cirugía como primera opción terapéutica y deberían ser tratadas con terapia sistémica inicialmente, por el contrario aquellas con estadios clínicos I, II y T3N1 el manejo inicial es generalmente quirúrgico. En estas pacientes, la evaluación consiste en determinar si son candidatas de cirugía conservadora o si ameritan mastectomía con o sin reconstrucción⁵⁵.

Estudios han intentado identificar subgrupos de pacientes (basados en diferentes características clínicas e histológicas) que tengan bajo riesgo de recurrencias locales después de cirugía conservadora sola²³⁴, sin embargo no ha sido posible y se ha concluido que incluso pacientes altamente seleccionadas (tumores menores de 2cm, sin afectación ganglionar, sin invasión linfática y con márgenes negativos mayores de 1cm) tiene riesgo importante de recurrencia local después de tratamiento con excisión amplia sola (2,8% anual)²³⁴. Por lo que actualmente las principales opciones quirúrgicas son la realización de mastectomía o cirugía conservadora pero asociada en la mayoría de ocasiones a radioterapia, conociéndose esta última combinación como terapia conservadora.

El objetivo de la terapia conservadora (cirugía conservadora más radioterapia) es lograr supervivencia equivalente que la mastectomía con preservación de la apariencia cosmética y una tasa baja de recurrencia en la mama tratada. Importantes estudios randomizados hechos para comparar las mastectomías versus terapia conservadora demostraron equivalencia en la supervivencia^{235,236,237}, indicando que la supervivencia global de la mayoría de pacientes con cáncer de mama es independiente de la elección de mastectomía o terapia conservadora.

En cuanto a la mastectomía, con o sin reconstrucción inmediata, se considera la indicación quirúrgica para pacientes con contraindicación de terapia conservadora o para aquellas que prefieren tratamiento con mastectomía⁵⁵.

Se considera que un riesgo alto de recaída sistémica no es una contraindicación de terapia conservadora, pero sí es un determinante de necesidad de terapia adyuvante⁵⁵. Así, en términos generales se considera que en los estadios precoces (estadios I y II) el tratamiento quirúrgico a emplearse se debate entre la mastectomía radical modificada (con conservación de los pectorales) y las técnicas de cirugía conservadora (tumorectomía, cuadrantectomía, etc)²³⁸. La cirugía conservadora asociada a radioterapia postoperatoria ha sido comparada con la mastectomía radical modificada en tumores inferiores a 3cm, siendo en ambos grupos la supervivencia global y la tasa de recaídas sistémicas equivalentes²³⁶.

Las recidivas locales son superiores con cirugía conservadora (20% frente a 4% con cirugía radical) pero, en su mayoría, rescatables con tratamiento local, motivo por el que no se ve afectada la supervivencia de las pacientes.⁴⁵ En los tumores mayores a 3cm la técnica más empleada sigue siendo la mastectomía radical modificada, aunque cada día se pueden realizar más cirugías conservadoras en este grupo de pacientes gracias a la administración de quimioterapia neoadyuvante²³⁹.

Esta conducta es la que también, de manera general, se emplea en los casos de cáncer de mama localmente avanzados (IIIa y IIIb) o carcinomas inflamatorios, con el fin de lograr más cirugías conservadoras pero, en un contexto en el que el tratamiento sistémico juega un papel protagonista.

Dentro del abordaje quirúrgico se encuentra el manejo axilar, para el cual por muchos años fue considerado como manejo estándar para carcinomas invasivos la disección axilar completa. Esta tendencia ha cambiado debido a la incorporación a inicios de la década de los 90's de la biopsia del ganglio centinela (BGC), evidenciándose una disminución progresiva en el número de linfadenectomías axilares, al comprobarse que es seguro no realizarla ante una BGC sin evidencia de metástasis²⁴⁰ disminuyéndose los efectos

secundarios de un procedimiento más invasivo, como lo es la linfadenectomía axilar, y mejorando de esta manera la calidad de vida de las pacientes.

3.2.2.2 Radioterapia

Como se comentó en el apartado previo, actualmente la principal indicación de radioterapia en estadios precoces (o en tumores menores de 3cm) es posterior a la cirugía conservadora, evitando así el alto porcentaje de recidivas locales cuando se emplea cirugía conservadora sin radioterapia^{235,241}.

Sin embargo, también en las pacientes sometidas a mastectomía existen criterios de alto riesgo que las hacen candidatas a tratamiento con RT postmastectomía como son: pacientes con 4 o más ganglios axilares afectados, con extensión ganglionar extracapsular evidente, con tumores primarios muy grandes (mayores de 5cm) o con márgenes de resección positivos o muy cercanos al tumor resecado. Se demostró que el uso de radioterapia en estas pacientes reduce el porcentaje de recidivas locales así como la mortalidad^{242,243}.

3.2.2.3. Quimioterapia

Los datos del meta-análisis del Early Breast Cancer Trialists`Collaborative Group (EBCTCG)²⁴⁴ muestran que el beneficio de la quimioterapia adyuvante está presente en todos los subgrupos de pacientes con carcinoma invasivo no metastásico (o enfermedad locorregional) variando en términos absolutos dependiendo del pronóstico basal.

Estudios clínicos han demostrado que la quimioterapia puede ser beneficiosa tanto para mujeres con ganglios positivos como aquellas sin afectación ganglionar, sean estos tumores con receptores hormonales positivos o negativos, sin importar tampoco la edad o el estado menopáusico. Análisis retrospectivos han demostrado que la quimioterapia incluso puede ser beneficiosa para mujeres con tumores tan pequeños como 1 cm o menos²¹⁴.

En los estadios I y II, la quimioterapia adyuvante o complementaria reduce globalmente de forma significativa el riesgo anual de muerte y de recidiva tanto en mujeres premenopaúsicas como postmenopaúsicas, así tengan ganglios positivos o negativos^{244,245}.

En pacientes de mejor pronóstico como lo son aquellas sin afectación axilar, se han tratado de identificar factores de riesgo para así poder seleccionar a las candidatas a recibir quimioterapia adyuvante. Diversos consensos consideran pacientes de riesgo aquellas con alguno de los siguientes factores: tamaño tumoral mayor a 2 cm, grado histológico 2-3, receptores hormonales negativos, HER2/neu sobreexpresado o amplificado, invasión vascular peritumoral y edad inferior a 35 años¹⁹⁴.

Respecto al mejor esquema de tratamiento para estas pacientes, existen varios estudios aleatorizados que han demostrado que la administración de CMF mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Sin embargo, la tendencia actual se dirige al uso de antraciclinas, con el respaldo de estudios que han mostrado beneficio de esquemas con antraciclinas frente al esquema CMF, como lo es el reciente estudio GEICAM 8701 que demostró beneficio de FAC frente a CMF en ganglios negativos^{246,247}.

En general, la experiencia actual basada en diferentes estudios^{194,248} evidencia que la quimioterapia adyuvante con múltiples ciclos, típicamente incluyendo regímenes con antraciclinas, está recomendada para la mayoría de pacientes con ganglios positivos y aquellas con ganglios negativos con factores de alto riesgo.

En relación a las pacientes con ganglios positivos, la incorporación de los taxanos (paclitaxel y docetaxel) en el tratamiento adyuvante constituye un hecho reciente. Diferentes estudios clínicos de grupos cooperativos (CALGB 9344, NSABP-B-28²⁴⁹, BCIRG 001²⁵⁰, PACS01 y CALGB 9741²⁵¹) han demostrado que los taxanos mejoran la supervivencia libre de enfermedad y/o la supervivencia global en estas pacientes^{252,253}.

También existe un gran interés en determinar si ciertos regímenes quimioterapéuticos deberían ser utilizados en ciertos grupos de pacientes definidos por características clínicas,

biología tumoral y/o estadiaje, así como determinar grupos de pacientes que podrían no necesitar quimioterapia adyuvante del todo.

Por ejemplo, factores como el estado de receptores hormonales podría ser un importante predictor de beneficio de administración de quimioterapia. Estudios retrospectivos entre pacientes sin afectación ganglionar sugieren que tumores que tienen poca o ninguna expresión de receptores estrogénicos se benefician significativamente de la suma de quimioterapia al tamoxifeno. Por el contrario, los tumores con alta expresión de receptores estrogénicos aparentemente no obtienen un beneficio significativo al agregar quimioterapia a la terapia endocrina²⁵⁴. Sin embargo, no todos los estudios retrospectivos han demostrado una clara relación entre la expresión de receptores hormonales y el beneficio de quimioterapia²⁵⁵.

Otro marcador que ha sido ampliamente estudiado como predictor de beneficio de quimioterapia adyuvante es el oncogen HER2. Múltiples análisis retrospectivos han sugerido que la sobreexpresión de HER2 está asociada con un beneficio relativo de esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas¹⁶⁰ y por el contrario tumores HER2 negativos no se benefician particularmente con el uso de estas. Del mismo modo, otro estudio retrospectivo sugiere que la quimioterapia con taxanos puede ser especialmente importante en tumores con receptores estrogénicos negativos o con sobreexpresión de HER2²⁵⁶.

En términos generales, estudios investigacionales sugieren que características patológicas como poca o ninguna expresión de receptores hormonales, expresión de HER2 y alto grado tumoral podrían ser predictores de sensibilidad tumoral al tratamiento con quimioterapia^{257,258}. Tumores en el extremo contrario: bajo grado, altos niveles de receptores hormonales, falta de expresión de HER2, tienden a ser más sensibles a la terapia endocrina y menos a la quimioterapia. Sin embargo, todos estos estudios deben continuarse para obtener conclusiones más válidas que permitan definir mejor cuáles pacientes se beneficiarán y cuáles no de quimioterapia adyuvante.

3.2.2.4. Anticuerpos monoclonales

El anticuerpo monoclonal más estudiado en el tratamiento del cáncer de mama es el trastuzumab. Se conoce que inhibe al menos tres importantes vías de regulación de crecimiento tumoral. Primero, altera la interacción de HER2 con otros miembros de la familia EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Segundo, modula la inmunidad del hospedero, activando las células *natural killer* involucradas en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos aparentemente implicada en la regresión tumoral²⁵⁹. Tercero, trastuzumab aparentemente también reduce la microvasculatura tumoral²⁶⁰ e, in vitro, reduce la migración de células endoteliales (proceso importante en la angiogénesis)²⁶¹. Inicialmente la indicación de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de membrana HER2/neu (trastuzumab) en pacientes con cáncer de mama se limitaba a las pacientes en estadio IV. Diferentes estudios han comprobado que las pacientes metastásicas y con sobreexpresión de HER2 tratadas con trastuzumab presentaron más respuestas, más duración de la respuesta, mejor tiempo hasta la progresión y mejor calidad de vida²⁶². Sin embargo, recientemente cuatro grandes estudios (NSABP B-31²²⁶, NCCTG N9831, HERA²³⁰ y BCIRG 006²⁶³) han investigado la eficacia y la seguridad de uno a dos años de trastuzumab dado en combinación con o después de la quimioterapia adyuvante estándar. Demostrándose en los cuatro estudios que la adición de un año de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad entre 33-52% y la supervivencia global entre un 34 y 41%²⁶⁴ y que la reducción del riesgo relativo es independiente del tamaño tumoral, el estado ganglionar o los receptores hormonales, dando como resultado la rápida incorporación del trastuzumab en el tratamiento adyuvante estándar de mujeres con carcinomas mamarios HER2 positivos.

3.2.2.5. Hormonoterapia

Desde la primera evidencia terapéutica (en forma de regresiones tumorales) de la ovariectomía descrita por Betson en 1896, la manipulación hormonal ha constituido uno de

los pilares de tratamiento del cáncer de mama²⁶⁵. Durante años, fue el único tratamiento disponible (hasta la aparición de los primeros citotóxicos en los años 60), con limitaciones muy conocidas como la toxicidad de las altas dosis de estrógenos y andrógenos, o la morbi-mortalidad de maniobras ablativas como la adrenalectomía o la hipofisectomía. El mejor conocimiento de los aspectos fisiológicos del sistema endocrino (como el descubrimiento de los receptores de estrógenos y progesterona) ha permitido el desarrollo de fármacos que actúan bloqueando distintos niveles del sistema hormonal sexual femenino.

Los estrógenos son hormonas esteroideas que tienen un gran efecto proliferativo en el epitelio mamario humano normal a través de la activación de los receptores estrogénicos, los cuales son receptores hormonales nucleares clásicos⁵⁵.

El objetivo principal de la terapia hormonal en el cáncer de mama es bloquear la unión de los estrógenos a su receptor nuclear para así inhibir la proliferación celular que fisiológicamente se desencadena. Una primera opción consiste en eliminar el sustrato mediante terapias de privación como la castración ovárica o los agentes antiaromatasa, mientras que una segunda opción introduce sustratos con una acción antagonista sobre el receptor, como son los antiestrógenos, los progestágenos y los estrógenos a altas dosis.

3.2.2.5.1 Antiestrógenos:

El principal representante es el tamoxifeno, se trata de un antiestrógeno no esteroideo que dio origen a la familia de los SERMs (moduladores selectivos del receptor estrogénico). Ejerce su actividad por competitividad, inhibiendo la unión del estrógeno al receptor estrogénico tumoral e impidiendo su transcripción génica. La dosis recomendada es de 20 mg/día (igual índice de respuestas y menor toxicidad que 40 mg/día).

Otros SERMs, de segunda generación, engloban al trioxifeno, clomifeno, nafoxidina, droloxifeno y toremifeno. La mayoría de estos compuestos han sido abandonados en algún momento de su desarrollo clínico²⁶⁶.

El tamoxifeno ha sido el tratamiento de elección, durante años, en mujeres premenopáusicas con receptores estrogénicos positivos con tasas de respuesta entre el 20-47%²⁶⁷.

El meta-análisis del EBCTCG^{244,268} demuestra que el uso de tamoxifeno adyuvante durante 5 años en mujeres con receptores hormonales positivos aumenta la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en todos los grupos de edad, independientemente del estado de afectación ganglionar y de haber recibido o no quimioterapia adyuvante. En las mujeres postmenopáusicas la magnitud de este beneficio alcanza una reducción del riesgo relativo de recaída alrededor del 44% (para mujeres entre 50 a 59 años) y el 61% (para aquellas con más de 70 años) y del riesgo de muerte entre el 34% y 47%. En términos absolutos, la administración de tamoxifeno reduce el riesgo de recidiva a 5 años un 12,3% en la mujeres mayores de 50 años.

Prolongar la terapia con tamoxifeno más de 5 años en pacientes sin evidencia de recurrencia no ha mejorado la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global²⁶⁹.

Dada la actividad del tamoxifeno como SERMs, este no es efectivo previniendo recurrencias en carcinomas con receptores estrogénicos negativos^{254,270}.

En conclusión, basados en los estudios realizados, el National Institute of Health Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer en el 2000 recomendó el uso adyuvante de tamoxifeno durante 5 años como terapia hormonal adyuvante para todas las mujeres con carcinomas con receptores hormonales positivos sin importar la edad, el estado menopáusico, el tamaño tumoral y el estado ganglionar²⁷¹.

3.2.2.5.2. Inhibidores de la aromatasa:

En la mujer postmenopáusica, la función ovárica decrece con la edad, y son los tejidos periféricos (como el tejido adiposo o la glándula suprarrenal) los que pasan a desempeñar el

papel principal en la producción de estrógenos a través del complejo enzimático de la aromatasa.

Los inhibidores de la aromatasa ejercen su acción mediante la inhibición de la aromatización de la androstendiona, produciendo una disminución de los niveles de estrona y estradiol, es decir, bloquean la capacidad de la enzima aromatasa de producir estrógenos²⁷².

La aminoglutetimida es el más antiguo de ellos. No es un inhibidor puro, ya que produce también un bloqueo en la conversión de cortisol en pregnenolona; produciendo una adrenalectomía química (debiéndose administrar hidrocortisona de manera conjunta).

En términos generales, los inhibidores de aromatasa son capaces de inducir niveles indetectables de estradiol plasmático en más del 95% de las mujeres postmenopáusicas, por lo cual es el tratamiento hormonal de elección en este grupo de pacientes²⁷³.

Gracias a estos resultados, se han desarrollado diferentes clases de inhibidores de la aromatasa esteroideos (formestano, exemestano) y no esteroideos (letrozol, anastrozol). El interés clínico se centra en los llamados “inhibidores de tercera generación”, específicos de la aromatasa, los cuales no producen alteraciones en los niveles de cortisol o aldosterona y son eficaces por vía oral. Se trata de anastrozol y letrozol (inhibidores competitivos) y el exemestano (inhibidor no competitivo)²⁷⁴.

Los inhibidores de aromatasa de tercera generación han reemplazado al tamoxifeno en el tratamiento adyuvante en estadios tempranos de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con tumores con receptores hormonales positivos²⁷⁵.

El primer estudio publicado al respecto fue el ATAC²²⁸, comparando el tratamiento durante 5 años con tamoxifeno versus anastrozol versus la combinación de ambos. Se observó que las pacientes tratadas con anastrozol presentan, respecto a las tratadas con tamoxifeno solo, una reducción del riesgo de recaída del 13%, que asciende al 17% cuando se analizan exclusivamente las pacientes con receptores hormonales positivos. En términos absolutos existe un incremento en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de un 2,5% pero no existen diferencias significativas en cuanto a supervivencia global.

En diferentes estudios se ha analizado el beneficio en supervivencia libre de enfermedad y en supervivencia global al realizar diferentes esquemas combinando el tamoxifeno con inhibidores de aromatasa. Esquemas de adyuvancia como continuación de inhibidores de aromatasa tras 5 años de tamoxifeno²⁷⁶ o tratamiento secuencial con tamoxifeno por 2-3 años seguido de inhibidores de aromatasa por 2-3 años²⁷⁷ también han demostrado mejoría en la supervivencia libre de enfermedad mas no en la supervivencia global.

Dentro del grupo de tratamiento hormonal también existen otras opciones quirúrgicas como la adrenalectomía o hipofisectomía, la ablación ovárica quirúrgica o radica y farmacológicas como los análogos de LH-RH y esteroides sexuales como los progestágenos, los estrógenos a altas dosis y los andrógenos. Todos, con excepción de los análogos de LH-RH, tienen muchos más efectos adversos y en ocasiones hasta menor beneficio terapéutico que los fármacos mencionados previamente, por lo que no son el tratamiento de elección en ningún caso.

3.3 CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO AL DIAGNÓSTICO

Los objetivos del tratamiento en la enfermedad metastásica son, en esencia, dos. Por una parte, mejorar la calidad de vida y, por otra, prolongar la supervivencia. El primer objetivo se intenta conseguir con terapias que mejoren o hagan desaparecer la sintomatologa, mejorando por lo tanto la calidad de vida de la paciente, o en el caso de los pacientes asintomáticos, retrasando la aparición de dicha sintomatologa. El segundo objetivo es el de aumentar la supervivencia. En el tratamiento de cáncer de mama metastásico no se ha realizado un estudio prospectivo y randomizado en el que el brazo control sea el mejor tratamiento de soporte, de modo que los beneficios de la terapia se estiman indirectamente. El tratamiento debe tener un enfoque multidisciplinar, en el que participen varios especialistas (oncológicos médicos, radioterapeutas, cirujanos) en cada fase de la enfermedad, teniendo siempre en cuenta los dos objetivos fundamentales del tratamiento.

La clave estará en establecer las prioridades en cada momento para lograr la paliación con las herramientas más adecuadas.

El cáncer de mama metastásico es generalmente una enfermedad incurable, con supervivencias en el rango de meses hasta varios años²⁷⁸. Sin embargo, grandes estudios como el de Largillier et al.²⁷⁹ realizado en Francia con 1.083 pacientes con diagnóstico de enfermedad metastásica entre 1975 y 2005, han demostrado que factores como la edad al diagnóstico, los receptores hormonales y la localización de las metástasis se encuentran dentro de los factores pronósticos más importantes para la predecir el tiempo de supervivencia de estas pacientes.

También gracias a los avances en relación a terapia sistémica durante las últimas décadas se han observado importantes pero modestas mejorías en la supervivencia global de mujeres con cáncer de mama metastásico²⁷⁸.

Teniendo en cuenta la experiencia de diferentes instituciones a lo largo del tiempo, se confirma que la introducción de nuevos agentes terapéuticos para el cáncer de mama ha provocado un incremento en la supervivencia (pasando, por ejemplo, de 11 meses en el periodo 1974-1979, hasta los 27 meses entre 1990-1994)²⁸⁰.

Tradicionalmente se considera que una vez realizado el diagnóstico histológico, la cirugía del tumor primario no representa un beneficio en cuanto a supervivencia en las pacientes diagnosticadas de entrada de un cáncer de mama metastásico, y su papel se limita a situaciones en las que se exige un control local (mastectomías higiénicas).

Sin embargo, a pesar de que la presencia de metástasis al diagnóstico ha sido considerada tradicionalmente como una contraindicación para cirugía, algunos estudios recientes sugieren beneficio en la supervivencia realizando cirugía en el tumor primario en pacientes que se presentan con enfermedad metastásica^{281,282}. En el momento actual, el beneficio de esta opción solo ha sido revisado en series retrospectivas, con sus consiguientes limitaciones. La mayor de estas series incluyó un total de 16.023 pacientes metastásicas de inicio, observándose que la extirpación amplia con márgenes negativos se asociaba a un

incremento en la supervivencia a 3 años (35% vs 36%) con respecto a las que tenían márgenes afectos; pero lo más llamativo del estudio fue que las pacientes que fueron operadas del tumor primario en la mama obtuvieron un beneficio en supervivencia frente a las no operadas; incluso cuando el análisis se ajustó por el tipo de localizaciones metastásicas y las terapias administradas²⁸¹.

En las mujeres ancianas con enfermedad avanzada cuyos tumores expresan receptores hormonales, el tratamiento de elección es el tratamiento hormonal; sólo en los casos en que hubiera evidencia de falta de respuesta a un tratamiento hormonal, estaría indicada la quimioterapia^{283,284}. De la misma manera, el inicio de quimioterapia sistémica se considera adecuado para aquellas mujeres con receptores hormonales negativos, refractarias al tratamiento hormonal o con enfermedad visceral rápidamente progresiva²⁷⁸.

En relación a la quimioterapia, varias revisiones han permitido conocer la eficacia de las combinaciones consideradas como clásicas (CMF, AC, etc)^{285,286,287,288} en pacientes con enfermedad metastásica. Algunas de las conclusiones de estas revisiones son: los regímenes con antraciclinas (adriamicina o epirrubicina) son más eficaces en términos de respuesta que los que no los contienen, aumentando la tasa de respuesta entre un 10-20% en relación a los regímenes sin antraciclinas tipo CMF y posteriormente se demostró que también mejoran la supervivencia. Además, en monoterapia logra tasas de respuesta en el 35-50% de las pacientes.

En estas pacientes también puede considerarse el uso de taxanos. El paclitaxel produce en monoterapia y en pacientes sin tratamiento previo, tasas de respuesta de 32-56%²⁸⁹. En cuatro ensayos randomizados de docetaxel con antraciclinas frente a regímenes de antraciclinas solas, el primer brazo produce un mayor número de respuestas (cerca del 70%), en tres de esos estudios se evidenció beneficio en tiempo a la progresión y en dos beneficio en supervivencia^{290,291,292}.

A pesar de los buenos resultados observados con quimioterapia combinada, estudios más recientes han evidenciado que en pacientes con enfermedad metastásica con tumores

HER2 negativos, el uso de quimioterapéuticos individual y secuencialmente es preferible al uso de quimioterapia combinada dada la disminución de toxicidad y a la ausencia de evidencia de beneficio clínico significativo con el uso combinado en comparación con la monoterapia. Diferentes quimioterapéuticos utilizados individualmente han demostrado actividad en pacientes con enfermedad metastásica, siendo nuevamente las antraciclinas y los taxanos los que tienen mayor evidencia de beneficio²⁷⁸. También la suma de trastuzumab a la quimioterapia de mujeres con tumores HER2 positivo se considera estándar actualmente.

En términos generales, el uso de la quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica no está estandarizado, por el contrario este debe ser individualizado tomando en cuenta tanto factores anatomopatológicos del tumor, así como otros factores tales como la edad, performance status y enfermedades concomitantes que podrían cambiar el esquema terapéutico de manera radical.

En relación al papel de la radioterapia en el contexto de la enfermedad metastásica tradicionalmente consiste en el control sintomático del dolor producido por la enfermedad (metástasis óseas o plexopatías). También es frecuente su uso para el control de complicaciones como las compresiones medulares o las fracturas patológicas y el control de síntomas locales como sangrados tumorales, así como de síntomas secundarios a metástasis cerebrales^{293, 294}.

4. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS NO CLÁSICOS EN CÁNCER DE MAMA (Subtipos moleculares intrínsecos)

El conocimiento de la biología tumoral y su desarrollo en el último cuarto del siglo XX y esta primera década del siglo XXI, ha puesto de manifiesto que el cáncer es una enfermedad poligénica, con alteraciones de los diferentes genes que controlan la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. Sin embargo las alteraciones genéticas *per se* no permiten conocer exactamente cómo se comportará el tumor, siendo también importante el microambiente y los sistemas de transmisión de información^{295,296}.

La heterogeneidad celular y molecular y el gran número de genes potencialmente involucrados en el control de crecimiento, muerte y diferenciación celular que presentan ha enfatizado la importancia de estudiar múltiples alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo de cáncer de mama. Por esta razón se han realizado investigaciones sistemáticas de la expresión de patrones de miles de genes usando microarrays de ADN y su correlación con variaciones en características fenotípicas para mejorar la clasificación taxonómica de los carcinomas mamarios a partir de “retratos o perfiles moleculares” o perfiles de expresión génica, que permitan clasificarlos en diferentes subtipos, que a su vez, permitan correlacionar patrones de expresión genética con parámetros clínicamente relevantes como factores predictivos de respuesta al tratamiento y pronósticos para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad^{296,297}.

A partir de estas investigaciones Perou et al. en el año 2002 estudiaron si los diferentes fenotipos del cáncer de mama podían correlacionarse con expresión de genes emparejados que pudieran individualizarse usando cDNA (complementary DNA) microarrays. Identificaron cuatro subtipos de cáncer de mama sobre la base de perfiles de expresión génica, de 39 tumores de mama invasivo y tres especímenes de mama normales²⁹⁷. A un grupo de especímenes de tejido mamario, que se agrupaban por tener genes relacionados con los receptores hormonales y que además expresaban genes

relacionados con las células luminales del tejido mamario normal, los denominó **RE+ /luminal-like**. Los otros tres subtipos de agrupaciones genéticas eran independientes de los receptores hormonales. De forma jerárquica los clasificó como Receptores Hormonales Negativos, pero dentro de ellos, encontró tres diferentes patrones, según tuvieran expresión del gen HER2 (**subgrupo HER2+**), no tuvieran expresión de HER2 pero que expresaran genes de proliferación (**basal-like**) o un grupo de genes relacionados con las células basales pero sin las dos características previamente mencionadas (sin genes en relación a HER2 y ni genes de proliferación) a los que denominó **normal-like**.

Un posterior análisis del mismo grupo²⁹⁶ de los patrones de expresión génica en 78 cánceres de mama, tres fibroadenomas y cuatro tejidos mamaros normales, sugiere que el subtipo luminal-like podría estar dividido en dos subgrupos: luminal A y luminal B, pues dentro de él hay un subgrupo de tumores que, además de relacionarse con la expresión de receptores hormonales tienen asociado expresión de genes de proliferación e incluso genes relacionados con HER2. A esta agrupación la denominó **Luminal B** y al resto los denominó **luminal A**. Por otra parte se consideró que el subgrupo **normal-like** pudiera ser algo artefactado o ficticio y que más bien podría tratarse de tejido mamario normal, por lo que este subgrupo se eliminó.

Por tanto se consideró que los subtipos intrínsecos de cáncer de mama serían cuatro: dos de ellos agrupados en torno a los receptores hormonales: **Luminal A** y **Luminal B** y otros dos sin expresión o expresión muy baja de receptores hormonales que se subdividieron dependiendo si se agrupaban en torno a genes relacionados con HER2 o no, estos son respectivamente subgrupo **HER2 positivo o amplificado** y el subgrupo **basal-like**²⁹⁶ o **triple negativo**.

A partir de estos trabajos se consideró la clasificación de los carcinomas mamaros en subgrupos basados en la expresión génica en el tejido tumoral como el patrón de oro, sin embargo el uso generalizado de perfiles de expresión genética en la clínica habitual es

restringida, tanto por el costo económico como por las dificultades técnicas encontradas en la realización de perfiles de expresión genética de alto rendimiento utilizando el material incluido en parafina. Por otra parte, actualmente los subtipos definidos en base a un perfil de expresión se determinaron a través del estudio de un número relativamente pequeño de estos subgrupos de tumores y puede no ser definitivo. En consecuencia, existe interés en el uso de marcadores de inmunohistoquímica (IHC) para clasificar los tumores en subtipos que tengan las mismas características que los subtipos identificados mediante estudios de expresión génica mediante arrays²⁹⁸.

A partir de este interés se han realizado y se están realizando estudios que logren este objetivo, obteniéndose hasta el momento, en términos generales, las siguientes conclusiones.

Los “luminal” son los subtipos más comunes, constituyen la mayoría del cáncer de mama con receptores hormonales positivos y se caracterizan por la expresión de Receptores de Estrógenos (RE), Receptores de Progesterona (RP) y otros genes asociados con la activación de RE y RP^{299,300}. Su nombre deriva de la similitud en la expresión entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama que suelen expresar citoqueratinas luminales 8 y 18.

Los tumores “luminal A” representan el grupo más grande (40-55% de todos los carcinomas ductales NOS). Realizando una correlación con inmunohistoquímica, son tumores con receptores estrogénicos altamente positivos, HER2 negativo y bajo grado histológico. Estos tumores tienen baja expresión de genes relacionados con la proliferación (como el marcador de proliferación denominado Ki67)^{257,301}. La mayoría de estos tumores ocurren en mujeres postmenopáusicas, generalmente son de crecimiento lento, responden bien al tratamiento hormonal pero solo un número pequeño responde a quimioterapia estándar³⁰². Sin embargo estos tumores luminales tienden a tener mejor pronóstico que los otros subtipos de carcinomas mamarios^{296,299,300,303,304}.

Los tumores “luminal B” representan un 15-20% de los carcinomas ductales NOS y corresponden a los llamados “triple positivos” por presentar receptores estrogénicos y de progesterona positivos así como sobreexpresión de HER2/neu³⁰². Sin embargo, aunque todavía la expresión de genes relacionados con RE y RP está presente, es relativamente más baja. También es variable la expresión de HER2 y existe una mayor expresión de la agrupación de genes de proliferación. Desde el punto de vista de inmunohistoquímica es el que peor se define, en principio por bajos niveles de receptores de estrógenos y progesterona, alto grado histológico, amplificación de HER2 y/o Ki67 alto³⁰⁵.

En términos generales se dice que tienden a presentar metástasis en ganglios linfáticos axilares y pueden responder a quimioterapia³⁰².

El subgrupo llamado “HER2 positivo” o “HER2 amplificado” (7-12% de todos los carcinomas ductales NOS) comprende los tumores con receptores estrogénicos negativos que sobreexpresan HER2/neu y generalmente son tumores pobremente diferenciados, con alto índice de proliferación y están asociados frecuentemente con metástasis cerebrales³⁰². Antes de la terapia con anticuerpos contra HER2 (trastuzumab) este subtipo tenía un mal pronóstico, actualmente esto ha cambiado gracias a tener un tratamiento específico³⁰⁴.

Los tumores “basal-like” (13-25% de los carcinomas ductales NOS) son llamados así por cierta similitud en la expresión génica de las células epiteliales basales o mioepiteliales. Desde el punto de vista inmunohistoquímico se caracterizan por la ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona así como por la ausencia de sobreexpresión de HER2/neu y por este hecho se denominan tumores “triple negativo”. Además, estos tumores tienen una alta expresión de genes de proliferación, son casi siempre de alto grado histológico y suelen presentar alto grado de inestabilidad genómica. Tienen una alta expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y también expresan marcadores típicos de las células mioepiteliales y/o células progenitoras (como citokeratinas 5 y 6)^{299,306,307}.

Por tanto hay autores que dentro de los “basal-like” consideran dos grupos, los que son triples negativos y con positividad para EGFR y citoqueratinas 5 y 6 (que serían los auténticos basal-like) y los que solo son triples negativos²⁹⁵. Al día de hoy, en ausencia de otros datos, a los *triple negativo* se les considera como *basal-like*.

Este subgrupo es de particular interés por presentar un comportamiento epidemiológico y biológico diferente a los otros subgrupos, siendo el tipo frecuente en mujeres con mutaciones BRCA-1 y por consiguiente presenta una mayor incidencia en ciertos grupos étnicos y en mujeres jóvenes. Además, generalmente presentan un comportamiento más agresivo observándose peor pronóstico y mayor frecuencia de metástasis viscerales y en cerebro. Sin embargo, aproximadamente 15-20% tendrán respuesta patológica completa a quimioterapia llegando incluso a curarse las del subgrupo quimiosensible³⁰².

En un análisis posterior se observó que estos subtipos moleculares reflejan diferencias en supervivencia global y supervivencia libre de recidiva, siendo más favorables para las pacientes con tumores luminal A y menos favorable para las pacientes con los subgrupos HER2+ y basal-like. Las pacientes con el subtipo Luminal B tenían un pronóstico intermedio entre las Luminal A y los otros dos subtipos²⁹⁹.

En conclusión, a partir de los subgrupos originales de Perou se han creado grupos equivalentes por inmunohistoquímica (IHC). Sin embargo, hay muchos estudios que utilizan diferentes criterios de IHC y crean aún más subgrupos. La división que hemos descrito es la que actualmente se encuentra más ampliamente aceptada por ser fácilmente accesible, y es la que sigue los criterios de Carey³⁰⁸, la que en resumen es: Luminal A (RE y/o RP positivo y HER2-), Luminal B (RE y/o RP positivo y HER2 positivo), HER2 amplificado (RE y RP negativos y HER2 positivo) y Basal-Like o Triple Negativo (RE, RP y HER2 negativos).

Evidentemente estos estudios han surgido a partir del interés de conocer nuevos factores pronósticos y predictivos que permitan dirigir mejor los tratamientos con el fin de mejorar tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama. Por esta razón existen diversos estudios que describen las

características demográficas, anatomopatológicas, clínicas y de evolución de los diferentes subgrupos y los comparan de diferentes maneras entre sí.

Es de nuestro interés conocer la prevalencia de los diferentes subgrupos y las comparaciones entre dos grandes grupos: pacientes con tumores Triple Negativo versus pacientes con tumores No Triple Negativo (Luminal A, Luminal B y HER2 amplificado).

La frecuencia de los diferentes subtipos depende del tipo de población estudiada, fundamentalmente la etnia. El estudio más grande se realizó con población de América del Norte (EEUU y Canadá) con más de 10,000 pacientes por Blows²⁹⁵. En este, la proporción de subtipos luminales es del 78 %, de ellos son luminal A el 92 % y luminal B solo el 8 %; los subtipos no luminales representan el 22 %, de los cuales el 6 % corresponde al subgrupo HER2+ (o amplificado) y el 16% al de triple negativo.

Resultados comparables se obtuvieron en el estudio español realizado por Bosch³⁰⁹ con 816 pacientes, de los cuales son luminales el 81,2 % de ellos (luminal A el 88,9% y luminal B el 11,2 %), HER 2 amplificado en el 4,8 % y son triple negativos el 14% de las pacientes.

Como dicho previamente, la etnia representa uno de los principales factores que determinan las diferencias observadas entre los diferentes subgrupos. Esto se puede observar en el estudio realizado por Ithemelaudu³¹⁰ en población afroamericana en el que existe menor porcentaje de pacientes con tumores luminales y mayor porcentaje de tumores HER2+ y triple negativo. Utilizando criterios de IHC clásicos encontró un 55% de pacientes con tumores luminal A, 11 % luminal B, 11,6% HER2+ y 21,2% triple negativo. Siendo este último porcentaje de pacientes con tumores triple negativo similar al 20% documentado en el estudio de Carey³⁰⁸ también en una población de Estados Unidos con una alta proporción de afroamericanas y siguiendo los criterios clásicos para dividir por IHC los diferentes subtipos.

En términos generales, en población no seleccionada el subtipo luminal supera habitualmente el 60 %, los triple negativos rondan entre el 10 y el 20 % y los HER2+ son alrededor del 10 %, teniendo en cuenta que casi otro tanto de pacientes HER2+ están

clasificadas en los grupos luminales. Pero existen grandes diferencias que es posible se justifiquen por ser estos estudios retrospectivos, seleccionados con criterios diferentes, con las determinaciones en diferentes laboratorios y con diferentes puntos de corte.

Aunque generalmente se puede inferir, hay estudios que directamente realizan las investigaciones comparando dos grandes subgrupos: Triple Negativo (TN) versus No Triple Negativo (NTN). En estos se ha evidenciado que existen diferencias no solo en prevalencia sino también en relación a características demográficas, anatomopatológicas, de evolución y tratamiento entre ambos subgrupos.

Por ejemplo, en estudios realizados en Asia se documentan prevalencias de tumores NTN versus tumores TN entre 84,1-81% y 15,9-19% respectivamente^{311,312,313}. Resultados comparables con los obtenidos en el Reino Unido por Rakha et al³¹⁴.

Dentro de las diferencias demográficas documentadas entre pacientes con tumores NTN y pacientes con tumores TN se encuentra que habitualmente son más jóvenes las TN^{309,315,316} y probablemente por esta razón son más frecuentes también en mujeres premenopáusicas. También en relación a características demográficas, como descrito previamente, los tumores TN son más frecuentes en afroamericanas^{307,308,315,316,317}.

En cuanto a las características anatomopatológicas, en un estudio liderado por Dent³¹⁸ se compara el tamaño del tumor entre las pacientes con subtipo triple negativo y el resto. Encuentra que las pacientes con triple negativo tienen menos tumores T1 que los otros subtipos, siendo estadísticamente significativo. En el estudio con mayor número de pacientes de Blows²⁹⁵, se evidenció un 46% de tumores menores de 2cm dentro del subgrupo TN, porcentaje menor al documentado para los tumores NTN. Sin embargo en el estudio de Liedtke³¹⁹ con más de 1.000 pacientes no encuentra diferencias entre los dos mismos grupos. Tampoco hay concordancia entre estos dos estudios al comparar la afectación ganglionar entre el grupo TN y el grupo NTN. Dent³¹⁸ observa que los tumores triple negativo tienen más ganglios positivos que el resto, sin embargo Liedtke al subdividirlos en N0, N1, N2 y N3 no encuentra diferencias.

Por el contrario, en relación al grado histológico existe unanimidad entre varios estudios al concluir que existe diferencias importantes entre los subgrupos TN y NTN, teniendo más tumores indiferenciados los primeros^{295,318,319,320}.

En relación a la supervivencia libre de enfermedad existe el mismo problema que para las características descritas previamente, ya que los estudios son retrospectivos, dividen los diferentes subtipos moleculares con criterios distintos, los tratamientos son dispares y el tipo de pacientes estudiadas también. Sin embargo, diferentes trabajos concluyen que las pacientes con tumores triple negativo son las que recaen en mayor número y más tempranamente^{257,296,309,311,313,316,319,321}. Por ejemplo, en el estudio realizado por Zhang et al. con una mediana de seguimiento de 5,3 años, las pacientes con tumores TN tuvieron 24,7% de recaídas versus un 11,8% de las pacientes con tumores NTN. En otro estudio con más años de seguimiento (mediana de 8 años)³¹³ se observó 54,5% de recaídas para las TN contra 21,3% para las NTN.

En el mismo estudio mencionado previamente realizado por Zhang et al. observaron una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años del 78,4% en las pacientes TN versus 92,4% en las NTN. Hugh et al.³¹⁶ considerando los cuatro grupos clásicos documentaron una SLE a los 3 años en el grupo luminal A de 91%, seguido del luminal B con 82% y después los otros dos subtipos (TN y HER2+) que tienen una SLE prácticamente igual (67% y 68% respectivamente).

