

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE LAS PACIENTES CON  
CÁNCER DE MAMA DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA  
ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL  
CALDERÓN GUARDIA DEL PERIODO 1 DE ENERO 2010  
AL 31 DE JUNIO 2015

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del  
Programa de Estudios de Postgrado de Ginecología  
Oncológica para optar al grado y título de  
Especialistas en Ginecología Oncológica

DRA. AGATHA CONEJO MURILLO  
DRA. YANCY CASCANTE CAMPOS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2016

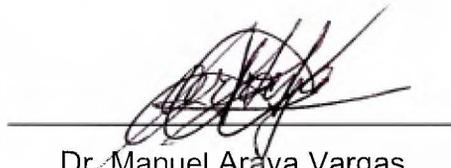
## **Dedicatoria y Agradecimientos**

A Dios por permitirnos cumplir nuestra meta y a nuestras familias por el apoyo incondicional.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ginecología Oncológica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por al grado y título de Especialista en Ginecología Oncológica”



Dr. Manuel Araya Vargas  
Coordinador Nacional  
Posgrado en Ginecología Oncológica



Dr. Manuel Araya Vargas  
Tutor de Tesis



Dr. Danilo Medina Angulo  
Miembro de la Unidad de Posgrado en Ginecología Oncológica



Candidata  
Agatha Conejo Murillo



Candidata  
Yancy Cascante Campos

## Tabla de contenido

<b>Resumen .....</b>	<b>vi</b>
<b>Lista de Tablas.....</b>	<b>vii</b>
<b>Lista de Figuras.....</b>	<b>ix</b>
<b>Lista de Gráficos .....</b>	<b>x</b>
<b>Lista de abreviaturas .....</b>	<b>xi</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>6</b>
<b>Marco teórico.....</b>	<b>8</b>
Epidemiología .....	8
Factores de riesgo .....	9
Tamizaje.....	11
Diagnóstico .....	13
Estadaje .....	14
Histopatología.....	18
Tratamiento .....	24
Cirugía.....	24
Radioterapia .....	27
Quimioterapia.....	29
Hormonoterapia .....	31
Terapia biológica dirigida .....	33
Recurrencia y Pronóstico .....	34
<b>Objetivos.....</b>	<b>36</b>
Objetivo general.....	36
Objetivos específicos .....	36
<b>Metodología.....</b>	<b>37</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>39</b>

<b>Discusión.....</b>	<b>76</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>81</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>83</b>

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de mama corresponde al segundo cáncer más común a nivel mundial, luego del cáncer de piel, y por mucho el más frecuente en mujeres, con una estimación de 1,67 millones de casos nuevos diagnosticados en el 2012.

**Objetivo:** Establecer datos epidemiológicos del cáncer de mama en las pacientes del Servicio de Ginecología Oncológica en el período del 1 Enero 2010 - 31 Junio 2015

**Metodología:** Estudio retrospectivo cohorte. Se realizó un listado con el número de expediente y nombre de la paciente con diagnóstico de cáncer invasor o in situ de mama. Estos datos obtenidos del Servicio de Patología del Hospital Calderón Guardia. Se analizaron 153 pacientes. Se utilizó el programa de Excel 2013. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

**Resultados:** El 36.6 % de las pacientes se ubicó en las edades 46-57 años. El estadio clínico IIA ocupó el 20.3%. El tipo histológico más frecuente fue el Ductal invasor. El subtipo molecular Luminal A fue 54,2%. La cirugía Radical se practicó en un 69% de las pacientes. La enfermedad ganglionar estuvo ausente en 83 pacientes del total, y en las que tuvieron ganglios positivos la mayor frecuencia fue de 1 y 2 ganglios. La recurrencia ocurrió en 12% de las pacientes y el principal sitio fue hueso. El tratamiento adyuvante lo recibió un 85% de la muestra y el más frecuente fue la combinación de Quimioterapia y Radioterapia.

**Conclusiones:** Los análisis realizados demuestran los esfuerzos hechos por la institución en tratar la enfermedad y reducir la mortalidad por esta causa y el además el análisis estadístico señala los campos en los cuales se debe reforzar la aplicación de los protocolos y estandarizar la toma de decisiones con el fin de ofrecer los mejores abordajes según lo que dicta la medicina basada en la evidencia. Lo cual se reflejara en una disminución de la variabilidad de los parámetros encontrados.

## Lista de Tablas

Tabla 1. Distribución por rango de edades de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	39
Tabla 2. Distribución por provincias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	41
Tabla 3. Distribución según estado menopaúsico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	42
Tabla 4. Distribución según clasificación mamográfica de BIRADS de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	43
Tabla 5. Distribución de pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, según estadio clínico.....	45
Tabla 6. Tipo histológico de las biopsias iniciales de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	46
Tabla 7. Grado histológico de las biopsias iniciales de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG .....	48
Tabla 8. Tratamiento neoadyuvante de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG .....	48
Tabla 9. Tipo Molecular de las biopsias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	49
Tabla 10. Tipo de tratamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG .....	51
Tabla 11. Tipo histológico de las biopsias definitivas de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	52
Tabla 12. <i>Grado histológico de las biopsias definitivas realizadas a las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....</i>	53
Tabla 13. <i>Presencia de Invasión linfovascular de las biopsias definitivas realizadas a las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.</i>	53
Tabla 14. Número de ganglios linfáticos presentes en las biopsias definitivas realizadas a las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	54
Tabla 15. Distribución de la necesidad de tratamiento adyuvante en las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	56
Tabla 16. Primeros 4 tipos de adyuvancia recibida en las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	57
Tabla 17. Número de pacientes con cáncer de mama que presentaron recurrencia durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG .....	58
Tabla 18. Distribución por sitio anatómico de las recurrencias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	59

Tabla 19. Tiempo en años en el cual se presentaron las recurrencias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	60
Tabla 20. Distribución por edad según estadio clínico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	61
Tabla 21. Distribución por edad según tipo molecular de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	62
Tabla 22. Distribución por edad según tipo de cirugía de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	63
Tabla 23. Distribución de la respuesta al tratamiento neoadyuvante según tipo molecular de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	64
Tabla 24. Distribución del tipo molecular según número de ganglios positivos de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	64
Tabla 25. Distribución de recurrencia según número de ganglios positivos de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	65
Tabla 26. Distribución del estadio clínico según tipo de cirugía de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	66
Tabla 27. <i>Prueba de chi-cuadrado del tipo histológico y neoadyuvancia</i> de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	67
Tabla 28. <i>Prueba de chi-cuadrado del tipo molecular y grado histológico</i> de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	68
Tabla 29. <i>Prueba de chi-cuadrado del tipo de cirugía y el tratamiento adyuvante</i> de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	69
Tabla 30. <i>Prueba de chi-cuadrado del tipo de cirugía y recurrencia</i> de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	70
Tabla 31. <i>Prueba de chi-cuadrado del BIRADS y estadio clínico</i> de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	71
Tabla 32. Análisis de las variables se procede a realizar correlaciones bivariadas entre ellas, mediante el método Pearson y Spearman de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	74
Tabla 33. Análisis de las variables se procede a realizar correlaciones bivariadas entre ellas, mediante el método Pearson y Spearman de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	75
Tabla 34. Pacientes fallecidas de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.....	80

## **Lista de Figuras**

Figura 1. Estadiaje del cáncer de mama .....	16
Figura 2. Estatificación del cáncer de mama según TNM .....	18

## Lista de Gráficos

Gráfico 1. Distribución por rango de edades de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	40
Gráfico 2. Distribución por provincias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	41
Gráfico 3. Distribución porcentual del estado menopáusico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG. .	42
Gráfico 4. Distribución según clasificación mamográfica de BIRADS de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	44
Gráfico 5. Distribución de pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, según estadio clínico .....	45
Gráfico 6. Porcentaje de Tipo Molecular de las biopsias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG .....	50
Gráfico 7. Porcentaje del Tipo de tratamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG .....	51
Gráfico 8. <i>Número de ganglios linfáticos presentes en las biopsias definitivas realizadas a las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG</i> .....	55
Gráfico 9. Distribución del estadio patológico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG .....	56
Gráfico 10. Primeros 4 tipos de adyuvancia recibida en las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG. ....	57
Gráfico 11. Número de pacientes con cáncer de mama que presentaron recurrencia durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG .....	58

## **Lista de abreviaturas**

USA: Estados Unidos

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

OMS: Organización Mundial de la Salud

US: Ultrasonido

AJCC: American Joint Committee on Cancer

GOG: Grupo de Ginecología Oncológica

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

TAC: Tomografía Axial Computarizada

QT: Quimioterapia

RT: Radioterapia

Tx: tratamiento

IHQ: Inmunohistoquímica

SG: Sobrevida Global

SLE : sobrevida libre de enfermedad.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

BIRADS: Breast Imaging Report and Database System

RC: respuesta completa al tratamiento neoadyuvante

RP: respuesta parcial al tratamiento neoadyuvante

ILV: Invasión linfovascular

HER2+: Human Epidermal growth factor Receptor 2-positive

ER: receptor de estrógeno

PgR: receptor de progesterona

*ERBB2-HER2*: receptor tirosin quinasa transmembrana para HER2+

EGFR: receptor de crecimiento epidérmico

HCG: Hospital Calderón Guardia

Pte: paciente

NS: no se sabe

NA: no aplica

n: número

IA/NA: India americana/Nativos de Alaska.

*IP/A: Islas pacíficas/Asiáticas*

WHO: World Health Organization

BRCA 1/2: breast cancer gen 1 and 2

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica

## Introducción

El cáncer de mama corresponde al segundo cáncer más común a nivel mundial, luego del cáncer de piel, y por mucho el más frecuente en mujeres, con una estimación de 1,67 millones de casos nuevos diagnosticados en el 2012 (1). Aproximadamente el 12% de las mujeres en Estados Unidos (1 de cada 8) serán diagnosticadas con cáncer de mama durante su vida (2).

En cuanto a mortalidad, el cáncer de mama es la quinta causa de muerte por cáncer global (522,000 muertes) y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en países de vías de desarrollo (324,000 muertes, 14.3% del total) y corresponde a la segunda causa de muerte en mujeres por cáncer luego del cáncer de pulmón en países desarrollados (198,000 muertes, 15.4%) (1). La variabilidad entre las tasas de mortalidad a nivel mundial es menor que la observada en las tasas de incidencia, ya que la sobrevivida es mejor en los países desarrollados, donde se presenta la mayoría de casos.

Según datos del SEER se estima que para el 2015 se diagnosticaron 231,840 casos nuevos en Estados Unidos y aproximadamente 40,290 muertes en el mismo año (2). Además del cáncer de mama invasor, cerca de 60,290 nuevos casos de cáncer in situ serán diagnosticados en Estados Unidos durante 2015. La incidencia del cáncer de mama ha variado a lo largo de las décadas, esto debido al incremento del uso de la mamografía permitiendo un diagnóstico más temprano, sin embargo esto llevó a alcanzar tasas estables en las mujeres de 40 años. Entre las mujeres de 20 a 39 años se ha presentado un aumento leve (0,6% por año) desde 1994 a 2012, debido a cambios en estilos de vida asociado a factores de riesgo y patrones reproductivos (3,4).

Se ha documentado en múltiples estudios que la incidencia y mortalidad del cáncer de mama, así como sus características histológicas y moleculares, cambian según las diferentes etnias. Las tasa de incidencia varían hasta cuatro

veces en las diferentes regiones del mundo, con tasas que van desde 27 por 100000 en África media y Asia del este a 96 en el oeste europeo (1). Las tasas ajustadas por edad para cáncer de mama son de 129 per 100 000 en mujeres blancas no hispanas, 93 per 100 000 mujeres hispanas, 123 per 100 000 en mujeres de raza negra, y 94 per 100 000 para Asiáticas (5).

En la población no hispana un estudio reciente por De Santis et al. nos muestra las variaciones epidemiológicas según etnias, mostrando mayor incidencia y mortalidad en pacientes blancas y negras no hispanas, al compararlas con India Americanas/ Nativos de Alaska (IA/NA), Islas pacíficas/Asiáticas (IP/A). Además las mujeres provenientes de IP/A presentan menores tasas de incidencia y mortalidad (2).

Se ha demostrado que existe una mayor incidencia de cáncer de mama en pacientes de raza blanca, sin embargo la tasa de mortalidad es 42% mayor en las pacientes de raza negra. Se ha atribuido a ciertos factores biológicos y no biológicos esta diferencia; como es el acceso a servicios médicos, las obesidad y otras comorbilidades, así como los estadios más avanzados al diagnóstico, las características tumorales y la respuesta a los tratamiento (6-9).

En la población hispana se ha evidenciado un mayor riesgo de muerte luego del diagnóstico de cáncer de mama, debido a estadios más avanzados (10-12), menor edad media al diagnóstico (13-15), y características inmunohistoquímicas del tumor diferentes a la población blanca no hispana (14-16), lo que le confiere comportamiento más agresivo.

A nivel nacional la incidencia del cáncer de mama es de 42,25 por 100000 mujeres , con una tasa de mortalidad ajustada para el 2013 de 11,14.por 100000 mujeres. De acuerdo a estadísticas del Registro Nacional del cáncer en Costa Rica la tasa de incidencia ajustada a incrementado de 37,66 a 44,09 por 100.000

mujeres en los últimos 10 años,, además el cáncer de mama es la principal causa de muerte asociada al cáncer en mujeres en Costa Rica (17).

Con respecto a la distribución geográfica del cáncer de mama para el año 2012 la provincia de San José tiene la tasa ajustada más alta, 52,97 por 100.000 mujeres, le sigue Cartago con 40,70 y en tercer lugar Alajuela con 38,21 por 100.000 mujeres. Guanacaste y Puntarenas presentan las incidencias más bajas.

Para el cáncer de mama las provincias con tasas de mortalidad superiores a la nacional son San José, Cartago, la provincia con la tasa más baja es Guanacaste (17).

Además de variar la incidencia del cáncer de mama según la etnia, también lo hace en los referente a la edad media, estadiaje al diagnóstico, los subtipos moleculares, así como el pronóstico de la paciente.