Por estas razones es importante realizar la clasificación de las pacientes al menos en los dos grandes subgrupos (TN vs NTN) para la toma de mejores decisiones terapéuticas y una estimación más acertada de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

1. Objetivos Generales

1. Realizar un estudio epidemiológico descriptivo en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre los años 1997-2007 en el Hospital Universitario de Salamanca (HUSA).
2. Realizar un análisis de supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con enfermedad locorregional con seguimiento en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Salamanca según diferentes factores pronósticos.
3. Conocer la supervivencia global de las pacientes con carcinoma de mama *in situ*, con enfermedad locorregional y con enfermedad metastásica al diagnóstico con seguimiento en el Servicio de Oncología del HUSA.

2 Objetivos específicos

1. Conocer el perfil al diagnóstico de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama *in situ*, con enfermedad locorregional, metastásico y triple negativo a lo largo del periodo 1997-2007 en Salamanca.
2. Describir las características demográficas, anatomopatológicas y las estrategias terapéuticas de cada uno de los subgrupos anteriormente citados.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Selección de la muestra.

Para intentar cumplir los objetivos planteados en este estudio queríamos contar con el mayor número posible de pacientes diagnosticados de cáncer de mama en el Hospital Universitario de Salamanca y con seguimiento en el Servicio de Oncología Médica de este hospital con el fin de tener una muestra lo más representativa posible de la población de la provincia de Salamanca y un mayor impacto estadístico.

Ya que no existía una base de datos con todas las variables que deseábamos evaluar, tomamos la base de datos digital del Departamento de Anatomía Patológica por ser al inicio del estudio la que contenía mayor número de pacientes diagnosticados desde 1997 hasta el 2007. Con algunas de las variables incluidas, tomamos este listado como muestra y completando la información faltante mediante la revisión de las historias clínicas en el archivo del hospital, utilizando la Central de Datos de Pacientes del HUSA y realizando llamadas telefónicas previo consentimiento informado, creamos nuestra propia base de datos.

2. Definición de la población de estudio.

Revisando las 1.402 historias clínicas de los pacientes incluidos en la base de datos de Anatomía Patológica, obtuvimos para el estudio descriptivo 1.196 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre el 1 de Enero de 1997 y el 31 de Diciembre del 2007. Se excluyeron para el estudio descriptivo a los hombres y a las pacientes diagnosticadas en fechas fuera del intervalo especificado y a aquellas que por cualquier razón les faltara la información de más de la mitad de las variables de interés.

Se realizó un estudio descriptivo de las diferentes variables cuantitativas y cualitativas demográficas, anatomopatológicas y terapéuticas dividiendo a las pacientes en los

siguientes subgrupos debido a las variaciones en el perfil diagnóstico y terapéutico conocidas y descritas entre estos:

1. Mujeres con cáncer de mama *in situ*.
2. Mujeres con cáncer de mama locorregional.
3. Mujeres con cáncer de mama metastásico al diagnóstico.

Para la parte de análisis de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) se analizaron los datos de 988 mujeres con enfermedad locorregional y de 80 con cáncer *in situ*. Fueron excluidas las pacientes que no tuvieron seguimiento en el Servicio de Oncología Médica del HUSA (pacientes que solamente se les realizó cirugía o consejo genético en este hospital) y aquellas con metástasis al diagnóstico.

El análisis de SLE se realizó en dos secciones: la primera corresponde a las mujeres diagnosticadas con tumores *in situ* y la segunda a las mujeres con carcinoma mamario locorregional (estadios I,II y III). Esta segunda sección a su vez se dividió en dos subgrupos para analizar también la supervivencia de cada uno por separado debido a las diferencias pronósticas entre estos:

1. Mujeres con enfermedad locorregional sin afectación ganglionar axilar.
2. Mujeres con enfermedad locorregional con afectación ganglionar axilar.

En cada sección y subdivisión se analiza la SLE a partir de factores pronósticos clásicos y de factores pronósticos no clásicos o moleculares.

Finalmente, incluimos la supervivencia global a los 3 y 5 años de las pacientes con tumores *in situ*, con enfermedad locorregional y aquellas con enfermedad metastásica al diagnóstico.

3. Variables recogidas en el estudio.

Las variables recogidas para el estudio fueron las siguientes:

- Edad al diagnóstico
- Fecha de diagnóstico
- Estado menopáusico al diagnóstico (premenopáusica, postmenopáusica o desconocido)
- Tipo histológico (ductal, lobulillar, papilar, tubular, mucinoso, otros o desconocido)
- Grado histológico (1,2,3 o desconocido)
- Receptores hormonales (positivos, negativos o desconocidos)
- Expresión de la proteína de membrana HER2/neu (por inmunohistoquímica o por amplificación del gen que codifica para esta proteína: positivo, negativo o desconocido)
- Tamaño tumoral (según la T patológica de la clasificación TNM en tumores *in situ* y locorreccionales y la T clínica en tumores metastásicos al diagnóstico) (se utilizó la clasificación TNM de la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC (American Joint Cancer Committee)²⁰¹). No consideramos las micrometastásis ni los subgrupos T1a, T1b, T1c, T4a, T4b, T4c, T4d porque no teníamos esta información de Anatomía Patológica para todos los casos. Por lo que los dividimos solamente en Tx, Tis, T1, T2, T3, T4 y desconocidos. Definiendo Tx como aquellos tumores primarios no medibles, Tis los tumores *in situ*, T1 los tumores ≤ 2 cm, T2 los tumores entre 2,1 y 5 cm, T3 los tumores mayores de 5,1cm y T4 los tumores de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica, con edema, ulceración en la piel de la mama, nódulos dérmicos satélites confinados a la misma mama o carcinoma inflamatorio.
- Ganglios afectados (según la N patológica de la clasificación TNM en tumores *in situ* y locorreccionales y la N clínica en tumores metastásicos al diagnóstico). No consideramos la afectación de ganglios de la mamaria

interna, de ganglios infra o supraclaviculares ni micrometástasis, ni hallazgos de inmunohistoquímica o moleculares de afectación ganglionar (reacción en cadena polimerasa-transcriptasa reversa) por cuanto no teníamos estos datos de Anatomía Patológica. Por lo que los dividimos solamente en Nx, N0, N1, N2, N3 y desconocidos. Definiendo Nx aquellos casos en los que no fueron extirpados los ganglios para estudio anatomopatológico, N1 cuando había afectación de 1-3 ganglios axilares, N2 con afectación de 4-9 ganglios axilares y N3 con 10 o más ganglios afectados.

- Estadio tumoral al diagnóstico (0, I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV o desconocido)
- Tipo de cirugía local realizada (conservadora, radical u otras técnicas quirúrgicas o desconocido)
- Estudio de afectación ganglionar axilar (biopsia de ganglio centinela, linfadenectomía axilar o desconocido)
- Subtipos moleculares intrínsecos: Luminal A (RH+/HER2-), Luminal B (RH+/HER2+), HER2 positivo o amplificado y Triple Negativo o Basal Like (RH-/HER2-).
- Radioterapia sobre el tumor primario (sí o no)
- Hormonoterapia (sí o no)
- Quimioterapia neoadyuvante, adyuvante o de primera línea en pacientes metastásicas (sí o no)
- Tipo de quimioterapia (antraciclinas, taxanos, esquema CMF, Trastuzumab, otros o desconocido)
- Localizaciones de metástasis al diagnóstico, clasificándolas en tipo visceral (hígado, pulmón, cerebro, endometrio, ovarios, glándulas suprarrenales, tiroides o carcinomatosis peritoneal) o no visceral (hueso, ganglios linfáticos, mama contralateral, pleura, mediastino, tejidos blandos o piel)
- Número de metástasis al diagnóstico (número de órganos afectados)

- Fecha de recaída
- Localización de la recurrencia
- Fecha de la muerte
- Muerte por causas diferentes al carcinoma mamario

Se fueron completando los datos de cada paciente en una base de datos creada a tal efecto en el programa informático Filemaker Pro 8.5.

Una vez recogidos todos los datos posibles por los medios mencionados, se codificaron las variables para trasladarlas a los programas informáticos Excel y SPSS 15.0 para Windows para su posterior análisis estadístico.

4. Definición de los subgrupos y de las variables pronósticas valorados en el análisis de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).

Pacientes sin afectación ganglionar de Alto Riesgo vs Pacientes sin afectación ganglionar de Bajo Riesgo: se dividieron a las pacientes sin afectación ganglionar según factores de alto riesgo (AR) de recaída versus pacientes con factores de bajo riesgo (BR) de recaída. Se consideraron pacientes con factores de bajo riesgo aquellas que cumplieran todos los siguientes criterios: postmenopáusicas, con receptores hormonales positivos, con tumor $\leq 2\text{cm}$ y grado histológico 1. Las que se consideraron con factores de alto riesgo fueron aquellas premenopáusicas o con receptores hormonales negativos o con tumores grado histológico 2-3 o tumores $> 2\text{cm}$.

Factores pronósticos clásicos analizados para la SLE de todas las pacientes con enfermedad locorregional: las variables que se utilizaron como factores pronósticos clásicos para realizar el análisis de supervivencia libre de enfermedad de todas las pacientes con enfermedad locorregional fueron las siguientes:

- Edad al diagnóstico (≤ 35 años y > 35 años).
- Estado hormonal al diagnóstico (premenopáusica y postmenopáusica).
- Estadío (I, II, III): Se utilizó la clasificación de la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC (American Joint Cancer Committee²⁰¹) para clasificar los diferentes estadios de la enfermedad en el momento del diagnóstico, excluyendo para esta sección los tumores *in situ* y las pacientes con metástasis al diagnóstico.
- Tamaño tumoral (≤ 2 cm y > 2 cm).
- Afectación ganglionar (sí o no).
- Tipo histológico (Ductal, Lobulillar y Otros): cuando se menciona el tipo *Ductal* se hace mención a carcinoma ductal sin otra especificación o carcinoma ductal NOS (*Not Otherwise Specified* por sus siglas en inglés). El subgrupo Otros corresponde a los otros subtipos de tumores Ductales diferentes a los carcinomas ductales NOS y a los tumores ductales *in situ*, que incluye a los comedocarcinomas, tumores inflamatorios, medulares, mucinosos o coloides, papilares, tubulares y otros tipos como sarcomas, tumores epidermoides, fibrohistiocitomas y cualquier otra variante diferente.
- Grado histológico: se realizaron dos grandes grupos, uno que comprende solamente al grado histológico 1 y otro que incluye a los grados histológicos 2 y 3.
- Receptores hormonales (positivos y negativos): se consideraron tumores con receptores hormonales positivos aquellos que tuvieran cualquier grado de expresión en al menos uno de los dos tipos de receptores hormonales (estrógenos o progesterona).
- Expresión de HER2/neu (estado HER2 positivo o estado HER2 negativo): se consideró estado HER2 negativo a los casos de expresión de la proteína por Herceptest 0+ o 1+ o sin amplificación del gen por técnica de FISH y se consideró con estado HER2 positivo a los tumores con Herceptest 3+ o amplificación del gen

por técnica de FISH. Se denominó estado HER2 desconocido aquellos tumores que tuvieron Herceptest 2+ sin valoración del gen por técnica de FISH.

Factores pronósticos clásicos analizados para la SLE del subgrupo de pacientes con enfermedad locorregional sin afectación ganglionar: las variables que se utilizaron como factores pronósticos clásicos para realizar el análisis de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con enfermedad locorregional sin afectación ganglionar fueron las siguientes:

- Edad al diagnóstico (≤ 35 años y > 35 años).
- Estado hormonal al diagnóstico (premenopáusica y postmenopáusica).
- Tamaño tumoral (≤ 1 cm, > 1 cm, ≤ 2 cm y > 2 cm).
- Tipo histológico (Ductal, Lobulillar y Otros): cuando se menciona el tipo *Ductal* se hace mención a carcinoma ductal sin otra especificación o carcinoma ductal NOS (*Not Otherwise Specified* por sus siglas en inglés). El subgrupo Otros corresponde a los otros subtipos de tumores Ductales diferentes a los carcinomas ductales NOS y a los tumores ductales *in situ*, que incluye a los comedocarcinomas, tumores inflamatorios, medulares, mucinosos o coloides, papilares, tubulares y otros tipos como sarcomas, tumores epidermoides, fibrohistiocitomas y cualquier otra variante diferente.
- Grado histológico: se realizaron dos grandes grupos, uno que comprende solamente al grado histológico 1 y otro que incluye a los grados histológicos 2 y 3.
- Receptores hormonales (positivos y negativos): se consideraron tumores con receptores hormonales positivos aquellos que tuvieran cualquier grado de expresión en al menos uno de los dos tipos de receptores hormonales (estrógenos o progesterona).
- Expresión de HER2/neu (estado HER2 positivo o estado HER2 negativo): se consideró estado HER2 negativo a los casos de expresión de la proteína por

- Herceptest 0+ o 1+ o sin amplificación del gen por técnica de FISH y se consideró con estado HER2 positivo a los tumores con Herceptest 3+ o amplificación del gen por técnica de FISH. Se denominó estado HER2 desconocido aquellos tumores que tuvieron Herceptest 2+ sin valoración del gen por técnica de FISH.
- Alto Riesgo versus Bajo Riesgo: se dividieron a las pacientes sin afectación ganglionar según factores de alto riesgo (AR) de recaída versus pacientes con factores de bajo riesgo (BR) de recaída según la explicación de párrafos anteriores.

Factores pronósticos clásicos analizados para la SLE del subgrupo de pacientes con enfermedad locorregional con afectación ganglionar: las variables que se utilizaron como factores pronósticos clásicos para realizar el análisis de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con enfermedad locorregional con afectación ganglionar fueron las siguientes:

- Edad al diagnóstico (≤ 35 años y > 35 años).
- Estado hormonal al diagnóstico (premenopáusica y postmenopáusica).
- Tamaño tumoral (≤ 2 cm y > 2 cm).
- Tipo histológico (Ductal, Lobulillar y Otros): cuando se menciona el tipo *Ductal* se hace mención a carcinoma ductal sin otra especificación o carcinoma ductal NOS (*Not Otherwise Specified* por sus siglas en inglés). El subgrupo Otros corresponde a los otros subtipos de tumores Ductales diferentes a los carcinomas ductales NOS y a los tumores ductales *in situ*, que incluye a los comedocarcinomas, tumores inflamatorios, medulares, mucinosos o coloides, papilares, tubulares y otros tipos como sarcomas, tumores epidermoides, fibrohistiocitomas y cualquier otra variante diferente.
- Grado histológico: se realizaron dos grandes grupos, uno que comprende solamente al grado histológico 1 y otro que incluye a los grados histológicos 2 y 3.

- Receptores hormonales (positivos y negativos): se consideraron tumores con receptores hormonales positivos aquellos que tuvieran cualquier grado de expresión en al menos uno de los dos tipos de receptores hormonales (estrógenos o progesterona).
- Expresión de HER2/neu (estado HER2 positivo o estado HER2 negativo): se consideró estado HER2 negativo a los casos de expresión de la proteína por Herceptest 0+ o 1+ o sin amplificación del gen por técnica de FISH y se consideró con estado HER2 positivo a los tumores con Herceptest 3+ o amplificación del gen por técnica de FISH. Se denominó estado HER2 desconocido aquellos tumores que tuvieron Herceptest 2+ sin valoración del gen por técnica de FISH.
- Clasificación de la afectación ganglionar (N1, N2 y N3): utilizando la clasificación TNM de la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC (American Joint Cancer Committee²⁰¹) se consideró N1 a la presencia de metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, N2 en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares y N3 cuando hubo metástasis en 10 ganglios axilares o más. No consideramos la afectación de ganglios de la mamaria interna, de ganglios infra o supraclaviculares ni micrometástasis, hallazgos de inmunohistoquímica o moleculares de afectación ganglionar (reacción en cadena polimerasa-transcriptasa reversa) por cuanto no teníamos estos datos de Anatomía Patológica.

Factores pronósticos no clásicos o moleculares analizados para la SLE de todos los subgrupos: el análisis de la SLE de todos los subgrupos de los factores pronósticos moleculares se hizo en dos grandes grupos: triple negativo versus no triple negativo.

Se utilizó el término de pacientes *Triple Negativo* (TN) para referirse a aquellas pacientes sin expresión de receptores de estrógenos ni progesterona y sin sobreexpresión ni amplificación del oncogen HER2/neu y pacientes *No Triple Negativo* (NTN) aquellas con expresión de al

menos un tipo de receptor hormonal y/o sobreexpresión o amplificación del oncogen HER2/neu. La SLE de estos dos subgrupos se analiza dentro de cada sección (carcinomas *in situ*, carcinomas locorregionales y carcinomas metastásicos al diagnóstico) respectivamente.

4. Método estadístico.

Se realizó un estudio estadístico descriptivo de las diferentes variables demográficas, anatomopatológicas y terapéuticas en la muestra de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama entre 1997-2007 en Salamanca.

Se realizó el análisis univariante y multivariante de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier tomando en cuenta las diferentes variables cuantitativas y cualitativas con importancia pronóstica previamente descritas, considerando con significancia estadística la $p < 0,05$.

Se estimó la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en años desde el momento del diagnóstico hasta la recurrencia tumoral en los carcinomas *in situ* y los carcinomas locorregionales o hasta el fin de seguimiento (31 de diciembre del 2007). También se estimó la Supervivencia Global (SG) en años de las pacientes con tumores *in situ*, locorregionales y metastásicas al diagnóstico desde la fecha de diagnóstico, en los tres grupos, hasta la fecha de fallecimiento o hasta el fin de seguimiento (31 de diciembre del 2007). Se llevó a cabo la comparación no paramétrica de las curvas de supervivencia mediante el test de Log-Rank.

Se cuantificó mediante estudio multivariante, con el modelo de regresión de Cox, el impacto que tienen las distintas variables pronósticas sobre la SLE para cada subgrupo analizado de las pacientes con enfermedad locorregional.

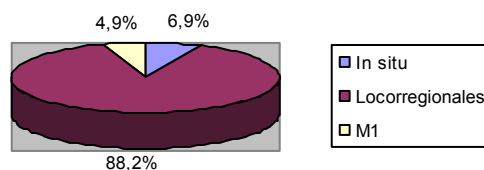
IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. Estudio epidemiológico descriptivo

1.1. Características generales de las pacientes del total de la muestra.

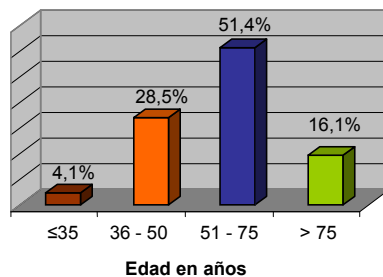
Se han analizado los datos de 1.196 pacientes que fueron diagnosticadas de carcinoma mamario entre el 1 de Enero de 1997 y el 31 de Diciembre del 2007. Del total de la muestra 83 mujeres (6,9%) presentaron en este periodo diagnóstico de carcinoma mamario *in situ*, 1054 (88,2%) tenían enfermedad locorregional (estadios I, II y III) y 59 (4,9%) enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (**Gráfica 1**).



Gráfica 1. Frecuencia de tumores *in situ*, locorregionales y M1 en la muestra global.

1.1.1. Edad al diagnóstico.

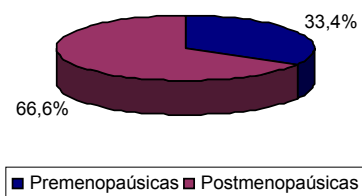
La edad media de las mujeres diagnosticadas de carcinoma mamario es de 59,3 años (mediana de 59 años; intervalo entre 26 y 95 años). El grupo etario más frecuente es el que comprende a las mujeres entre 51 y 75 años con 614 mujeres (51,4%) y el menos frecuente es el grupo de mujeres con edad menor o igual a los 35 años al diagnóstico (4,1%; 49 pacientes) (**Gráfica 2**).



Gráfica 2. Distribución por grupos según edad al diagnóstico de todas las mujeres con cáncer de mama.

1.1.2. Estado hormonal al diagnóstico.

Con respecto al estado hormonal de las 1.196 pacientes analizadas, los datos obtenidos fueron los siguientes: 399 (33,4%) eran pacientes premenopáusicas en el momento del diagnóstico de la enfermedad y 797 mujeres eran postmenopáusicas (66,6%) (**Gráfica 3**).



Gráfica 3. Estado hormonal al diagnóstico de todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama.

1.2. Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama *in situ*.

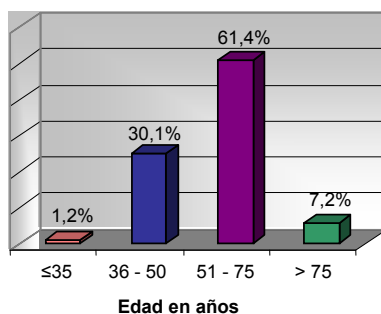
1.2.1. Características generales

Se han analizado los datos de 83 mujeres que fueron diagnosticadas de carcinoma mamario *in situ* entre el 1 de Enero de 1997 y el 31 de Diciembre del 2007.

1.2.1.1. Edad al diagnóstico

Su edad media es de 58,6 años (mediana de 60 años) e intervalo entre 35 y 86 años.

En relación al subgrupo de edad en que fueron diagnosticadas se evidencia que el subgrupo más frecuente corresponde al de las pacientes entre 51 y 75 años y el subgrupo con menor frecuencia es el de las pacientes menores o iguales a 35 años, como se refleja en la **Gráfica 4**.



Gráfica 4. Distribución por grupos según edad al diagnóstico de las mujeres con cáncer de mama *in situ*.

1.2.1.2. Estado hormonal al diagnóstico.

Respecto al estado hormonal, 27 (32,5%) de las pacientes eran premenopáusicas y 56 (67,5%) postmenopáusicas (**Gráfica 5**).



Gráfica 5. Estado hormonal de las pacientes con cáncer de mama *in situ*.

1.2.2. Características de los tumores

Las características histopatológicas de los tumores de las mujeres con carcinomas mamarios *in situ* se visualizan en las **Gráficas 6, 7, 8, 9, 10 y 11** y en la **Tabla N°7**. Los tumores se analizaron para determinar su tamaño, tipo histológico, grado histológico, estado

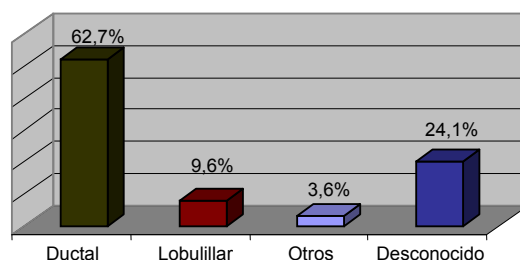
de expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), estado de expresión del receptor de membrana HER2/neu y subtipos moleculares según Carey³⁰⁸.

En el 68,7% de los casos (57) el tamaño del tumor fue inferior o igual a 2 cm y en 1,2% (1 caso) el tamaño del tumor superó los 5 cm de diámetro.

Tabla N°7. Tamaño tumoral en mujeres con cáncer de mama *in situ*.

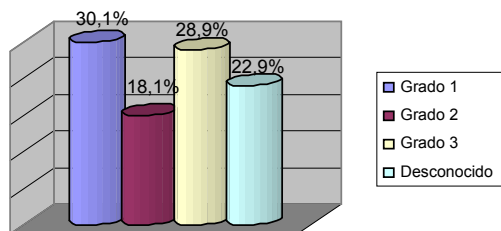
| Tamaño tumoral (cm) | N | % |
|---------------------|-----------|------------|
| ≤ 2 | 57 | 68,7 |
| 2,1 – 3 | 4 | 4,8 |
| 3,1 – 4 | 3 | 3,6 |
| 4,1 – 5 | 0 | 0 |
| > 5 | 1 | 1,2 |
| Desconocido | 18 | 21,7 |
| Total | 83 | 100 |

El 62,7% de los tumores (52) presentaba tipo histológico ductal, el 9,6% (8) tipo lobulillar, el 3,6% (3) otros tipos histológicos diferentes (uno apocrino, uno cribiforme y otro no comedocarcinoma con componente neuroendocrino) y en 20 muestras (24,1%) no se especificó este dato (**Gráfica 6**).



Gráfica 6. Tipo histológico en mujeres con cáncer de mama *in situ*.

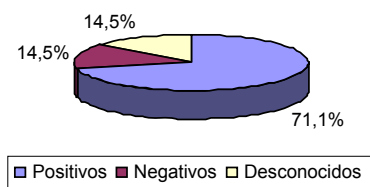
El grado histológico presentó la siguiente distribución: 30,1% (25) de los tumores tenían grado 1; 18,1% (15) tenían grado 2; 28,9% (24) grado 3 y hubo 22,9% (19) de los tumores en los que se desconoce el grado histológico (**Gráfica 7**).



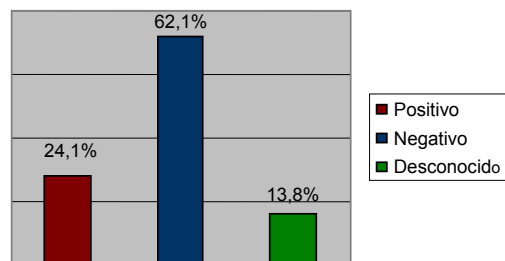
Gráfica 7. Grado histológico en las mujeres con cáncer de mama *in situ*.

Por último en cuanto a la distribución de los receptores hormonales en las células tumorales y la expresión de la proteína de membrana HER2/neu (**Gráficas 8 y 9**), se evidencia que el 67,5% de los tumores (56) presentaron receptores estrogénicos positivos, un 16,9% (14) receptores estrogénicos negativos y un 15,6% (13) desconocidos. El resultado de los receptores de progesterona fue: 66,2% (55) positivos, 16,9% (14) negativos y 16,9% (14) desconocidos. Al valorar los receptores de estrógenos y de progesterona juntos se obtiene que del total de pacientes con carcinomas *in situ* el 71,1% (59) se consideraron como tumores con receptores hormonales positivos (al menos uno de los dos tipos de receptores hormonales positivos), 14,5% (12) negativos (ambos tipos de receptores hormonales negativos) y 14,5% (12) desconocidos (ambos receptores desconocidos).

Con respecto a la expresión de la proteína de membrana HER2/neu solamente se determinó en el 34,9% (29) de los tumores. Tomando en cuenta a estas 29 pacientes a las que se realizó el estudio, se consideró el estado HER2/neu negativo en 62,1% (18) de los casos (expresión de la proteína por Herceptest 0+ o 1+ o sin amplificación del gen por técnica de FISH), a 24,1% (7) de las pacientes se las consideró con estado HER2 positivo (Herceptest 3+ o amplificación del gen por técnica de FISH), en 13,8% (4) de los casos el estado HER2 se consideró desconocido (Herceptest 2+ sin valoración del gen por técnica de FISH). En el 65,1% (54) de los casos no se realizó la determinación de la proteína.

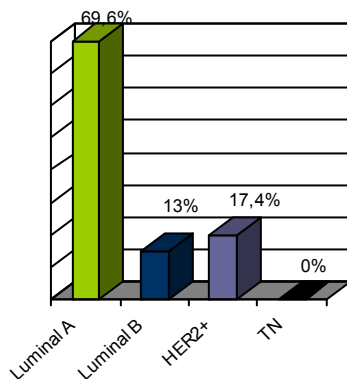


Gráfica 8. Expresión de receptores hormonales en mujeres con cáncer de mama *in situ*.

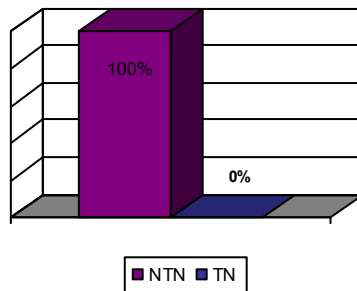


Gráfica 9. Expresión de la proteína de membrana HER2/neu en mujeres con cáncer de mama *in situ*.

En relación a los subtipos moleculares intrínsecos y su equivalente en inmunohistoquímica según Carey³⁰⁸ evidenciamos que al 72,3% (60) tumores no fue posible clasificarlos debido al porcentaje de receptores hormonales y/o estado HER2/neu desconocidos. En el restante 27,7% (23) tenemos los datos y observamos que existe un 69,6% (16) de tumores considerados como Luminal A (RH+/HER2-), 13% (3) de tumores Luminal B (RH+/HER2+), 17,4% (4) de tumores HER2+ y ningún tumor era Triple Negativo (RH-/HER2-) (**Gráfica 10**). Valorando los subtipos moleculares según Liedtke et al.³¹⁹, es decir dividiéndolos solamente en dos grandes grupos: Triple Negativo (TN) y No Triple Negativo (NTN), tenemos los datos de 62 (74,7%) pacientes, en estos el 100% de los tumores son NTN (**Gráfica 11**). Al 25,3% (21) no fue posible clasificarlos.



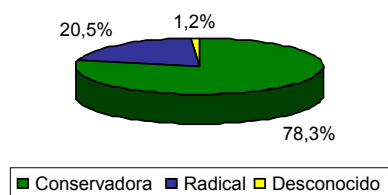
Gráfica 10. Subtipos moleculares en tumores de mujeres con cáncer de mama *in situ*.



Gráfica 11. Tumores Triple Negativo versus No Triple Negativo en mujeres con cáncer de mama *in situ*.

1.2.3. Tendencias terapéuticas

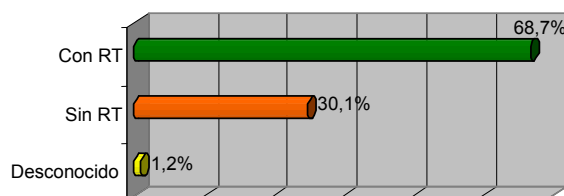
En relación al tratamiento quirúrgico en las mujeres con carcinoma de mama *in situ*, se realizó en el 78,3% (65) de las pacientes cirugía conservadora, en el 20,5% (17) cirugía radical (mastectomía) y solamente en 1 caso (1,2%) no fue posible conocer este dato (Gráfica 12).



Gráfica 12. Tipo de cirugía local realizada en mujeres con cáncer de mama *in situ*.

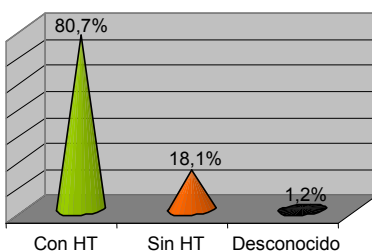
En cuanto al estudio ganglionar, se realizó biopsia de ganglio centinela (BGC) en el 44,6% (37) de las pacientes, linfadenectomía axilar (LA) o vaciamiento axilar (VA) en 8 pacientes (9,6%) y ninguna de las anteriores en 43,3% (36) de las pacientes. Se desconocen los datos en relación al estudio ganglionar en 2 pacientes (2,4%).

En relación al otro tratamiento local, se reflejó que en el 68,7% (57) de estas pacientes se utilizó radioterapia (RT) (**Gráfica 13**).



Gráfica 13. Uso de radioterapia en mujeres con cáncer de mama *in situ*.

En cuanto al tratamiento sistémico, se evidenció que ninguna paciente recibió tratamiento quimioterápico y en cuanto a la hormonoterapia el 80,7% (67) de las pacientes con carcinoma mamario *in situ* recibieron algún tipo de terapia hormonal, 18,1% (15) de las pacientes no la recibieron y en 1 (1,2%) paciente se desconoce el dato (**Gráfica 14**).



Gráfica 14. Uso de hormonoterapia preventiva en mujeres con cáncer de mama *in situ*.

1.3. Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama locorregional.

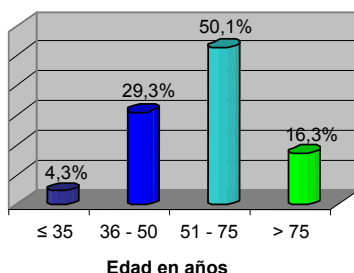
1.3.1 Características generales

Se han analizado los datos de 1.054 mujeres que fueron diagnosticadas de carcinoma mamario locorregional entre el 1 de Enero de 1997 y el 31 de Diciembre del 2007.

1.3.1.1. Edad al diagnóstico

Su edad media es de 59,07 años (mediana de 59 años) e intervalo entre 26 y 95 años.

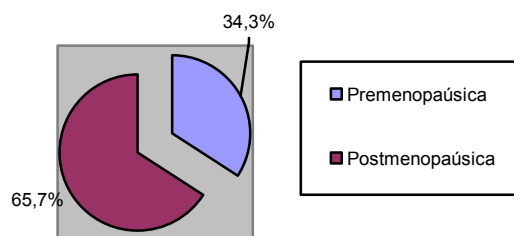
El subgrupo de edad más frecuente al diagnóstico es el que comprende las pacientes entre 51 y 75 años con 50,1% (528) y el subgrupo con menor frecuencia es el de las pacientes con edad inferior o igual a los 35 años (4,3%; 45 pacientes) (**Gráfica 15**).



Gráfica 15. Distribución por grupos según edad al diagnóstico de las mujeres con cáncer de mama locorregional.

1.3.1.2. Estado hormonal al diagnóstico

En relación al estado menopáusico de las mujeres diagnosticadas con carcinoma locorregional, los datos obtenidos fueron los siguientes: 361 (34,3%) mujeres eran premenopáusicas y 693 (65,7%) eran postmenopáusicas (**Gráfica 16**).

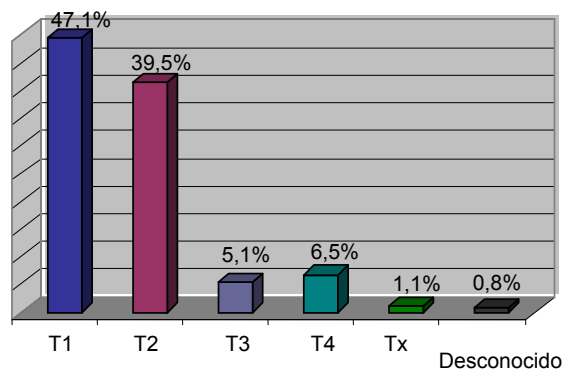


Gráfica 16. Estado hormonal de las mujeres con cáncer de mama locorregional.

1.3.2. Características de los tumores

Los tumores se analizaron para determinar su tamaño, afectación ganglionar, tipo histológico, grado histológico, estado de expresión de receptores hormonales de estrógeno (RE) y progesterona (RP), estado de expresión del receptor de membrana HER2/neu y subtipos moleculares según Carey³⁰⁸.

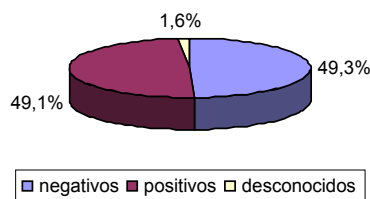
En relación al tamaño, siguiendo la clasificación TNM de la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC²⁰¹, se diagnosticaron 496 (47,1%) mujeres con tumores T1 (2 cm o menos en su diámetro mayor), 416 (39,5%) mujeres con tumores T2 (entre 2,1 y 5 cm en su diámetro mayor), 54 (5,1%) mujeres con tumores T3 (mayores de 5,1 cm en su diámetro mayor), 68 (6,5%) con tumores T4 (tumores de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica, con edema, ulceración en la piel de la mama, nódulos dérmicos satélites confinados a la misma mama o carcinoma inflamatorio). También se documentaron 12 (1,1%) de casos en los que el tumor primario no era medible (Tx) y en 8 (0,8%) de casos no se encontró registrado el tamaño tumoral (desconocidos) (**Gráfica 17**).



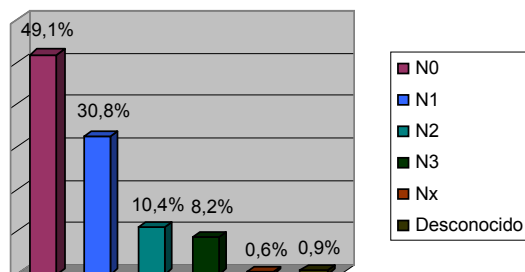
Gráfica 17. Tamaño según la clasificación TNM de los tumores en mujeres con cáncer de mama locorregional.

En relación a la afectación ganglionar se evidencia que 49,1% (517) de las pacientes tenían ganglios positivos, 49,3% (520) no tenían afectación ganglionar y en 17 (1,6%) casos se desconoce el dato (**Gráfica 18**).

Utilizando la misma clasificación TNM que usamos para el tamaño tumoral se observa la siguiente distribución en relación a la afectación ganglionar: N0 (sin afectación ganglionar) en 49,3% (519) de las pacientes; N1 (con 1-3 ganglios positivos) en 30,7% (324) de las pacientes; N2 (con 4-9 ganglios positivos) en 10,3% (109) de las pacientes; N3 (con 10 o más ganglios positivos) en 8,1% (85) de las pacientes; Nx (no fueron extirpados para estudio anatomopatológico) en 0,6% (6) de los casos y en 1,0% (11) de las pacientes no se encontró el dato respecto a la afectación ganglionar (**Gráfica 19**).

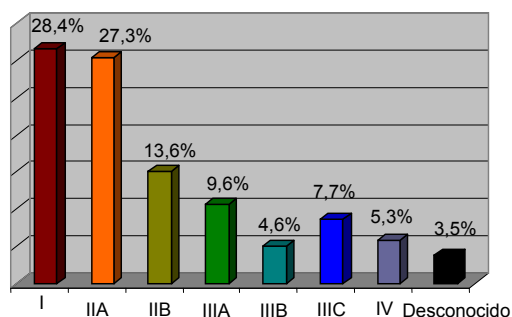


Gráfica 18. Afectación ganglionar de las mujeres con cáncer de mama locorregional.



Gráfica 19. Afectación ganglionar según la clasificación TNM en las mujeres con cáncer de mama locorregional.

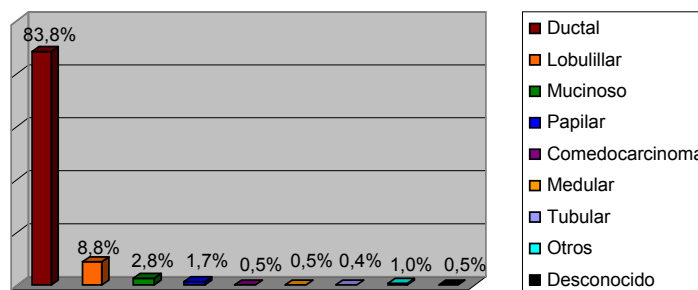
Siguiendo los criterios de la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC (American Joint Cancer Committee)²⁰¹ para clasificar los distintos estadios de la enfermedad en el momento del diagnóstico, se documentaron 316 (28,4%) casos de pacientes en estadio I, 304 (27,3%) en estadio IIA, 151 (13,6%) en estadio IIB, 107 (9,6%) en estadio IIIA, 51 (4,6%) en estadio IIIB, 86 (7,7%) en estadio IIIC y 39 pacientes (3,5%) con estadio desconocido, como se visualiza en la **Gráfica 20**. En la gráfica se incluyen las pacientes con estadio IV (59 pacientes; 5,3%) para que quede reflejado el 100% de las pacientes con carcinomas invasivos.



Gráfica 20. Estadios de las mujeres con cáncer de mama invasivo.

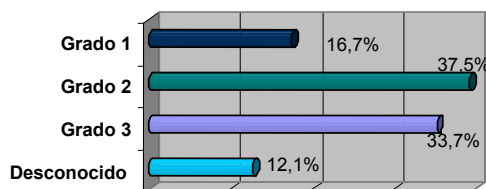
La distribución según el tipo histológico fue la siguiente: 83,8% (883) de los tumores presentaron tipo histológico ductal; 8,8% (93) tipo lobulillar; 2,8% (30) tipo

mucinoso/coloide; 1,7% (18) tipo papilar; 0,5% (5) tipo medular; 0,5% (5) tipo comedocarcinoma; 0,4% (4) tipo tubular; 1,0% (11) presentaron otros tipos de tumores (5 carcinomas metaplásicos, 2 tumores epidermoides, 1 tumor adenoescamoso, 1 fibrohistiocitoma, 1 sarcoma y 1 carcinoma secretor) y en 5 casos (0,5%) no se especificó el tipo histológico (**Gráfica 21**).



Gráfica 21. Tipo histológico en tumores de mujeres con cáncer de mama locorregional.