La edad media de diagnóstico del cáncer de mama en Estados Unidos es de 61 años (18), muy similar a la de mujeres en Australia y Europa. En la población de Estados Unidos la edad media de diagnóstico es menor para mujeres de raza negra (58 años) comparada a las mujeres de raza blanca a los 62. Además la edad media de muerte en la raza negra es aproximadamente 10 años menor (18).

En las mujeres hispanas se ha encontrado que tienen de 1.3 a 2-veces aumentado el riesgo de muerte comparado a mujeres blancas no hispanas (10,19). En algunos estudios, la edad media de diagnóstico es 10 años menor que la reportada en Estados Unidos (10-12). Un estudios de cohorte en un centro hospitalario a nivel nacional nos reporta una edad media de diagnóstico a los 53 años., menor a los países desarrollados, pero muy similar a lo reportado en otras poblaciones hispanas (12-15, 20).

Al comparar los estadios de la enfermedad a la que se realiza el diagnóstico, en la población en Estados Unidos las mujeres de raza blanca y las API presentan las mayores proporciones de cáncer de mama localizados (rango, 63%-64%) y solo 5% de enfermedad metastásica al diagnóstico. Al contrario las mujeres de raza negra presentan una menor proporción de enfermedad localizada 53% (2). En Costa Rica se ha reportado 37% de las pacientes al diagnóstico presentaban estadios III y IV de la enfermedad, mucho mayor que lo reportado en otros estudios 14.3% en América central y del Sur.(20) Mientras que el grupo de pacientes que se presentó estadios I fue muy pequeño (17.6%) (21).

Con el paso del tiempo, múltiples estudios histológicos y moleculares han demostrado que el cáncer de mama es un conjunto de enfermedades. Actualmente se reconocen 21 tipos histológicos diferentes de cáncer de mama y al menos 4 subtipos moleculares, las cuales se asocian a diferentes factores de riesgo y a un comportamiento biológico diferente en cuanto a presentación, respuesta a tratamiento y pronóstico (22-27).

Desde el punto de vista molecular reconocemos 4 subtipos moleculares. Aquellos tumores que expresan receptores hormonales se reconocen como luminales, y se dividen en luminales A o B según presenten un menor o mayor índice de replicación. Las pacientes diagnosticadas con tumores luminales generalmente son mayores, mejor respuesta a la hormono terapia y tienen mejor período libre de enfermedad y sobrevida global. Los tumores que presentan una sobreexpresión de Her2 se han asociado a un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico. (28) Aquellos tumores que no expresan ni receptores hormonales ni la proteína Her2 se encuentran asociado a una menor edad al diagnóstico, un comportamiento clínico más agresivo y un peor pronóstico; este subtipo molecular se encuentra con mayor frecuencia en la población africa-americana e hispanas (14,16,29).

En la población de Estados Unidos un 74% de tumores son clasificados como luminales A, 12% como triple negativo, 10% luminal B y 4% Her2 enriquecido, sin embargo esta distribución varía según las etnias, mostrando en población de raza negra una mayor proporción de subtipo triple negativo y una menor cantidad de luminal A (2). Estos resultados se correlacionan con el peor pronóstico del cáncer de mama en esta población, ya que para el subtipo molecular triple negativo no existen terapias dirigidas, mientras que los subtipos luminales presentan mejor supervivencia especialmente los primeros 5 años en que reciben hormonoterapia (30,31).

En Costa Rica se ha reportado una mayor proporción de tumores triples negativos (17.1%) que la población blanca no hispanica (11.7–12.5%) (13-14), pero muy similar a lo reportado en otros estudios en mujeres hispanicas (29).

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes va a depender de diferentes factores, entre los factores más importantes asociados a la recurrencia se encuentra el estadio, los ganglios y el perfil molecular de la enfermedad.

Existen grandes diferencias en cuanto al pronóstico entre poblaciones, las tasas de supervivencia a 10 años son de 80% mujeres blancas, 78% para mujeres hispanas, 66% mujeres raza negra y 82% para Asiáticas (5). La diferencia que existe en la supervivencia de las pacientes según diferentes etnias es un reflejo de las diferencias en distribución de los subtipos de cáncer. Las pacientes blancas no hispanas presentan un mejor pronóstico ya que el diagnóstico se realiza en estadios más tempranos y presenta mayor proporción de subtipos moleculares luminales (2). Las pacientes con tumores triple negativos presentan el mayor riesgo de recurrencia, tumores de mayor grado histológico y la peor supervivencia. Las recurrencias en tumores triple negativos son hasta 3 veces mayores que en los fenotipos luminales. La supervivencia a 3 años para tumores triple negativos es 73,5%, la menor de los subtipos moleculares (32).

## **Justificación**

El cáncer de mama corresponde a un problema de salud mundial con un estimado de diagnósticos anuales de 1,67 millones de casos nuevos anuales y con una mayor incidencias en países desarrollados. Por lo que tanto su impacto económico y social lo lleva a ser objeto de investigación constante con el fin de desarrollar estrategias preventivas y tratamiento oportuno y efectivo que permita acabar con esta pandemia.

Con el presente estudio se pretende establecer una base epidemiológica sobre el comportamiento del cáncer de mama en las mujeres tratadas en el servicio de ginecología oncológica del hospital Calderón Guardia. Esto con el fin de reconocer las características más frecuentes del cáncer de mama en nuestro servicio y así determinar si la población costarricense difiere en su comportamiento a las estadísticas mundiales.

Lo anterior lo consideramos importante porque, si bien se asume que el comportamiento de la población nacional es igual a la población mundial, nuestro sistema de tamizaje nacional, así como factores propios de nuestra cultura pueden llevar a evidenciar actitudes que favorecen un diagnóstico más tardío de la enfermedad en la población costarricense. Reconocer las fallas del sistema que nos aumenta el diagnóstico de cáncer de mama en estadíos más avanzados, podrá permitirnos trabajar con las pacientes de la zona de atracción a nuestro centro hospitalario, y así poder implementar sistemas de tamizaje y referencia más efectivos. Las medidas preventivas que se puedan lograr en los niveles primario y secundario del sistema de salud, basado en las características epidemiológicas, como cambios en el estilo de vida y una mayor conciencia sobre el uso de la mamografía y la consulta oportuna ante cambios a la autoexploración, nos permitirán un diagnóstico en estadíos más tempranos mejorando la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global de la paciente.

Al valorar el manejo tanto primario como tratamiento adyuvante nos permite determinar el impacto en la sobrevida libre de enfermedad de las pacientes. A la vez que reconocer características histopatológicas que en nuestra población se asocian a un peor pronóstico, nos permite implementar tratamientos adyuvantes que nos prolongan el periodo libre de enfermedad.

A nivel hospitalario al plasmar el manejo actual de la pacientes tanto primario como adyuvante nos permite valorar si las técnicas quirúrgicas utilizadas son las más indicadas de acuerdo al estadio clínico, esto con el fin de ofrecer a la pacientes el mejor resultado oncológico y cosmético posible, comprendiendo las limitaciones demográficas y sociales que mucha veces nos dificultan la administración de tratamiento como la radioterapia.

Todo lo anterior para poder establecer una base epidemiológica que permita determinar cuál es el manejo más oportuno y efectivo para este padecimiento, tanto primario como adyuvante, según las características propias del cáncer de mama en nuestra población.

A su vez esta investigación pretende servir de fundamento para próximos estudios sobre el cáncer de mama en Costa Rica.

## **Marco teórico**

El cáncer es una enfermedad que implica el fallo de los genes que regulan el control normal de la homeostasis celular.(33) Actualmente el cáncer representa una pandemia, para el 2011 de acuerdo a la WHO, el cáncer produjo más muertes que la enfermedad coronaria y los eventos cerebrovasculares (34).

Además se estima que de acuerdo al crecimiento demográfico y epidemiológico, ocurrirá un aumento en los casos de cáncer, especialmente en los países en vías de desarrollo, con un estimado de más de 20 millones de casos nuevos anuales para el 2025 (35).

El cáncer de mama se desarrolla en su mayoría a partir de la células de los ductos de la mama como consecuencia de la transformación clonal de una célula epitelial con infiltración posterior y extensión local a través de los vasos linfáticos, y a distancia por vía sanguínea (36). Detectar el cáncer antes de que adquiera su potencial de diseminación es el objetivo del tamizaje, ya que entre más pequeña y localizada sea la lesión al momento del diagnóstico, mejor será el pronóstico. Mujeres con diagnóstico de cáncer en lesiones de 5 mm o menores tienen un riesgo de metástasis nodal de 3% comparado a 15% en tumores mayores de 5 mm (33).

## ***Epidemiología***

Actualmente el cáncer de mama representa un problema de salud a nivel mundial, que ha aumentado su diagnóstico con el paso de las décadas. El cáncer de mama representa en el mundo el segundo cáncer más común con 1.7 millones de casos anuales, representando el 11,9% de los diagnósticos de cáncer. Con los avances en las técnicas para su diagnóstico temprano y

nuevas terapias adyuvantes se ha logrado mejorar la sobrevida de las pacientes. (37,38).

### ***Factores de riesgo***

El envejecimiento de la población mundial, con la mayor expectativa de vida y la tendencia a adoptar un estilo de vida más occidental con menor fertilidad, mayor sedentarismo, periodos de lactancia cortos, asociado al aumento de la obesidad y diabetes, representan factores que contribuyen al incremento en el diagnóstico del cáncer a nivel mundial (39).

Se ha descrito al cáncer de mama como una enfermedad de origen multifactorial, sin embargo la mayoría de los casos no se logra documentar el factor causal. Entre los factores de riesgo se incluyen: género femenino, edad avanzada, historia familiar de cáncer de mama a edades tempranas, menarca temprana, menopausia tardía, edad del primer parto, uso de terapia de reemplazo hormonal, exposición a radioterapia a la pared torácica, enfermedades proliferativas de la mama, densidad mamaria mamográfica aumentada y mutaciones genéticas *BRCA1/2* genes (40).

Los factores de riesgo en los que se ha demostrado mayor importancia son el ser mujer y la edad. Es por esto que la incidencia de cáncer de mama en mujeres es 100 veces mayor que en hombres, en Estados Unidos y el Reino Unido el cáncer de mama en hombre representa de 0.5 – 1% (38,41).

Existe un franco aumento a desarrollar cáncer de mama con el paso de la edad, esto por la acumulación de mutaciones a través del tiempo. Se ha observado el aumento en el riesgo a partir de los 40 años (1 en 27 mujeres) comparado en las mujeres menores de 40 años que corresponde a 1 en 203 mujeres (3). Es por esto que muchas entidades defienden el inicio del tamizaje a los 40 años.

El componente genético se asocia solo a un 10% de las neoplasias de mama, reconociéndose como los principales genes asociados el BRCA1/2, sin embargo representan una población con un alto riesgo en vida de desarrollar cáncer por lo que se han desarrollado diferentes estrategias quimiopreventiva para esta población. Las mujeres que heredan la mutación del gen susceptible al cáncer de mama 1 (BRCA1) o BRCA2 tienen un riesgo en vida de 50–80% para desarrollar cáncer de mama (42,43).

Otros factores de riesgo son aquellos que son modificables, como la adiposidad, consumo de alcohol e inactividad física, estos contribuyen a; 25% de los cáncer de mama en Francia, 33% en Estados Unidos, 38% en el Reino Unido 22% en Brasil y 11% en China (44,45)

Se ha establecido en múltiples estudios una franca asociación entre la adiposidad, tanto para la incidencia como la mortalidad por cáncer (46,47). En pacientes postmenopáusicas existe una aromatización a nivel del tejido adiposo que produce un aumento de los niveles circulante de estrógenos. Mayores niveles circulantes de estrógenos y andrógenos están asociados a un mayor riesgo de cáncer de mama(48).

El factor protector del ejercicio también ha sido ampliamente estudiado y se definió como un factor de riesgo independiente por la Agencia Internacional para investigación del cáncer (49). Se ha demostrado que las personas con obesidad, diabetes, sedentarismo y edad avanzada presenta un nivel de inflamación sistémica, que se cree que colabora para el desarrollo del cáncer. El ejercicio actúa disminuyendo esos niveles de inflamación, la adiposidad y los niveles de hormonas circulantes (48,50).

Además la obesidad en las niñas ha demostrado estar asociado a una menarca precoz y por ende mayor tiempo de exposición a hormonas. Este es el mismo mecanismo por el cual la menopausia tardía y el uso de Terapia de

Reemplazo hormonal aumentan el riesgo del cáncer de mama (51,52). El riesgo de cáncer de mama disminuye conforme aumenta la edad de la menarca, un aumento de 5 años e la menarca, disminuye 7–25% el riesgo de cáncer (53). Se ha confirmado que la baja paridad, edad avanzada al primer parto y menarca temprana son factores de riesgo independiente, mientras la lactancia y la alta paridad son factores protectores (54,55).

Desde que se publicó el estudio Women's Health Initiative trial (56) y el Million Women Study (57) documentando la asociación de cáncer de mama con el uso de terapia de reemplazo hormonal, se produjo una disminución de tumores hormonosensibles del 1990 – 2002, reflejando la disminución en el uso de terapia de reemplazo hormonal, ya que su uso se asocia al desarrollo de subtipos luminales. (58).

## ***Tamizaje***

El cáncer de mama en estadios precoces no suele causar síntomas. Cuando se diagnostica en estadios iniciales suele ser fruto de la participación en programas de cribado, por la realización de una mamografía de control o como seguimiento de otra enfermedad mamaria (59).

El tamizaje con mamografía corresponde a una norma de salud pública, ya que ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad en diferentes estudios; la mayoría demostrando un beneficio significativo (60-62). La reducción en el riesgo de mortalidad por cáncer de mama ha disminuido entre un 28% a 36% desde la implementación de la mamografía (61).

Al estudiar las incidencias y el riesgo a 5 años de cáncer por edad , podemos valorar un riesgo de 0.6% en mujeres de 40-44 años, 0,9% en mujeres de 45-49 años y 1.1% en mujeres de 50 – 54 años. Con base en estos datos

surge la actualización de las guías de tamizaje de Sociedad Americana del Cáncer 2015, donde se establece que el grupo de mujeres entre 40- 44 años debe tener la oportunidad de iniciar el tamizaje anual, mientras las mujeres de 45 años en adelante deben realizarse el tamizaje de forma anual (59).