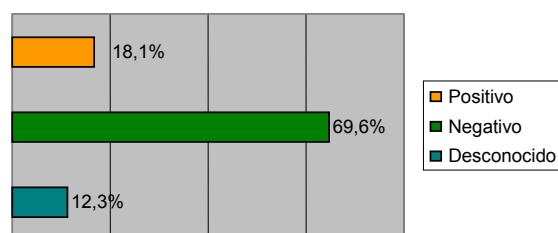
Respecto al grado histológico, se reflejó que el 16,7% (176) de los tumores presentaba grado 1, el 37,5% (395) grado 2, el 33,7% (355) grado 3 y en el 12,1% (128) de los casos no se registró el grado histológico (**Gráfica 22**).



Gráfica 22. Grado histológico en tumores de mujeres con cáncer de mama locorregional.

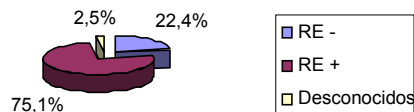
Con respecto a la expresión de la proteína de membrana HER2/neu se determinó en el 88,1% (929) de los tumores. Tomando en cuenta a estas 929 pacientes a las que se les realizó el estudio, se consideró el estado HER2/neu negativo en 69,6% (647) de los casos

(expresión de la proteína por Herceptest 0+ o 1+ o sin amplificación del gen por técnica de FISH), a 18,1% de las pacientes se las consideró con estado HER2 positivo (Herceptest 3+ o amplificación del gen por técnica de FISH), en 12,3% (114) de los casos el estado HER2 se consideró desconocido (Herceptest 2+ sin valoración del gen por técnica de FISH). En 11,9% (125) de los casos no se realizó la determinación de la proteína (**Gráfica 23**).

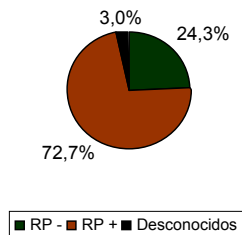


Gráfica 23. Expresión de la proteína de membrana HER2/neu en tumores de mujeres con cáncer de mama locorregional.

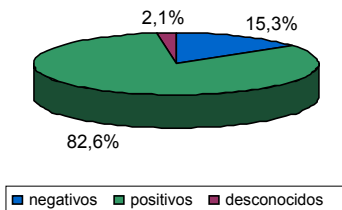
Por último en cuanto a la distribución de los receptores hormonales en las células tumorales, se evidencia que el 75,1% (792) de los tumores presentaron receptores estrogénicos positivos, un 22,4% (236) receptores estrogénicos negativos y un 2,5% (26) desconocidos (**Gráfica 24**). El resultado de los receptores de progesterona fue: 72,7% (766) positivos, 24,3% (256) negativos y 3,0% (32) desconocidos (**Gráfica 25**). Al valorar los receptores de estrógenos y de progesterona juntos se obtiene que del total de pacientes con carcinomas invasivos locorregionales el 82,6% (871) se consideraron como tumores con receptores hormonales positivos (con al menos uno de los dos tipos de receptores positivos), 15,3% (161) negativos (ambos tipos de receptores negativos) y 2,1% (22) desconocidos (**Gráfica 26**).



Gráfica 24. Expresión de receptores de estrógeno en tumores de mujeres con cáncer de mama locorregional.



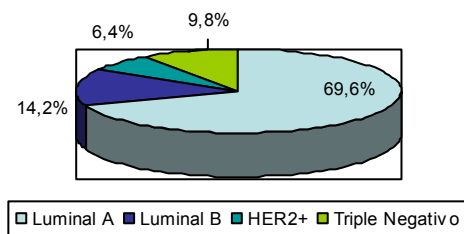
Gráfica 25. Expresión de receptores de progesterona en tumores de mujeres con cáncer de mama locorregional.



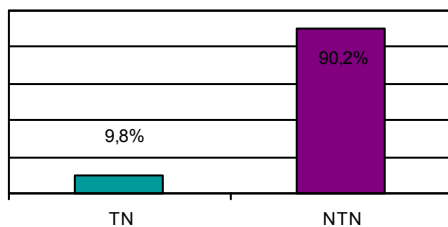
Gráfica 26. Expresión de receptores hormonales en tumores de mujeres con cáncer de mama locorregional.

Al igual que los tumores *in situ*, al analizar los tumores locorregionales en relación a los subtipos moleculares intrínsecos y su equivalente en inmunohistoquímica según Carey³⁰⁸ evidenciamos que al 23% (242) tumores no fue posible clasificarlos debido al porcentaje de receptores hormonales y/o estado HER2/neu desconocidos. En el restante 77% (812) tenemos los datos y observamos que existe un 69,6% (565) de tumores considerados como Luminal A (RH+/HER2-), 14,2% (115) de tumores Luminal B (RH+/HER2+), 6,4% (52) de tumores HER2+ y 9,8% (80) Triple Negativo (RH-/HER2-) (**Gráfica 27**). Del mismo modo,

valorando los subtipos moleculares según Liedtke et al.³¹⁹, es decir dividiéndolos solamente en dos grandes grupos: Triple Negativo (TN) y No Triple Negativo (NTN), tenemos los datos de 812 (77%) pacientes, en estos el 90,2% (732) de los tumores son NTN y el 9,8% (80) son TN. Nuevamente al 23% (242) no fue posible clasificarlos (**Gráfica 28**).



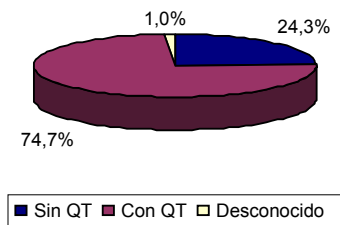
Gráfica 27. Subtipos moleculares en tumores de mujeres con cáncer de mama locorregional.



Gráfica 28. Tumores Triple Negativo versus No Triple Negativo en mujeres con cáncer de mama locorregional.

1.2.3 Tendencias terapéuticas

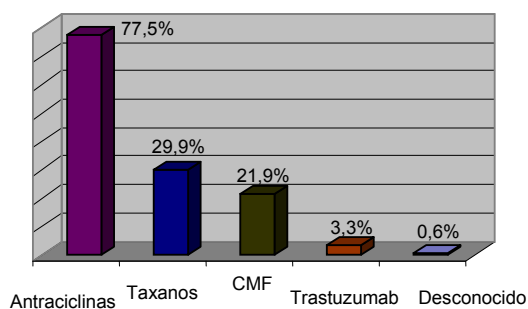
En relación a los tratamientos recibidos por las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario locorregional, se documentó 74,7% (787) de pacientes con tratamiento sistémico con quimioterapia, de estas 8,1% (64) recibieron neoadyuvancia y el restante 91,9% (723) solamente recibieron adyuvancia (**Gráfica 29**).



Gráfica 29. Quimioterapia en mujeres con cáncer de mama locorregional.

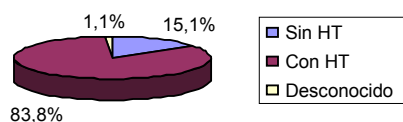
En el subgrupo de pacientes que recibieron quimioterapia de manera neo y/o adyuvante, se evidencia que el 77,5% (610) de ellas recibieron esquemas con antraciclinas (doxorubicina o epirubicina); el 29,9% (235) recibió algún esquema con taxanos (paclitaxel o docetaxel); el 21,9% (172) recibió esquema tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-Fluorouracilo); 26 pacientes (3,3%) recibieron Trastuzumab (Herceptin) y en 6 casos (0,6%) se desconocen los quimioterápicos utilizados (**Gráfica 30**).

El 29,6% (233) de las pacientes con carcinoma mamario locorregional que recibieron quimioterapia neo y/o adyuvante, recibieron esquemas con combinaciones de antraciclinas y taxanos.



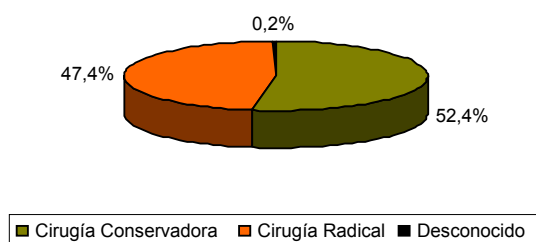
Gráfica 30. Frecuencia de quimioterápicos en mujeres con cáncer de mama locorregional.

En cuanto al uso de hormonoterapia, se reflejó que 883 (83,8%) pacientes con carcinoma mamario locorregional recibieron algún tipo de hormonoterapia, 159 (15,1%) pacientes no recibieron hormonoterapia y en 12 pacientes (1,1%) el dato es desconocido (**Gráfica 31**).

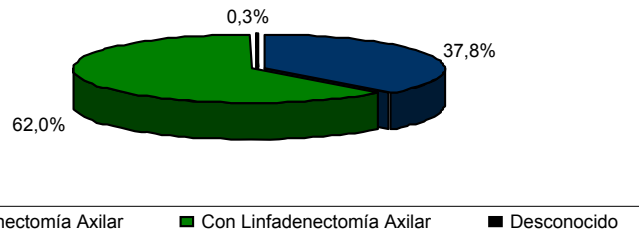


Gráfica 31. Uso de hormonoterapia en mujeres con cáncer de mama locorregional.

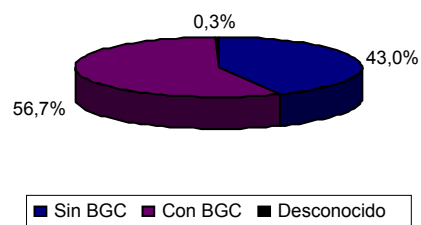
En relación al tratamiento local quirúrgico, se evidencia que se realizó cirugía conservadora en 52,4% (552) de estas pacientes, cirugía radical en 47,4% (500) de ellas y en 2 casos (0,2%) no fue posible conocer este dato (**Gráfica 32**). En cuanto al estudio ganglionar, se documentaron 653 (62%) casos de linfadenectomías axilares, 398 (37,8%) casos en los que no se realizó este procedimiento y en 3 pacientes (0,3%) se desconoce el dato (**Gráfica 33**). En relación al uso de la técnica de biopsia de ganglio centinela se documentaron 598 (56,7%) pacientes en las que se realizó, 453 (43,0%) en las que no se practicó esta técnica y en 3 pacientes (0,3%) no fue posible obtener el dato (**Gráfica 34**).



Gráfica 32. Tipo de cirugía en mujeres con cáncer de mama locorregional.



Gráfica 33. Frecuencia de linfadenectomía axilar en mujeres con cáncer de mama locorregional.



Gráfica 34. Frecuencia de biopsia de ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama locorregional.

En cuanto a la indicación de radioterapia local, se reflejó su uso en el 70% (738) de estas pacientes, en 28,7% (302) no se utilizó y en 14 pacientes (1,3%) se desconoce este dato.

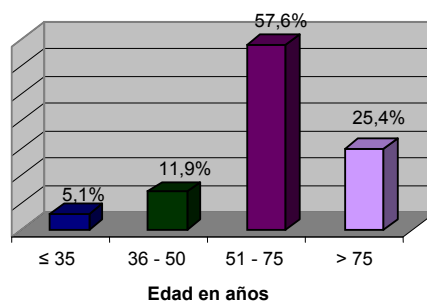
1.4. Mujeres con cáncer de mama metastásico al diagnóstico.

1.4.1 Características generales

Las pacientes con enfermedad en estadio IV al diagnóstico constituyen el 4,9% (59) del total de las mujeres con cáncer de mama diagnosticadas entre el 1 de Enero de 1997 y el 31 de Diciembre del 2007.

1.4.1.1. Edad al diagnóstico

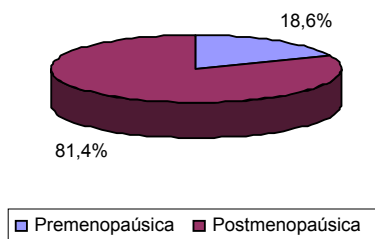
La media de edad de estas pacientes es 64,3 años (mediana de 67 años; intervalo entre 26 y 88 años). El subgrupo de edad más frecuente es el que comprende a las mujeres entre 51 y 75 años de edad al diagnóstico con una representación del 57,6% (34 pacientes) y el subgrupo con menor frecuencia es de las mujeres con edad igual o inferior a los 35 años al diagnóstico (5,1%; 3 pacientes) (**Gráfica 35**).



Gráfica 35. Distribución por grupos según edad al diagnóstico de las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

1.4.1.2. Estado hormonal al diagnóstico

Con respecto al estado hormonal de estas pacientes, 48 (81,4%) eran postmenopáusicas en el momento del diagnóstico de la enfermedad y 11 (18,6%) eran premenopáusicas (**Gráfica 36**).



Gráfica 36. Estado hormonal de las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

1.4.2 Características de los tumores

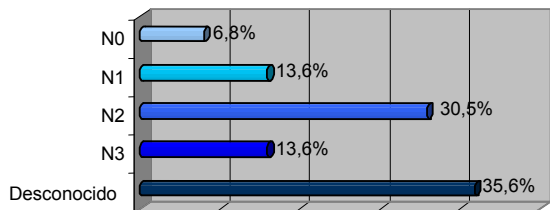
Los tumores se analizaron para determinar su tamaño, tipo histológico, grado histológico, afectación ganglionar, estado de expresión de receptores hormonales de estrógeno (RE) y progesterona (RP), estado de expresión del receptor de membrana HER2/neu y subtipos moleculares según Carey³⁰⁸.

En 6,8% (4) de las pacientes el tamaño del tumor era inferior o igual a 2cm, en 13,6% (8) el tumor superaba los 5cm y en 32,2% (19) de las pacientes el tumor estaba clasificado como T4 según la clasificación TNM de la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC²⁰¹ (Tabla N°8).

Tabla N°8. Tamaño tumoral de los tumores de las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

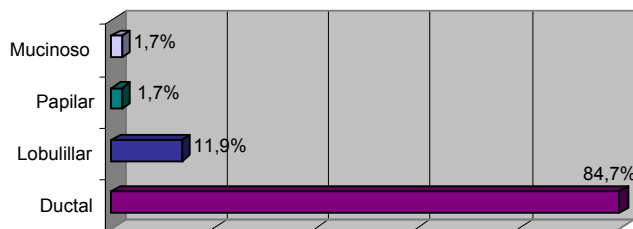
| Tamaño tumoral (cm) | N | % |
|---------------------|-----------|------------|
| ≤ 2 | 4 | 6,8 |
| 2,1 - 5 | 19 | 32,2 |
| > 5 | 8 | 13,6 |
| T4 | 19 | 32,2 |
| Desconocido | 9 | 15,2 |
| Total | 59 | 100 |

Atendiendo a los descriptores de la misma clasificación TNM, respecto a la afectación ganglionar (N) y tomando en cuenta los criterios clínicos de la exploración física cuando no se realizó estudio ganglionar quirúrgico, las pacientes se encontraban distribuidas de la siguiente manera: N0 6,8% (4 pacientes), N1 13,6% (8 pacientes), N2 30,5% (18 pacientes), N3 13,6% (8 pacientes) y en 35,6% de los casos (21 pacientes) se desconoce este dato (Gráfica 37).



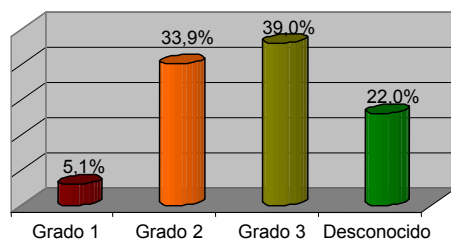
Gráfica 37. Afectación ganglionar según la clasificación TNM en las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

En relación al tipo histológico, el 84,7% (50) de los tumores presentaban tipo histológico ductal; 11,9% (7) tipo lobulillar; 1 paciente (1,7%) tenía un tumor con tipo histológico papilar y otra (1,7%) con tipo mucinoso (**Gráfica 38**).



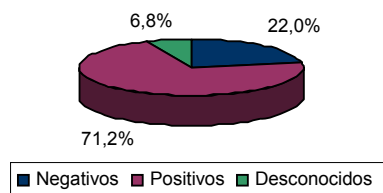
Gráfica 38. Tipo histológico de los tumores de las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

Respecto al grado histológico se obtuvieron los siguientes resultados: 5,1% (3) de los tumores presentaron grado histológico 1; 33,9% (20) grado histológico 2; 39,0% (23) grado histológico 3 y en 22,0% de los casos (13) se desconoce este dato (**Gráfica 39**).



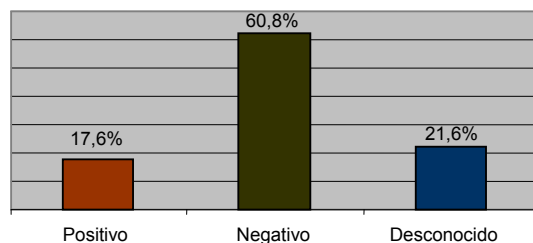
Gráfica 39. Grado histológico de los tumores de las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

En cuanto a la distribución de los receptores hormonales en las células tumorales, se evidencia que el 67,8% (40) de los tumores presentaron receptores estrogénicos positivos, un 25,4% (15) receptores estrogénicos negativos y un 6,8% (4) desconocidos. El resultado de los receptores de progesterona fue: 59,3% (35) positivos, 32,2% (19) negativos y 8,5% (5) desconocidos. Al valorar los receptores de estrógenos y de progesterona juntos se obtiene que del total de pacientes con carcinomas metastásicos al diagnóstico el 71,2% (42) de los tumores se consideraron con receptores hormonales positivos (al menos uno de los dos tipos de receptores hormonales positivos), 22,0% (13) negativos (ambos tipos de receptores hormonales negativos) y 6,8% (4) desconocidos (ambos receptores desconocidos) (**Gráfica 40**).



Gráfica 40. Expresión de receptores hormonales en las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

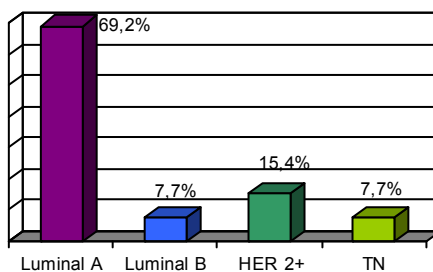
La expresión de la proteína de membrana HER2/neu se determinó en el 86,4% (51) de los tumores. Tomando en cuenta a estas 51 pacientes a las que se les realizó el estudio, se consideró el estado HER2/neu negativo en 60,8% (31) de los casos (expresión de la proteína por Herceptest 0+ o 1+ o sin amplificación del gen por técnica de FISH), a 17,6% (9) de las pacientes se las consideró con estado HER2 positivo (Herceptest 3+ o amplificación del gen por técnica de FISH), en 21,6% (11) de los casos el estado HER2 se consideró desconocido (Herceptest 2+ sin valoración del gen por técnica de FISH). En 13,6% (8) de los casos no se documentó la determinación de la proteína en el tejido tumoral (**Gráfica 41**).



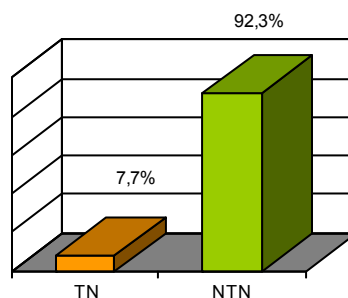
Gráfica 41. Expresión de la proteína de membrana HER2/neu en las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

También analizamos los tumores de las pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico según los subtipos moleculares intrínsecos y su equivalente en inmunohistoquímica según Carey³⁰⁸.

Al 33,8% (20) de los tumores no fue posible clasificarlos debido al porcentaje de receptores hormonales y/o estado HER2/neu desconocidos. En el restante 66,2% (39) tenemos los datos y observamos que existe un 69,2% (27) de tumores considerados como Luminal A (RH+/HER2-), 7,7% (3) de tumores Luminal B (RH+/HER2+), 15,4% (6) de tumores HER2+ y 7,7% (3) Triple Negativo (RH-/HER2-) (**Gráfica 42**). Del mismo modo, valorando los subtipos moleculares según Liedtke et al.³¹⁹, es decir dividiéndolos solamente en dos grandes grupos: Triple Negativo (TN) y No Triple Negativo (NTN), tenemos los datos de 39 (66,2%) pacientes, en estos el 92,3% (36) de los tumores son NTN y el 7,7% (3) son TN. Nuevamente al 33,8% (20) no fue posible clasificarlos (**Gráfica 43**).



Gráfica 42. Subtipos moleculares en tumores de mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.



Gráfica 43. Tumores Triple Negativo versus No Triple Negativo en tumores de mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

1.4.3. Localizaciones, tipo y número de metástasis al diagnóstico

Las localizaciones más frecuentes de las metástasis al diagnóstico se resumen en la **Tabla N°9**, donde se observa que las tres más frecuentes son: hueso con 45,8% (38) del total de pacientes con estadio IV al diagnóstico, en segundo lugar hígado con 10,8% (9) de pacientes afectadas y en tercer lugar piel y tejido subcutáneo con 9,6% (8). En 2 pacientes (2,4%) no fue posible recoger la localización. No se documentó ninguna paciente con metástasis de inicio a nivel de sistema nervioso central.

Tabla N°9. Localizaciones de metástasis en las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

| Órgano | Nº de Pacientes | Porcentaje |
|------------------------------------|-----------------|------------|
| Hueso | 38 | 45,80% |
| Hígado | 9 | 10,80% |
| Piel y tejido subcutáneo | 8 | 9,60% |
| Pulmón | 7 | 8,40% |
| Pleura | 6 | 7,20% |
| Ganglios | 4 | 4,80% |
| Mama contralateral | 3 | 3,60% |
| Pericardio | 2 | 2,40% |
| Útero | 1 | 1,20% |
| Ambos ovarios | 1 | 1,20% |
| Linfangitis carcinomatosa pulmonar | 1 | 1,20% |
| Carcinomatosis peritoneal | 1 | 1,20% |
| Dato desconocido | 2 | 2,40% |

Respecto al número de localizaciones metastásicas al diagnóstico se reflejó la siguiente distribución:

- Metástasis en una sola localización: 39 pacientes (66,1%)
- Metástasis en dos localizaciones: 13 pacientes (22,0%)
- Metástasis en tres localizaciones: 4 pacientes (6,8%)
- Metástasis en cuatro localizaciones: 0 pacientes (0,0%)
- Metástasis en cinco localizaciones: 1 paciente (1,7%)
- Metástasis en número desconocido: 2 pacientes (3,4%)

En cuanto al tipo de metastásis, se consideraron de tipo *no visceral* aquellas situadas en uno o más de los siguientes tejidos: hueso, ganglios linfáticos, mama contralateral, pleura, mediastino, tejidos blandos o piel. Por el contrario se consideraron metastásis de tipo *visceral* aquellas localizadas en: hígado, pulmón, cerebro, endometrio, ovarios, glándulas suprarrenales, tiroides o carcinomatosis peritoneal.

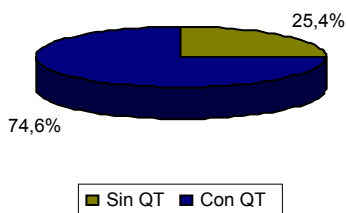
El 30,5% de estas pacientes (18 de 59 con estadio IV) presentaban al menos una localización metastásica de tipo *visceral*, el 66,1% (39) no presentaron ninguna localización metastásica visceral y en 2 casos (3,4%) se desconoce totalmente la localización de éstas (**Gráfica 44**).



Gráfica 44. Tipo de metástasis en las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

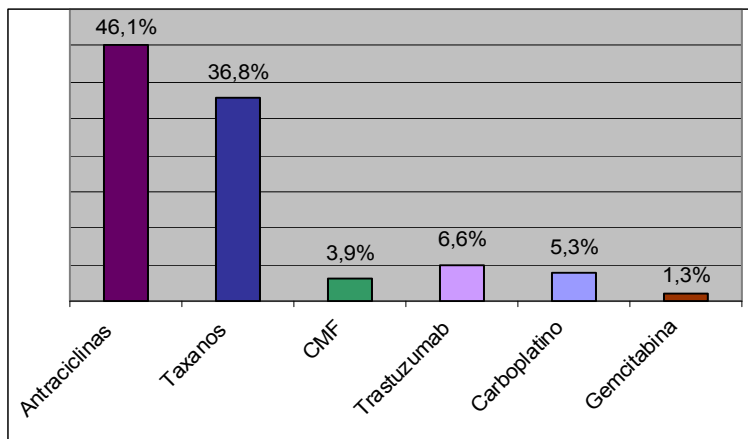
1.4.4. Tendencias terapéuticas

Del total de pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, 44 (74,6%) fueron tratadas con quimioterapia como primera línea de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada (**Gráfica 45**).



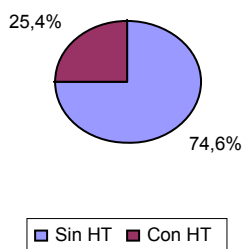
Gráfica 45. Uso de quimioterapia en primera línea en las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

Centrándonos en los tipos de quimioterapia clasificada por grupos farmacológicos activos recibidos como primera línea de tratamiento sistémico sin tomar en cuenta las combinaciones de los mismos, se reflejó que 46,1% (35) de estas pacientes recibieron antraciclinas (doxorrubicina o epirrubicina); 36,8% (28) recibieron taxanos (paclitaxel o docetaxel); 3,9% (3) recibieron esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-Fluorouracilo); 6,6% (5) de estas pacientes recibieron Trastuzumab (Herceptin); 5,3% (4) recibieron Carboplatino y 1 paciente (1,3%) recibió Gemcitabina como primera línea de tratamiento sistémico (**Gráfica 46**).



Gráfica 46. Tipo de quimioterapia usada como primera línea en las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

En este subgrupo, se reflejó que solamente el 25,4% (15) de las pacientes recibió hormonoterapia (HT) como primera línea de tratamiento (**Gráfica 47**).



Gráfica 47. Uso de hormonoterapia como primera línea en las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico.

1.5. Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama Triple Negativo

1.5.1. Características generales

Del total de 1.196 mujeres que fueron diagnosticadas de carcinoma mamario durante el periodo estudiado, encontramos como *triple negativo*, es decir, aquellas cuyos tumores no expresaron receptores para estrógenos ni para progesterona así como tampoco tuvieron

sobreexpresión de la proteína de membrana HER2/neu, a un total de 83 pacientes (6,9% de todas las mujeres).

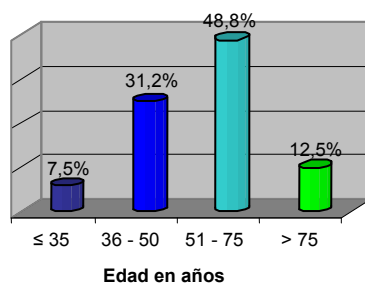
Observamos que de las 83 pacientes diagnosticadas con carcinoma *in situ* ninguna era *triple negativo*, 80 (7,6%) de las 1.054 con carcinomas invasivos no metastásicos eran *triple negativo* y solamente 3 (5,1%) de las 59 pacientes diagnosticadas inicialmente como estadio IV lo eran.

Analizaremos las características de estas pacientes excluyendo a las 3 con metástasis al diagnóstico.

1.5.1.2. Edad al diagnóstico

De las 80 pacientes con carcinoma invasivo no metastásico *triple negativo*, su edad media es de 57,03 años (mediana de 57 años) e intervalo entre 31 y 95 años.

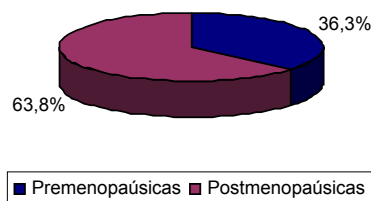
El subgrupo de edad más frecuente al diagnóstico es el que comprende las pacientes entre 51 y 75 años con 48,8% (39) y el subgrupo con menor frecuencia es el de las pacientes con edad inferior o igual a los 35 años (7,5%; 6 pacientes) (**Gráfica 48**).



Gráfica 48. Distribución por grupos según edad al diagnóstico de las mujeres *triple negativo*.

1.5.1.3. Estado hormonal al diagnóstico

En relación al estado menopáusico de este subgrupo los datos obtenidos fueron los siguientes: 29 (36,3%) eran premenopáusicas y 51 (63,8%) eran postmenopáusicas (**Gráfica 49**).

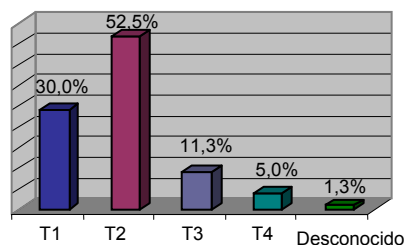


Gráfica 49. Estado hormonal de las mujeres *triple negativo*.

1.5.2. Características de los tumores triple negativo

Los tumores se analizaron para determinar su tamaño, afectación ganglionar, tipo y grado histológicos.

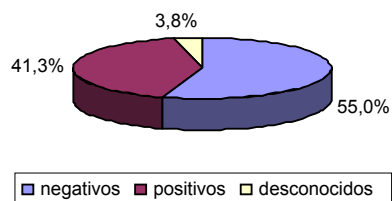
En relación al tamaño, siguiendo la clasificación TNM de la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC²⁰¹, se diagnosticaron 24 (30,0%) pacientes con tumores T1 (2 cm o menos en su diámetro mayor), 42 (52,5%) con tumores T2 (entre 2,1 y 5cm en su diámetro mayor), 9 (11,3%) con tumores T3 (mayores de 5,1 cm en su diámetro mayor), 4 (5,0%) con tumores T4 (tumores de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica, con edema, ulceración en la piel de la mama, nódulos dérmicos satélites confinados a la misma mama o carcinoma inflamatorio). En 1 caso (1,3%) no se encontró registrado el tamaño tumoral (desconocido) (**Gráfica 50**).



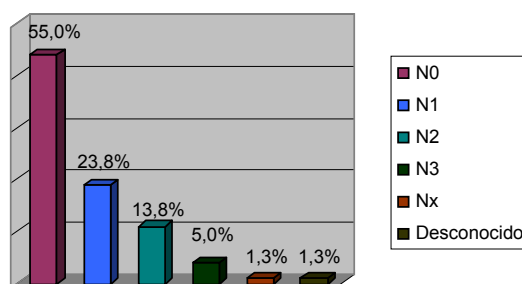
Gráfica 50. Tamaño de los tumores *triple negativo* según la clasificación TNM.

En relación a la afectación ganglionar se evidencia que 41,3% (33) de las pacientes *triple negativo* tenían ganglios positivos, 55% (44) no tenían afectación ganglionar y en 3 casos (3,8%) se desconoce el dato (**Gráfica 51**).

Utilizando la misma clasificación TNM que usamos para el tamaño tumoral se observa la siguiente distribución en relación a la afectación ganglionar: N0 (sin afectación ganglionar) en 55,0% (44) de las pacientes; N1 (con 1-3 ganglios positivos) en 23,8% (19) de las pacientes; N2 (con 4-9 ganglios positivos) en 13,8% (11) de las pacientes; N3 (con 10 o más ganglios positivos) en 5,0% (4) de las pacientes; Nx (no fueron extirpados para estudio anatomopatológico) en 1,3% (1) de los casos y en 1,3% (1) de las pacientes no se encontró el dato respecto a la afectación ganglionar (**Gráfica 52**).



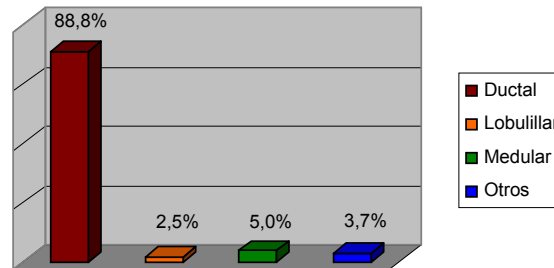
Gráfica 51. Afectación ganglionar de las mujeres con tumores *triple negativo*.



Gráfica 52. Afectación ganglionar según la clasificación TNM en las mujeres con tumores *triple negativo*.

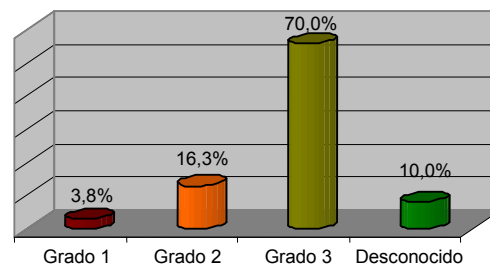
La distribución según el tipo histológico fue la siguiente: 88,8% (71) de los tumores presentaron tipo histológico ductal; 2,5% (2) tipo lobulillar; 5,0% (4) tipo medular y 3,7% (3)

presentaron otros tipos de tumores (1 carcinoma metaplásico, 1 tumor epidermoide y 1 sarcoma) (**Gráfica 53**).



Gráfica 53. Tipo histológico en tumores *triple negativo*.

Respecto al grado histológico, se reflejó que 3,8% (3) de los tumores presentaba grado 1, el 16,3% (13) grado 2, el 70,0% (56) grado 3 y en el 10,0% (8) de los casos no se registró el grado histológico (**Gráfica 54**).



Gráfica 54. Grado histológico en tumores *triple negativo*.

En la **tabla N°10** se comparan las principales características al diagnóstico de pacientes con tumores *Triple Negativo* y de pacientes con tumores *No Triple Negativo*, con su correspondiente tamaño muestral y porcentaje válido, así como el valor p (significancia estadística $p < 0,05$) utilizando el estadístico Chi-cuadrado de Pearson para todos los casos excepto en aquellas variables en las que las frecuencias sean menores de cinco; en estas

últimas se utilizó la Razón de Verosimilitudes). Los subgrupos en relación a la edad y al tamaño tumoral los realizamos utilizando las categorías de riesgo según Goldhirsch et al¹⁹⁴.

Tabla N°10. Comparación entre pacientes Triple Negativo y pacientes No Triple Negativo.

| VARIABLE | TRIPLE NEGATIVO N (% válido) | NO TRIPLE NEGATIVO N (% válido) | p-VALOR |
|--|--|---|----------------|
| Edad al diagnóstico: ≤ 35 años > 35 años | 6 (7,2%) 77 (92,8%) | 39 (3,8%) 995 (96,2%) | 0,123 |
| Estado hormonal al diagnóstico: Premenopáusica Postmenopáusica | 29 (34,9%) 54 (65,1%) | 342 (33,1%) 692 (66,9%) | 0,729 |
| Estadios: 0 I II III IV | 0 (0,0%) 14 (17,3%) 44 (54,3%) 20 (24,7%) 3 (3,7%) | 62 (6,2%) 294 (29,3%) 385 (38,4%) 213 (21,3%) 48 (4,8%) | 0,001 |
| Tamaño: ≤ 1cm > 1cm ≤ 2cm > 2cm | 8 (10,0%) 72 (90,0%) 26 (31,7%) 56 (68,3%) | 176 (17,6%) 826 (82,4%) 518 (51,4%) 490 (48,6%) | 0,083 0,001 |
| Afectación ganglionar: N0 N1 N2 N3 | 44 (55,7%) 21 (26,6%) 11 (13,9%) 3 (3,8%) | 514 (51,1%) 297 (29,6%) 108 (10,7%) 86 (8,6%) | 0,304 |
| Tipo histológico: Ductal Lobulillar Otros | 76 (91,6%) 4 (4,8%) 3 (3,6%) | 905 (89,3%) 100 (9,9%) 8 (0,8%) | 0,041 |
| Grado histológico: 1 2 3 | 3 (4,1%) 14 (18,9%) 57 (77,0%) | 196 (21,6%) 399 (40,0%) 312 (34,4%) | < 0,001 |

2. Análisis de Supervivencia Libre de Enfermedad

Con objeto de llevar a cabo un análisis de supervivencia más estructurado, se ha subdividido este apartado en dos secciones. En una primera parte analizaremos la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) de las pacientes con tumores *in situ*. En la siguiente, analizaremos la SLE de todas las mujeres diagnosticadas con carcinoma locorregional (estadios I,II y III), estas a la vez se subdividirán en tres subgrupos: muestra total, pacientes sin afectación ganglionar y pacientes con afectación ganglionar.

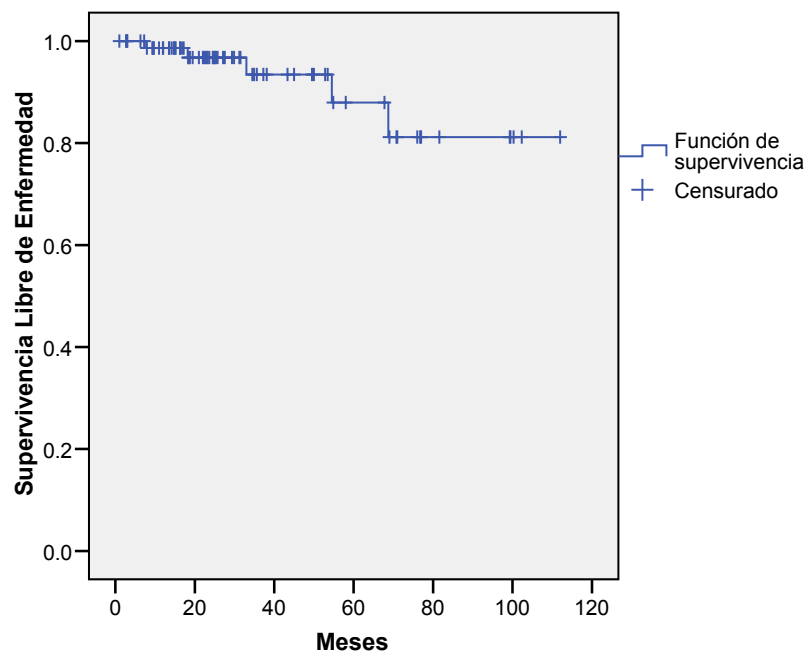
Solamente en la sección de pacientes con carcinoma locorregional se valorará la influencia de diferentes factores pronósticos clásicos y no clásicos (moleculares), por cuanto el tamaño muestral y el número de pacientes con recurrencias tumorales es limitado para realizar este análisis en las pacientes con tumores *in situ*.

2.1. Análisis de Supervivencia Libre de Enfermedad en Mujeres con cáncer de mama *in situ*

De las 83 pacientes del estudio epidemiológico descriptivo, fueron eliminadas 3 de ellas para el análisis de supervivencia libre de enfermedad debido a que no siguieron control en el Servicio de Oncología Médica del HUSA.

Cinco (6,2%) de estas 80 mujeres analizadas presentaron recaída de su enfermedad tumoral sin llegar a alcanzar la mediana de SLE. Dos pacientes recayeron con carcinomas invasivos en la misma mama a los 18 y 54,5 meses, otras dos recayeron con carcinomas invasivos en la mama contralateral a los 7 y 33 meses y una lo hizo en pulmones a los 69 meses de diagnóstico de la enfermedad.

Se evidencia una media de SLE de 8,3 años sin llegar a alcanzarse la mediana y el percentil 75. Tenemos una SLE del 93,4% (85,7-100,0;IC95%) a los 3 años de seguimiento y a los 5 años del 87,9% (75,2-100,0;IC95%) como se observa en la **Gráfica 55**.



Gráfica 55. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con carcinoma *in situ*.

2.2. Análisis de Supervivencia Libre de Enfermedad en Mujeres con Cáncer de Mama Locorregional

Como ya se mencionó en el apartado previo, de las 1.196 mujeres incluidas en el estudio descriptivo, 1.054 corresponden al grupo de pacientes con tumores invasivos locorregionalmente. Hubo 66 (6,3%) pérdidas durante el seguimiento, con lo cual el análisis de supervivencia libre de enfermedad se realizó en 988 pacientes.

La mediana de seguimiento de las pacientes con carcinoma locorregional fue de 3 años, con un rango de 1 mes a 11 años. Tras este periodo de seguimiento, 167 (16,9%) presentaron recurrencia del cáncer de mama (bien de forma locorregional [5,7%] o a distancia [11,2%]).

Tabla N°11. Análisis univariante de las características de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama locorregional.