Existe una población que no presenta el mismo riesgo que la población general y que requiere de un tamizaje mas temprano. En la población general el 0.2% - 0.3% y 2% mujeres judías Ashkenazi son portadoras de mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* y 5.8% de las mujeres tamizadas tienen 20% de riesgo en vida de padecer cáncer de mama basadas en modelos predictivos de riesgo, principalmente influenciado por una importante historia familiar (63). Otra población de mayor riesgo son las pacientes con antecedente de radioterapia a la pared torácica, en Estados Unidos para el 2010, se estimaban de 50 000 a 55 000 mujeres en este grupo (64).

Otro grupo de pacientes que presentan un mayor riesgo desarrollar cáncer; donde la mamografía no es suficiente para su tamizaje, son las mujeres con fuerte historia familiar sin mutaciones identificadas, diagnóstico previo de enfermedad proliferativa de la mama y aquellas con un aumento significativo de la densidad mamaria (65).

En el año 2007, la Sociedad Americana del Cáncer recomendó la resonancia magnética como complemento de la mamografía en el tamizaje de mujeres de alto riesgo, incluyendo mujeres portadoras de mutaciones genéticas, radiación torácica entre los 10 a 30 años o un riesgo estimado en vida de 20% - 25% o mayor (66).

## ***Diagnóstico***

El cáncer de mama suele ser asintomático en sus estadios tempranos, por lo que su diagnóstico generalmente viene precedido por una mamografía o ultrasonido alterados. El Colegio Americano de Radiólogos creó el BI-RADS, es el sistema de reporte de imágenes de mama estandarizado que establece 6 categorías, que relaciona los hallazgos radiológicos con el riesgo de malignidad, esto con el fin de orientar al clínico en su manejo diagnóstico. Aquellas pacientes con BIRADS 4 o 5 tiene indicado un estudio histológico (67).

En aquellos en los que la paciente consulta por síntomas, el principal que aquejan es la sensación de masa. Generalmente estos cambios ya se asocian a estadios mas avanzados de la enfermedad, así como cambios en la coloración de la piel, retracción de piel o pezón, o inclusive dolor a nivel axilar. El diagnóstico se basa en los estudios por imagen y la confirmación histológica.

La mamografía sigue siendo el “gold standard” para el estudio del cáncer de mama en la población general, con una sensibilidad diagnóstica de un 80 - 95%, esta se ve afectada por la densidad mamaria, sin embargo la mamografía digital ha permitido mejor la sensibilidad diagnóstica en estos casos (68). Se utiliza en el tamizaje, estudio de lesiones, valoración de la mama contralateral y para dirigir biopsias o punciones mediante estereotaxia (69) . La presentación de cáncer de mama contralateral se relaciona con un mayor riesgo de recidiva a distancia (70).

El ultrasonido se utiliza como herramienta complementaria, permites diferenciar masas quísticas de solidas, caracterizar la lesión y como guía para la toma de biopsias de lesiones no palpables. Además permita la valoración de la región axilar. Al ser un método que no produce radiación es el de elección en pacientes embarazadas. (69)

La resonancia magnética es una herramienta que cada día se utiliza más, sobretodo en pacientes jóvenes de alto riesgo o con alta densidad mamaria. Tiene sensibilidad diagnóstica de 94 a 100%, pero baja especificidad (37 a 97%) y valor predictivo positivo de 44 a 96%. Las indicaciones actuales de este estudio son: *a*) como estudio de detección en mujeres con alto riesgo (como aquellas portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2, *b*) búsqueda de tumores ocultos mamarios de presentación axilar, *c*) mujeres portadoras de implantes o prótesis mamarias, *d*) evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante, *e*) evaluación complementaria para determinar multicentricidad y bilateralidad (67,71).

Para la confirmación histológica se debe tomar preferentemente del tejido, esto para poder determinar la invasión y realizar la inmunohistoquímica correspondiente (71,72) La técnica de biopsia con aguja gruesa (trucut) permite una tomada adecuada de tejido por medio de una técnica poco invasiva y segura, con una exactitud 98.5% (73). En caso de que la lesión no sea palpable este se puede guiar por métodos de imagen con un porcentaje de fallos entre el 2-18% para lesiones no palpables. Las biopsias con marcaje que son métodos mas invasivos y se requiere de una sala de operaciones, están indicados cuando no es posible realizar una biopsia por aguja gruesa, o el reporte de biopsia no es concluyente y la sospecha clínica persiste.

## ***Estadía***

Una vez que se realiza el diagnostico de cáncer de mama todas las pacientes deben ser estadiadas. El uso rutinario de los estadiajes nos permite identificar opciones de tratamiento local efectivas, permite la comparación de resultados entre diferentes instituciones y estudios de investigación, y provee información pronostica (40). Actualmente se utilizan con frecuencia el sistema TNM y el estadiaje por la AJCC. ( ver Figura 1)

El sistema TNM se desarrollo desde 1959, con el fin de reflejar el riesgo de recurrencias a distancia y muerte luego de la terapia local, la cual en esa época consistía en la cirugía radical y radioterapia local. Consiste en la definición del tumor primario (T), el estado de los ganglios circundantes (N), y la presencia de metástasis a distancia (m). En el sistema TNM, los estadios clínicos (c ) son útiles en pacientes antes de la cirugía o la neoadyuvancia . El estadiaje patológico (p) incluye información postquirúrgica. Posterior al uso de la neoadyuvancia el estadiaje patológico se debe designar como “yp” (74)

**Figura 1. Estadaje del cáncer de mama**

**Tumor primario (T)**

*TX No se puede evaluar el tumor primario*

*T0 No existe prueba de tumor primario*

*Tis carcinoma in situ*

*Tis carcinoma ductal in situ*

*Tis carcinoma lobulillar in situ*

*Tis enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar*

*T1 El tumor mide  $\leq 20$  mm en su diámetro mayor*

*T1mi El tumor mide  $\leq 1$  mm en su diámetro mayor*

*T1a El tumor mide  $> 1$  mm pero  $\leq 5$  mm en su diámetro mayor*

*T1b El tumor mide  $> 5$  mm pero  $\leq 10$  mm en su diámetro mayor*

*T1c El tumor mide  $> 10$  mm pero  $\leq 20$  mm en su diámetro mayor*

*T2 El tumor mide  $> 20$  mm pero  $\leq 50$  mm en su diámetro mayor*

*T3 El tumor mide  $> 50$  mm en su diámetro mayor*

*T4 Cualquier tamaño con extensión directa a pared costal o a piel (ulceración o nódulos cutáneos)*

*T4a Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales*

*T4b Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja), los cuales no satisfacen el criterio de carcinoma inflamatorio*