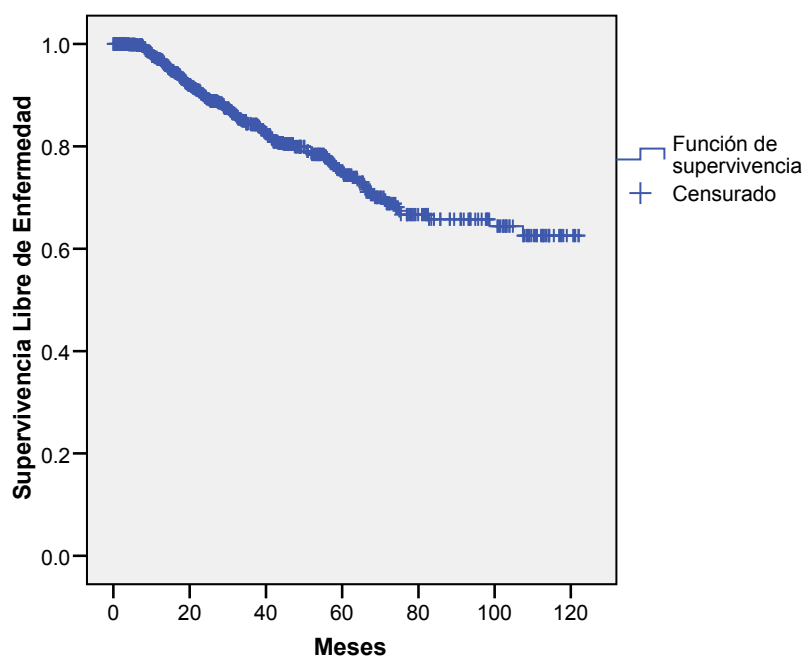
| VARIABLE | N | Mediana en años (IC95%) | SLE a 3 años (IC95%) | SLE a 5 años (IC95%) | p (Log-Rank) |
|---------------------------------------|----------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Edad al diagnóstico | | | | | 0,001 |
| Menor o igual a 35 años | 42 | 5,5 (4,1 - 6,9) | 73,2% (59,0 - 87,5) | 50,6 (31,9 - 69,3) | |
| Mayor de 35 años | 946 | * | 85,1% (82,4 - 87,8) | 76,8 (73,0 - 80,7) | |
| Estado hormonal al diagnóstico | | | | | 0,002 |
| Premenopaúsicas | 331 | * | 80,5% (75,6 - 85,5) | 68,3% (61,5 - 75,2) | |
| Postmenopaúsicas | 657 | * | 86,5% (83,4 - 89,7) | 79,0% (74,4 - 83,6) | |
| Estadio | | | | | <0,001 |
| I | 305 | * | 94,0% (90,6 - 97,4) | 89,9% (84,6 - 95,2) | |
| II | 434 | * | 88,9% (85,4 - 92,5) | 80,9% (75,6 - 86,3) | |
| III | 225 | 4,9 (3,6 - 6,2) | 66,3% (59,4 - 73,3) | 49,4% (40,6 - 58,2) | |
| Tamaño tumoral | | | | | <0,001 |
| ≤ 2cm | 493 | * | 92,8% (90,0 - 95,6) | 88,1% (83,8 - 92,3) | |
| >2cm | 495 | * | 77,4% (73,2 - 81,6) | 64,6% (58,8 - 70,4) | |
| Afectación ganglionar | | | | | <0,001 |
| No | 496 | * | 90,8% (87,7 - 93,9) | 84,6% (79,8 - 89,5) | |
| Sí | 483 | * | 78,7% (74,5 - 83,0) | 66,9% (61,2 - 72,6) | |
| Tipo histológico | | | | | 0,126 |
| Ductal | 879 | * | 84,7% (81,9 - 87,6) | 76,2% (72,2 - 80,3) | |
| Lobulillar | 87 | * | 85,7% (77,0 - 94,5) | 72,5% (60,2 - 84,8) | |
| Otros | 10 | 4,2 (2,0 - 6,4) | 70,0% (34,3 - 100) | 35,0% (0,0 - 86,7) | |
| Grado histológico | | | | | 0,001 |
| 1 | 173 | * | 95,5% (91,5 - 99,4) | 89,9% (83,4 - 96,4) | |
| 2 o 3 | 709 | * | 82,5% (79,2 - 85,8) | 72,5% (67,8 - 77,1) | |
| Receptores hormonales | | | | | <0,001 |
| Positivos | 821 | * | 88,4% (85,7 - 91,1) | 78,3% (74,1 - 82,6) | |
| Negativos | 153 | 6,3 (**) | 65,7% (57,4 - 73,9) | 58,6% (49,2 - 68,1) | |
| Estado HER2 | | | | | 0,001 |
| Positivo | 161 | * | 70,6% (62,7 - 78,6) | 60,3% (50,7 - 69,9) | |
| Negativo | 621 | * | 86,7% (83,4 - 89,9) | 76,7% (71,6 - 81,7) | |
| Triple Negativo | | | | | <0,001 |
| No | 892 | * | 86,2% (83,5 - 88,9) | 77,1% (73,1 - 81,1) | |
| Sí | 77 | 6,3 (**) | 68,2% (56,5 - 79,9) | 53,0% (36,8 - 69,3) | |

* La mediana de SLE no se alcanzó en estos casos.

** El programa estadístico no pudo calcular los intervalos de confianza de estas medianas de SLE.

2.2.1 Supervivencia Libre de Enfermedad de la Muestra Total de Mujeres con Enfermedad Locorregional

De las 988 pacientes incluidas en el análisis de seguimiento permanecen libres de enfermedad 821 (83,1%) de ellas. La media de SLE en este grupo de pacientes es de 3,3 años (3,1-3,4;IC95%) y la mediana de SLE no se alcanzó. El 75% de las pacientes están libres de enfermedad a los 5 años (percentil 75;4,6-5,6;IC95%). En la **Gráfica 56** presentamos la curva donde se observa un 84,5% (81,8-87,2;IC95%) de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años y de un 75,2% (71,3-79,0;IC95%) a los 5 años en estas pacientes.



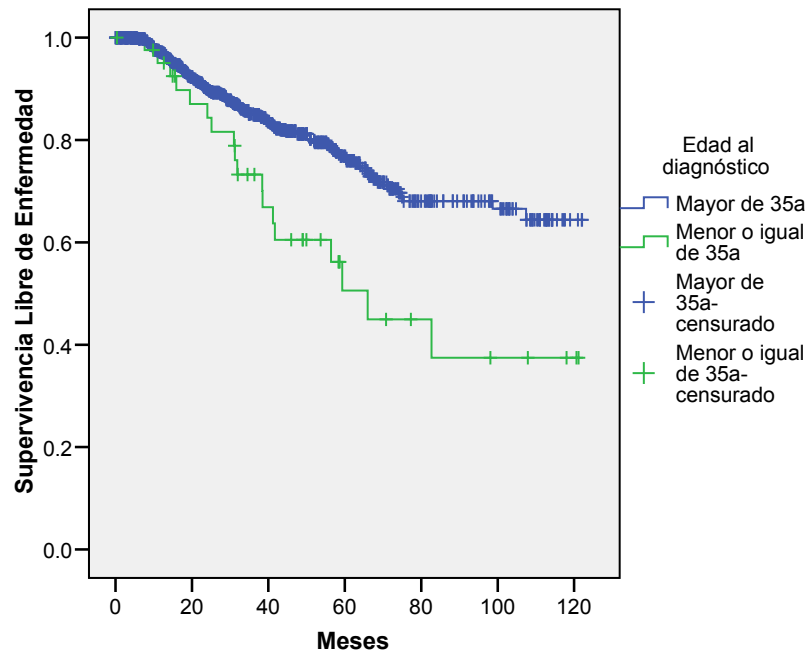
Gráfica 56. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorregional.

Detallamos a continuación la influencia de los factores pronósticos clásicos en dicha supervivencia.

2.2.1.1 Análisis Univariante de Factores Pronósticos Clásicos

2.2.1.1.1 Edad al diagnóstico: De las 42 pacientes con edad menor o igual a 35 años al diagnóstico, 18 (42,9%) habían recaído. La mediana de SLE es de 5,5 años (4,1-6,9;IC95%). El 75% de las pacientes está libre de enfermedad a los 2,7 años (percentil 75;2,0-3,5;IC95%). Recayeron 149 (15,8%) de las 946 pacientes mayores de 35 años al diagnóstico. La mediana de SLE no se alcanzó y se estima que el 75% de este subgrupo está libre de enfermedad a los 5,3 años (percentil 75;4,7-6,0;IC95%).

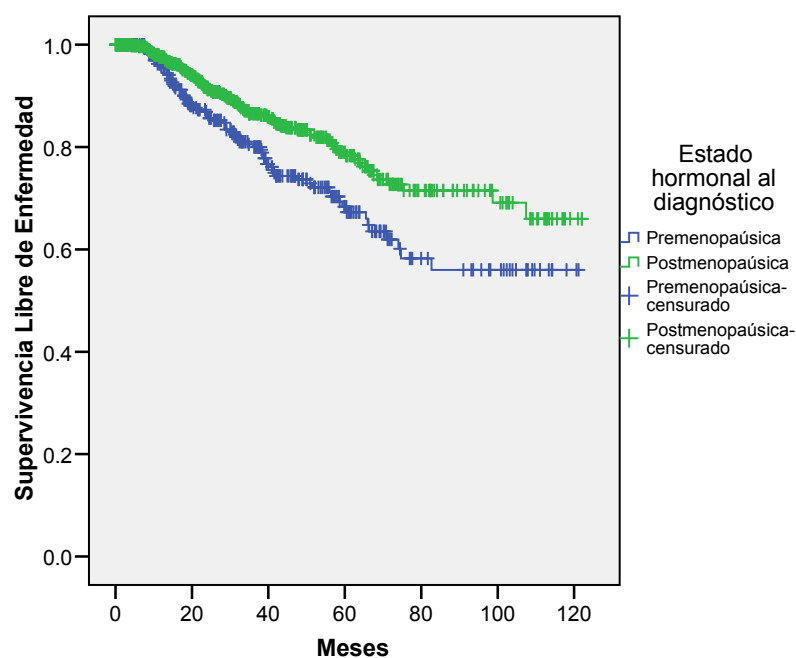
Se observa una SLE a los 3 años para las pacientes con edad menor o igual a 35 años y aquellas mayores de 35 años de 73,2% (59,0-87,5;IC95%) y 85,1% (82,4-87,7;IC95%) respectivamente ($p=0,001$) (**Gráfica 57**).



Gráfica 57. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorregional según edad al diagnóstico (≤ 35 años vs > 35 años).

2.2.1.1.2 Estado hormonal al diagnóstico: De las 331 pacientes premenopáusicas al diagnóstico, 76 (23,0%) recayeron y se estima que el 75% de ellas está libre de enfermedad a los 3,4 años (percentil 75;3,2-4,9;IC95%). En cuanto a las 657 pacientes postmenopáusicas, 91 (13,9%) de ellas recayeron, estimándose un 75% libre de enfermedad a los 5,6 años (percentil 75;4,8-9,0;IC95%). En ninguno de los dos subgrupos se alcanzó la mediana de SLE.

Se observa una SLE a los 3 años del 80,5% (75,6-85,5;IC95%) y del 86,5% (83,4-89,7;IC95%) respectivamente ($p=0,002$) (**Gráfica 58**).

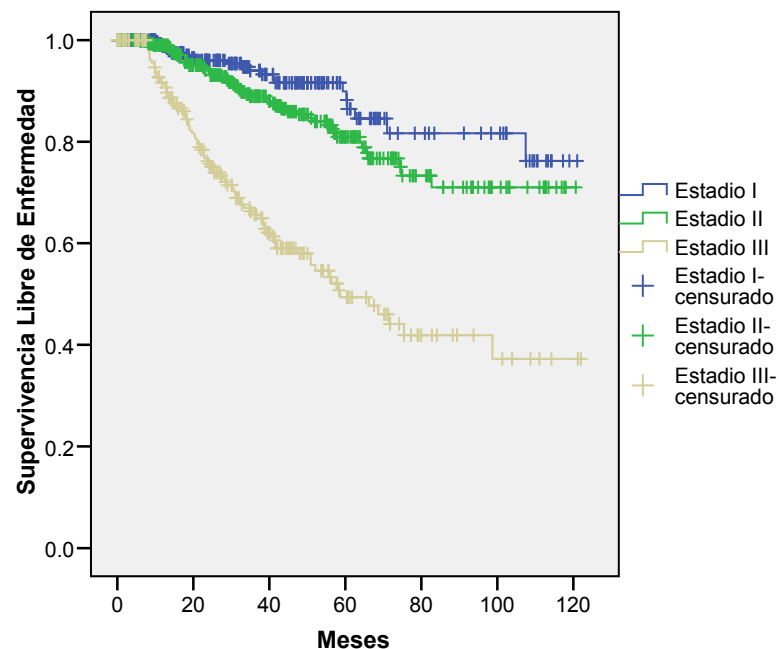


Gráfica 58. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorregional según estado hormonal al diagnóstico.

2.2.1.1.3 Estadío: Si dividimos a estas pacientes por estadios, observamos que de las que se diagnosticaron en estadio I solamente recayó el 6,9%, con una SLE a los 3 años de 94,0% (90,6-97,4;IC95%). De las diagnosticadas en estadio II recayó el 12,7% con una SLE a los 3 años de 88,9% (85,4-92,5;IC95%) y en estadio III el 37,8% con una SLE a los 3

años de 66,3% (59,4-73,3;IC95%). Solamente en el estadio III se alcanzó la mediana, la cual es de 4,9 años (3,6-6,2;IC95%) y para los estadios II y III se estima un 75% de pacientes libres de enfermedad a los 6,2 años (percentil 75;5,3-6,9;IC95%) y 2,1 años (percentil 75;1,8-2,7;IC95%) respectivamente. El percentil 75 no se alcanzó para las pacientes en estadio I.

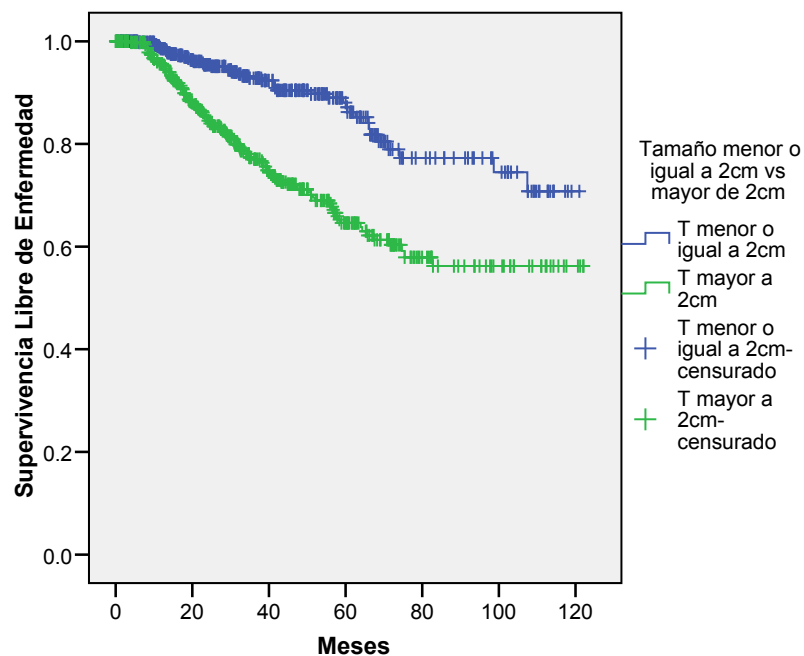
Se observa diferencia estadísticamente significativa entre estadio I y III, así como entre los estadios II y III ($p < 0,001$ en ambos casos). Entre los estadios I y II la diferencia se encuentra en el límite de la significancia estadística ($p = 0,057$) (**Gráfica 59**).



Gráfica 59. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorregional según estadio.

2.2.1.1.4 Tamaño tumoral: Analizando a las pacientes según tumores $>2\text{cm}$ versus tumores $\leq 2\text{cm}$ observamos que no se alcanza la mediana de SLE en ninguno de los dos grupos. Se evidencia una SLE a los 3 años del 77,4% (73,2-81,6;IC95%) y 92,8%

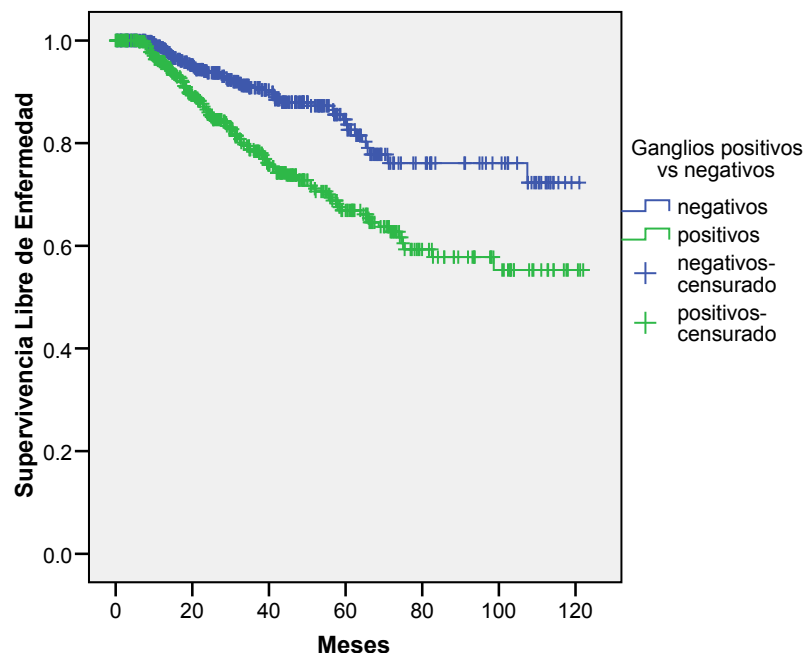
(90,0-95,6;IC95%) respectivamente, datos que son estadísticamente significativos ($p<0,001$) (**Gráfica 60**). Se estima un 75% de pacientes sin recurrencia tumoral para las pacientes con tumores $>2\text{cm}$ y $\leq 2\text{cm}$ a los 3,3 años (percentil 75;2,7-4,2;IC75%) y a los 8,2 años (percentil 75;5,7-9,0;IC95%) respectivamente.



Gráfica 60. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorregional según tamaño tumoral ($\leq 2\text{cm}$ vs $> 2\text{cm}$).

2.2.1.1.5 Afectación ganglionar axilar: Existe diferencia en la SLE entre las pacientes con afectación ganglionar axilar (76,4% libres de recaída) y las que no tienen dicha afectación (89,9% libres de recaída). En ninguno de los dos grupos se alcanzó la mediana. Se observa una SLE a los 3 años de 78,7% (74,5-83,0;IC95%) y 90,8% (87,7-93,9;IC95%) respectivamente ($p<0,001$) (**Gráfica 61**). Se estima que a los 3,5 años (percentil 75;2,9-4,6;IC95%) el 75% de las pacientes con afectación ganglionar estarán

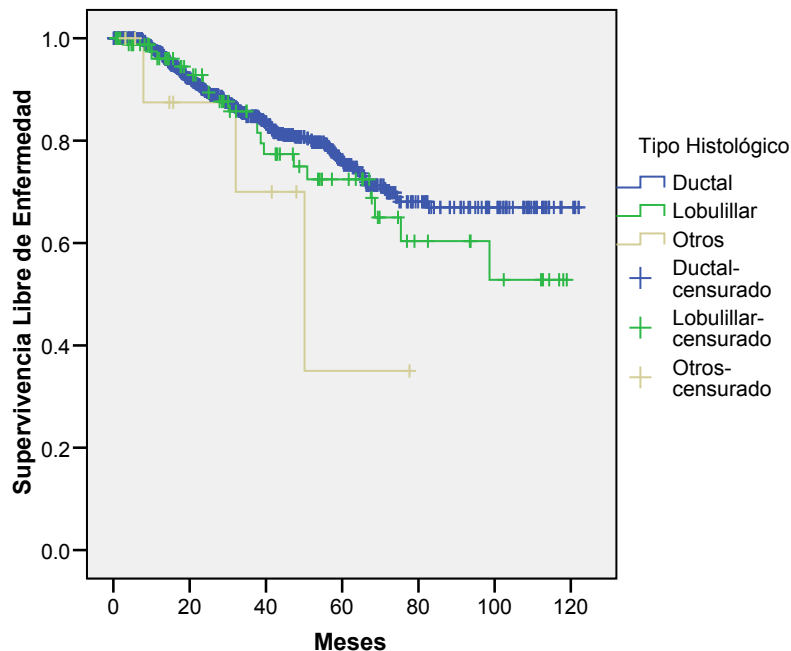
libres de recurrencia, así como el 75% de las pacientes sin afectación ganglionar lo estarán a los 9,0 años (percentil 75;5,4-9,0;IC95%).



Gráfica 61. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorreional según afectación ganglionar axilar.

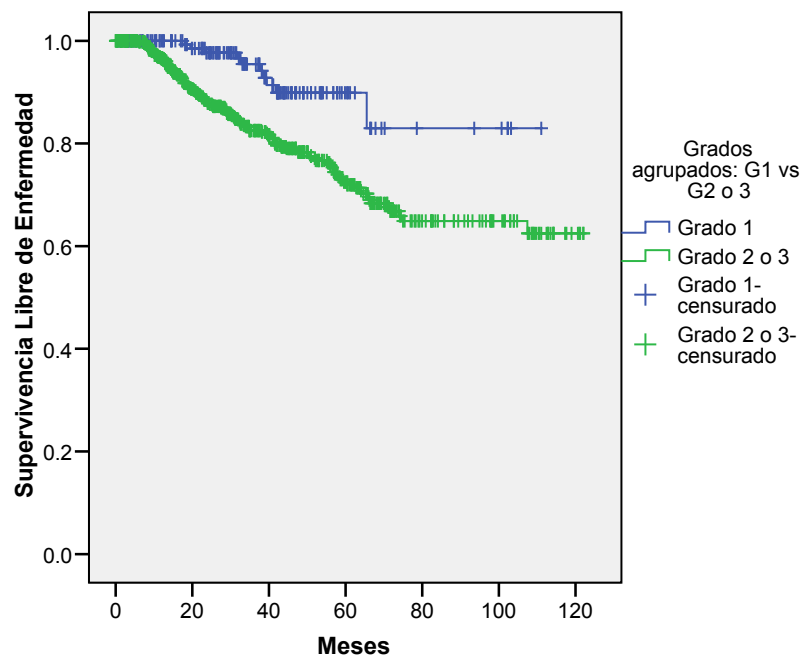
2.2.1.1.6 Tipo histológico: Se dividieron a las pacientes en tres subgrupos según tipo histológico: *ductales*, *lobulillares* y *otros*, este último incluye: cuatro carcinomas metaplásicos, uno epidermoide, uno adenoescamoso, uno secretor, uno sarcomatoide, un sarcoma y un fibrohistiocitoma fibroso maligno. Solamente el subgrupo *Otros* alcanzó la mediana de SLE a los 4,2 años (2,0-6,4;IC95%). No existe diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos ($p=0,126$). Así, entre las pacientes con carcinomas *ductales*, *lobulillares* y *otros* hubo 15,9%, 21,8% y 30,0% de recaídas y SLE a los 3 años de 84,7% (81,9-87,6;IC95%), 85,7% (77,0-94,5;IC95%) y 70,0% (34,3-100,0;IC95%) respectivamente (**Gráfica 62**). También se estima que el 75% de las pacientes

permanecerán libres de enfermedad a los 5,2 años (percentil 75;4,7-6,0;IC95%), 3,9 años (percentil 75;3,0-6,3;IC95%) y 2,7 años (percentil 75;0,7-4,2;IC95%) respectivamente.



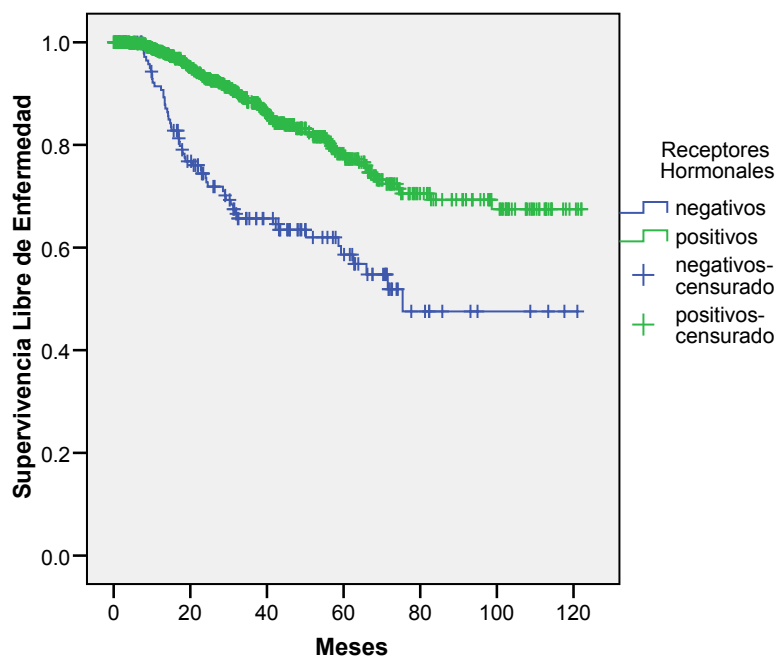
Gráfica 62. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorreional según tipo histológico.

2.2.1.1.7 Grado histológico: En relación a esta variable las pacientes fueron analizadas en dos subgrupos: Grado 1 vs Grado 2 o 3. Ninguno de los dos grupos alcanzó la mediana de SLE. El porcentaje de pacientes que no habían recaído fue de 94,2% y 81,5% respectivamente, con una SLE a los 3 años del 95,5% (91,5-99,4;IC95%) para las pacientes con grado 1 y del 82,5% (79,2-85,8;IC95%) para aquellas con grado 2 o 3 ($p=0,001$) (**Gráfica 63**). El percentil 75 no se alcanzó para las pacientes con tumores Grado 1 y para aquellas con tumores Grado 2 o 3 se estima que el 75% se encontrará libre de recurrencias a los 4,7 años (percentil 75;3,9-5,4;IC95%).



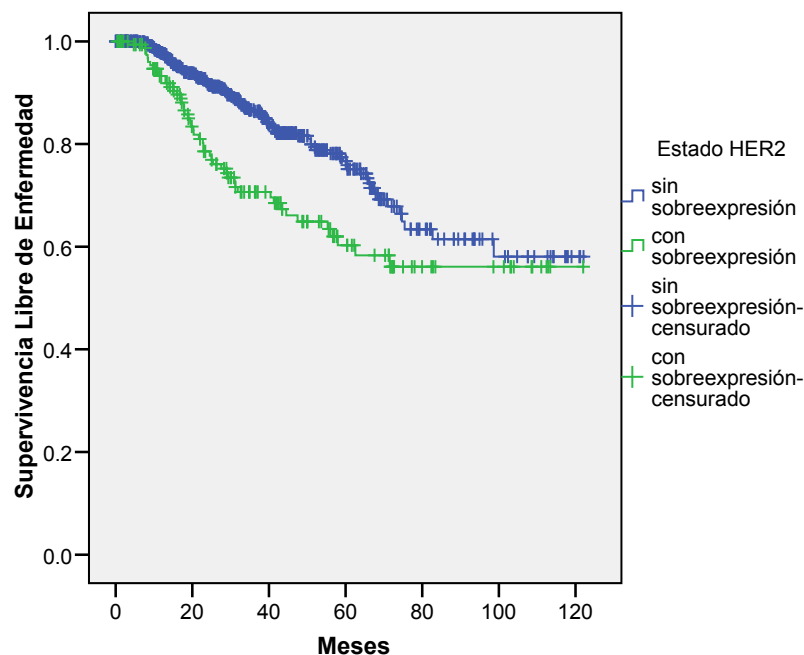
Gráfica 63. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorregional según grado histológico (Grado 1 vs Grado 2 o 3).

2.2.1.1.8 Receptores hormonales: De las 821 pacientes con receptores hormonales positivos se encontraban libres de recaída 712 (86,7%) de ellas; de las 153 pacientes con receptores hormonales negativos, solamente 99 (64,7%) estaban libres de recaída. Solamente se alcanzó la mediana de SLE para aquellas con receptores hormonales negativos (6,3 años). Se observa una diferencia de SLE a los 3 años entre las pacientes con receptores hormonales positivos y las que tienen receptores hormonales negativos estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con un 88,4% (85,7-91,1; IC95%) y 65,7% (57,4-73,9; IC95%), del mismo modo se estima que el 75% de las pacientes estarán libres de recaída a los 5,5 años (percentil 75; 4,8-6,9; IC95%) y 1,9 años (percentil 75; 1,4-2,6; IC95%) respectivamente (**Gráfica 64**).



Gráfica 64. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorregional según receptores hormonales.

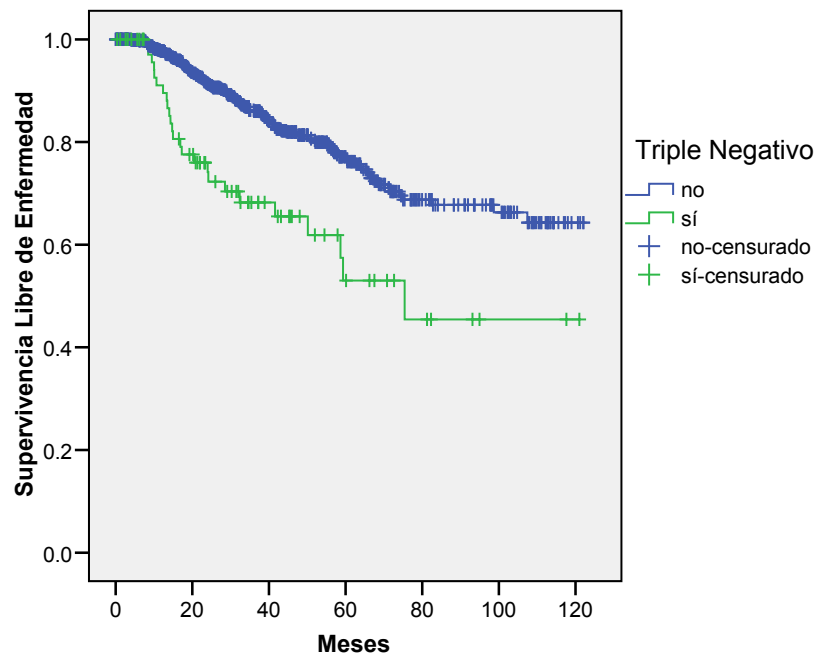
2.2.1.1.9 Expresión de HER2/neu: Existe diferencia en la SLE entre las pacientes con sobreexpresión de HER2/neu (estado HER2 positivo) (70,2% libres de recaída) y las pacientes que no sobreexpresan esta proteína transmembrana (estado HER2 negativo) (84,9% libres de recaída). En ninguno de los dos grupos se alcanzó la mediana. Se observa una SLE de a los 3 años de 70,6% (62,7-78,6;IC95%) y 86,7% (83,4-89,9;IC95%) respectivamente (p=0,001) (**Gráfica 65**). Se estima que a los 5,3 años (4,3-5,7;IC95%) y a los 1,9 años (1,4-2,6;IC95%) el 75% de las pacientes con estado HER2 negativo y positivo respectivamente se encontrarán libres de recurrencias.



Gráfica 65. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorregional según estado HER2/neu.

2.2.1.2 Análisis Univariante de Factores Pronósticos No Clásicos

Triple Negativo versus No Triple Negativo: Si a todas las pacientes del estudio las dividimos según su expresión de receptores hormonales y de HER2/neu en: pacientes *Triple Negativo* (TN) (aquellas sin expresión de receptores de estrógenos ni progesterona y sin sobreexpresión de HER2/neu) y pacientes *No Triple Negativo* (NTN) (aquellas con expresión de al menos un tipo de receptor hormonal y/o sobreexpresión de HER2/neu) observamos que de las 77 pacientes *Triple Negativo*, 25 (32,5%) habían recaído y de las 892 pacientes *No Triple Negativo*, 136 (15,2%) recayeron. Solamente las pacientes *No Triple Negativo* alcanzaron la mediana de SLE (6,3 años). Se evidencia una SLE a los 3 años del 68,2% (56,5-79,9;IC95%) y 86,2% (83,5-88,9;IC95%) respectivamente ($p < 0,001$) (**Gráfica 66**) y se estima que a los 5,4 años (percentil 75;4,7-6,0;IC95%) para las NTN y a los 2,0 años (percentil 75;1,2-4,2;IC95%) para las TN el 75% se encontrarán libres de recaída.



Gráfica 66. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para todas las pacientes con carcinoma locorregional según Triple Negativo vs No Triple Negativo.

2.2.1.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para el análisis multivariante se incluyeron tanto los factores pronósticos clásicos como los no clásicos por cuanto siempre se encuentran interrelacionados en un mismo tumor y en una misma paciente.

En el análisis multivariante de la muestra total las variables con influencia significativa sobre la SLE y que se muestran como variables independientes para el riesgo de recaída son: premenopausia al diagnóstico, tener receptores hormonales negativos, y el estadio III. Tener grado histológico 2 o 3 se encuentra en el límite de la significancia estadística.

En nuestro trabajo se evidencia que el riesgo de recaída es 2,066 veces mayor en pacientes premenopáusicas al diagnóstico; 2,571 veces mayor en pacientes con receptores

hormonales negativos; 2,126 veces mayor en pacientes en estadio III y 1,991 veces mayor en pacientes con grado histológico 2 o 3. (Tabla N°12).

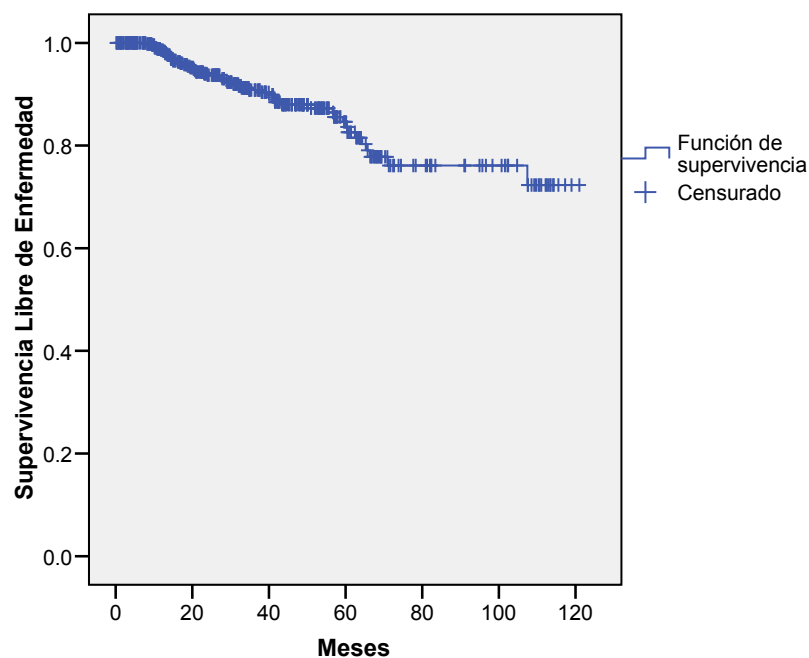
Tabla N°12. Análisis multivariante para el riesgo de recaída del total de la muestra.

| Variable | B | ET | Wald | p-valor | HR | 95,0% IC para HR | |
|-------------------------------|-------------|-------------|---------------|--------------|--------------|------------------|--------------|
| | | | | | | Inferior | Superior |
| Edad al diagnóstico | ,078 | ,333 | ,055 | ,815 | 1,081 | ,563 | 2,075 |
| Estado hormonal | ,818 | ,208 | 15,483 | ,0001 | 2,266 | 1,508 | 3,405 |
| Estadio I | | | 11,361 | ,003 | * | | |
| Estadio II | -,088 | ,471 | ,035 | ,852 | ,916 | ,364 | 2,304 |
| Estadio III | ,754 | ,563 | 1,791 | ,181 | 2,126 | ,704 | 6,414 |
| Tamaño >2cm | ,526 | ,329 | 2,553 | ,110 | 1,692 | ,888 | 3,226 |
| Afectación ganglionar | ,268 | ,301 | ,793 | ,373 | 1,307 | ,725 | 2,356 |
| Tipo histológico Ductal | | | 1,158 | ,560 | * | | |
| Tipo histológico Lobulillar | ,398 | ,454 | ,768 | ,381 | 1,489 | ,611 | 3,628 |
| Tipo histológico Otros | -,617 | 1,026 | ,361 | ,548 | ,540 | ,072 | 4,030 |
| Grado 1 vs Grado 2 o 3 | ,689 | ,363 | 3,605 | ,058 | 1,991 | ,978 | 4,055 |
| Receptores hormonales | ,944 | ,324 | 8,473 | ,004 | 2,571 | 1,361 | 4,854 |
| Estado HER2/neu | ,140 | ,269 | ,271 | ,603 | 1,150 | ,679 | 1,947 |
| Triple Negativo | ,060 | ,417 | ,021 | ,885 | 1,062 | ,469 | 2,402 |

* Categorías usadas como referentes (HR=1).

2.2.2 Supervivencia Libre de Enfermedad en Mujeres con Cáncer de Mama sin Afectación Ganglionar

De las 496 pacientes sin afectación ganglionar solamente habían recaído 50 (10,1%) de ellas. La mediana de SLE no se alcanzó, la media fue de 3,1 años (2,9-3,3;IC95%). En la gráfica 67 presentamos la curva donde se observa un 90,8% (87,7-93,9;IC95%) de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años y de 84,6% (79,8-89,5;IC95%) a los 5 años en este grupo de pacientes. Se estima que el 75% de ellas estarán libres de recurrencia a los 9,0 años (percentil 75;5,4-9,0;IC95%).



Gráfica 67. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar.

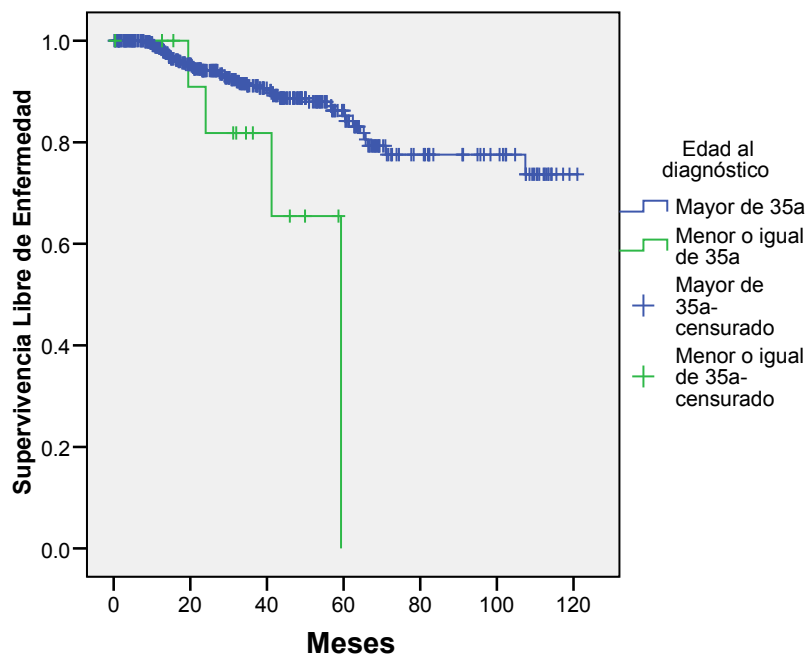
Detallamos a continuación la influencia de los factores pronósticos clásicos en dicha supervivencia.

2.2.2.1 Análisis Univariante de Factores Pronósticos Clásicos

2.2.2.1.1 Edad al diagnóstico: De las 14 pacientes con edad menor o igual a 35 años al diagnóstico, 4 (28,6%) habían recaído. La mediana de SLE es de 4,9 años y el 75% de las pacientes está libre de enfermedad a los 3,4 años (percentil 75;1,6-4,9;IC95%).

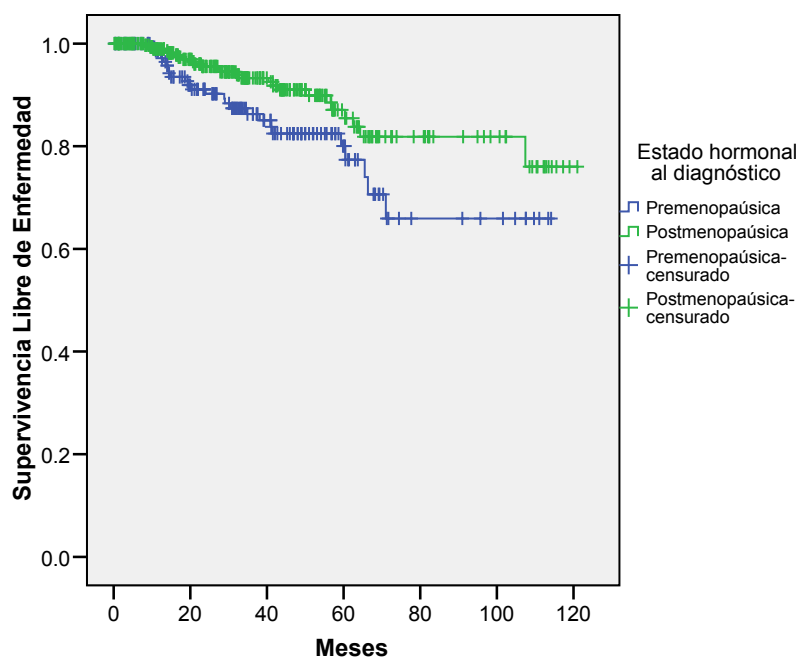
Recayeron 46 (9,5%) de las 482 pacientes mayores de 35 años al diagnóstico. La mediana de SLE no se alcanzó y se estima que el 75% de este subgrupo estará libre de enfermedad a los 9,0 años (percentil 75;5,5-9,0;IC95%).

Se observa una SLE a los 3 años para las pacientes con edad menor o igual a 35 años y aquellas mayores de 35 años de 81,8% (59,0-100,0;IC95%) y 91,1% (88,0-94,2;IC95%) respectivamente ($p=0,010$) (**Gráfica 68**).



Gráfica 68. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar según edad al diagnóstico.

2.2.2.1.2 Estado hormonal al diagnóstico: De las 169 pacientes premenopáusicas al diagnóstico, 25 (14,8%) recayeron y se estima que el 75% de ellas está libre de enfermedad a los 5,5 años (percentil 75;4,9-5,9;IC95%). En cuanto a las 327 pacientes postmenopáusicas, 25 (7,6%) de ellas recayeron y el percentil 75 no se alcanzó. La mediana tampoco se alcanzó en ninguno de los dos grupos. Se observa una SLE a los 3 años del 86,3% (80,1-92,4;IC95%) y del 93,3% (89,9-96,6;IC95%) para las pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas respectivamente ($p=0,022$) (**Gráfica 69**).



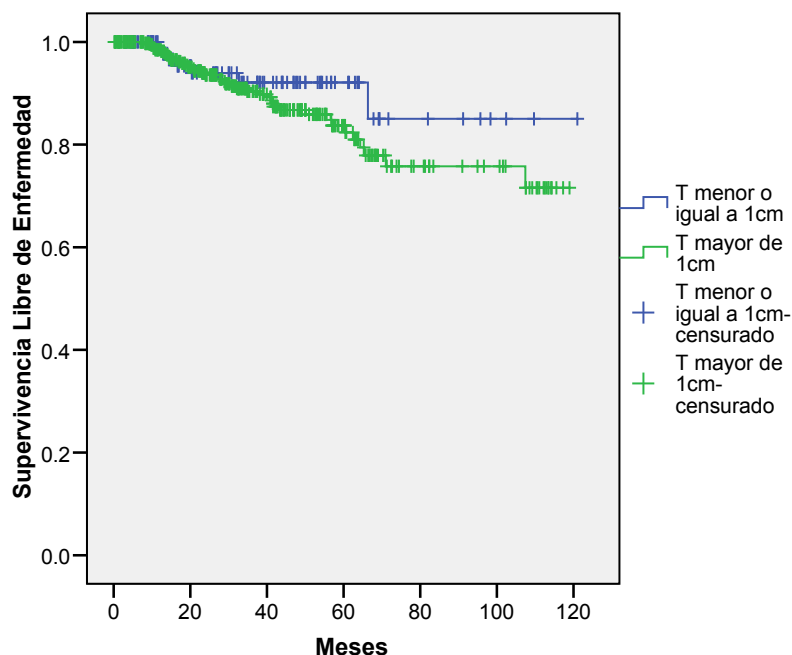
Gráfica 69. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar según estado hormonal.

2.2.2.1.3 Tamaño tumoral:

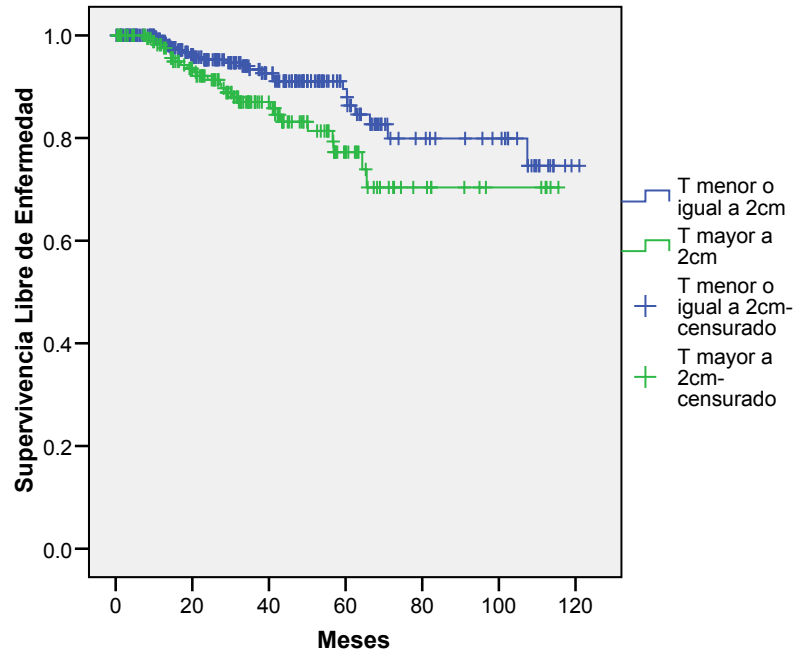
En ausencia de afectación ganglionar, el tamaño tumoral se convierte en el factor pronóstico clásico más importante, por lo que en este subgrupo hemos analizado la influencia de el tamaño tumoral utilizando dos valores como referencia (1cm y 2 cm).

Analizando a las pacientes según tumores $>1\text{cm}$ versus tumores $\leq 1\text{cm}$ observamos que no se alcanza la mediana de SLE en ninguno de los dos grupos. Se observa una SLE a los 3 años del 90,4% (86,8-94,0;IC95%) y del 92,1% (85,9-98,3;IC95%) respectivamente ($p=0,272$) (**Gráfica 70**). Se estima que el 75% de las pacientes con tumores $>1\text{cm}$ estarán libres de enfermedad a los 9,0 años (percentil 75;5,2-9,0;IC95%), para las pacientes con tumores $\leq 1\text{cm}$ no se alcanzó el percentil 75.

Si esta misma variable se analiza dividiendo a las pacientes con tumores $>2\text{cm}$ versus tumores $\leq 2\text{cm}$ tampoco se alcanza la mediana de SLE en ninguno de los dos grupos. Se evidencia una SLE a los 3 años del 87,0% (81,3-92,7;IC95%) y 93,3% (89,9-96,8;IC95%) respectivamente, datos que son estadísticamente significativos ($p=0,031$) (**Gráfica 71**). Se estima un 75% de pacientes sin recurrencia tumoral para las pacientes con tumores $>2\text{cm}$ y $\leq 2\text{cm}$ a los 5,4 años (percentil 75;4,2-5,5;IC75%) y a los 9,0 años (percentil 75;5,5-9,0;IC95%) respectivamente.

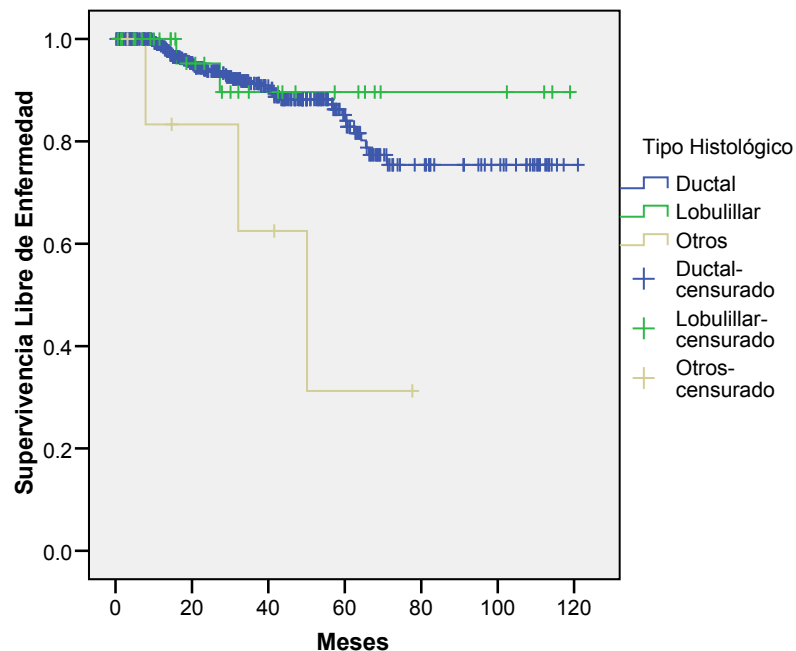


Gráfica 70. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar según tamaño tumoral ($>1\text{cm}$ vs $\leq 1\text{cm}$).



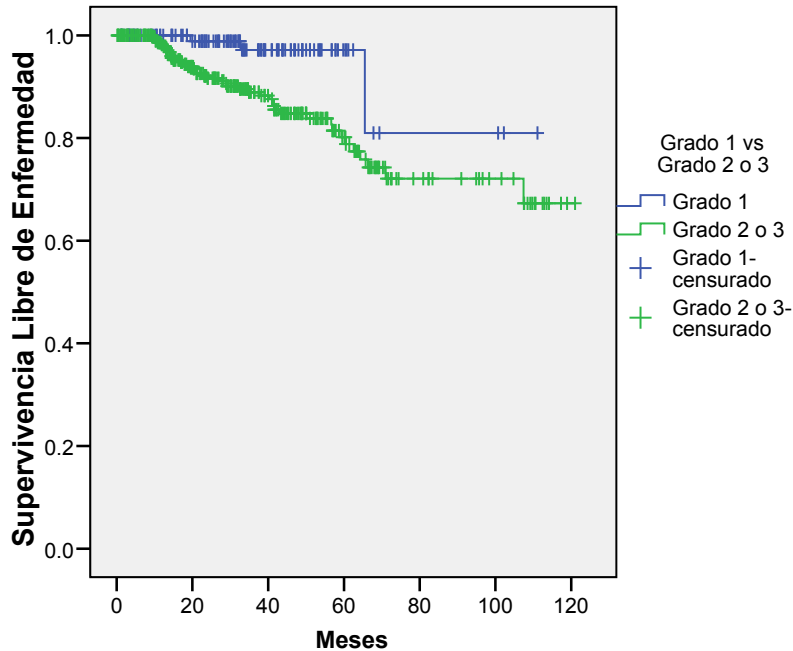
Gráfica 71. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar según tamaño tumoral (>2cm vs ≤2cm).

2.2.2.1.4 Tipo histológico: Se dividieron a las pacientes del mismo modo que la sección anterior en tres subgrupos: tipo histológico *ductal*, *lobulillar* y *otros*. Solamente el subgrupo *Otros* alcanzó la mediana de SLE a los 4,2 años (1,9-6,5;IC95%). Hubo 9,7%, 5,9% y 42,9% de recaídas y SLE a los 3 años de 91,3% (88,2-94,5;IC95%), 89,6% (76,0-100,0;IC95%) y 62,5% (20,7-100,0;IC95%) respectivamente (**Gráfica 72**). Encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los pares *ductal* y *otros* ($p=0,004$) y *lobulillar* y *otros* ($p=0,018$), no así entre *ductales* y *lobulillares* ($p=0,450$). No se alcanzó el percentil 75 para las pacientes con carcinomas *ductales* ni *lobulillares*, para el grupo *Otros* se estima que el 75% de las pacientes permanecerán libres de enfermedad a los 2,7 años (percentil 75;0,9-4,2;IC95%).



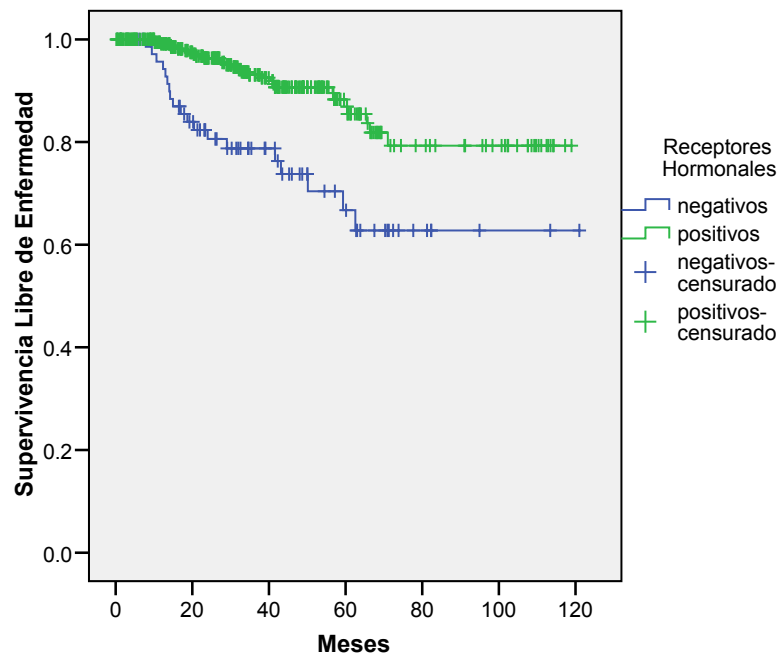
Gráfica 72. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar según tipo histológico.

2.2.2.1.5 Grado histológico: En relación a esta variable las pacientes fueron analizadas en dos subgrupos: Grado 1 vs Grado 2 o 3. Ninguno de los dos grupos alcanzó la mediana de SLE. El porcentaje de pacientes que no habían recaído fue de 97,5% y 87,2% respectivamente, con una SLE a los 3 años del 97,2% (93,2-100,0;IC95%) para las pacientes con grado 1 y del 88,9% (84,8-93,0;IC95%) para aquellas con grado 2 o 3 ($p=0,007$) (**Gráfica 73**). El percentil 75 no se alcanzó para las pacientes con tumores Grado 1 y para aquellas con tumores Grado 2 o 3 se estima que el 75% se encontrará libre de recurrencias a los 5,5 años (percentil 75;4,9-9,0;IC95%).



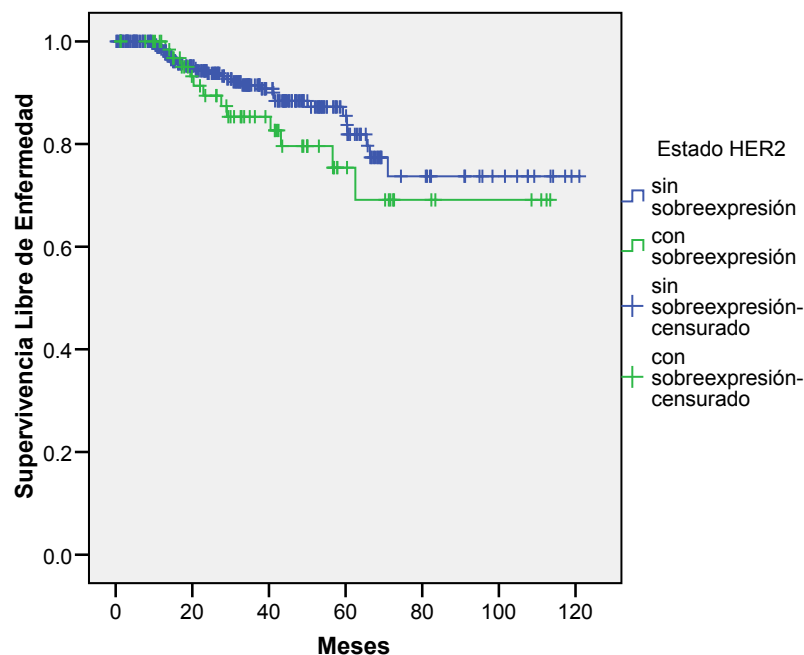
Gráfica 73. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar según grado histológico (Grado 1 vs Grado 2 o 3).

2.2.2.1.6 Receptores hormonales: De las 411 pacientes con receptores hormonales positivos se encontraban libres de recaída 382 (92,9%) de ellas; de las 77 pacientes con receptores hormonales negativos, solamente 58 (75,3%) estaban libres de recaída. No se alcanzó la mediana de SLE para ningún subgrupo. Se observa una diferencia de SLE a los 3 años entre las pacientes con receptores hormonales positivos y las que tienen receptores hormonales negativos estadísticamente significativa ($p=0,0001$) con un 93,1% (90,0-96,2;IC95%) y 78,8% (68,8-88,7;IC95%) respectivamente (**Gráfica 74**). También se estima que el 75% de las pacientes con receptores hormonales negativos estarán libres de recaída a los 3,6 años (percentil 75;1,7-5,2;IC95%), dato que no se obtuvo para aquellas con receptores positivos.



Gráfica 74. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar según receptores hormonales.

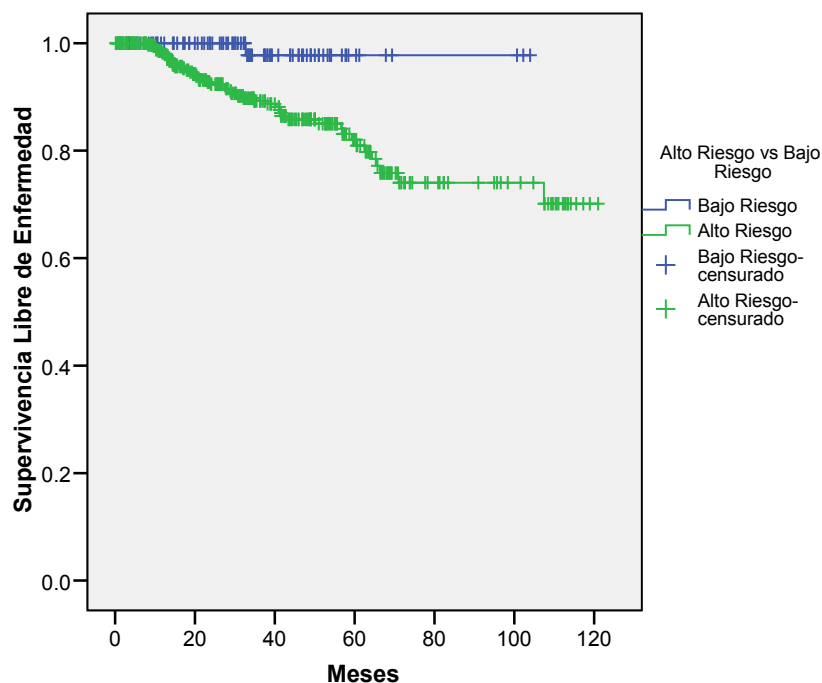
2.2.2.1.7 Expresión de HER2/neu: Existe diferencia en la SLE entre las pacientes con sobreexpresión de HER2/neu (estado HER2 positivo) (82,6% libres de recaída) y las pacientes que no sobreexpresan esta proteína transmembrana (estado HER2 negativo) (90,6% libres de recaída). En ninguno de los dos grupos se alcanzó la mediana. Se observa una SLE de a los 3 años de 85,3% (75,8-94,8;IC95%) y 91,5% (87,8-95,2;IC95%) respectivamente ($p=0,211$) (**Gráfica 75**). Se estima que a los 5,9 años (percentil 75;5,0-5,9;IC95%) y a los 5,2 años (percentil 75;3,4-5,2;IC95%) el 75% de las pacientes con estado HER2 negativo y positivo respectivamente se encontrarán libres de recurrencias.



Gráfica 75. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar según estado HER2/neu.

2.2.2.1.8 Alto Riesgo vs Bajo Riesgo: Se dividieron a las pacientes sin afectación ganglionar según factores de alto riesgo de recaída versus pacientes con factores de bajo riesgo de recaída. Se consideraron pacientes con factores de bajo riesgo aquellas que cumplieran todos los siguientes criterios: edad >35 años, con receptores hormonales positivos, con tumor ≤ 2 cm y grado histológico 1. Las que se consideraron con factores de alto riesgo fueron aquellas con edad ≤ 35 años o con receptores hormonales negativos o con tumores grado histológico 2-3 o tumores > 2cm. De las 95 pacientes clasificadas en el grupo de Bajo Riesgo solamente hubo 1 recaída (98,9% libres de enfermedad) con una SLE a los 3 años del 97,8%. Hubo 384 pacientes clasificadas de Alto Riesgo, de las cuales recayeron 47 (87,8% libres de enfermedad) con una SLE a los 3 años del 89,2%. Se evidencia diferencia estadísticamente significativa en la SLE de estos dos subgrupos ($p=0,006$) (**Gráfica 76**). Ninguno de los dos grupos alcanzó la mediana. La media de SLE para aquellas de Bajo Riesgo es de 8,3-8,8 años y para las de Alto Riesgo es de 7,9-8,8

años. Se estima que el 75% de las mujeres con factores de alto riesgo se encuentran libres de recurrencia a los 5,9 años; para aquellas con factores de bajo riesgo no se alcanzó el percentil 75.

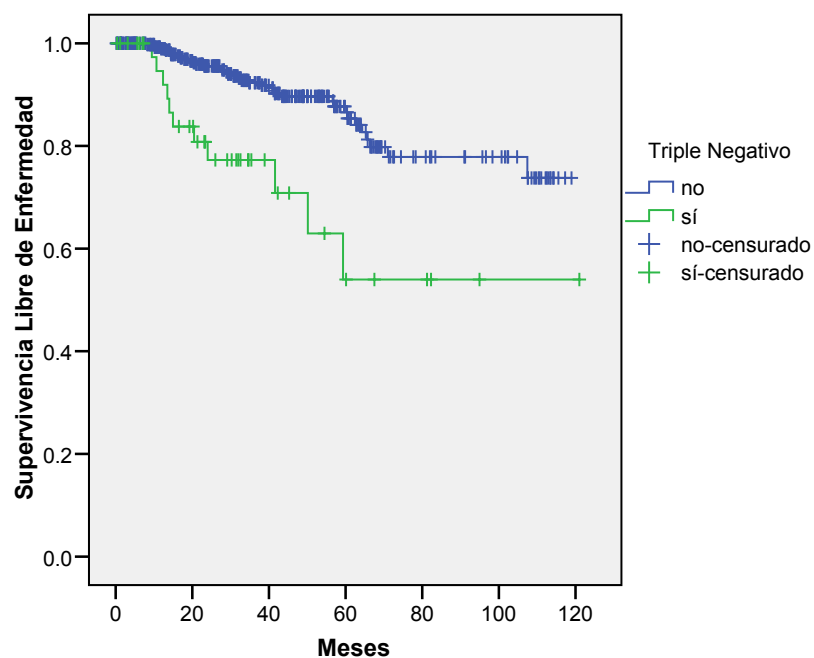


Gráfica 76. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar según Alto Riesgo de recaída vs Bajo Riesgo de recaída.

2.2.2.2 Análisis Univariante de Factores Pronósticos No Clásicos

Triple Negativo versus No Triple Negativo: Si a las pacientes sin afectación ganglionar las dividimos según su expresión de receptores hormonales y de HER2/neu como a la muestra total (punto 2.2.1.2) observamos que de las 44 pacientes *Triple Negativo*, 11 (25%) habían recaído y de las 445 pacientes *No Triple Negativo*, 38 (8,5%) recayeron. Ninguno de los dos grupos alcanzó la mediana de SLE. Se evidencia una SLE a los 3 años

del 77,3% (63,3-91,3;IC95%) y 92,3% (89,2-95,4;IC95%) respectivamente ($p= 0,0001$) (**Gráfica 77**) y se estima que a los 9,0 años (percentil 75;5,5-9,0;IC95%) para las NTN y a los 3,5 años (percentil 75;1,3-4,9;IC95%) para las TN el 75% se encontrarán libres de recaída.



Gráfica 77. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes sin afectación ganglionar según Triple Negativo vs No Triple Negativo.

2.2.2.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para el análisis multivariante se incluyeron tanto los factores pronósticos clásicos como los no clásicos por cuanto siempre se encuentran interrelacionados en un mismo tumor y en una misma paciente.

En el análisis multivariante de las pacientes sin afectación ganglionar la única variable con influencia significativa sobre la SLE y que se muestra como variable independiente para el riesgo de recaída es: ser premenopáusicas al diagnóstico. Con un

riesgo de recaída 2,451 veces mayor que el de las pacientes postmenopáusicas (**Tabla N°13**).

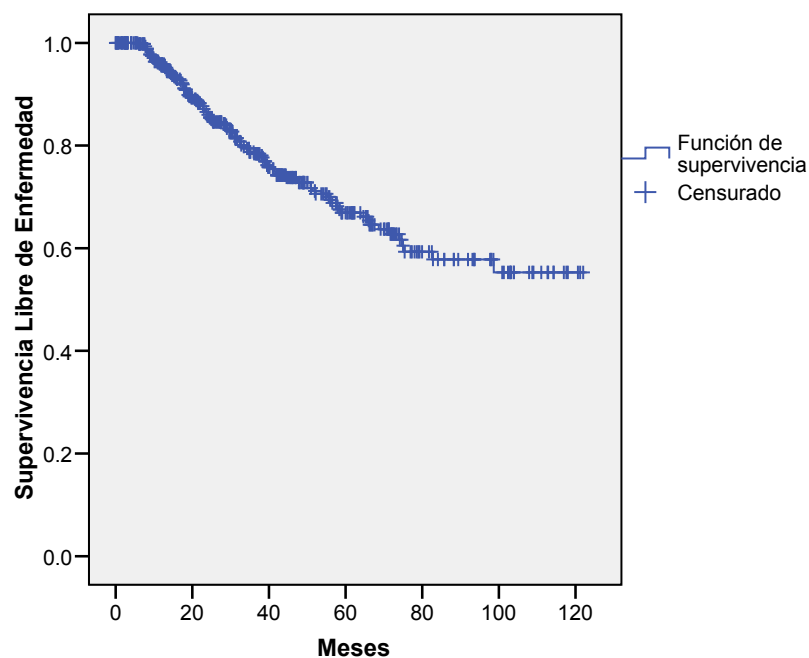
Tabla N°13. Análisis multivariante para el riesgo de recaída de las pacientes con carcinoma locorregional sin afectación ganglionar

| Variable | B | ET | Wald | p-valor | HR | 95,0% IC para HR | |
|---------------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|------------------|--------------|
| | | | | | | Inferior | Superior |
| Edad al diagnóstico | ,435 | ,658 | ,437 | ,509 | 1,545 | ,425 | 5,608 |
| Estado hormonal al diagnóstico | ,897 | ,359 | 6,227 | ,013 | 2,451 | 1,212 | 4,958 |
| Tamaño >1cm | -,128 | ,511 | ,063 | ,802 | ,880 | ,323 | 2,397 |
| Tamaño >2cm | ,114 | ,411 | ,077 | ,782 | 1,120 | ,501 | 2,505 |
| Tipo histológico Ductal | | | ,276 | ,871 | * | | |
| Tipo histológico Lobulillar | -11,851 | 429,576 | ,001 | ,978 | ,00001 | ,000 | . |
| Tipo histológico Otros | ,553 | 1,054 | ,275 | ,600 | 1,738 | ,220 | 13,704 |
| Receptores hormonales | ,623 | ,594 | 1,100 | ,294 | 1,865 | ,582 | 5,979 |
| Estado HER2/neu | ,487 | ,492 | ,982 | ,322 | 1,628 | ,621 | 4,267 |
| Grado 1 vs Grado 2 o 3 | ,788 | ,629 | 1,571 | ,210 | 2,199 | ,641 | 7,542 |
| Triple Negativo | ,911 | ,749 | 1,478 | ,224 | 2,486 | ,573 | 10,793 |

* Categorías usadas como referentes (HR=1).

2.2.3 Supervivencia Libre de Enfermedad en Mujeres con Cáncer de Mama con Afectación Ganglionar

De las 484 pacientes con afectación ganglionar habían recaído 114 (23,6%) de ellas. La mediana de SLE no se alcanzó y la media fue de 3,4 años (3,2-3,7;IC95%). En la gráfica 78 presentamos la curva donde se observa un 78,7% (74,5-83,0;IC95%) de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años y de 66,9% (61,2-72,6;IC95%) a los 5 años en este grupo de pacientes. Se estima que el 75% de ellas estarán libres de recurrencia a los 3,5 años (percentil 75;2,9-4,6;IC95%).



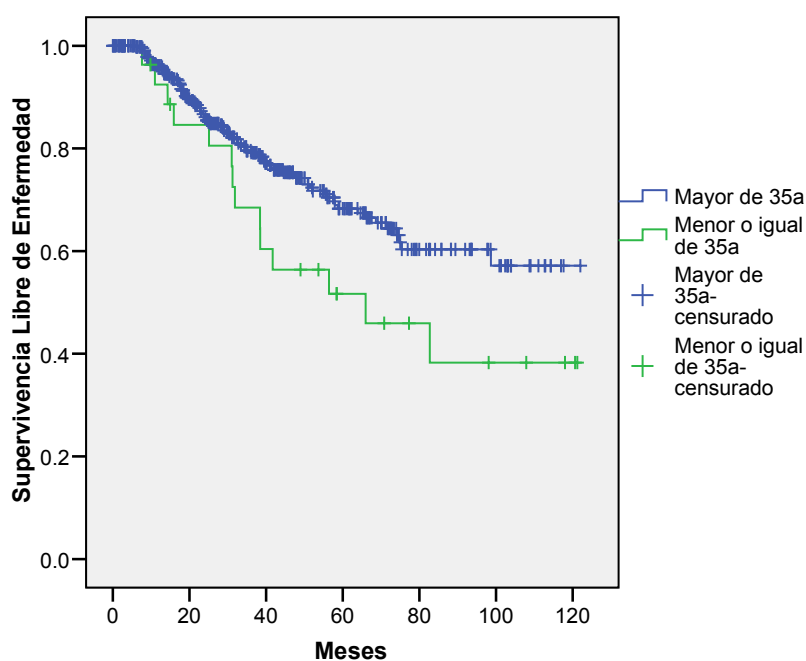
Gráfica 78. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con afectación ganglionar.

Detallamos a continuación la influencia de las variables en dicha supervivencia.

2.2.3.1 Análisis Univariante de Factores Pronósticos Clásicos

2.2.3.1.1 Edad al diagnóstico: De las 27 pacientes con edad menor o igual a 35 años al diagnóstico, 14 (51,9%) habían recaído, con una mediana de SLE es de 5,5 años

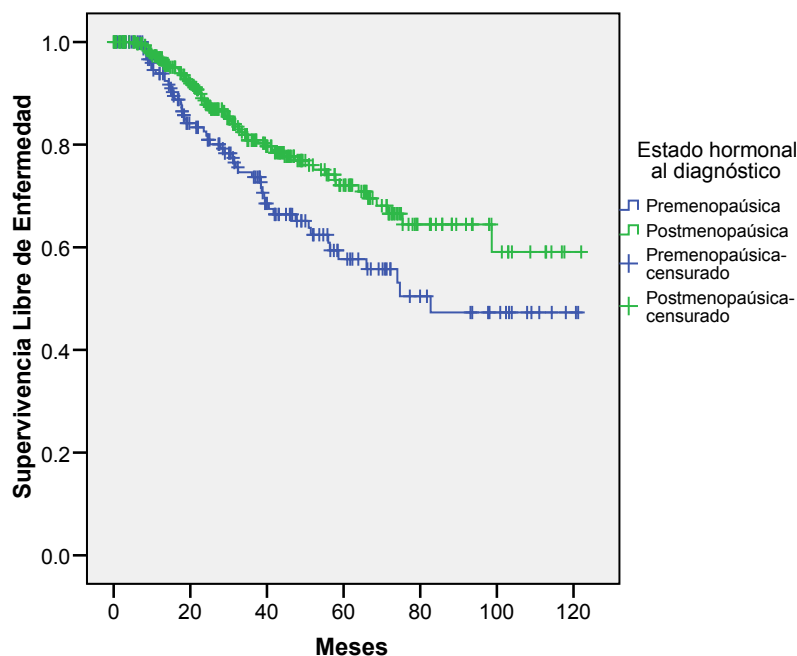
(1,6-9,4;IC95%) y se estima que el 75% de las pacientes está libre de recaídas a los 2,6 años (percentil 75;1,3-3,5;IC95%). Recayeron 100 (21,4%) de las 457 pacientes mayores de 35 años al diagnóstico, en este grupo la mediana no se alcanzó pero se calcula que el 75% de ellas está libre de enfermedad a los 3,9 años (percentil 75;3,0-4,8;IC95%). Se observa una SLE a los 3 años de 68,5% (50,3-86,6;IC95%) y 79,6% (75,3-83,9;IC95%) respectivamente ($p=0,050$) (**Gráfica 79**).



Gráfica 79. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con afectación ganglionar según edad al diagnóstico.

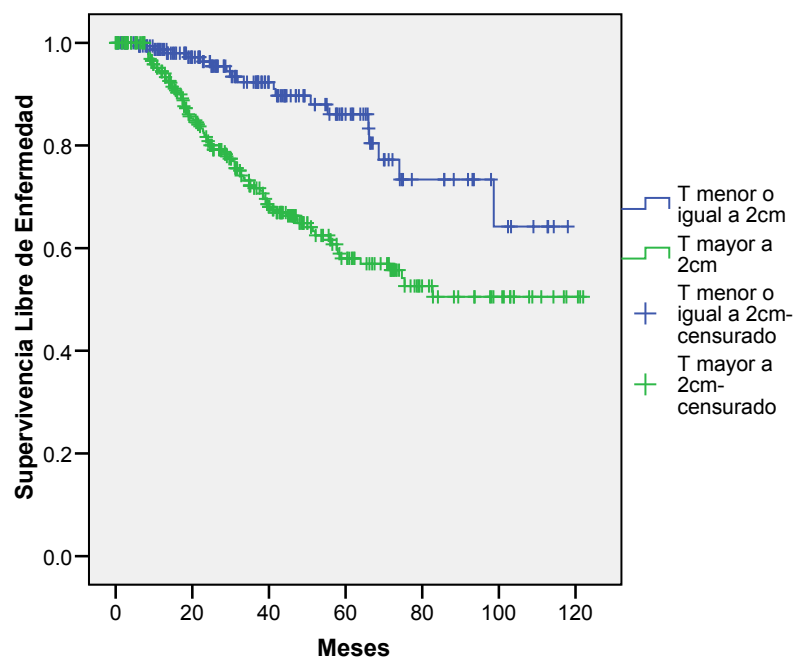
2.2.3.1.2 Estado hormonal al diagnóstico: De las 160 pacientes premenopáusicas al diagnóstico, 51 (31,9%) recayeron, con una mediana de SLE de 6,9 años y se estima que el 75% de ellas está libre de enfermedad a los 2,7 años (2,0-3,5;IC95%). Presentando una SLE del 74,6% (67,0-82,2;IC95%) a los 3 años. En cuanto a las 324 pacientes postmenopáusicas, recayeron 63 (19,4%). Este grupo no alcanzó la

mediana de SLE pero se estima que el 75% de ellas está libre de recaída a los 4,6 años (3,3-5,7;IC95%). Además tienen mejor SLE a los 3 años: 80,9% (75,8-85,9;IC95%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,011$) (**Gráfica 80**).



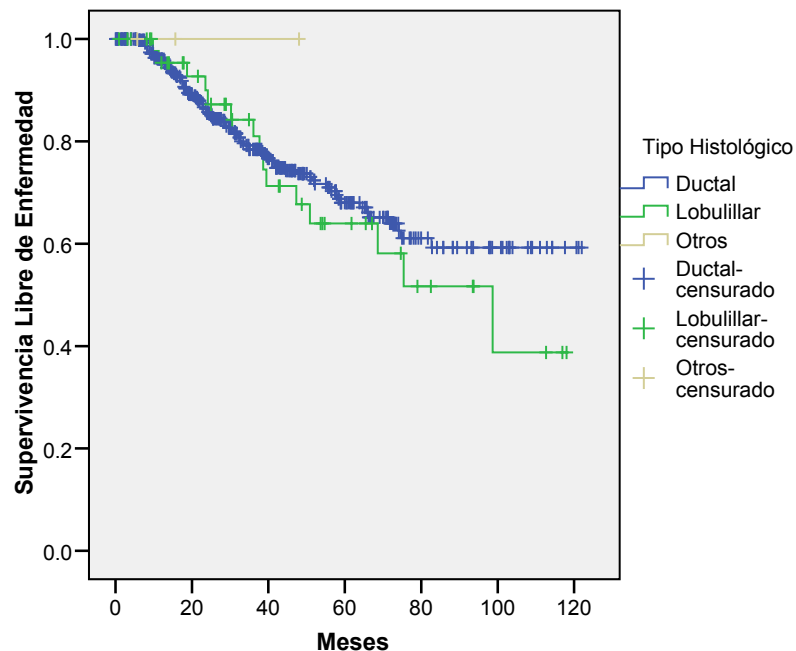
Gráfica 80. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con afectación ganglionar según estado hormonal al diagnóstico.

2.2.3.1.3 Tamaño tumoral: Analizando a las pacientes según tumores $>2\text{cm}$ versus tumores $\leq 2\text{cm}$ observamos que no se alcanza la mediana de SLE en ninguno de los dos grupos. Se evidencia una SLE a los 3 años del 72,2% (66,6-77,8;IC95%) y 92,3% (87,4-97,2;IC95%) respectivamente, datos que son estadísticamente significativos ($p<0,001$) (**Gráfica 81**). Se estima un 75% sin recurrencia tumoral para las pacientes con tumores $>2\text{cm}$ y $\leq 2\text{cm}$ a los 2,7 años (percentil 75;2,1-3,2;IC75%) y a los 6,2 años (percentil 75 ;5,5-8,2;IC95%) respectivamente.



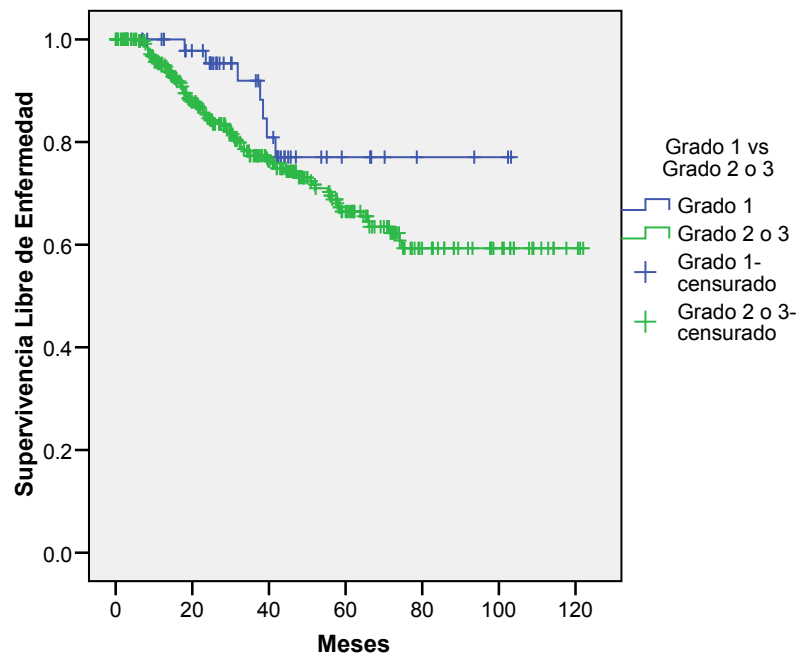
Gráfica 81. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con afectación ganglionar según tamaño tumoral (>2cm vs ≤2cm).