*T4c Ambos, T4a y T4b*

*T4d Carcinoma inflamatorio*

**Ganglios linfáticos regionales (N)**

**Clasificación clínica (cN)**

*Nx No se pueden valorar los gg regionales*

*N0 Ausencia de metástasis linfática regional*

*N1 Metástasis ipsilateral axilar movable*

*N2*

*N2a Metástasis ipsilaterales niveles I y II axilares fijos*

*N2b Afectación mamaria interna sin gg axilares*

*N3*

*N3a Metástasis axilares infraclaviculares (grado III) ipsilaterales*

*N3b Metástasis en gg mamaria interna ipsilaterales y axilares*

*N3c Metástasis ipsilaterales supraclaviculares*

**Clasificación patológica (pN)**

*pNx No se pueden evaluar los gg linfáticos regionales*

*pN0 Sin evidencia histológica de metástasis en gg linfáticos regionales*

*pN0 (i-) Sin evidencia histológica e inmunohistoquímica (IHC)*

*pN0 (i+) Presencia de células tumorales  $\leq 0,2$  mm mediante H-E o IHC*

*pN0 (mol-) Ausencia histológica y molecular de metástasis*

*pN0 (mol+) Ausencia histológica e IHC negativa con hallazgos moleculares positivos*

*pN1 Micrometástasis*

*pN1mi Micrometástasis ( $> 0,2$  mm y/o más de 200 células, pero  $< 2,0$  mm)*

*pN1a Metástasis en 1-3 gg axilares y al menos una de ellas  $> 2$  mm*

*pN1b Metástasis en gg mamarios internos con afectación micrometastásica-macrometastásica*

*del ganglio centinela sin detección clínica*

*pN1c Metástasis en 1-3 gg axilares y mamarios internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del*

*ganglio centinela sin detección clínica*

*pN2 Metástasis en 4-9 gg axilares o afectación mamaria interna clínicamente sin afectación axilar*

*pN2a Metástasis en 4-9 gg axilares (al menos uno  $> 2$  mm)*

*pN2b Metástasis en gg linfáticos de mamaria interna detectados clínicamente sin afectación gg axilares*

---

**pN3**

pN3a Metástasis en  $\geq 10$  gg axilares (al menos uno  $> 2$  mm) o metástasis en gg infraclaviculares (ganglio axilar de grado III)

pN3b Metástasis en  $> 3$  gg axilares y mamarios internos detectados clínicamente, o  $> 3$  gg axilares o afectación de cadena mamaria interna (micrometástasis-macrometástasis ganglio centinela) sin detección clínica

pN3c Metástasis linfática supraclavicular ipsilateral

**Metástasis a distancia (M)**

---

*Mx No evaluadas.*

*M0 No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia*

*cM0 (+) No existen pruebas clínicas o radiológicas de metástasis a distancia, aunque sí hay evidencia de células tumorales en sangre circulante, médula ósea o tejidos gg no regionales ( $\leq 0,2$  mm)*

*M1 Metástasis a distancia detectada clínica o radiológicamente o por medios histológicos  $> 0,2$  mm*

---

**Fuente AJCC Cancer Staging Manual 7ª edición, 2010**

Los estudios de extensión para descartar la presencia de metástasis se indican de acuerdo a los síntomas de la paciente o hallazgos al examen físico, además en caso de que la bioquímica sanguínea muestre alteraciones en las pruebas de función hepática o marcadores óseos se deben de realizar estudios de imágenes. Los estudios de extensión van dirigidos a los principales sitios de metástasis: pulmón, hígado y hueso. Expertos recomiendan que se debe de realizar estudios de extensión, además, a aquellas pacientes que presenten estadio III de la enfermedad, ya sea clínico o patológico, e incluir las pacientes con estadios T2N1 (74).

El sistema de estadiaje de la AJCC permite agrupar las pacientes según la clasificación TNM en grupos pronósticos. (ver figura 2) El pronóstico de la paciente por estadios de acuerdo a datos de SEER revisados al 09/09/2015: la tasa relativa de supervivencia a 5 años para el estadio 0, I, II,III,IV es respectivamente 100%, 100%, 93%, 72% y 22%.

**Figura 2. Estatificación del cáncer de mama según TNM**

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
Estadio IIA	T1		
	T0	N1	M0
	T1	N1	
Estadio IIB	T2	N0	
	T2	N1	M0
	T3	N0	
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1 o N2	
Estadio IIIB	T4	N0 o N1 o N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente AJCC Cancer Staging Manual 7<sup>a</sup> edición, 2010

## ***Histopatología***

Actualmente el informe patológico juega un papel más que descriptivo, decisivo, ya que de acuerdo a los hallazgos permite predecir la respuesta a un tratamiento específico, y orientar en cuanto al pronóstico de cada paciente. Es por esto que las características patológicas se agrupan en factores pronósticos y predictivos.

Son factores pronósticos aquéllos que en el momento del diagnóstico, y con independencia del tratamiento, proporcionan información sobre la evolución clínica. Estos marcadores son indicadores de crecimiento, invasión y potencial metastásico. Entre estos se incluyen estado ganglionar y tamaño tumoral, subtipo y grado histológico, invasión vascular y linfática, marcadores de proliferación, receptores hormonales y sobreexpresión del HER2 (75,76). Algunos de estos además son factores predictivos, es decir, nos permiten prever la respuesta del tumor a un determinado tratamiento.

El estado ganglionar y el tamaño histológico son los elementos que constituyen el estadiaje., ambos son factores pronósticos independientes (77). El estudio Swedish Two-County Trial, demostró que el grado tumoral, el estado ganglionar y el tamaño tumoral al diagnóstico influyen la sobrevida (78,79). La sobrevida es de un 90% en tumores menores de 1 cm y disminuye a un 70% en tumores con tamaño de 2 a 5 cm (80).

El estado ganglionar es el factor pronostico mas importante, cuando no existe afectación ganglionar la sobrevida a 10 años es de un 90%, mientras que cuando hay compromiso ganglionar el riesgo de muerte se multiplica de 4 a 8 veces (81). Estudio con seguimientos prolongados indican que cuando hay 4 o mas ganglio afectados la sobrevida a 10 años no supera el 20% (82).

El subtipo histológico mas frecuente es el ductal infiltrante 75%, el segundo en frecuencia corresponde al subtipo lobulillar 5-15%. La enfermedad bilateral es, en cierto modo, más frecuente en las pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante. A los diez años del diagnóstico, el riesgo de cáncer de mama primario en la mama contralateral oscila entre 3 y 10%, si bien el tratamiento endocrino disminuye el riesgo. Otros subtipo histológicos menos frecuentes pero de buen pronostico, que expresan receptores de estrógenos en su mayoría, son el subtipo tubular que representa 0.7 – 10.3% de los carcinomas invasores, el cribiforme 3,5% el papilar 1-2%, y el apocrino (83).

Otro grupo de buen pronostico, pero que ha diferencia del anterior no expresa receptores estrogénicos son el carcinoma medular 1-7% en su mayoría no expresa receptores hormonales ni Her2 sin embargo paradójicamente tiene un buen pronostico con una sobrevida libre de enfermedad a 10 años de 95% (84). En este grupo también se incluyen los subtipos secretores, adenoideo quístico y de células acinares.