2.2.3.1.4 Tipo histológico: Dividiendo a las pacientes según tipo histológico como en las secciones anteriores no se evidencia diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos y en ninguno se alcanzó la mediana de SLE. Entre las pacientes clasificadas como *Otros* no hubo ninguna recaída. En aquellas con carcinomas *ductales* y *lobulillares* hubo 22,5% y 30,6% de recaídas, así como SLE a los 3 años de 78,4% (73,9-83,0;IC95%) y 84,2% (72,6-95,9;IC95%) respectivamente (**Gráfica 82**). No se alcanzó el percentil 75 para las pacientes con carcinomas del grupo *Otros*, pero para los ductales y lobulillares se estima que el 75% de las pacientes permanecen libres de enfermedad a los 3,5 años (percentil 75;2,8-4,8;IC95%) y a los 3,2 años (percentil 75;2,5-5,7;IC95%) respectivamente.



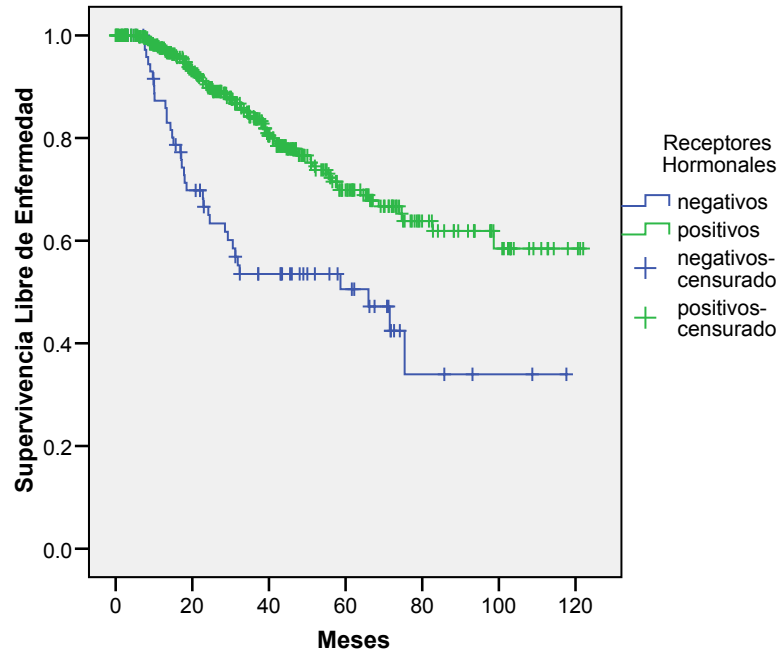
Gráfica 82. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con afectación ganglionar según tipo histológico.

2.2.3.1.5 Grado histológico: En relación a esta variable las pacientes fueron analizadas en dos subgrupos: Grado 1 vs Grado 2 o 3. Ninguno de los dos grupos alcanzó la mediana de SLE. El porcentaje de pacientes que no habían recaído fue de 86,8% y 76,5% respectivamente, con una SLE a los 3 años del 91,9% (83,0-100,0;IC95%) para las pacientes con grado 1 y del 77,3% (72,4-82,2;IC95%) para aquellas con grado 2 o 3 ($p=0,138$) (**Gráfica 83**). El percentil 75 no se alcanzó para las pacientes con tumores Grado 1 y para aquellas con tumores Grado 2 o 3 se estima que el 75% se encontrará libre de recurrencias a los 3,5 años (percentil 75;2,7-4,7;IC95%).



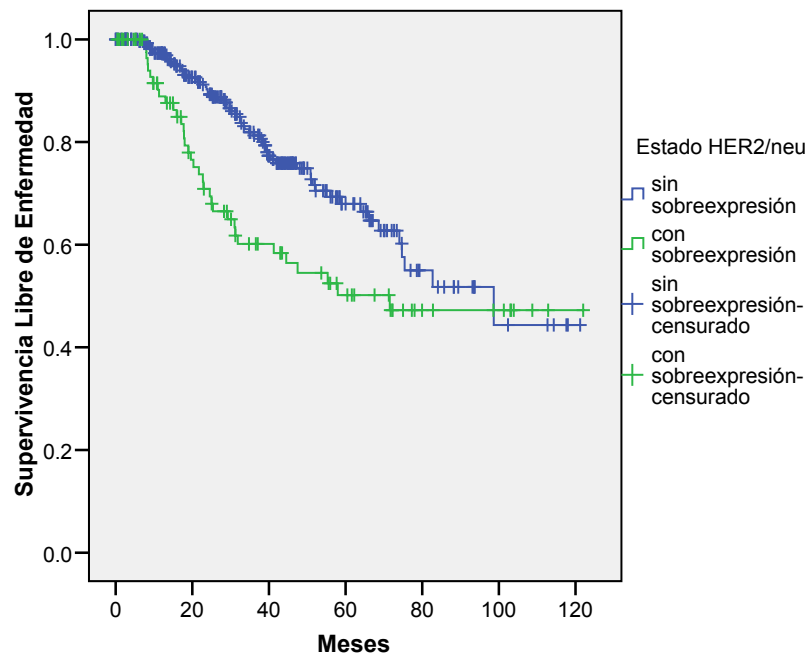
Gráfica 83. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con afectación ganglionar según grado histológico (Grado 1 vs Grado 2 o 3).

2.2.3.1.6 Receptores hormonales: De las 403 pacientes con receptores hormonales positivos se encontraban libres de recaída 325 (80,6%) de ellas y de las 76 pacientes con receptores hormonales negativos, 41 (53,9%). Solamente aquellas con receptores negativos alcanzaron la mediana de SLE a los 5,5 años (2,0-9,0;IC95%). Se observa una diferencia de SLE a los 3 años entre las pacientes con receptores hormonales positivos y las que tienen receptores hormonales negativos estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con un 84,2% (80,0-88,4;IC95%) y 53,5% (41,4-65,7;IC95%) respectivamente (**Gráfica 84**). También se estima que el 75% de las pacientes con receptores hormonales negativos estarán libres de recaída a los 1,4 años (percentil 75;1,1-2,0;IC95%) y a los 4,3 años (3,4-5,3;IC95%) para aquellas con receptores positivos.



Gráfica 84. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con afectación ganglionar según receptores hormonales.

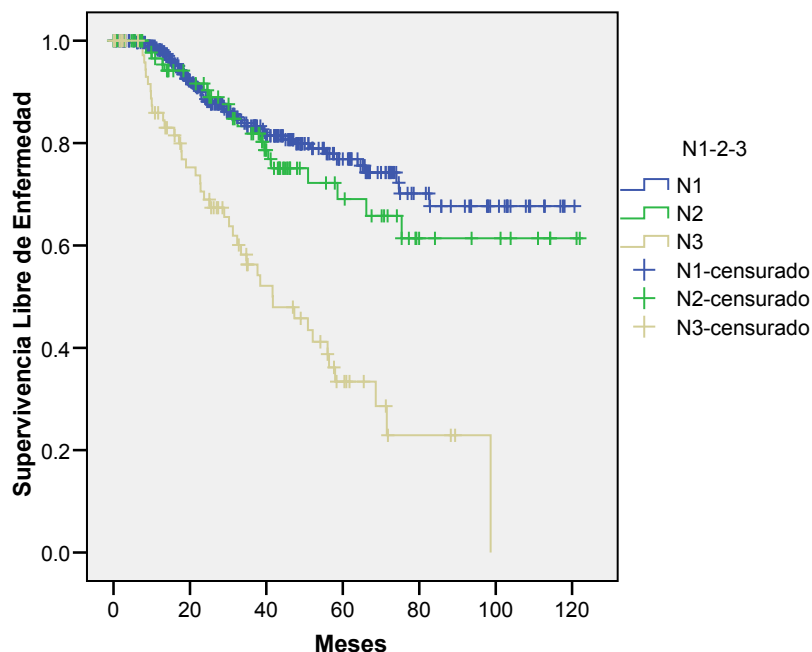
2.2.3.1.7 Expresión de HER2/neu: Existe diferencia en la SLE entre las pacientes con sobreexpresión de HER2/neu (estado HER2 positivo) (61,5% libres de recaída) y las pacientes que no sobreexpresan esta proteína transmembrana (estado HER2 negativo) (79,0% libres de recaída). Las HER2 negativo se alcanzaron una mediana de SLE a los 8,2 años (5,6-10,8;IC95%) y las HER2 positivo a los 6,0 años (no hay IC95%). Se observa una SLE de a los 3 años de 60,2% (48,7-71,6;IC95%) y 81,9% (76,6-87,2;IC95%) respectivamente ($p=0,005$) (**Gráfica 85**). Además se estima que a los 3,9 años (percentil 75;3,2-4,9;IC95%) y a los 1,8 años (percentil 75;1,5-2,4;IC95%) el 75% de las pacientes con estado HER2 negativo y positivo respectivamente se encontrarán libres de recurrencias.



Gráfica 85. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con afectación ganglionar según estado HER2/neu.

2.2.3.1.8 Número de ganglios afectados: para analizar la SLE de las pacientes con afectación ganglionar se agruparon siguiendo la clasificación TNM de la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC en N1 (de 1 a 3 ganglios afectados), N2 (de 4 a 9 ganglios afectados) o N3 (10 o más ganglios metastásicos). Se evidencia que, de las pacientes N1 recayeron 51 (16,6%) de ellas, de las N2 recayeron 22 (22,4%) y de las N3 recayeron 41 (52,6%). Las N3 alcanzaron la mediana de SLE a los 3,5 años (2,1-4,8;IC95%), los otros dos grupos no la alcanzaron. La SLE a 3 años es de 83,3% (78,4-88,3;IC95%), 83,3% (75,0-91,7;IC95%) y 56,3% (43,8-68,7;IC95%) respectivamente, encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre N1 y N3 ($p<0,001$), así como entre N2 y N3 ($p<0,001$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre N1 y N2 ($p=0,380$) (**Gráfica 86**). Se estima que el 75% de las pacientes están libres de

enfermedad a los 5,5 años (percentil 75;4,0-6,9;IC95%), 4,2 años (percentil 75;2,7-6,3;IC95%) y a los 1,8 años (percentil 75;1,1-2,5;IC95%) para N1, N2 y N3 respectivamente.

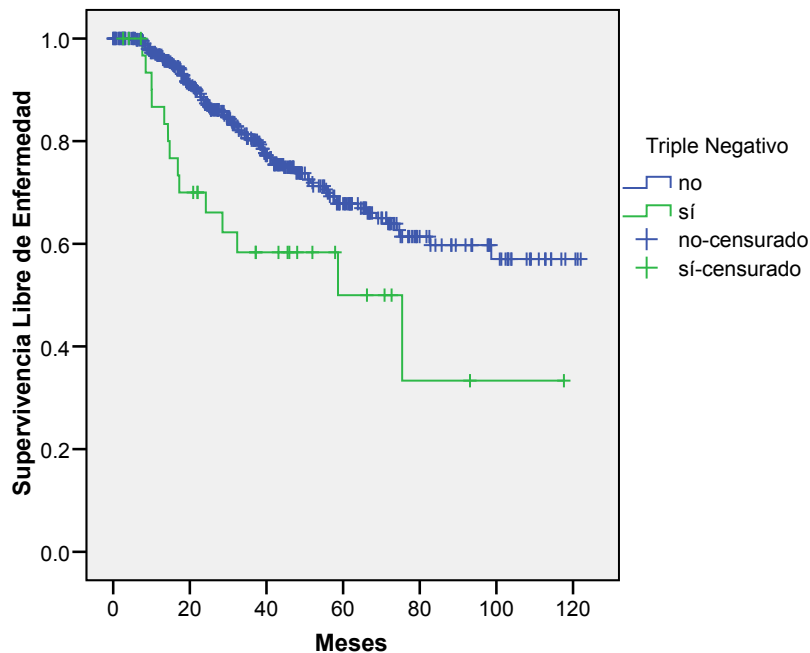


Gráfica 86. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con afectación ganglionar según número de ganglios afectados.

2.2.3.2 Análisis Univariante de Factores Pronósticos No Clásicos

Triple Negativo versus No Triple Negativo: Si a las pacientes con afectación ganglionar las dividimos según su expresión de receptores hormonales y de HER2/neu como a la muestra total (punto 2.2.1.2) observamos que de las 33 pacientes *Triple Negativo*, 14 (42,4%) habían recaído y de las 440 pacientes *No Triple Negativo*, 96 (21,8%) recayeron. Solamente el grupo de las TN alcanzó la mediana de SLE a los 4,9 años (1,6-8,0;IC95%). Se evidencia una SLE a los 3 años del 58,3% (40,1-76,6;IC95%) y 80,6% (76,2-84,9;IC95%) respectivamente ($p= 0,008$) (**Gráfica 87**) y se estima que a los 3,7 años (percentil 75;3,2-

4,7;IC95%) para las NTN y a los 1,4 años (percentil 75;0,8-2,7;IC95%) para las TN el 75% se encontrarán libres de recaída.



Gráfica 87. Función de Supervivencia Libre de Enfermedad para las pacientes con afectación ganglionar según Triple Negativo vs No Triple Negativo.

2.2.3.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para el análisis multivariante se incluyeron tanto los factores pronósticos clásicos como los no clásicos por cuanto siempre se encuentran interrelacionados en un mismo tumor y en una misma paciente.

En el análisis multivariante de las pacientes con afectación ganglionar las variables con influencia significativa sobre la SLE y que se muestran como variables independientes para el riesgo de recaída son: premenopausia al diagnóstico, tener receptores hormonales negativos, tener tumores mayores de 2cm y tener 10 o más ganglios afectados (N3).

En nuestro trabajo se evidencia que el riesgo de recaída es 2,816 veces mayor en pacientes premenopáusicas al diagnóstico; 2,789 veces mayor en pacientes con receptores hormonales negativos; 2,270 veces mayor si el tumor es mayor de 2cm y 3,726 veces mayor en pacientes con 10 o más ganglios afectados (**Tabla N°14**).

Tabla N°14. Análisis multivariante para el riesgo de recaída de las pacientes con carcinoma locorregional con afectación ganglionar.

| Variable | B | ET | Wald | p-valor | HR | 95,0% IC para HR | |
|---------------------------------------|--------------|-------------|---------------|----------------|--------------|------------------|--------------|
| | | | | | | Inferior | Superior |
| Edad al diagnóstico | -,151 | ,406 | ,138 | ,710 | ,860 | ,388 | 1,905 |
| Estado hormonal al diagnóstico | 1,035 | ,273 | 14,368 | ,0002 | 2,816 | 1,649 | 4,809 |
| Tamaño >2cm | ,820 | ,375 | 4,777 | ,029 | 2,270 | 1,088 | 4,735 |
| N1 | | | 28,708 | ,000001 | * | | |
| N2 | -,347 | ,342 | 1,031 | ,310 | ,707 | ,362 | 1,381 |
| N3 | 1,315 | ,289 | 20,680 | ,00001 | 3,726 | 2,114 | 6,568 |
| Receptores Hormonales | 1,026 | ,394 | 6,788 | ,009 | 2,789 | 1,289 | 6,032 |
| Estado HER2/neu | ,221 | ,317 | ,487 | ,485 | 1,248 | ,670 | 2,324 |
| Triple Negativo | ,057 | ,521 | ,012 | ,913 | 1,058 | ,381 | 2,939 |
| Grado 1 vs Grado 2 o 3 | ,348 | ,447 | ,608 | ,436 | 1,416 | ,590 | 3,398 |
| Tipo histológico Ductal | | | ,838 | ,658 | * | | |
| Tipo histológico Lobulillar | ,433 | ,473 | ,836 | ,360 | 1,542 | ,610 | 3,897 |
| Tipo histológico Otros | -9,951 | 245,415 | ,002 | ,968 | ,000 | ,000 | 3,768E+204 |

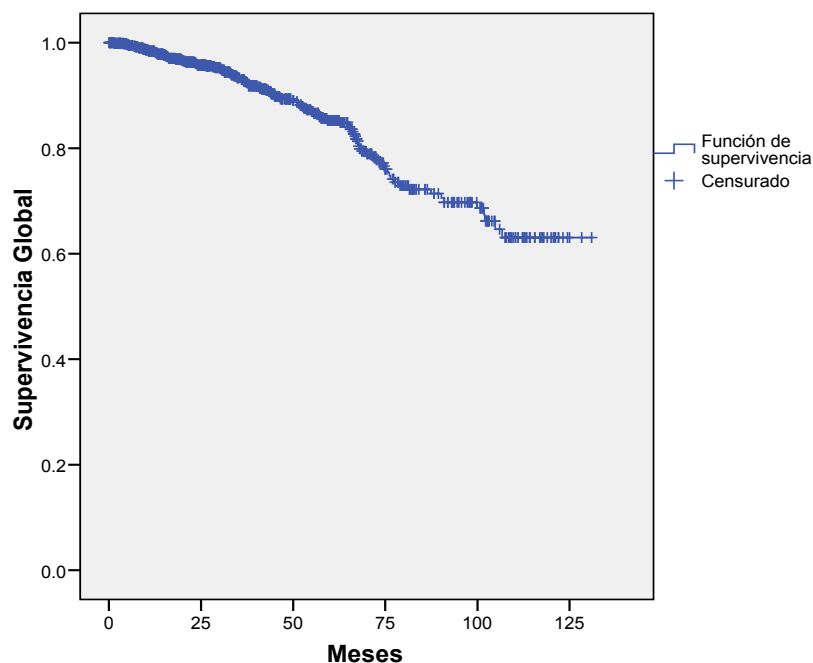
* Categorías usadas como referentes (HR=1).

2.3. Análisis de Supervivencias Globales en mujeres con cáncer de mama

En las mujeres con carcinoma *in situ* se observa una Supervivencia Global (SG) de un 100% a los 3 años y un 94,7% (84,7-100,0;IC95%) a los 5 años. Con una media de 9,1 años (8,5-9,6;IC95%), sin lograr alcanzarse la mediana de SG ni el percentil 75.

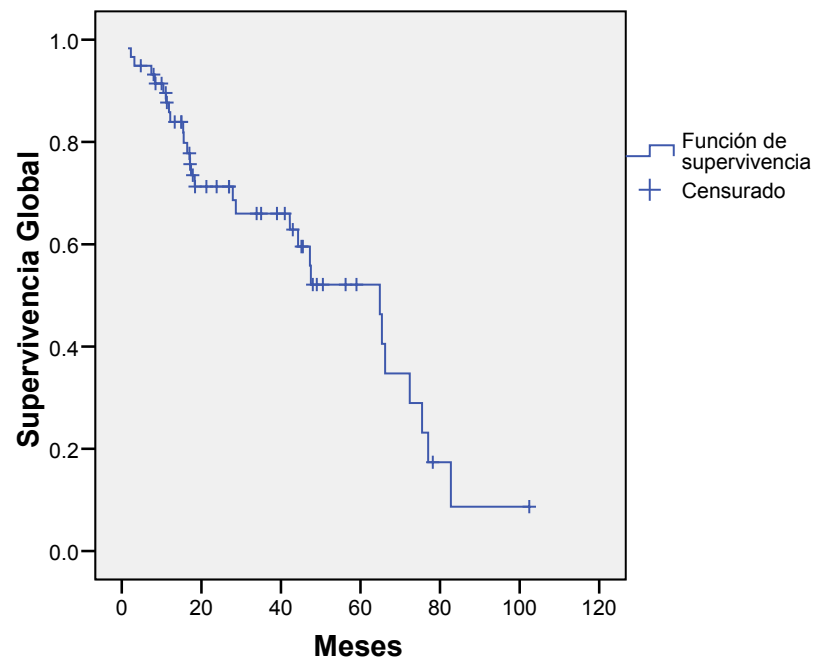
La única muerte documentada durante el seguimiento corresponde a una mujer que tuvo recaída de su enfermedad en la mama contralateral (como carcinoma infiltrante) casi tres años después del diagnóstico del carcinoma *in situ*. Dieciséis meses después presentó metástasis en cerebro y pulmones, falleciendo un mes después (4 años y 2 meses después del diagnóstico inicial).

En relación a las mujeres con carcinoma locorregional se documentaron 113 (11,4%) fallecimientos, de los cuales 26 casos corresponden a muertes sin haberse documentado recurrencia (muertes por causas diferentes al carcinoma mamario). Se observa una supervivencia global del 93,1% (91,2-95,0;IC95%) y 85,4% (82,2-88,6;IC95%) a los 3 y 5 años de seguimiento respectivamente. Lográndose una media de 8,9 años (8,5-9,2;IC95%) pero sin haberse alcanzado la mediana. (**Gráfica 88**).



Gráfica 88. Función de Supervivencia Global para todas las pacientes con carcinoma locorregional.

En cuanto a las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico se documentó una SG a los 3 años del 66% y a los 5 años del 46,3%. Con una media de 4,3 años (3,5-5,1;IC95%) y una mediana de 5,4 años (3,6-7,2;IC95%). Se estima que el 75% de las pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico estarán vivas a 1,5 años (percentil 75) (**Gráfica 89**).



Gráfica 89. Función de Supervivencia Global para las pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico.

V. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres de los países occidentales, la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres y la primera causa de mortalidad absoluta en mujeres entre 35-45 años^{1,20,45}.

Según los datos más recientes del Grupo de Trabajo en Estadísticas de Cáncer de Estados Unidos de Norteamérica, en el año 2005 se diagnosticaron 186.467 mujeres y 1.764 hombres de cáncer de mama, además 41.116 mujeres y 375 hombres murieron durante ese año por esta causa³²².

La American Cancer Society (ACS) estima que en el año 2008 se diagnosticaron un total de 1.4 millones de casos nuevos de cáncer en Estados Unidos, de los cuales cerca de 250.230 fueron cáncer de mama, lo cual correspondería a un 18% de todos los cánceres en la población general pero a un 26% en las mujeres¹. A la vez, estima un total de 271.530 mujeres fallecidas por cáncer, de las cuales 40.480 (15%) habrán fallecido por cáncer mamario^{1,2}.

Según los informes del Ministerio de Sanidad y Consumo en España en el año 2004 se produjeron 371.934 defunciones. Los tumores se mantuvieron como la segunda causa de muerte en España como responsables del 27% de las defunciones. En las mujeres, el cáncer de mama fue el más significativo con 5.833 defunciones, con lo cual esta enfermedad tumoral es, hoy por hoy, la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas y la sexta causa de muerte global¹⁰.

Al igual que las estadísticas españolas generales, en la Comunidad Autónoma de Castilla y León, los tumores son la segunda causa de muerte, representando un 26,9% del total de defunciones registradas⁴³.

Debido a la evidente importancia que tiene esta neoplasia en la mayoría de países occidentales se han creado bases de datos con la epidemiología, biología, tratamiento y evolución de los pacientes con cáncer de mama, como lo son las grandes bases estadounidenses como la NCDB (National Cancer Database) de la Sociedad Americana de

Cáncer (ACS) o la del programa SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) del Instituto Nacional del Cáncer estadounidense (NCI)³.

Tanto en España como en la mayoría del resto del mundo estas bases se usan como importantes puntos de referencia para inferir conclusiones de sus poblaciones y mejorar las estrategias de cribado y tratamiento.

Actualmente en España, la base de datos más representativa que existe en relación al cáncer de mama es la creada por el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) a través del proyecto “El Álamo II”, que recoge datos demográficos, clínicos, terapéuticos y evolutivos de pacientes diagnosticados con cáncer de mama en España, estimándose una recogida del 18% del total de los pacientes vistos con esta patología en España en el periodo de 1994-1997³²³.

A pesar de que muchos oncológicos médicos y quirúrgicos, radioterapeutas, epidemiólogos y otro personal sanitario utilizan estas bases para comparar las características cualitativas, cuantitativas y evolutivas de sus pacientes, nos enfrentamos en esta práctica frecuente ante dos principales problemas. El primero, es que si bien los oncológicos (o el personal médico relacionado con pacientes con enfermedades oncológicas en general) utilizan esas estadísticas como referente, lo hacen a partir de la experiencia personal o del grupo con el que trabajan aunado a su interés constante de investigación y actualización, sin embargo, es necesario tener una visión más global de la situación particular de cánceres tan frecuentes como lo es el cáncer de mama pero contextualizado a la realidad de la población con la que se trabaja día a día. Ya que, y esto nos lleva al segundo problema, previo a este estudio se adolecía de información sistematizada que permitiera conocer todas estas variables que en las grandes series mundiales se estudian continuamente, se desconocía si en la población de Salamanca existen características especiales o diferentes a lo esperado que debieran considerarse a la hora de decidir estrategias terapéuticas, o simplemente pero no menos importante, estos datos pueden dar la certeza de que se han estado tomando las decisiones adecuadas para estos pacientes.

A partir de esta situación surgió el interés de realizar este primer acercamiento descriptivo y evolutivo en Salamanca, esperando que a partir de este estudio se tenga mayor conocimiento de la población con la que se está trabajando y se puedan evaluar mejor las estrategias terapéuticas empleadas para así poder mejorar la calidad de la atención de estas pacientes.

Características generales de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama:

En la actualidad la estratificación de las pacientes y la selección del tratamiento se realiza con base en factores pronósticos y/o predictivos clásicos como lo son: edad, tamaño tumoral, afectación ganglionar axilar, grado histológico, grado nuclear, variedad histológica, receptores hormonales, expresión del oncogen HER2/neu y estadio tumoral principalmente; así como factores pronósticos y/o predictivos no clásicos como lo es la clasificación de los tumores en subtipos moleculares. Esta es la principal razón por la que hemos descrito estas variables en los diferentes grupos de nuestra muestra (carcinoma *in situ*, carcinoma locorregional y carcinoma metastásico al diagnóstico). Divididas de esta manera debido a las diferencias biológicas, terapéuticas y evolutivas que presenta cada uno de estos subgrupos.

Para tener una visión general de la mujer diagnosticada de cáncer de mama con seguimiento en el Departamento de Oncología Médica del HUSA en el periodo 1997-2007, inicialmente mencionamos que su mediana de edad es de 59 años, comparable con las medianas de dos grandes series que abarcan diferentes periodos de nuestro estudio: el proyecto “El Álamo II” de GEICAM³²³ (1994-1997) con una mediana de 58 años y las estadísticas del 2002-2006 del programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)³ de Estados Unidos de Norteamérica con una mediana de 61 años.

En valores absolutos el grupo etario con mayor incidencia de cáncer de mama es el que abarca a las mujeres entre 51 y 75 años, tanto en nuestro estudio (51,4%) como el proyecto “El Álamo II” de GEICAM³²³ (58,2%) y las estadísticas del SEER³ (56,9%).

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama *in situ*:

Características generales y anatomopatológicas en cáncer de mama *in situ*:

En nuestra muestra tenemos un 6,9% de tumores *in situ*. Esto representa más del doble del porcentaje descrito por la principal base de datos de cáncer de mama en España (GEICAM) quienes describen una incidencia del 3,4% para este subgrupo. Esta diferencia podría explicarse por los diferentes periodos estudiados. GEICAM analizó los datos de pacientes diagnosticadas entre 1994 y 1997 y nosotros entre 1997 y el 2007, con lo cual el mayor porcentaje nuestro probablemente se debe a mejoras en el sistema de cribado para cáncer de mama en años más recientes.

Datos similares se observan en un estudio suizo en el cual reportaron una incidencia de carcinomas *in situ* de 1996 al 2007 entre 5,8-6,4%, siendo mayor el porcentaje en los años más recientes (2002-2007)¹⁶¹.

Sin embargo, estos datos no se correlacionan con los observados en otros estudios, como el estudio alemán de van der Sangen et al³²⁴ y el italiano de Barchielli et al³²⁵ que describen incidencias de 10-15% y 11% respectivamente. Quizás en este punto, existan diferencias en los protocolos de cribado en cuanto a combinación de técnicas diagnósticas empleadas y grupos etarios incluidos en el screening, sin poder afirmar ninguna de estas hipótesis.

En relación a la edad de diagnóstico, la mediana de edad de nuestras pacientes con carcinoma *in situ* se encuentra en la misma década de vida que el estudio de una gran serie de 1.289 pacientes con carcinoma *in situ* hecha en Francia por Cutuli et al³²⁶ (56 años).

Está descrito que a mayor tamaño tumoral existe mayor probabilidad de que los tumores *in situ* presenten microinvasión, con lo cual pasan a tener un comportamiento biológico de tumor infiltrante. Esto sucede principalmente en pacientes con carcinomas *in situ* mayores de 2,5cm de diámetro³²⁷. Con lo cual, es esperable que la mayoría de estos tumores de nuestra muestra tengan un tamaño ≤ 2 cm, lo que coincide también con otras series^{323,326}. Existe un comportamiento similar en relación al grado nuclear de estos tumores, siendo el grado 1 el que menor tendencia tiene a la infiltración, con lo cual también es esperable que este sea el grado más frecuente en nuestro estudio así como en los mismas series mencionadas previamente en relación al tamaño tumoral. Sin embargo, en nuestro estudio llama la atención que, a pesar de que el grado 1 es el más frecuente, éste tiene un porcentaje muy similar al grado 3, lo cual va en contra de lo observado en otros estudios realizados donde su incidencia puede ser tan baja como 0%³²⁸.

Pero tampoco se observa relación entre estos porcentajes y la presencia de tumores grandes, pacientes jóvenes o positividad de HER2 como factores que podrían explicar características biológicas más agresivas en estos tumores, quedando sin aclararse la razón de la alta incidencia de tumores *in situ* de alto grado en nuestra muestra.

En diferentes estudios se describe el tipo histológico *ductal* como el más frecuente entre los carcinomas *in situ*, lo que corresponde también con nuestro estudio^{323,325,326}.

En relación a la expresión de receptores hormonales y del oncogén HER2/neu observamos que en nuestra muestra tenemos un 67,5% de expresión de receptores de estrógeno en el tejido tumoral, lo cual es similar a resultados descritos en otras series, como una de Granada³²⁹ con positividad para receptores estrogénicos del 68% y otra de Francia³²⁶ con 69,8%. En cuanto a HER2 la literatura describe que aproximadamente el 50% de los tumores *in situ* presentan sobreexpresión del oncogén HER2/neu¹⁴¹, sin embargo en nuestras pacientes con carcinomas *in situ* este se encontró sobreexpresado solamente en el

24,1% (de los casos en los que se hizo la determinación), similar al porcentaje descrito por el grupo GEICAM del 27,8% (también en los pocos casos en que se hizo la técnica). Quizás esta diferencia con lo descrito en la literatura se deba a que no es terapéuticamente útil su determinación en pacientes con tumores *in situ*, con lo cual el estudio no se realiza de manera rutinaria en estos carcinomas, quedando un alto porcentaje de tumores con expresión de HER2 desconocida, lo que podría alterar las estadísticas.

Estrategias terapéuticas en el cáncer de mama in situ:

En relación al tipo de cirugía realizada, con aplicación o no de radioterapia, existen muchas diferencias entre diferentes países e incluso entre diferentes centros de salud de un mismo país, ya que probablemente varía mucho en función de la experiencia de los cirujanos. Dos estudios más o menos comparables con el nuestro son el realizado por Smith et al. en Estados Unidos en el 2006³³⁰ y el francés realizado por Cutuli et al. en el 2009³²⁶ en los que encontraron frecuencias aproximadas del 30% de mastectomía en carcinomas *in situ* y del 70% de cirugía conservadora con o sin radioterapia. En nuestro caso encontramos frecuencias del 20,5% y 78,3% respectivamente.

A pesar de que la linfadenectomía axilar (LA) o la biopsia del ganglio centinela (BGC) no son procedimientos realizados de rutina en los carcinomas *in situ* debido principalmente al bajo riesgo de metástasis axilares y la alta supervivencia de estos tumores, en nuestra muestra se realizaron 9,6% de LA y 44,6% de BGC. Si tratamos de justificar estos porcentajes basándonos en la prevalencia de tumores grandes (más de 2,5cm) o con alto grado nuclear como factores de riesgo biológico de invasividad que podrían justificar el estudio axilar, no obtenemos porcentajes similares para explicarlo por esta razón. Otra potencial explicación sería que durante la primera mitad de nuestro estudio la técnica de BGC se encontraba en validación en este hospital, con lo cual es probable que se realizaran más procedimientos de los que se realizan actualmente. Similar situación se observa en estudios realizados en años previos a la introducción formal de la BGC en otros países, por ejemplo en Estados

Unidos White et al. realizaron un estudio entre 1982 y 1988 en donde se documentó la realización de cirugía axilar en el 79% de los casos de carcinomas *in situ*³²⁸.

En cuanto a tratamiento sistémico, al no ser los carcinomas *in situ* una enfermedad invasiva, la quimioterapia no está indicada en ninguno de los casos, con lo cual es esperable que en nuestra muestra ninguna paciente la recibió.

Sin embargo, sí está indicado el uso de la hormonoterapia ya que está demostrado el beneficio del tamoxifeno en las pacientes con receptores estrogénicos positivos y aún en aquellas con receptores hormonales negativos, con lo cual es tratamiento estándar durante 5 años en pacientes con receptores hormonales positivos y opcional en pacientes con receptores hormonales negativos¹⁴⁵.

De hecho, se evidencia que existen más pacientes que recibieron tratamiento hormonal (80,7%) comparado con el grupo de pacientes con tumores hormonosensibles (71,1%), ya que de todas las pacientes con carcinomas *in situ* que recibieron tratamiento hormonal el 8,9% (6) corresponden a mujeres con tumores con receptores hormonales negativos y un 14,9% (10) con receptores hormonales desconocidos.

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama locorregional:

Características generales y anatomopatológicas en carcinomas locorregionales:

La mediana de edad de las pacientes con carcinoma locorregional de nuestra muestra es de 59 años y la media de 59,07 años, lo cual concuerda con datos internacionales como los de Estados Unidos de Norteamérica donde se reporta una mediana de 61 años³ y datos españoles como GEICAM que reporta una mediana de 58 años y un estudio del país Vasco que refleja una media de 60,7 años³³¹.

Todos los datos relacionados con la clasificación TNM y estadiaje en este estudio se ajustaron a la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC (American Joint Cancer Committee)²⁰¹, lo cual no representó grandes problemas ya que contamos con los datos de

Anatomía Patológica y no solamente la clasificación ya realizada por los oncológicos con ediciones anteriores de la AJCC.

Sin embargo, sí tenemos el inconveniente de que no podemos hacer comparación con las estadísticas de la SEER ya que los porcentajes más recientes disponibles en cuanto a estadios son hasta el 2002, con lo cual se encuentran clasificados según la quinta edición de la AJCC, la cual presenta importantes variaciones principalmente respecto a la afectación ganglionar. Por lo tanto sería inadecuado hacer esta comparación. Lo mismo sucede con los datos del Proyecto “El Álamo II” de GEICAM y varias otras series encontradas, que si bien fueron publicadas en los últimos años, estas usaron muestras de años previos al 2003 (cuando entró en vigencia la sexta edición).

A pesar de estas deficiencias, es importante recalcar el alto porcentaje de pacientes con estadios precoces (estadios I y II) representando el 69,3% de todas las pacientes con carcinomas invasivos (excluyendo a los carcinomas *in situ*) lo cual probablemente refleja el papel que ha desempeñado la mejoría en el campo del screening con mamografía.

Si valoramos los estadios I, II y III en conjunto no hay problema en relación a la edición de estadiaje utilizada. Así, vemos que nuestra muestra tiene 91,2% de pacientes en estadios I, II y III, porcentaje muy similar al del GEICAM (92,3%)³³² pero mucho mejor que el documentado por la SEER de 84,3%. Recordando que estos últimos datos estadounidenses llegan hasta el 2002, podríamos concluir lo mismo que previamente en relación a la mejoría por el aumento de screening.

En relación al tipo histológico y al grado histológico se encuentra concordancia tanto con la literatura como con series españolas^{323,331}, mexicanas³³³ y estadounidenses³ así, en todos los estadios el tipo histológico *ductal* y el grado histológico 2 son los más frecuentes.

En cuanto a estas dos variables existe un estudio³³⁴ realizado en conjunto por grupos de investigación de EEUU y Polonia con población polaca entre el 2002 y 2003 con más de 2.000 pacientes con tumores invasivos, en el que nuevamente se corrobora el predominio

de incidencia de tumores ductales aunque se observan diferencias en los porcentajes. Así, en este estudio se identificaron los siguientes porcentajes de tumores según tipo histológico (entre paréntesis se anota el porcentaje correspondiente a nuestro estudio): ductal 58% (83,8%), lobulillar 16% (8,8%), mucinoso 1% (2,8%), papilar 0,3% (1,7%), medular 1% (0,5%) y tubular 6% (0,5%).

En relación al grado histológico también se observa predominio del grado 2, sin embargo en este estudio es posible analizarlos en subgrupos (nuevamente se anotan nuestros resultados entre paréntesis): existe un 18,2% de tumores grado 1 (16,7%); 49,5% de grado 2 (37,5%) y 24,8% de tumores con grado 3 (33,7%), así como un 7,5% de tumores con grado histológico desconocido (12,1%).

En otro estudio²⁰⁴ en EEUU con 4.336 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama de 1996 al 2006 encontraron 83% de carcinomas ductales infiltrantes, 11% de carcinomas lobulillares infiltrantes y 6% mixtos, datos que son más semejantes a los nuestros en comparación con los resultados del estudio con población polaca previamente descrito. Del mismo modo en otro estudio realizado en el País Vasco³³¹ se evidencia prevalencia más cercana a la nuestra de tumores ductales, reportando ellos un 78% de este tipo histológico versus un 83,8% en nuestra muestra.

La mayoría de tumores, según la clasificación TNM de la sexta edición del Cancer Staging Manual de la AJCC, son tumores T1 (menores o iguales a 2cm) (47,1%) lo cual probablemente también esté en relación a los avances en el ámbito del screening, pudiéndose diagnosticar tumores pequeños con mamografía que son imposibles de diagnosticar clínicamente. Este dato se encuentra en el intervalo de resultados entre un estudio canadiense³³⁵ con 962 pacientes en el cual diagnosticaron 45% de tumores menores o iguales a 2cm y el realizado con polacos³³⁴ en el que éstos corresponden al 51,1%. Respecto a este último estudio, realizado entre el 2000 y 2003, también se

evidencian porcentajes similares a nuestro estudio en relación a los tumores T2 y T3, con 36% y 4,4% respectivamente versus 39,5% y 5,1% en nuestro estudio.

En cuanto a la afectación ganglionar obtuvimos 49,3% de pacientes con ganglios negativos, 49,1% con ganglios positivos y solamente 1,6% de casos en los que no conocemos el dato. Si comparamos estos resultados con los últimos descritos por la SEER observamos porcentajes de 48,9%; 36,5% y 27,8% respectivamente. Tenemos mayor porcentaje de pacientes con afectación ganglionar pero esto podría ser a expensas del alto número de casos desconocidos en las estadísticas estadounidenses. Además, si observamos el desglose por número de ganglios afectados se evidencia una ventaja en números absolutos, ya que tenemos mayor cantidad de pacientes clasificados como N1 (30,8% vs 14,3% en la SEER) y menos pacientes con afectación de 4 o más ganglios (18,6% vs 23,2% en la SEER).

En general los resultados en relación a este dato es variable, así por ejemplo tenemos mayor porcentaje de pacientes sin afectación ganglionar en nuestro estudio en comparación con un estudio canadiense²²⁷ con 4.444 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama invasivo en el que solamente el 45,6% no presentaron afectación ganglionar axilar. Por el contrario, en relación al estudio de García-Closas et al.³³⁴ nuestros resultados, sin saber las implicaciones que tiene el porcentaje de datos desconocidos (8,5% vs 1,5% en nuestro estudio), se observan globalmente peores. Así, los resultados de este estudio en comparación con los nuestros son: pacientes sin afectación ganglionar 55,5%; con uno a tres ganglios afectados 21,8% y con cuatro o más 14,2% versus 49,1%; 30,8% y 18,6% respectivamente en nuestro estudio.

El porcentaje de expresión de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) en nuestro estudio es similar a los datos registrados de 1990 al 2002 por la SEER, en donde se refleja un 76,6% de positividad para RE contra un 75,1% en nuestra muestra. En cuanto a

los RP se encontró positividad en 66,7% en la serie estadounidense contra un 72,7% en la nuestra. De manera similar, en un estudio realizado en Alemania³³⁶ reportaron tasas de positividad para receptores estrogénicos entre el 78-81% y para receptores de progesterona entre 66-82%, encontrándose los resultados obtenidos en nuestra muestra dentro de ambos intervalos y coincidiendo con lo descrito.