Las histologías asociadas a un mal pronostico al compararlos por estadio con el carcinoma ductal invasor son el carcinoma neuroendocrino de células

pequeñas el cual se debe diferencias del de origen pulmonar y su incidencia es muy baja, el carcinoma micropapilar invasor caracterizado por invasión linfática en el 72,3 – 91% de los casos (85,86), y el subtipo metaplásico que representa 1% del carcinoma invasor, sin embargo es mas frecuente en las mujeres Afro Americanas e Hispanas (20%) (87,88). El pronostico del carcinoma metaplásico es desfavorable, mas del 50% presentan recurrencias locales o a distancias tempranas, su diseminación es sanguinas mas que linfática. Hennessy et al. Reportaron una sobrevida media de 37 meses. (89). Ya que la mayoría de los tumores están representados por el subtipo ductal la variación en el manejo según subtipos es muy limitada.

El grado histológico tumoral se defina basándose en el grado de diferenciación según las siguientes características morfológicas: formación de tubular pleomorfismo nuclear y el conteo mitótico (78). Se utiliza el sistema de Nottingham (Elston-Ellis) (90,91) que asigna un valor de 1-3 para cada una de las 3 características, el valor sumado se interpreta de 3–5 puntos corresponde a grado 1, 6-7 puntos grado 2 y de 8-9 grado 3. Su importancia pronóstica se estableció desde 1991 (91) y desde entonces ha sido confirmada en múltiples estudios (78). Un estudio por el grupo Nottingham (92), que incluyo 2,219 casos demostró que el grado nuclear es un determinante importante del pronóstico y complemento del estado ganglionar, por lo que se incluyo su uso en índices multifactoriales como el índice pronóstico de Nottingham y Adjuvant Online. El puntaje del grado tumoral se realiza con base a la tinción de hematoxilina-eosina por lo que es una técnica de bajo costo y de uso rutinario que refleja la características biológica intrínsecas del tumor y su comportamiento (76). Tumores de alto grado tienen mayor riesgo de recurrencia temprana y muerte, por lo que se debe considerar el uso temprano de quimioterapia.

Otro factor pronóstico es la presencia de invasión linfovascular, la cual se define como la presencia de células tumorales dentro del revestimiento endotelial en el área circundante al carcinoma invasor. En una revisión

sistémica por Fadia et al. se establece que existe buena evidencias de que la presencia de invasión linfovascular es un predictor de mal pronóstico independiente , especialmente en las pacientes sin compromiso ganglionar (93). A partir del hecho de que el cáncer se desarrolla por anomalías en la mitosis de la células, se han estudiado diferentes marcadores de proliferación celular como la actividad mitótica, fracción de fase-S, Ki67 y las ciclinas, han demostrado se factores asociado al pronóstico y la respuesta a quimioterapia (94,95). El Ki67 y la actividad mitótica ya han sido incluidos en las guías de Sant Gallen (96).

El antígeno Ki67 se describió en la década de los 80s por Gerbes y colaboradores (97), su uso como factor pronóstico ha sido ampliamente estudiado (98). Cheang y colaboradores describieron como un valor de Ki67 en 14% permitía dividir los subtipos luminales A y B, y esto implicaba un peor pronóstico con mayor tasa de recurrencia y mortalidad para los luminales B. La supervivencia a 10 años para los luminales A, luminales B, y luminal/Her 2+ 92% (95% CI 90–94), 79% (74–85), and 78% (67–90), respectivamente ( $p < 0.001$ ) (99).

El uso de la inmunohistoquímica ha permitido dilucidar parte del espectro de enfermedades que conforman el cáncer de mama. St. Gallen en 2011 establece 5 subtipos: Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2+, HER2-enriquecido y Triple negativo (100).

Los receptores hormonales son receptores de la membrana nuclear, se identifican con tinciones de inmunohistoquímica (101). Los receptores de estrógenos y los receptores de progesterona se expresan aproximadamente entre 75% y el 55% de los carcinoma invasores respectivamente (102). En el siglo 19 los estudios realizados por Beatson demostraron una dependencia del cáncer de mama a los estrógenos, ya que ocurría una regresión tumoral luego de la ooforectomía.(103). Un estudio por el Instituto Nacional del Cáncer y

SEER que incluyo 155890 pacientes con carcinoma invasor demostró que las pacientes con tumores que expresaban receptores hormonales tenían ventajas significativas en sobrevida ( $ER^-/PgR^-$  vs.  $ER^+/PgR^+$ ; HR: 1.51; 95% CI: 1.47–1.56) (104). El subtipo luminal A es el más común, 50-60% de los tumores de mama, suele presentar un bajo grado tumoral y baja tasa de replicación, característica que lo diferencia del luminal B. Las recaídas son predominantemente a nivel óseo, con una supervivencia tras la recaída larga (mediana en torno a los 3 años). El subtipo luminal B corresponde 10-20% de neoplasias mamarias (105). El patrón de recidiva es algo diferente, pero el hueso sigue siendo la localización más frecuente, seguido por el hígado. La supervivencia tras la recaída es menor (1,6 años).

El oncogen *ERBB2-HER2* codifica la proteína Her2 un receptor tirosin quinasa transmembrana que pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico(106), se determina por inmunohistoquímica o con hibridación in situ. Su sobreexpresión se reporta en 18–22% de los cáncer de mama (107,108). Se asocia a un comportamiento clínico más agresivo que incluye tumores de alto grado, altas tasas de crecimiento, altas tasa de enfermedad recurrente, muerte y hasta en un 40% presentan mutaciones del p53. Una revisión de 107 estudios que incluye aproximadamente 40 000 pacientes confirmó los efectos adversos en pronóstico de los tumores enriquecidos en Her2 (106). El pronóstico de estos tumores mejoró desde la introducción de la terapia con anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor Her2.

Los tumores triple negativo o tipo basal son aquellos que no expresan receptores hormonales ni Her2, representan 10-20% de los cáncer de mama (109). Son tumores que generalmente se presentan en pacientes más jóvenes y con estadios más avanzados al diagnóstico. Generalmente son tumores grado 3 con altos índices de replicación y alta tasa de metástasis. Las pacientes tienen menores tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Las

metástasis a órganos viscerales, pulmón y cerebro son mas frecuentes .La mutación de la p53 es frecuente y explica la agresividad y el peor pronóstico. La mayoría de los cánceres de mama en mujeres portadoras de BRCA1 son de este subtipo (109).

Los perfiles genéticos pronósticos son *pruebas que analizan los genes de un tumor*, suelen determinarse mediante técnicas de análisis molecular de alto rendimiento como las matrices (microarrays) de ADN o la reacción en cadena de la polimerasa y ayudan a predecir el riesgo de recidivas y la necesidad de tratamientos más intensivos (110). Según las guías del St Gallen , se sugiere el uso de estas pruebas en los casos en que la indicación de quimioterapia adyuvante no es concluyente por ejemplo pacientes sin enfermedad ganglionar con receptores de estrógenos positivo, sin sobreexpresión de Her2 y grado tumoral 2 (100). Para el cáncer de mama actualmente existen en el mercado (110):

MammaPrint: incluye 70 genes, indicado en pacientes con enfermedad en estadios I o II, ganglios negativos y tamaño tumoral menor de 5 cm(111). Agrupa las pacientes en alto o bajo riesgo de recaída, en el grupo de bajo riesgo, las pacientes tienen un riesgo de recaída a distancia inferior al 10%, a pesar de no recibir quimioterapia adyuvante, con lo cual se admite que pueden prescindir de dicho tratamiento. Este instrumento ha sido validado de forma retrospectiva en diferentes poblaciones de pacientes con y sin afectación ganglionar, y se ha utilizado en un estudio aleatorizado prospectivo conocido como MINDACT.