Está documentado que la amplificación o sobreexpresión del oncogen HER2/neu se observa en un 20-30% de los tumores invasivos^{337,338}. En nuestra muestra se evidenció un 18,1% de sobreexpresión de la proteína de membrana HER2/neu por inmunohistoquímica y solamente se valoró la amplificación del gen por técnica FISH en 1,0% de los casos, probablemente debido al periodo estudiado (la mayoría previo al uso de anticuerpos monoclonales anti-HER2/neu en el tratamiento de pacientes no metastásicas). Este resultado es similar al 23,1% de pacientes con sobreexpresión de HER2 en el estudio realizado por Choi et al.²²⁸ teniendo en cuenta que valoraron solamente a las pacientes sin afectación ganglionar axilar.

Analizando los factores pronósticos y/o predictivos no clásicos o moleculares observamos que tenemos porcentajes de subtipos moleculares según Carey³⁰⁸ [Luminal A (RH+/HER2-), Luminal B (RH+/HER2+), HER2+ o amplificado (RH-/HER2+) y Triple Negativo (RH-/HER2-)] más o menos comparables con dos grandes estudios, uno realizado en EEUU y Canadá por Blows et al.²⁹⁵ con más de 10.000 pacientes y otro realizado en España por Bosch et al.³⁰⁹ con 816 pacientes. Observamos los siguientes resultados en el estudio norteamericano, el español y el nuestro respectivamente: luminal A: 71,76%; 72% y 69,6%; luminal B: 6,24%; 9,1% y 14,2%; HER2+: 6%; 4,8% y 6,4% y Triple Negativo: 16%; 14% y 9,8%. En donde las principales diferencias radican en los subtipos luminal B y Triple Negativo quizás a expensas del 23% de subtipos desconocidos en nuestra muestra.

También observamos diferencias al agrupar a los subtipos moleculares en tumores Triple Negativo (TN) y tumores No Triple Negativo (NTN), en donde tenemos porcentaje menor de tumores TN y mayor de tumores NTN al compararlos con los estudios anteriores y con otros estudios que analizan directamente solo estos dos subgrupos^{311,312,313,314,335}, donde estos últimos tienen porcentajes de TN versus NTN entre 10,7-19% y 84,1-89,3% respectivamente, a diferencia de nuestra muestra en la que observamos 9,8% de TN y 90,2% de NTN. El estudio que obtuvo un porcentaje de TN más similar al nuestro fue el estudio español realizado por Muñoz et al.³³⁹ en Madrid con 10,7%.

En cuanto a las diferencias demográficas y anatomopatológicas observadas entre los tumores TN y los tumores NTN observamos mayor frecuencia de mujeres más jóvenes (en nuestro caso ≤ 35 años) en pacientes TN en comparación con las NTN como es esperable según diferentes estudios^{309,315,316} pero sin llegar a ser esta diferencia estadísticamente significativa.

En relación al tamaño tumoral, diferentes estudios^{295,318} dieron resultados similares al nuestro al observar más tumores de mayor tamaño en pacientes TN en comparación con las pacientes NTN, siendo esta diferencia estadísticamente significativa al realizar la comparación en relación a 2cm.

En cuanto a la afectación ganglionar no existe unanimidad entre diferentes estudios. En el nuestro se observa mayor frecuencia de pacientes TN sin afectación ganglionar que en las pacientes con NTN (55,7% y 51,1% respectivamente), de la misma manera que sucede en el estudio realizado por Zhang et al. en el que también es más frecuente la presencia de afectación ganglionar en las NTN³¹¹.

Por el contrario, en relación al grado histológico existe unanimidad entre varios estudios al concluir que existe diferencias importantes entre los subgrupos TN y NTN, teniendo más tumores indiferenciados los primeros^{295,318,319,320}. Lo cual también es cierto para nuestra muestra, en la que observamos una prevalencia porcentual mayor al doble para tumores

con grado histológico 2 y 3 en los tumores TN versus los tumores NTN, siendo el grado 3 el más frecuente al igual que el estudio realizado en el Reino Unido por Rakha et al.³¹⁴

En nuestra muestra la mayoría de tumores fueron de tipo histológico *ductal* al igual que en el mismo estudio de Rakha et al. mencionado previamente.

Estrategias terapéuticas en el cáncer de mama locorregional:

Por las características intrínsecas de invasividad que tienen estos tumores, se ha demostrado la importancia del tratamiento sistémico, en forma de quimioterapia y/o hormonoterapia en todos los subgrupos de pacientes con carcinoma locorregional. Con lo cual es esperable que la quimioterapia se indique en un alto porcentaje de pacientes (74,7% en nuestra muestra) de manera neo y/o adyuvante, tomando en cuenta diferentes consideraciones en relación a afectación ganglionar axilar, tamaño tumoral, receptores hormonales, comorbilidades, entre otros.

Se evidencian dos cambios en relación a los fármacos usados en nuestra muestra comparada con otras series con pacientes tratadas en años previos a nuestro periodo de estudio, como el Proyecto “El Álamo II” de GEICAM³²³: la tendencia al aumento en el uso de taxanos y disminución en el uso de esquemas CMF. De este modo, se aprecia que del total de la muestra de mujeres con carcinoma locorregional (incluyendo ganglios positivos y negativos) se documentó un 77,5% de pacientes que recibieron antraciclinas; 29,9% taxanos; 21,9% esquemas CMF y solamente el 3,3% trastuzumab. Esto, como descrito en apartados previos, debido primero a la superioridad que los meta-análisis del EBCTCG^{244,268} otorgan a las antraciclinas frente a CMF y también a la incorporación reciente de los taxanos en el tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios positivos, con disminución demostrada en el número de recaídas y aumento en la supervivencia global^{250,253}. El fármaco menos utilizado fue el trastuzumab debido principalmente a que la aprobación de su uso como adyuvancia se hizo hasta el año 2006²⁶³, con lo cual la mayoría de nuestras

pacientes quedan fueran del periodo en que se empezó a indicar no solo para el tratamiento de pacientes metastásicas.

En relación a la hormonoterapia en mujeres con carcinoma locorregional se evidencia que el 98,0% de las pacientes, con al menos uno de los receptores hormonales positivo, recibió tratamiento con tamoxifeno o con inhibidores de aromataasa, según las diferentes recomendaciones que existen actualmente respecto a este punto.

Es claro que las técnicas quirúrgicas han variado en el transcurso del tiempo en este subgrupo de pacientes según se ha podido comprobar que técnicas menos invasivas asociadas principalmente a radioterapia presentan la misma supervivencia global, esto sumado al beneficio estético. Por estas razones es fácil entender que series previas a la nuestra tengan porcentajes menores de cirugía conservadora. Es patente este hecho al valorar datos de los últimos 20 años en España comparando los resultados del Proyecto “El Álamo I” de GEICAM que analiza pacientes tratadas entre 1990 y 1993, el Proyecto “El Álamo II” del mismo grupo que analiza pacientes tratadas entre 1994 y 1997 y nuestra muestra que comprende pacientes también españolas tratadas entre 1997 y el 2007; en estas tres revisiones se evidencian porcentajes *in crescendo* de cirugía conservadora de 20,2%; 32,7% y 47,4% respectivamente³³².

Otro estudio español que muestra porcentajes extrapolables según el periodo estudiado (1984-1998) es el realizado por Mena Mateos et al. en el que observaron 25,4% de cirugía conservadora durante dicho periodo³⁴⁰.

Lo mismo se evidencia en cuanto a las técnicas de estudio de afectación ganglionar axilar, con la incorporación de la biopsia de ganglio centinela (BGC) a inicios de los 90’s y su aplicación progresiva. Nuevamente al comparar nuestra muestra con el estudio de GEICAM³²³ se refleja en este último 98,7% de linfadenectomías axilares (LA) y solamente 0,9% de BGC, en contraste con nuestras pacientes que tuvieron 62,0% de LA y 56,7% de BGC.

Quizás lo más importante de recalcar con estos datos es que al 62,7% de las mujeres con cáncer de mama locorregional a las que se les realizó BGC no fue necesario realizarles linfadenectomía axilar gracias a la negatividad de esta.

Desconocemos cuáles fueron las principales indicaciones de mastectomía en nuestro estudio, ya que no están explícitamente documentadas en las historias clínicas contraindicaciones absolutas o relativas⁵⁵ en los casos que no se realizaron cirugías conservadoras. Del mismo modo, tampoco tenemos los datos para concluir que la preferencia de la mastectomía por parte de las pacientes jugó un papel importante como sucedió en un estudio realizado en EEUU en el 2002³⁴¹ o que la decisión dependió del cirujano³⁴².

Mujeres con cáncer de mama metastásico al diagnóstico

Características generales y anatomopatológicas en carcinomas de mama metastásicos al diagnóstico:

La proporción de mujeres con cáncer de mama en estadio IV al diagnóstico en nuestra muestra es del 4,9%, datos que se encuentran en el rango de resultados de otras series que varían entre 3,5% de Andre et al³⁴³ y el 8% de Blanchard et al³⁴⁴, incluyendo a la serie del Proyecto “El Álamo II” de GEICAM quienes reportaron una incidencia del 5,9%³²³. El programa SEER del Instituto Nacional del Cáncer estadounidense³ es el que presenta una incidencia casi idéntica a la nuestra con 5% de pacientes metastásicas al diagnóstico.

La media de edad de estas pacientes en nuestra muestra es de 64,3 años, la cual es comparable con la obtenida en el proyecto “El Álamo II” de GEICAM (61,9 años).

Como es conocido las células tumorales tienen capacidad de propagación a través de los linfáticos de la mama produciendo metástasis ganglionares, siendo la localización ganglionar axilar el drenaje local más importante del cáncer de mama. Aunque

clásicamente se consideraba que el cáncer de mama se diseminaba de forma ordenada desde la mama a los ganglios axilares y luego a los órganos más alejados, hoy en día se sabe que puede existir diseminación a distancia sin afectación ganglionar regional. A pesar de esto, se sabe que es más frecuente encontrar afectación ganglionar previa o sincrónica cuando hay enfermedad metastásica desde el diagnóstico. Con lo cual es explicable y esperable que un porcentaje importante de pacientes en estadio IV tengan afectación ganglionar axilar. Tenemos 57,7% de pacientes con ganglios positivos (que probablemente serían más si no hubiera tantos casos desconocidos -35,6%-) de las cuales la mayoría están clasificadas como N3 (30,6%) (afectación de 10 o más ganglios axilares).

Dado que el tamaño tumoral se correlaciona con la afectación ganglionar y acabamos de describir un alto porcentaje de pacientes en estadio IV con ganglios positivos, también es esperable que tengamos pocos tumores menores de 2cm (6,8%) contra 45,8% de tumores mayores a 2cm (sin tomar en cuenta en ambos casos los tumores T4).

Siguiendo con la descripción de factores que aumentan la probabilidad de invasividad en los tumores, es también otro hallazgo congruente el predominio en este grupo de pacientes, de tumores con alto grado histológico, así el grado 3 es el más frecuente (39,0%).

En todos los estadios de la enfermedad el tipo histológico *ductal* es el más frecuente, lo cual no es una excepción con nuestras pacientes M1 al diagnóstico, representando el 84,7% de todas ellas.

A diferencia de las pacientes sin enfermedad metastásica al diagnóstico analizados en apartados previos, en las pacientes M1 al diagnóstico se realizó la determinación de la expresión de la proteína de membrana HER2/neu en el 86,4% de estas. Esto se debe probablemente a que en la mayoría de años del periodo estudiado la única indicación de los

anticuerpos monoclonales anti HER2/neu era en pacientes metastásicas. El porcentaje de sobreexpresión en este grupo (17,6%) es muy cercano al límite inferior descrito en la literatura para tumores de mama invasivos (20-30%). Esto tomando en cuenta que solamente aquellas con Herceptest 2+ con amplificación del gen por técnica de *hibridación fluorescente in situ* (FISH) (una paciente) se consideraron verdaderas pacientes “HER2 positivas”, con lo cual probablemente este porcentaje de pacientes esté subestimado.

Estrategias terapéuticas en cáncer de mama metastásico al diagnóstico:

En relación a la quimioterapia, nuestro trabajo comprende un periodo en el que los estudios se dirigían más al uso de quimioterapia combinada, con lo cual es esperable que observáramos más el uso de combinaciones que la monoterapia.

La tendencia de utilizar más regímenes con antraciclinas en comparación con esquemas tipo CMF se observa en nuestro estudio, lo que va en concordancia con la evidencia de diferentes estudios que concluyen que los regímenes que contienen éstas son más eficaces en términos de supervivencia que los que no los contienen^{285,286,287,288}. Con lo cual, es razonable que las antraciclinas sean el grupo de quimioterápicos más utilizados en nuestra muestra, con un porcentaje de 46,1% solas o en combinaciones y por el contrario esquemas tipo CMF solo se observaron en 3,9% de estas pacientes.

Como hemos mencionado previamente, en estas pacientes también puede considerarse el uso de taxanos. El paclitaxel produce en monoterapia y en pacientes sin tratamiento previo, tasas de respuesta de 32-56%³, a pesar de este dato solamente una paciente de nuestra muestra recibió paclitaxel en monoterapia. Sin embargo, la combinación de antraciclinas y taxanos en primera línea se observó en el 50% de los casos.

De las 9 pacientes con sobreexpresión de HER2/neu, 5 de ellas recibieron trastuzumab. A las 4 que no lo recibieron, se les indicó otro tipo de quimioterapia, 3 de las cuales fueron diagnosticadas en 1998 (la aprobación oficial en la Unión Europea del trastuzumab para cáncer de mama metastásico HER2+ ocurrió en el año 2000).

El tipo de metastásis (visceral o no visceral) y el número de metastásis influyen en la supervivencia global de estas pacientes^{345,346}. Aunque en este trabajo no vamos a realizar ninguna correlación estadística al respecto, pudimos observar que el 66,1% de nuestras pacientes tuvieron afectación de un único tejido. La localización metastásica más frecuente corresponde al hueso (45,8%), siendo este también el sitio más frecuente descrito en la literatura³⁴⁷.

Análisis de Supervivencias

Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y Supervivencia Global (SG) de las pacientes con tumores in situ

Entre las pacientes con carcinomas *in situ* hubo cinco recurrencias (6,2%) con una mediana de tiempo a la recaída de 33 meses. Resultados similares se observan en el estudio de White et al.³²⁸ en el que analizando a 52 pacientes con carcinomas *in situ* encontraron una mediana a la recaída de 30 meses, así como 6% de recaídas a los 5 años.

Obtuvimos SLE peores en comparación con la muestra de El Alamo II pero esta incluye a muchas más pacientes con tumores *in situ* (368): a los 3 años del 97,7% vs 93,4% en nuestro estudio y a los 5 años 94,9% vs 87,4% respectivamente. Y una media de 8,3 años en nuestras pacientes vs 9,3 años en el Alamo II.

Llama la atención que una paciente se anota como con recaída a nivel pulmonar, lo cual no es un comportamiento esperable en tumores *in situ*, por lo que consideramos que una posibilidad es que se trate de un segundo tumor primario más que de enfermedad metastásica a partir de un tumor que no tiene características de invasividad por definición.

En estas pacientes no valoramos la influencia de diferentes factores pronósticos clásicos y no clásicos (moleculares), por cuanto el tamaño muestral y el número de pacientes con recurrencias tumorales es limitado para realizar este análisis.

En términos generales la supervivencia global de mujeres con carcinoma *in situ* supera el 95% sin importar el tipo de tratamiento local utilizado^{55,168,169}. Lo cual se corrobora en nuestro estudio: observamos un 100% de SG a los 3 años y un 94,7% a los 5 años. Documentamos una única muerte en una paciente que recurrió en la mama contralateral con un carcinoma invasivo y posteriormente desarrolló metástasis, teniendo una SG de 4 años y 2 meses.

En el mismo estudio de White et al³²⁸. mencionado previamente observaron SG de 100% y 97% a los 5 y 8 años respectivamente y en El Alamo II documentaron SG a los 3 años del 99,1% y a los 5 años del 97,0%. Sin embargo, en este último estudio documentaron una media de SG de 9,6 años vs 9,1 años en nuestro estudio. Con lo cual, pareciera que nuestras pacientes recaen antes pero tienen supervivencia global similar a las del proyecto El Alamo II del GEICAM.

SLE de todas las pacientes con carcinoma locorregional

Valorar y comparar el porcentaje y la localización de las recurrencias es difícil dada la influencia que tienen en este punto el tratamiento local y sistémico utilizados, los cuales varían según el centro de investigación, las características de las pacientes y los periodos revisados.

En la muestra total de pacientes con enfermedad locorregional de Salamanca hubo 5,7% de recaídas locorregionales; 11,2% de recaídas a distancia y 11,4% de muertes durante una mediana de seguimiento de 3 años.

Al comparar estos resultados con los del estudio realizado por Tantivatana et al.²²⁰ en un periodo similar (1997-2006) pero con menos pacientes (615) observamos que tuvieron 7,5% de recaídas locorregionales; 17,6% de recaídas a distancia y 21% de muertes, observándose mejores resultados en nuestro estudio probablemente debido a que tenemos una mediana de seguimiento menor (3 años contra 5 años).

Sin embargo, si analizamos la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años en ambos estudios, observamos mejores resultados en el nuestro. En Salamanca a los 5 años se obtuvo una SLE de 75,2% versus 73,8% y una SG de 85,4% versus 77,5%. Lo que podría reflejar que nuestras pacientes recaen más tempranamente pero que los porcentajes tienden a igualarse alrededor de los 5 años. Sin embargo para comprobar esto sería necesario ampliar nuestro periodo de seguimiento. Otra posible razón para esta diferencia podría ser el mayor número de pacientes involucradas en nuestro estudio.

Sin embargo, mejores resultados se encontraron en el estudio realizado en Corea³⁴⁸ con 2.403 pacientes entre 1994-2002, en el que determinaron una SLE a los 5 años del 82,8%.

Varios estudios llevados a cabo desde hace más de 20 años han demostrado la existencia de diferentes factores pronósticos para la SLE en pacientes con tumores locorregionales. Todas las variables del análisis univariante con importancia estadística para el riesgo de recaída de nuestro estudio, también fueron consideradas con significancia estadística en uno o varios estudios similares realizados en otros centros de investigación de otros países. En nuestro estudio estas variables corresponden a: edad menor o igual a 35 años al diagnóstico, estado hormonal premenopáusico al diagnóstico, estadio III, tamaño tumoral, afectación ganglionar, grado histológico 2-3, receptores hormonales negativos, sobreexpresión de HER2 y subtipo triple negativo. La única variable en la que no encontramos significancia estadística en el análisis univariante fue el tipo histológico.

Tomando en cuenta estos estudios, los que más se repiten como factores que influyen en detrimento de la SLE de estas pacientes son: afectación ganglionar^{225,314,349,350,351,353,354} tamaño tumoral^{314,349,350,351,354} y grado histológico alto^{349,350,351,353,354} seguidos por negatividad de expresión de receptores hormonales^{314,349,350,353,354} sobreexpresión de HER2/neu^{225,353} y estado premenopáusico al diagnóstico²²⁵. Contrario a nuestros

resultados, en un estudio el tipo histológico se comportó como variable de importancia pronóstica para recurrencia tumoral³⁵¹.

En relación a la afectación ganglionar está demostrado que corresponde al factor pronóstico más importante en el cáncer de mama no metastásico para predecir la supervivencia global¹⁷⁹ y la supervivencia libre de enfermedad^{172,173}, siendo el número de ganglios positivos determinante^{174,176,177}. Al igual que los datos publicados por el grupo *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB)¹⁸⁰ en donde demuestran mayores recaídas y menor SG según aumenta el número de ganglios afectados, en nuestro estudio observamos diferencias estadísticamente significativas en la SLE entre las pacientes sin y con afectación ganglionar: 90,8% y 78,7% respectivamente. Igualmente, se observan diferencias significativas al comparar N1 vs N3 (83,3% vs 56,3%) y N2 vs N3 (83,3% vs 56,3%).

La edad es una de las características más importantes que va a influir en el pronóstico. En la mayoría de los análisis multivariantes, la edad se comporta como una variable independiente de peor pronóstico, particularmente para las pacientes menores de 35 años^{191,192,193}.

Sin embargo, a pesar de que en el análisis multivariante de nuestro estudio la edad no se comportó como una variable independiente para el riesgo de recaída, se observa diferencia estadísticamente significativa entre la SLE de las pacientes menores o iguales a 35 años y las mayores de 35 años (73,2% y 85,1% respectivamente).

Un estudio realizado en EEUU por Gajdos et al.³⁵² obtuvo resultados similares a los nuestros al evidenciar como valor pronóstico de SLE la edad menor a 36 años, sin embargo con la diferencia de que en este se incluyeron a las pacientes con tumores *in situ*.

Esta diferencia aparentemente está en relación a que las pacientes menores de 35 años suelen padecer tumores más agresivos, en forma de mayor grado de indiferenciación, ganglios axilares afectos y receptores hormonales negativos^{198,199}.

Está demostrado que la expresión de receptores hormonales es favorable de cara a la SLE, tanto en análisis univariantes como multivariantes^{214,215,216,217,218}, con lo cual es esperable que hayamos observado lo mismo en nuestra población, con una SLE del 88,4% y 65,7% para las pacientes con receptores hormonales positivos y negativos respectivamente.

La sobreexpresión o amplificación de HER2 está claramente asociada con riesgo aumentado de recurrencia tumoral y disminución de la supervivencia global^{55,224}. Estudios como los realizados por Ménard et al.²²⁵ reafirman que la amplificación o sobreexpresión de HER2 es un factor de mal pronóstico independiente en el cáncer de mama. En el análisis univariante de nuestro estudio observamos diferencia con significancia estadística en la SLE entre las pacientes con carcinoma locorregional (con o sin afectación ganglionar) de 86,7% versus 70,6% según si eran HER2 negativo o positivo respectivamente. Sin embargo, esta significancia no se mantuvo al realizar el análisis multivariante.

Al analizar la SLE en dos grandes grupos de subtipos moleculares (TN y NTN) nos encontramos con la limitante de que aún no existen suficientes estudios con un buen diseño metodológico que permita obtener resultados con mayor impacto estadístico. Sin embargo, diferentes trabajos concluyen que las pacientes con tumores triple negativo son las que recaen en mayor número y más tempranamente^{257,296,309,311,313,316,319,321}

Estos estudios^{257,296,309,311,313,316,319,321} obtienen diferentes resultados en porcentajes de recaída y de SLE para las pacientes con tumores TN versus NTN, por ejemplo en el estudio de Zhang et al.³¹¹ observaron una SLE a los 3 años del 78,4% en las pacientes TN versus 92,4% en las NTN. En el estudio de Hugh et al.³¹⁶ documentaron SLE a los 3 años para TN de 67%. En nuestra población observamos SLE de 68,2% y 86,2% respectivamente.

A pesar de que los estudios no son 100% comparables entre sí debido a diferencias en las características de las poblaciones, clasificaciones y tratamientos, es evidente que las

pacientes TN tienen peor pronóstico que las NTN. Y esto sin importar de que tampoco hay unanimidad en cuanto a considerarlo como factor independiente de recaída al realizar análisis multi o univariantes. En nuestro estudio la variable TN tiene importancia estadística en el análisis univariante pero no en el multivariante. Dato reiterado en algunos estudios^{311,313} en los que en el análisis multivariante observaron esta variable como factor independiente para el riesgo de recaída pero contradictorio a otros^{312,355} donde esta no parece tener importancia en el análisis multivariante.

En relación al análisis multivariante en nuestro estudio se comportaron como variables independientes para el riesgo de recaída: el estadio III, el grado histológico 2-3, el encontrarse premenopáusica al momento del diagnóstico y la negatividad de los receptores hormonales. Observamos que las tres primeras variables duplican el riesgo y la negatividad de receptores hormonales lo aumenta en dos veces y media. Encontramos estudios con resultados similares en relación a la negatividad de receptores hormonales^{313,336} y al grado histológico³¹³. Sin embargo, factores que se comportaron con valor pronóstico en el análisis univariante en nuestro estudio, como afectación ganglionar, tamaño tumoral y subtipo triple negativo no fueron estadísticamente significativos al realizar el análisis multivariante, contrario a otros estudios donde se demostró su importancia^{313,336} y como sería esperable principalmente en cuanto a la afectación ganglionar por considerarse el principal factor pronóstico en este grupo de pacientes. Esto podría deberse al periodo analizado en el cual existen importantes diferencias principalmente en cuanto a la quimioterapia empleada. Por ejemplo, en pacientes sin afectación ganglionar podría deberse al hecho de que a finales de los 90's las pacientes sin afectación ganglionar se trataran con esquemas de quimioterapia menos agresivos que en los años más recientes, con lo que podrían presentar recaídas más frecuentes, casi igualables a aquellas con afectación ganglionar. O por el contrario, que pacientes con afectación ganglionar se tratan más agresivamente en los años más recientes, por ejemplo en uso de trastuzumab en los últimos años como terapia adyuvante,

con lo cual la SLE de estas mejora significativamente, acercándose más a aquellas sin ganglios afectados. A pesar de este resultado en la muestra total, si observamos los resultados de las pacientes con enfermedad locorregional con afectación ganglionar, tanto en el análisis uni como multivariante es evidente la significancia estadística que tiene la afectación ganglionar, siendo esta proporcional al número de ganglios afectados, llegando casi a cuadruplicar la posibilidad de recaída en aquellas pacientes con 10 o más ganglios afectados.

SLE de pacientes con carcinoma locorregional sin afectación ganglionar

En un estudio realizado por Kuru et al.²¹⁵ en pacientes sin afectación ganglionar, encontraron una SLE a los 5 años de 85,7% la cual es casi idéntica a la SLE observada en nuestro estudio en pacientes N0 (85%).

Respaldado con los datos ampliamente descritos en la literatura^{172,173,176,177,178,179}, la SLE a los 3 años de las pacientes sin afectación ganglionar es mayor que aquellas con ganglios positivos (90,8% versus 78,7%).

En un estudio con 200 pacientes sin afectación ganglionar realizado en Japón³⁵⁶, determinaron (después de una mediana de 10 años de seguimiento) que 10,5% de las pacientes habían tenido recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, en nuestro estudio solamente después una mediana de 3 años de seguimiento hubo 10,1% de recaídas entre las mujeres sin afectación ganglionar. Pero, hay que tener en cuenta dos datos importantes, el primero es que en nuestro estudio se analizaron más del doble de mujeres (496 con ganglios negativos) lo cual podría limitar los resultados del estudio japonés en comparación con el nuestro, y segundo, que no conocemos otros factores pronósticos (incluyendo el tratamiento) que podrían estar afectando la SLE de las japonesas en comparación con las españolas.

En nuestra muestra las variables que mostraron significancia estadística en el análisis univariante para las pacientes sin afectación ganglionar fueron: edad menor o igual a 35 años al diagnóstico, estado hormonal premenopaúsico al diagnóstico, tamaño >2cm, grado histológico 2-3, receptores hormonales negativos y subtipo triple negativo.

Se observan diferencias en estudios que analizan la influencia de variables en la SLE de pacientes con ganglios negativos. Estas diferencias se observan tanto en las variables incluidas como en los resultados. Así, por ejemplo, en nuestro estudio obtuvimos resultados similares a los del estudio realizado por Kuru et al.²¹⁵ en el que también encontraron significancia estadística para las pacientes con tumores mayores de 2cm, grado histológico 3 o menores de 35 años. También en el estudio realizado por Kato et al.³⁵⁶ observaron significancia estadística para el tamaño tumoral en el análisis univariante y nuevamente para el tamaño tumoral y el grado histológico en el multivariante, del mismo modo que en el de Trudeau et al.³⁵⁷ el grado histológico fue importante en el análisis multivariante. Sin embargo, en nuestro estudio solamente el estado hormonal premenopaúsico al diagnóstico se comportó como una variable independiente para el riesgo de recaída en el análisis multivariante aumentándolo casi dos veces y media.

Debido a que el tamaño tumoral se considera el principal factor pronóstico en ausencia de afectación ganglionar y está relacionado con el riesgo de recurrencia^{113,114} realizamos el análisis de SLE en este subgrupo de pacientes a partir de dos mediciones tumorales diferentes (1cm y 2cm) para intentar conocer más en detalle su influencia.

No encontramos significancia estadística en el análisis univariante para el tamaño tumoral cuando valoramos >1cm versus ≤1cm pero sí en relación a 2cm, sin embargo está significancia no se mantiene en el análisis multivariante.

En cuanto al tipo histológico no se encontró significancia estadística al comparar los dos tipos más frecuentes: ductal y lobulillar, pero sí al comparar cada uno de estos contra el

subgrupo “Otros” que incluía las demás variables histológicas conocidas en cáncer de mama diferentes a ductal y lobulillar.

Tampoco encontramos significancia estadística en el análisis univariante para la variable HER2. Esta tiene significancia estadística al analizar toda la muestra y también por separado a las pacientes con afectación ganglionar, pero no tiene importancia en el subgrupo de pacientes con ganglios negativos. Este dato podría respaldarse con resultados de otros estudios que han demostrado que el impacto pronóstico de la positividad de HER2 es menor en las pacientes sin afectación ganglionar que en aquellas con ganglios axilares positivos^{225,226,337}. Sin embargo los resultados en relación a las pacientes con ganglios negativos continua siendo conflictivo²²⁷.

Si analizamos los resultados de las pacientes sin afectación ganglionar axilar en los subgrupos moleculares de TN y NTN se evidencia que tenemos peores resultados en términos de porcentajes de recaídas y de SLE al compararlos con un estudio realizado por Rhee et al³⁵⁸. A pesar de que éstos realizaron el análisis de supervivencia un año más que en nuestro estudio (SLE a 4 años vs SLE a 3 años) se observan mayores porcentajes de recaídas en nuestras pacientes TN sin afectación ganglionar: 14,7% vs 25%. Lo mismo sucede con la SLE, a 4 años Rhee et al³⁵⁸. reporta un 85,5% de SLE y en nuestra población la SLE a 3 años es del 77%.

Es claro en ambos estudios que al comparar la SLE de las pacientes sin afectación ganglionar axilar en subtipos TN y NTN, existe menor SLE (estadísticamente significativa en ambos estudios) para las TN. Con SLE de 85,5% y 94,2% para las TN y las NTN respectivamente en el estudio mencionado y de 77% y 92% para las TN y las NTN en nuestro estudio.

Similar a lo que se evidencia para todas las pacientes de nuestra muestra, en el grupo de pacientes sin afectación ganglionar existe un menor porcentaje de pacientes TN en comparación con este estudio (8,9% vs 19,9%).

SLE de pacientes con carcinoma locorregional con afectación ganglionar

Como ya mencionamos al analizar la SLE de la muestra total con carcinoma locorregional, la afectación ganglionar está demostrado que corresponde al factor pronóstico más importante en el cáncer de mama no metastásico para predecir la supervivencia global¹⁷⁹ y la supervivencia libre de enfermedad^{172,173} y el número de ganglios positivos es determinante^{174,176,177}. Ampliando estos resultados descritos previamente, observamos que un estudio chino analizó la SLE y los factores pronósticos de 128 pacientes con 10 o más ganglios axilares positivos diagnosticadas entre 1998 y 2002 y obtuvieron una SLE a los 3 años muy similar a la nuestra (también a los 3 años) de 54,1% y 56% respectivamente³⁵⁹. Considerándose esta variable (N3) independiente para riesgo de recaída tanto en el análisis uni como multivariante de nuestro estudio, llegando casi a cuadruplicar este riesgo.

Tomando en cuenta solamente el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar se determinaron en el análisis univariante los siguientes factores pronósticos con significancia estadística para el tiempo de recaída: premenopausia, tamaño tumoral >2cm, receptores hormonales negativos, sobreexpresión o amplificación del oncogen HER2/neu, 10 o más ganglios con enfermedad metastásica, tumores triple negativo y edad \leq 35 años al diagnóstico (este último se encuentra en el límite de significancia estadística, $p=0,05$). Al comparar estos resultados con estudios similares, se evidencia similitud con la mayoría de los factores considerados con importancia pronóstica, por ejemplo, en un estudio realizado en el 2009 en la Comunidad Valenciana concuerda con el nuestro al encontrar significancia estadística para la SLE en el tamaño tumoral, los receptores hormonales y el número de ganglios afectados. El grado histológico y el tipo histológico carecen de significancia estadística en nuestra muestra, contrario a los resultados en relación a estas variables en el mismo estudio valenciano.

Un estudio realizado por Gilcrease et al. concluyó que incluso una leve expresión de HER2 ($\geq 1+$) se refleja en disminución de la SLE en estas pacientes, con lo que, si hubiéramos

hecho el análisis entre las pacientes con HER2 negativo versus HER2 $\geq 1+$ probablemente hubiéramos encontrado significancia pronóstica también en el análisis multivariante o al menos hubiera tenido más peso en el análisis univariante²²⁹.

Los factores que se mostraron con valor independiente para el riesgo de recaída en el análisis multivariante en nuestro estudio fueron: premenopausia al diagnóstico, tamaño tumoral $> 2\text{cm}$, afectación de 10 o más ganglios axilares y receptores hormonales negativos. Tanto la premenopausia como la negatividad de receptores hormonales prácticamente triplican el riesgo de recaída, el tamaño $> 2\text{cm}$ lo duplica y la positividad de 10 o más ganglios casi cuadruplica el riesgo.

En el mismo estudio valenciano citado previamente también concluyeron que el tamaño y los receptores hormonales (en este estudio solamente los de progesterona) tienen importancia pronóstica independiente para el tiempo de recaída en el análisis multivariante, no así el resto de variables³⁶⁰.

Si comparamos las variables con importancia estadística para la SLE del subgrupo con afectación ganglionar versus el subgrupo sin afectación ganglionar, observamos que se repiten el estado hormonal, la edad al diagnóstico, el tamaño tumoral, los receptores hormonales y el subtipo TN. Las únicas dos variables en las que difieren es el grado histológico, que tiene importancia solamente en el subgrupo de ganglios positivos y la sobreexpresión de HER2 que es valor pronóstico solamente en el subgrupo de ganglios negativos. Sin embargo, en el análisis multivariante solamente comparten el estado premenopáusico al diagnóstico como característica de importancia estadística.

Las variables en el análisis univariante que tienen significancia estadística para la supervivencia libre de enfermedad en toda la muestra y que se mantuvieron también al separarlas entre pacientes con afectación ganglionar y sin esta fueron: edad al diagnóstico

menor o igual a 35 años, premenopausia al diagnóstico, receptores hormonales negativos y patrón triple negativo. En el análisis multivariante la única característica que se mantuvo en todos los grupos del estudio es el estado hormonal premenopáusica al momento del diagnóstico, al menos duplicando el riesgo de recaída en todas las pacientes con esta característica.

Supervivencia Global de pacientes con carcinoma locorregional

En diferentes estudios epidemiológicos se ha demostrado aumento en la supervivencia global (SG) de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama durante los últimos años. Por ejemplo en EEUU reportan SG de 63% en los 60's contra un 89% actualmente¹ y en Europa comparando los datos de EUROCORE-3 (1990-1994) y EUROCORE-4 (1995-1999) la supervivencia aumentó con intervalos de 61,7% - 82,7% y de 69,3% - 87,6% respectivamente¹⁴.

En nuestra muestra observamos una SG del 93,1% a los 3 años y del 85,4% a los 5 años (excluyendo a las pacientes con tumores *in situ* o con enfermedad metastásica al diagnóstico). Tenemos una SG a los 5 años siempre con similitud con los mejores resultados reportados en diferentes estudios. Por ejemplo, tenemos mejor SG que la observada por Tantavatana et al.²²⁰ en el estudio realizado entre 1997-2006 (77,5%) y que el estudio del país Vasco (77%)³³¹. Sin embargo es menor a la reportado por Lee et al.³⁴⁸ en su estudio entre 1994-2002 con SG del 89,4%. A pesar de estas variaciones nos acercamos al límite superior descrito por el estudio epidemiológico más grande realizado en Europa (EUROCORE-4) cuya SG se encuentra entre 69,3% - 87,6% analizando 18 países europeos.

Comparado con los resultados de El Alamo II observamos que ni en este ni en nuestro estudio se alcanzó la mediana de SG, sin embargo la media fue mejor para nuestra muestra con 8,9 años contra 8,2 años en El Alamo II, tomando en cuenta que este último tiene media y mediana de seguimiento mucho mayores.

En términos generales, en España se ha documentado un marcado aumento en la supervivencia con estabilización o disminución de la mortalidad y moderado aumento en la incidencia, lo cual indica ventaja real para las pacientes que a su vez refleja importantes mejoras en la atención de ellas tanto en el ámbito preventivo como de tratamiento¹⁵.

Supervivencia Global de pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico

En cuanto a las mujeres con enfermedad metastásica al diagnóstico se documentó una media de SG de 4,3 años y una mediana de 5,4 años, siendo esta del 66% a los 3 años y a los 5 años del 46,3%. Siendo esta significativamente mejor si la comparamos con los resultados de El Alamo II (toman en cuenta las pacientes metastásicas al diagnóstico y las pacientes con recurrencia del cáncer de mama) en el que reportan una media de 3,4 años y una mediana de 2,4 años, y calculan que el 27,1% de las pacientes sobreviven tras 5 años desde el diagnóstico de enfermedad diseminada, porcentaje que es casi idéntico al 27% que se describe en estadísticas mundiales¹.

También observamos que es considerablemente mejor la mediana de SG de nuestras pacientes comparada con la mujeres en EEUU donde reportaron una mediana de SG de 3,3 años en un estudio retrospectivo con 643 pacientes con estadio IV al diagnóstico con una mediana de seguimiento de 1,6 años³⁶¹.

VI. CONCLUSIONES

1. El cáncer de mama en nuestra serie es una enfermedad que aparece fundamentalmente en mujeres postmenopáusicas y con una mediana de edad de 59 años. Más del 95% de las pacientes son diagnosticadas en fase locorregional y casi el 7% de éstas presentan tumores *in situ*.
2. El perfil de las mujeres de nuestra serie que se diagnostican con tumores *in situ* es: postmenopáusica, mediana de 60 años de edad, tumores menores o iguales a 2cm, tipo histológico ductal, grado histológico I, receptores hormonales positivos, HER2 negativo y subtipo molecular Luminal A.
3. El perfil de las mujeres que se diagnostican con enfermedad locorregional es: postmenopáusica, mediana de 59 años de edad, tamaño tumoral menor o igual a 2cm, sin afectación ganglionar, tipo histológico ductal, grado histológico II, receptores hormonales positivos, HER2 negativo, subtipo molecular Luminal A. Todos ellos son factores de buen pronóstico y que implican un diagnóstico relativamente precoz.
4. Dentro de las pacientes con tumores locorregionales, los que presentan subtipo molecular triple negativo, en nuestra serie tienen una edad similar al grupo global de enfermas con tumores discretamente de mayor tamaño (T2) y más indiferenciados (grado histológico III) pero sin afectación ganglionar en la mayoría de los casos y también tipo histológico ductal.
5. El perfil de las mujeres con cáncer de mama de nuestra serie que se diagnostican con enfermedad metastásica es: postmenopáusica, con una mediana de edad de 67 años (superior a los otros grupos), con tumores localmente avanzados (T4), también tipo histológico ductal pero con un mayor grado de diferenciación (grado histológico III) aunque también predominan los receptores hormonales positivos,

HER2 negativo y subtipo molecular Luminal A. Lo más habitual es la afectación ósea única.

6. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en pacientes con cáncer *in situ* y enfermedad locorregional es del 87,9% y del 75,2%, respectivamente, siendo ésta similar en la mayoría de las series que se corresponden con estas características.
7. La supervivencia libre de enfermedad de las pacientes sin afectación ganglionar es del 84,6% a los 5 años y del 66,9% a los 5 años en las pacientes con afectación ganglionar.
8. En el análisis multivariante se muestran como variables independientes para la recaída en el total de la muestra de pacientes con enfermedad locorregional: premenopausia al diagnóstico, receptores hormonales negativos y el estadio III. En las pacientes sin afectación ganglionar la única variable con influencia significativa es premenopausia al diagnóstico, mientras que en las pacientes con afectación ganglionar premenopausia al diagnóstico, receptores hormonales negativos, tumores mayores de 2cm y 10 o más ganglios afectados (N3) son variables independientes para la recaída.
9. La supervivencia global a los 5 años para las pacientes con carcinoma *in situ*, con enfermedad locorregional y con metástasis al diagnóstico es de 95%, 85% y 46% respectivamente. Los porcentajes del subgrupo con enfermedad locorregional se encuentran entre los mejores de los países de la Unión Europea que realizan cribado y que tienen bases de datos poblacionales.

VII. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFIA

¹American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010. URL: www.cancer.org

²Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.

³Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/

⁴Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer* 2009;45(9):1649-1653.

⁵Hemminki E, Kyyronen P, Pukkala E. Postmenopausal hormone drugs and breast and colon cancer: Nordic countries 1995-2005. *Maturitas* 2008;61(4):299-304.

⁶Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust* 2008;188(11):641-644.

⁷Hausauer AK, Keegan TH, Chang ET, Clarke CA. Recent Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res* 2007;9(3):R28.

⁸Brewster DH, Sharpe KH, Clark DI, Collins J. Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. *Lancet* 2009;373(9662):459-60.

⁹Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3): 581.

¹⁰Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. 2005. www.msc.es.

¹¹Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(17):1784-1792.

- ¹²Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Estève J. (Ed.). Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE study. Lyon: IARC Press; 1995. (IARC scientific Publications No 132)
- ¹³Verdecchia A, Santaquilani M, Sant M. Survival for cancer patients in Europe. *Ann Ist Super Sanità* 2009;45(3):315-324.
- ¹⁴Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. EURO CARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8(9):773-83.
- ¹⁵Sant M, Francisci S et al. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer* 2007;119(10):2417-22.
- ¹⁶Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. EURO CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8(9):784-96.
- ¹⁷Porter PL. Global trends in breast cancer incidence and mortality. *Salud Pública Mex* 2009;51(suppl 2):S141-S146.
- ¹⁸Kamangar F, Dores G, Anderson W. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;24(14):2137-2150.
- ¹⁹Jin F, Devesa S, Chow W-H, Zheng W, Ji B-T, Fraumeni J, et al. Cancer incidence trends in urban Shanghai, 1972-1994: An update. *Int J Cancer* 1999;83:435-440.
- ²⁰Kulka J, Davies JD: The pathology of breast cancer. En: Souhami R, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC. *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford Press., 2ª Ed. 2002, pp. 111-175.
- ²¹Willett W, Rockhill B, Hankinson S, et al. Nongenetic factors in the causation of breast cancer. En: Harris JR. *Diseases of the breast*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 223-76.

- ²²Parkin D, Sitas F, Chirenje M, Stein L, Abratt R, Wabinga H. Part I: Cancer in indigenous Africans--burden, distribution, and trends. *Lancet Oncol* 2008;9:683-692.
- ²³Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Storm H. *Cancer incidence in five continents, vol. I to VIII* Lyon, France: IARC CancerBase, 2005.
- ²⁴Secretaría de Salud. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Anuarios de Morbilidad. 2000-2006. 2006. México, DF: Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología, 2007.
- ²⁵Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):7-16.
- ²⁶Cazap E, Buzaid AC, Garbino C, de la Garza J, et al. Breast Cancer in Latin America. *Cancer* 2008;113(8 suppl):2359-65.
- ²⁷Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005;34(2): 405-12.
- ²⁸Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, et al. Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980-2004. *JNCI* 2009;101(22):1-8.
- ²⁹Plan de calidad para el sistema nacional de salud, Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en cáncer del sistema nacional de salud, 2006.
- ³⁰Instituto de Información Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo. Mortalidad por cáncer, por enfermedad isquémica del corazón, por enfermedades cerebrovasculares y por diabetes mellitus en España. 2006. www.msc.es.
- ³¹Instituto Nacional de Estadística. Anuario estadístico de España 2009. www.ine.es
- ³²Parkin DM, Fernandez LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* 2006;12 (suppl 1): S70 – S80.
- ³³Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003;39(12): 1718 – 1729.

- ³⁴Bosch X. Investigating the reasons for Spain's falling birth rate. *Lancet* 1998;352(9131): 887 .
- ³⁵Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. Prevalence of obesity in Spain. *Med Clin (Barc)* 2005;125(12): 460 – 466.
- ³⁶Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2002;5(6B): 1147 – 1162.
- ³⁷Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de Salud 2005. La Salud de la Población Española en el contexto europeo y del SNS. <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/ndicadoresSalud>.
- ³⁸Benet RM, Carvajal Garcia-Pando A, Garcia DP, Alvarez RA, Vega AT. Hormonal replacement therapy in Spain. *Med Clin (Barc)* 2002;119 (1): 4–8.
- ³⁹Ascunce N, Ederra M, Barcos A, Zubizarreta R, Fernández AB, Casamitjana M. Situación del cribado de cáncer de mama en España: características y principales resultados de los programas existentes. En: Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, eds. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007: 31 – 73 .
- ⁴⁰MacMahon B, Cole P. Is the incidence of breast cancer declining? *Epidemiology* 2008;19(2): 268 – 269 .
- ⁴¹Cabanes A, Vidal E, et al. Age-specific breast, uterine and ovarian cancer mortality trends in Spain: changes from 1980 to 2006. *Cancer Epidemiol* 2009;33(3-4):169-75.
- ⁴²Instituto de Información Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo. Mortalidad por causa de muerte. 2007. www.msc.es
- ⁴³Ministerio de Sanidad y Política Social, Consejería de Sanidad: Junta de Castilla y León. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud, 2007.

- ⁴⁴Jatoi I, Miller A. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet* 2003; 4: 251-4.
- ⁴⁵Gómez A, Rodríguez C.A: Cáncer de mama. En: J.J. Cruz Hernández. *Lecciones de Oncología*. Grupo Aula Médica S.L., 3ª Ed. 2004, pp.287-315
- ⁴⁶Tiezzi G. Epidemiologia do câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstret* 2009;31(5):213-5.
- ⁴⁷Dawson DA, Thompson GB. Breast cancer risk factors and screening: United States 1987. *Vital Health Statistics*. 1989: 172:1-60.
- ⁴⁸Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58.209 women with breast cancer and 101.986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389-99.
- ⁴⁹Newman B, Mu H., Butler LM. Frequency of breast cancer attributable to BRCA 1 in a population based of American women. *JAMA* 1998; 279: 915-22.
- ⁵⁰McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-628.
- ⁵¹Garber JE, Offit K, Olopade OI, et al. The American Society of Clinical Oncology Position on Genetic Testing. *Cancer* 1997; 80(3): 632-5.
- ⁵²Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1730-6.
- ⁵³Daly M. NCCN Practice Guidelines: Genetics/Familial High-Risk Cancer Screening. *NCCN Proceedings*. *Oncology* 1999; 13: 161-83.
- ⁵⁴Easton D.F., Bishop D.T., Ford D., Crockford G.P. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am. J. Hum. Genet* 1993; 52: 678-701.

⁵⁵Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumors of the Breast. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008; 1606-1654.

⁵⁶Shih HA, Couch FJ, Nathanson KL, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation frequency in women evaluated in a breast cancer risk evaluation clinic. J Clin Oncol 2002; 20(4): 994-9.

⁵⁷Kauff N, Perez-Segura P, Robson M, et al. Incidence of non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in high risk ashkenazi breast and ovarian cancer families. J Med Genet 2002; 39: 611-4.

⁵⁸Breast Cancer Information Core (BIC): http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/

⁵⁹The CHEK2 Breast Cancer Case Control Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. Am J Hum Genet 2004; 74(6): 1175-82.

⁶⁰Bird A. Perceptions of epigenetics. Nature 2007;447(7143):396.

⁶¹Dickson RB, Lippman ME. Cancer of the Breast. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997; 1516-1541.

⁶²Kuderer NM, Lyman CE, Cox CE, et al. The importance of race for breast cancer survival. Proc ASCO 1996; 15:114.

⁶³Fein D, Fowble B, Hanlon A, et al. Race influence patterns of failure and cause specific survival in women with stage I-II breast cancer. Proc ASCO 1996; 15:98.

⁶⁴Yager JD. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. J Natl Cancer Inst Monogr 2000;27:67-73.

⁶⁵Bolton JL, Thatcher GR. Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. Chem Res Toxicol 2008;21(1):93-101.

⁶⁶Yue W, Santen RJ, Wang JP, et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86(3-5): 477-86.

⁶⁷Santen R, Cavalieri E, Rogan E, et al. Estrogen mediation of breast tumor formation involves estrogen receptor-dependent, as well as independent, genotoxic effects. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1155:132-40.

⁶⁸Winer E, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Risk Factors For Breast Cancer. En: *Cancer Principles & Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 1653-4.

⁶⁹Trichopoulos D, Macmahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 605-613.

⁷⁰Key, T.J., Pike, M.C. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol* 1988; 24: 29-43.

⁷¹Ferguson D.J., Anderson T.J. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the "resting" human breast. *Br. J. Cancer* 1981; 44: 1777-1781.

⁷²Frisch R.E., Gotz-Welbergen A.V., McArthur J.W., Albright T., Witschi J., Bullen B., Birnholz J., Reed R.B., Hermann H. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA* 1981; 246: 1559-1563.

⁷³Kaprio J., Rimpela A., Winter T., Viken R.J., Rimpela M., Rose R.J. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum. Biol.* 1995; 67: 739-753.

⁷⁴Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 14(1): 48-65.

⁷⁵Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1879-86.

- ⁷⁶Rosner B, Colditz GA. Nurses' health study: log-incidence mathematical model of breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(6):359-64.
- ⁷⁷Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 233-43.
- ⁷⁸MacMahon B. General Motors Cancer Research Prizewinners Laureates Lectures. Charles S Mott Prize. Reproduction and cancer of the breast. *Cancer* 1993; 71: 3185-88.
- ⁷⁹Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvale G, Lund E, Meirik O, Møller A, Soini I, Tulinius H. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597-603.
- ⁸⁰Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Burke KP, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, MacMahon B. Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;51:715-22.
- ⁸¹MacMahon M, Cole P, Lin TM, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970;43(2): 209-21,
- ⁸²Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ* 1988; 47: 757-62.
- ⁸³Russo J, Tay LK, Russo IK. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 65-73.
- ⁸⁴Willet WC, Rockhill B, Hankinson S, Hunter DJ. Epidemiology and non genetic causes of breast cancer. En: *Diseases of the breast 2nd ed.* Harris JR, editor. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 2000; 175-220.
- ⁸⁵Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005; 117(6): 988-91.
- ⁸⁶Brind J, Chinchili V, Severs W, Summy Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta analysis. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50: 481-496.

⁸⁷Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen J. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 81-85.

⁸⁸Russo J, Russo IH. The etiopathogenesis of breast cancer prevention. *Cancer Lett* 1995; 90: 81-89.

⁸⁹Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano E, López L, Romero-Jaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *AmJ Epidemiol* 1996; 143: 543-552.

⁹⁰Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50.302 women with breast cancer and 96.973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95.

⁹¹Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-1727.

⁹²World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC monographs programme finds combined estrogen-progestogen contraceptives and menopausal therapy are carcinogenic to humans (press release 167). July 29, 2005. Disponible en: www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/pr167a.html.

⁹³Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.

⁹⁴Casey PM, Cerhan JR, Pruthi S. Oral Contraceptive Use and the Risk of Breast Cancer. *Mayo Clin Proc* 2008;83(1):86-91.

⁹⁵Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, et al. Oral Contraceptive Use as a Risk Factor for Premenopausal Breast Cancer: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81(10): 1290-1302.

⁹⁶Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF, Strom BL, Palmer JR. A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer. *Am J Epidemiol* 2009;169(4):473-9.

⁹⁷The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291(14): 1701-1712.

⁹⁸Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.

⁹⁹Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9382): 419-427.

¹⁰⁰Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332(24): 1589-93.

¹⁰¹Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24): 3243-3253.

¹⁰²Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288(3):321-333.

¹⁰³Stefanick ML, Anderson GT, Margolis KL, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA* 2006;295(14):1647-1657.

¹⁰⁴Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update or the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(12): 1053-5.

¹⁰⁵McLaren BK, Schuyler PA, Sanders ME, et al. Excellent survival, cancer type, and Nottingham grade after atypical lobular hyperplasia on initial breast biopsy. *Cancer* 2006;107(6): 1227-33.

- ¹⁰⁶Zamora P, Espinosa E, González Barón M. Epidemiología del cáncer de mama. En: Libro del año. Oncología 1999. Cruz JJ, editor. Cáncer de mama. Madrid: Saned. 1999; 11-34.
- ¹⁰⁷Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001;92: 767-774.
- ¹⁰⁸Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996;334(6):356-61.
- ¹⁰⁹Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson, Kuller LH, et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295: 629-642.
- ¹¹⁰Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994;5(1):73-82.
- ¹¹¹Smith Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279: 535-540.
- ¹¹²Singleton KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286(17): 1407.
- ¹¹³Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, Millikan RC. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):11-27.
- ¹¹⁴Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336(18):1269-75.
- ¹¹⁵D'Avanzo B, Nanni C, La Vecchia C. Physical activity and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5: 155-60.
- ¹¹⁶IARC Handbook on Cancer Prevention, vol 6. Weight control and physical activity. IARC Press: Lyon, 2002:144-54.

¹¹⁷Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activity and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 100-17.

¹¹⁸Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278(17):1407-11.

¹¹⁹Begum P, Richardson CE, Carmichael AR. Obesity in post menopausal women with a family history of breast cancer: prevalence and risk awareness. *Int Semin Surg Oncol* 2009;6:1.

¹²⁰Emaus A, Veierod MB, Tretli S, Finstad SE, et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; Oct 31. (Epub ahead of print).

¹²¹Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(24): 3243-3253.

¹²²van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152: 514-527.

¹²³Lahmann PH, Hoffman K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111: 762-771.

¹²⁴Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278(17): 1407.

¹²⁵Laden E, Hunter DJ. Environmental risk factors and female breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1998;19: 101-123.

¹²⁶Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7: 181-188.

¹²⁷Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(1):25.

¹²⁸Gervais-Fagnou DD, Girouard C, Laperriere N, Pintillie M, Goss PE. Breast cancer in women following supradiaphragmatic irradiation for Hodgkin's disease. *Oncology* 1999;57(3):224-31.

¹²⁹Bonadonna G. The pathologist and the clinical oncologist: a new effective partnership in assessing tumor prognosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1999;61: 585-598.

¹³⁰Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, et al. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003;97(3): 545-53.

¹³¹Clark GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994;30: 117-126.

¹³²Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 1998;52(1-3):305-19.

¹³³McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(3): 154-5.

¹³⁴NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991;265(3): 391-5.

¹³⁵Chang J, Hilsenbeck S. Prognostic and predictive markers. En: Harris JR, ed *Diseases of the breast 3rd ed* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004:675-96.

¹³⁶Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6(2):17-59.

¹³⁷Contesso G, Mouriessse H. Facteurs anatomo-pathologiques du pronostic des cancers du sein. *Path Biol* 1999;38: 834-35.

¹³⁸Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7): 966-78.

- ¹³⁹McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *Br J Cancer* 2005;93(4):387-391.
- ¹⁴⁰The World Health Organization histological typing of breast tumors, 2nd ed. The World Organization. *Am J Clin Pathol* 1982;78(6):806.
- ¹⁴¹Rodríguez C, Navarro M. Carcinoma ductal in situ. *Rev. Cáncer (Madrid)* 2009. Ediciones Arán S.L. Vol 23. Nº1, pp.1-9.
- ¹⁴²Ernst VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ women undergoing screening mamography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1546-54.
- ¹⁴³Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SAW. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:47-61.
- ¹⁴⁴Sakorafas GH, Farley DR, Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev* 2008;34:483-97.
- ¹⁴⁵Burstein H, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-41.
- ¹⁴⁶Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999;281(22):2091-7.
- ¹⁴⁷Radford DM, Phillips NHJ, Fair KL, Ritter JH, Holt M, Donis-Keller H. Allelic loss and the progression of breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:5180-3. (Erratum, *Cancer Res* 1996;56:935.)
- ¹⁴⁸Stratton MR, Collins N, Lakhani SR, Sloane JP. Loss of heterozygosity in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Pathol* 1995;175:195-201.
- ¹⁴⁹Kerlikowske K, Barclay J, Grady D, et al. Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:76-82.
- ¹⁵⁰Claus EB, Stowe M, Carter D. Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1811-17.

¹⁵¹Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Remington PL. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:697-703.

¹⁵²Chen W, Schnitt S, Rosner BA, Colditz GA. Influence of postmenopausal hormone use (PMH) on breast cancer tumor characteristics. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:845. (abstract).

¹⁵³O'Connell P, Pekkel V, Fuqua SA, et al. Analysis of loss of heterozygosity in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Pathol* 1995;175:195-201

¹⁵⁴Allred DC, Clark GM, Molina R, et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during progression of in situ to invasive breast cancer. *Hum Pathol* 1992;23:974-9.

¹⁵⁵ Rudas M, Neumayer R, Gnant MFX, Mittelbock M, Jakesz R, Reiner A. p53 Protein expression, cell proliferation and steroid hormone receptors in ductal and lobular in situ carcinomas of the breast. *Eur J Cancer* 1997;33:39-44.

¹⁵⁶Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1692-702.

¹⁵⁷Vicini FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in situ-of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002;20:2736-44.

¹⁵⁸Allred DC, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP Protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:Suppl 1:S36 (abstract).

¹⁵⁹Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT, et al. Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol* 2009;27:279-88.

¹⁶⁰Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A study of c-erbB2 as predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2334-56.

¹⁶¹Bordoni A, Probst-Hensch NM, Mazzucchelli L, Spitale A. Assessment of breast cancer opportunistic screening by clinical-pathological indicators: a population-based study. *Br J Cancer* 2009;Oct 27(Epub ahead of print).

¹⁶²Luke C, Priest K, Roder D. Changes in incidence of in situ and invasive breast cancer by histology type following mammography screening. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7(1): 69-74.

¹⁶³Erbas B, Provenzano E, Armes J, et al. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: A review. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97:135-44.

¹⁶⁴Moore MM. Treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Semin Surg Oncol* 1991;7:267-70.

¹⁶⁵Fisher B, Bauer M, Margalose R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665-73.

¹⁶⁶Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ et al. Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:211-14.

¹⁶⁷Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomized phase III trial 108533. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000;355:528-33.

¹⁶⁸Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in woman with ductal carcinoma in situ: An update of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400-18.

¹⁶⁹Bijker N, Mijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten years results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy group. *J Clin Oncol* 2006;24:3381-7.

- ¹⁷⁰Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- ¹⁷¹Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24.
- ¹⁷²Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06: 10 year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993;71: 2507-2514.
- ¹⁷³Veronesi U, Galimberti V et al. Prognostic significance of number and level of axillary nodal metastasis in breast cancer. *Breast* 1993;2: 224-228.
- ¹⁷⁴Sivridis E, Giatromanolaki A, Galazios G, Koukourakis MI. Node-related factors and survival in node-positive breast carcinomas. *Breast* 2006;15(3): 382-9.
- ¹⁷⁵Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A: 1415-1418.
- ¹⁷⁶Michaelson JS, Chen LL, Silverstein MJ, Cheongsiatmoy JA, et al. Why cancer at the primary site and the lymph nodes contributes to the risk of cancer death. *Cancer* 2009, 115(21): 5084-94.
- ¹⁷⁷Michael JS, Silverstein M, Sgroi D, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003;98(10): 2133-43.
- ¹⁷⁸Smith B. Editorial: Approaches to breast cancer staging. *N Engl J Med* 2000;342: 580-581.
- ¹⁷⁹Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
- ¹⁸⁰Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, et al. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil-

based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1825-35.

¹⁸¹Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R et al. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983;51: 1333.

¹⁸²Bräutigam E, Track C, Seewald DH et al. Medial tumor localization in breast cancer—an unappreciated risk factor? *Strahlenther Onkol* 2009;185(10): 663-8.

¹⁸³Klauber-DeMore N, Bevilacqua JL, Van Zee KJ, et al. Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;193: 547-55.

¹⁸⁴Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20: 3628-36.

¹⁸⁵Olivotto IA, Chua B, Allan SJ, et al. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21: 851-4.

¹⁸⁶Truong P, Berthelet E, Lee J, et al. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 2005; 103: 2006-14.

¹⁸⁷Woodward W, Vinh-Hung V, Ueno N, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1910-6.

¹⁸⁸Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV. Predictor of recurrences for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995;76: 2266-2274.

¹⁸⁹Michaelson JS, Chen LL, Silverstein MJ, Mihm MC Jr, et al. How cancer at the primary site and in the lymph nodes contributes to the risk of cancer death. *Cancer* 2009;115(21): 5095-107.

¹⁹⁰Koscielny S, Le M, Tubiana M. The natural history of human cancer: The relationship between involvement of axillary lymph nodes and the initiation of distant metastases. *Br J Cancer*, 1989 ;59 :775.

¹⁹¹Han W, Kim S, Park I, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004; 4: 82.

¹⁹²Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, et al. Relationship of patient age to pathologic of the tumor and prognosis for patients with Stage I o II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-894.

¹⁹³Kollias J, Elston CW, Ellis IO, et al. Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997;75(9): 1318.

¹⁹⁴Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ; Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10): 1569-1583.

¹⁹⁵Leborgne F, Leborgne JH, Ortega B, et al. Breast conservation patient of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 112-20.

¹⁹⁶Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1688-97.

¹⁹⁷Arraigada R, Le MG, Contesso G, et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 1404-13.

¹⁹⁸Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.

¹⁹⁹Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Nat Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 35-42.

²⁰⁰Schnitt SJ, Guidi AJ. Pathology of invasive breast cancer. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*, 3era ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2004:541.

²⁰¹Breast. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 171-180.

²⁰²Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 251-7.

²⁰³Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-89.

²⁰⁴Bharat A, Gao F, Margenthaler JA. Tumor characteristics and patient outcomes are similar between invasive lobular and mixed invasive ductal/lobular breast cancers but differ from pure invasive ductal breast cancers. *Am J Surg* 2009;198(4): 516-19

²⁰⁵Rossen PP, Groshen S, Kinne DW: Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 9 (9): 1650-61, 1991. (PUBMED Abstract) 179 Koscielny S, Le M, Tubiana M. The natural history of human cancer: The relationship between involvement of axillary lymph nodes and the initiation of distant metastases. *Br J Cancer*, 1989;59 :775.

²⁰⁶Stalsberg H, Hartmann WH. The delimitation of tubular carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 2000;31: 601-607.

²⁰⁷Page DL. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2003;27:832-5.

²⁰⁸ Lester Susan C. Breast. In: *Manual of Surgical Pathology*. 2da ed. Elsevier Inc. 2006, p. 263.

²⁰⁹Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *C.W. Histopathology* 1991; 19: 403-10.

²¹⁰Henson D, Oberman HA, Hutter RV. Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with cancer of the breast: a publication of the Cancer Committee College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121: 27-33.

²¹¹Fernandes RC, Bevilacqua JL, Soares IC, et al. Coordinated expression of ER, PR and HER2 define different prognostic subtypes among poorly differentiated breast carcinomas. *Histopathology* 2009;55(3):346-52.

²¹²Ignatiadis M, Sotiriou C. Understanding the molecular basis of histologic grade. *Pathobiology* 2008;75(2): 104-111.

²¹³Chen LL, Nolan ME, Silverstein MJ, et al. The impact of primary tumor size, lymph node status, and other prognostic factors on the risk of cancer death. *Cancer* 2009;115(21): 5071-83.

²¹⁴Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 112-20.

²¹⁵Kuru B, Camlibel M, Ali Gulcelik M, et al. Prognostic factors affecting survival and disease-free survival in lymph node-negative breast carcinomas. *J Surg Oncol* 2003; 83: 167-72.

²¹⁶Finek J, Holubec L Jr, Topolcan O, et al. The importance of prognostic factors in premenopausal women with breast cancer. *Anticancer Res* 2007;27(4A):1893-6.

²¹⁷Arriagada R, Rutqvist LE, Johansson H, Kramar A, Rotstein S. Predicting distant dissemination in patients with early breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47(6):1113-21.

²¹⁸Coradini D, Daidone MG, Boracchi P, et al. Time-dependent relevance of steroid receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18: 2702-9.

²¹⁹Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5(2): 102-10.

- ²²⁰Tantivatana T, Chongthanakorn M, Rongsriyam K, Katanyoo K. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with breast cancer: a retrospective review. *J Med Assoc Thai* 2009;92(8):1084-93. (abstract)
- ²²¹Schnitt SJ. Estrogen receptor testing of breast cancer in current clinical practice: what's the question? *J Clin Oncol* 2006;24(12): 1797.
- ²²²Allred DC, Harvey JN, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11: 155-168.
- ²²³Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(1):118.
- ²²⁴Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177.
- ²²⁵Ménard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology* 2001;61(Suppl 2): 67-72.
- ²²⁶Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353: 1673-1684.
- ²²⁷Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5697-704.
- ²²⁸Choi YH, Ahn JH, Kim SB, et al. Tissue microarray-based study of patients with lymph node-negative breast cancer shows that HER2/neu overexpression is an important predictive marker of poor prognosis. *Ann Oncol* 2009;20(8):1337-43.
- ²²⁹Gilcrease MZ, Woodward WA, Nicolas MM, et al. Even low-level HER2 expression may be associated with worse outcome in node-positive breast cancer. *Am J Surg Pathol* 2009;33(5): 759-67.

²³⁰Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659.

²³¹Piccart M, Lohrisch C, Di Leo A, Larsimont D. The predictive value of HER2 in breast cancer. *Oncology* 2001;61(Suppl 2):73-82.

²³²Leitner SP, Swern AS, Weinberger, et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0M0). *Cancer* 1995;76:2266-74.

²³³Simpson JF, Gray R, Dressler L, et al. Prognostic Value of Histologic Grade and Proliferative Activity in Axillary Node-Positive Breast Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 2000;18 (10): 2059-2069.

²³⁴Lim M, Bellon JR, et al. A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with stage I breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1149.

²³⁵Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16): 1233-41.

²³⁶Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.

²³⁷Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355(9217):1757.

²³⁸McCready D, Holloway C, Shelley W, Down N, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg* 2005;48(3):185-94.

²³⁹Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8): 2672-85.

- ²⁴⁰Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, et al. Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14(1):16-24.
- ²⁴¹Whelan TJ, Lada BM, Laukkanen E, et al. Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conservation surgery. Provincial Breast Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1997;1(3):228-40.
- ²⁴²Taghian AG, Powell SN. The role of radiation therapy for primary breast cancer. *Surg Clin North Am* 1999;79(5): 1091-115.
- ²⁴³Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949-55.
- ²⁴⁴Early Breast Trialists Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687.
- ²⁴⁵Cole BF, Gelber RD, Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized clinical trials with quality-adjusted survival analysis. *Lancet* 2001;358(9278): 277-86.
- ²⁴⁶Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1,21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen day 1,21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003;14(6): 833-42.
- ²⁴⁷Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, Lew D, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8313-21.
- ²⁴⁸Carlson RW, Anderson BO, et al. NCCN clinical practice guidelines, invasive breast cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 2007;5:246.

- ²⁴⁹Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3686-96.
- ²⁵⁰Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22): 2302-13.
- ²⁵¹Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8): 1431-9.
- ²⁵²Campane M, Fumoleau P, Bourbouloux E, Kerbrat P, Roché H. Taxanes in adjuvant breast cancer setting: which standard in Europe? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55(3): 167-75.
- ²⁵³Bria E, Nistico C, Cuppone F, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15.500 patients. *Cancer* 2006;106(11):2337-44
- ²⁵⁴IBCSG. Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(14):1054.
- ²⁵⁵ Mazouni C, Kau SW, et al. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18:874.
- ²⁵⁶Hayes DF, Thor A, et al. HER2 predicts benefit from adjuvant paclitaxel after AC in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18 Suppl):5S (abst 510).
- ²⁵⁷Fan C, Oh DS, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(6):560.

- ²⁵⁸ Sotiriou C, Wirapati P, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(4):262.
- ²⁵⁹ Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6(4):443
- ²⁶⁰ Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumour biology: Herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 2002;416(6878):279.
- ²⁶¹ Klos KS, Zhou X, Lee S, et al. Combined trastuzumab and paclitaxel treatment better inhibits ErbB-2-mediated angiogenesis in breast carcinoma through a more effective inhibition of Akt than either treatment alone. *Cancer* 2003;98(7):1377.
- ²⁶² Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11): 783-92.
- ²⁶³ Slamon D, Eirmann W, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1).
- ²⁶⁴ Jahanzeb M. Adjuvant trastuzumab therapy for HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8(4): 324-33.
- ²⁶⁵ Betson GW. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mama: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1996; 2: 102-5.
- ²⁶⁶ Gershanovich M, Garin A, Baltina D, et al. A phase III comparison of two toremifene doses to tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Eastern European Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45(3): 251-62.
- ²⁶⁷ Hortobagyi GN. Treatment of the breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-81.
- ²⁶⁸ Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352(9132):930-42.

²⁶⁹Bryant J, Fisher B, et al. Duration of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:56.

²⁷⁰Fisher B, Anderson S. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19(4):931.

²⁷¹National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:5.

²⁷²Dowsett M, Howell A. Breast cancer: aromatase inhibitors take on tamoxifen. *Nat Med* 2002;8:1341-4.

²⁷³Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-2.

²⁷⁴Lake DE, Hudis C. Aromatase inhibitors in breast cancer: an update. *Cancer Control* 2002;9:490-8.

²⁷⁵S. Verma, S. Sehdev, A. Joy, Y. Madarnas, J. Younus, J.A. Roy. An updated review on the efficacy of adjuvant endocrine therapies in hormone receptor-positive breast cancer. *Current Oncology* 2009;16(Suppl 2):s1-13.

²⁷⁶Goss PE, Ingle JN, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(17):1262.

²⁷⁷Coombes RC, Hall E, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081.

²⁷⁸Telli ML, Carlson RW. First-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009;9 (suppl 2):S66-72.

²⁷⁹Largillier R, Ferrero JM, et al. Prognostic factors in 1.038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19(12):2012-9.

²⁸⁰Giordano SH, Buzdar AU, Kau SWC, et al. Improvement in breast cancer survival: results from MD Anderson Cancer Center protocols from 1975-2000. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:212(a).

²⁸¹Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132: 620-7.

²⁸²Rapiti E, Verkooijen HM, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743.

²⁸³Aapro M, Monfardini S, Jirillo A, Basso U. Management of primary and advanced breast cancer in older unfit patients (medical treatment). *Cancer Treat Rev* 2009;35(6): 503-8.

²⁸⁴Zilembo N, Buzzoni R, Celio L, Noberasco C, et al. Formestane as treatment of advanced breast cancer in elderly women. *Tumori* 1994;80(6):433-7.

²⁸⁵Stockler M, Wilcken NRC, Ghersi D, et al. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Reviews* 2000;26:151.

²⁸⁶Fossati C, Confalonieri V, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31.500 women. *J Clin Oncol* 1998;16:3449.

²⁸⁷Clemons M, Leahy M, Valle J, et al. Review of recent trials of chemotherapy for advanced breast cancer: studies excluding taxanes. *Eur J Cancer* 1997;33:2171-82.

²⁸⁸Carrick S, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD003372.

²⁸⁹Clemons M, Leahy M, Valle J, et al. Review of recent trials of chemotherapy for advanced breast cancer: the taxanes. *Eur J Cancer* 1997;33:2183-93.

- ²⁹⁰Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21(4):588-94.
- ²⁹¹Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicentre trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1707.
- ²⁹²Carmichel J. UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide versus epirubicin and taxol in the first-line treatment of women with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:84(a).
- ²⁹³Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer* 1997;21(3):129-83.
- ²⁹⁴Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2005;31(4):256-73.
- ²⁹⁵Blows FM, Driver KE, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PloS Med* 2010;7(5):e1000279.
- ²⁹⁶Sorlie T, Perou CM, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(19):10869-10874.
- ²⁹⁷Perou CM, Sorlie T, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2002;406(6797):747.
- ²⁹⁸Callagy G, Cattaneo E, et al. Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol* 2003;12(1):27-34.
- ²⁹⁹Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8418–8423.

- ³⁰⁰Sotiriou C, Neo SY, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(18):10393-8.
- ³⁰¹Hu Z, Fan C, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96.
- ³⁰²Kumar V, Abbas AK, et al. *Carcinoma of the breast en: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition: Expert Consult-Online and Print. 8va ed. Saunders* 2009, an imprint of Elsevier.
- ³⁰³Loi S,Haibe-Kains B, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol JCO* 2007;25(10):1239-46.
- ³⁰⁴Foulkes WD, Brunet J, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res* 2004;64(3):830-5.
- ³⁰⁵Sotiriou C and Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360(8):790-800
- ³⁰⁶Foulkes WD, Stefansson IM, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer* 2003;95(19):1482.
- ³⁰⁷Millikan RC, Newman B, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Cancer Res Treat* 2008;109(1):123-39.
- ³⁰⁸Carey LA, Perou CM, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21):2492.
- ³⁰⁹ Bosch C, Lain JM, et al. Características epidemiológicas e histopatológicas de los subtipos moleculares en cáncer de mama. Ponencia en 30vo congreso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) 2009.

- ³¹⁰Ihemelandu CU , Leffall LD, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *J Surg Res* 2007;143(1):109-18.
- ³¹¹Zhang HM, Xuan LX et al. Clinical characteristics comparison between triple-negative and non-triple negative breast cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009;47(7):506-10. (Abstract)
- ³¹²Lin C, Chien SY et al. Triple negative breast carcinoma is a prognostic factor in Taiwanese women. *BMC Cancer* 2009;18(9):192.
- ³¹³Tian XS, Cong MH et al. Clinicopathologic and prognostic characteristics of triple-negative breast cancer. *Onkologie* 2008;31(11):610-14. (Abstract).
- ³¹⁴Rakha EA, El-Sayed ME et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109(1):25-32.
- ³¹⁵Del Casar JM, Martin A, et al. Characterization of breast cancer subtypes by quantitative assessment of biological parameters: relationship with clinicopathological characteristics, biological features and prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141(2):147-52.
- ³¹⁶Hugh J, Hanson J, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1168-76.
- ³¹⁷Parker JS, Mullins M, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160-7.
- ³¹⁸Dent R, Trudeau M, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
- ³¹⁹Liedtke C, Mazouni C, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1275-81.
- ³²⁰Bhargava R, Beriwal S, et al. Breast cancer molecular class ERBB2: preponderance of tumors with apocrine differentiation and expression of basal phenotype markers CK5, CK5/6, and EGFR. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18(2):113-8.

³²¹Cheang MC, Chia SK, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736-50.

³²²U.S. Cancer Statistics Workig Group. United States Cancer Statistics 1999-2005: Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2009. <http://www.cdc.gov/uscs/>

³²³GEICAM. Proyecto "EL Álamo II". Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1994-1997). 1ª ed. Madrid: GEICAM; 2004.

³²⁴van der Sangen MJ, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, et al. Breast cancer in young women: epidemiology and treatment dilemmas. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152(46):2495-500.

³²⁵Barchielli A, Federico M, De Lisi V, et al. In situ breast cancer: incidence and organised screening programmes in Italy. *Eur J Cancer* 2005; 41(7): 1045-50.

³²⁶Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French Survey experience. *Br J Cancer* 2009;100(7):1048-54.

³²⁷Silver SA, Tavassoli FA. Mammaryductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998;82:2382-90.

³²⁸White J, Levine A, Gustafson G, et al. Outcome and prognostic factors for local recurrence in mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(4): 791-7.

³²⁹Expósito J, Olea N, Ruiz de Almodovar JM, Pedraza V. Determination of estrogen and progesterone receptors in cancer of the breast. Frequency of presentation and prognostic significance. *Rev Esp Oncol* 1985;32(3):471-85.

³³⁰Smith GL, Smith BD, Haffty BG, et al. Rationalization and regionalization of treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1397-403.

- ³³¹Larrañaga N, Sarasqueta C, Martínez-Cambor P, et al. Female breast cancer in Gipuzkoa: prognostic factors and survival. *Clin Transl Oncol* 2009;11(2):96-102.
- ³³²Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The “El Alamo” project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006;8(7):508-518.
- ³³³Cuan Martínez JR, Mainero Ratchelous FE, et al. Comparative study of clinical and pathological features of breast cancer in women with 40 years old and younger vs 70 years old and older. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(6):299-306.
- ³³⁴García-Closas M, Brinton LA, Lissowska J, et al. Established breast cancer risk factors by clinically important tumour characteristics. *Br J Cancer* 2006;95(1): 123-129.
- ³³⁵Dent R, Hanna WM, Trudeau M, et al. Time to disease recurrence in basal-type breast cancers: effects of tumor size and lymph node status. *Cancer* 2009;115(21):4917-23.
- ³³⁶Biesterfeld S, Schröder W, Steinhagen G, et al. Simultaneous immunohistochemical and biochemical hormone receptor assessment in breast cancer provides complementary prognostic information. *Anticancer Res* 1997;17(6D):4723-9.
- ³³⁷Singleton TP, Strickler JG. Clinical and pathologic significance of the c-erbB-2 (HER-2/neu) oncogene. *Pathol Annu* 1992;27(1):165-90.
- ³³⁸Martin M. Molecular biology of breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2006;8(1):7-14.
- ³³⁹Muñoz M, Fernández-Aceñero MJ et al. Prognostic significance of molecular classification of breast invasive ductal carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(1):43-8.
- ³⁴⁰Mena Mateos A, García Villanueva et al. Conservative treatment for infiltrating breast cancer. Ten years follow-up experience. *Clin Transl Oncol* 2006;8(9):672-5.
- ³⁴¹Katz SJ, Lantz PM, et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5526.

- ³⁴²Hawley ST, Hofer TP, et al. Correlates of between-surgeon variation in breast cancer treatments. *Med Care* 2006;44(7):609.
- ³⁴³Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3302-8.
- ³⁴⁴Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247(5):732-8.
- ³⁴⁵Barco SG, Juez I, Márquez D, et al. Resultados en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Factores de influencia en la respuesta y la supervivencia. *Oncología* 2003;26:149-58.
- ³⁴⁶James JJ, Evans AJ, Pinder SE, et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological-radiological correlations and prognostic features. *Br J Cancer* 2003;89:660-5.
- ³⁴⁷Solomayer EF, Diel I, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59(3):271-8.
- ³⁴⁸Lee WS, Lee JE, Kim JH, Nam SJ, Yang JH. Analysis of prognostic factors and treatment modality changes in breast cancer: a single institution study in Korea. *Yonsei Med J* 2007;48(3):465-73. (abstract)
- ³⁴⁹Clark GM, McGuire WL. New biologic prognostic factors in breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1989;3(5):49-54.
- ³⁵⁰Sunderland MC, McGuire WL. Prognostic indicators in invasive breast cancer. *Surg Clin North Am*. 1990;70(5):989-1004.
- ³⁵¹McCready DR, Chapman JA, Hanna WM, et al. Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: use of a log-normal survival model. *Ann Surg Oncol* 2000;7(6):416-26.

- ³⁵²Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, et al. Stage 0 to stage III breast cancer in young cancer. *J Am Coll Surg* 2000;190(5):533-9.
- ³⁵³Horita K, Yamaguchi A, Hirose K, et al. Prognostic factors affecting disease-free survival rate following surgical resection of primary breast cancer. *Eur J Histochem* 2001;45(1):73-84. (abstract).
- ³⁵⁴Carreño G, Del Casar JM, Corte MD, et al. Local recurrence after mastectomy for breast cancer: analysis of clinicopathological, biological and prognostic characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102(1):61-73.
- ³⁵⁵Liu H, Fan QH et al. Clinicopathologic features and prognostic significance of basal-like breast cancer. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2009;38(5):316-22. (abstract).
- ³⁵⁶Kato T, Kimura T, Takami N, et al. New Prognostic Factors Associated with Long-term Survival in Node-Negative Breast Cancer Patients. *Breast Cancer* 1999;6(4): 370-377.
- ³⁵⁷Trudeau ME, Pritchard KI, et al. Prognostic factors affecting the natural history of node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89(1):35-45.
- ³⁵⁸Rhee J, Han SW, Oh DY, et al. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:307.
- ³⁵⁹Guan Y, Xu BH, Li Q, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of female breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: a report of 128 patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88(2):77-81. (abstract)
- ³⁶⁰Martinez-Ramos D, Escrig-Sos J, Alcalde-Sanchez M, et al. Disease-free survival and prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T1-2 N positive breast cancer patients. A population registry-based study in a European country. *World J Surg* 2009;33(8):1659-64.
- ³⁶¹Dawood S, Broglio K, et al. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(11):2169-74.