Oncotype DX incluye 21 genes (16 relacionados al cáncer y 5 de referencia) que se analizan mediante PCR del ARN, una función matemática estima el “puntaje de recurrencia” que predice el riesgo de recaída distancia a 10 años en pacientes sin enfermedad ganglionar con expresión de receptores hormonales, se desarrollo con base al estudio clínico National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-20 clinical trial(112). Las pacientes se

categorizan en 3 grupos de riesgo: alto (puntaje  $\geq 31$ ), intermedio (puntaje 18-31), y bajo (puntaje  $< 18$ ), representa un riesgo de recaída 10 años 30%, 14% y 7% respectivamente. La quimioterapia puede evitarse cuando el índice de riesgo es bajo. Actualmente se encuentra en estudio TAILORx para valorar el beneficio de la quimioterapia en el grupo intermedio.

EndoPredict cuenta con 8 genes y se realiza mediante PCR, aporta un resultado dicotómico (buen o mal pronóstico). A pesar de tener un precio más económico que los anteriores, la herramienta cuenta con una menor validación.

Se está empezando a comercializar el PAM50-based Prosigna<sup>1</sup> Breast Cancer Assay, que combina un perfil de 50 genes, creando un índice de recaída, similar al de Oncotype DX (111).

## ***Tratamiento***

El manejo del cáncer de mama debe ser realizado por un equipo multidisciplinario y se debe individualizar para cada paciente de acuerdo a su estadio y subtipo molecular. Ha ido evolucionando a lo largo de la historia desde 1890 cuando Halstead describió la primera cirugía en cáncer de mama hasta la actualidad donde se utilizan terapias biológicas dirigidas según las características tumorales. Los pilares básicos del tratamiento son la cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal y las terapias biológicas dirigidas; el orden en que se administre el tratamiento puede variar según el estadio y el subtipo molecular del tumor.

## ***Cirugía***

En el cáncer de mama el abordaje quirúrgico se puede realizar al inicio del tratamiento, luego de la neoadyuvancia o como manejo paliativo. La cirugía

en cáncer de mama ha evolucionado desde 1890, William Halstead (113) a quien se le acredita el primer tratamiento para cáncer de mama; desarrolló la mastectomía radical que incluía la resección de la mama, músculos pectorales mayor y menor, y ganglios axilares. Halstead reportó 3% recurrencia local, 40% sobrevida a 5 años.. A pesar de la alta morbilidad y linfedema se mantuvo como “gold standard” hasta mitad del siglo 20. En 1948 Patey and Dyson (114) publicaron una serie de casos en que la cirugía ya no incluía remover el músculo pectoral mayor, y demostraron que no hubo diferencia en sobrevida libre de enfermedad ni sobrevida global. Hugh Auchincloss (115) en 1970 observó que no había diferencia en sobrevida si se conservaba el pectoral menor, y fue quien popularizó la mastectomía radical modificada como la conocemos hoy en día.

Con el propósito de continuar disminuyendo la morbilidad de la cirugía y el impacto psicológico en las mujeres se estudiaron los resultados de la cirugía conservadora seguida de radioterapia. El NSABP B-06 es un estudio prospectivo randomizado comparando la sobrevida global y la sobrevida libre de recurrencia entre tres grupos de pacientes tratadas con mastectomía total, cuadrantectomía y cuadrantectomía seguida de radioterapia (116). Fischer luego de 20 años de seguimiento documentó 14.3% de recurrencia local en el grupo tratado con cuadrantectomía y radioterapia versus 10.2 % en las pacientes con mastectomía total, con lo que se validó la seguridad del tratamiento conservador (117). Otro estudio randomizado dirigido por Veronesi y colaboradores, comparó a 20 años los resultados a largo plazo de un grupo de pacientes tratadas con mastectomía radical y otro con cirugía conservadora seguida de radioterapia, concluyeron que no existía diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de metástasis a distancia y sobrevida global (118).

La cirugía conservadora de mama constituye el manejo de elección en pacientes con cáncer en estadios tempranos y en la actualidad existen técnicas oncoplásticas que consisten en la transferencia de tejido adyacente, uso de flaps autólogos y cirugía de balance de la mama contralateral. Las pacientes

candidatas a técnicas oncoplásticas son las que requieren resección de volúmenes grandes de piel y tejido mamario (119).

Existen contraindicaciones para el procedimiento, como el antecedente de radiación a la pared torácica, embarazo y una contraindicación relativa son las enfermedades del colágeno. Otra contraindicación para el procedimiento en la relación del tamaño del tumor y la mama, ya que si la mama es muy pequeña un resultado cosmético desfavorable es inaceptable. Además, las pacientes a quienes se les realiza cirugía conservadora que persisten luego de varias intervenciones con márgenes positivos se deben someter a mastectomía.

Otras indicaciones para mastectomía es en los casos de enfermedad localmente avanzada o difusa (como en la enfermedad multicéntrica) , así como en el carcinoma inflamatorio.

A nivel de la axila los ganglios linfático se dividen en tres niveles según su posición con respecto al musculo pectoral menor, el nivel 1 se encuentra lateral, el nivel 2 por debajo del musculo y el nivel 3 medial. El estadiaje axilar se debe realizar en todas las pacientes sometidas a cirugía por carcinoma invasor ya que es un importante indicador pronóstico y de tratamiento. Las pacientes con hallazgos sospechosos a nivel de axila se deben confirmar con una biopsia, ya que estudios han demostrado hasta un 41% de discordancia entre la clínica y la biopsia (120).

La técnica del ganglio centinela se introdujo por primera vez 1992 por Morton para el manejo del melanoma(121). Giuliano y colaboradores la aplicaron por primera vez en el cáncer de mama(122). El papel del ganglio centinela en el cáncer de mama se investigó en un estudio fase III randomizado, el NSABP B-32 (123). Este estudio comparó la sobrevida a 8 años entre pacientes que se les realiza el ganglio centinela sin evidencia de metástasis a disección axilar completa o no y demostró que no existía diferencia

significativamente estadística entre los dos grupos, 91.8% en las pacientes que se les completó la disección axilar versus 90.3% en las que solo se realizó la biopsia del ganglio centinela. Las tasas de recurrencia loco regional y sobrevida libre de enfermedad fueron equivalentes en los dos grupos.

Las mujeres diagnosticadas con enfermedad clínica temprana deben ser sometidas a biopsia de ganglio centinela, ya que disminuye significativamente la morbilidad para la paciente sin comprometer su pronóstico. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda utilizar la tinción con azul y el radiotrazador para la identificación del ganglio centinela (124). Las tasa de identificación del ganglio se reportan en un 96%, con tasas de falsos negativos de un 7% (125).

Varios estudios han demostrado que el uso de la biopsia del ganglio centinela es apropiada en tumores T3 (126,127). Se debe realizar disección axilar completa en las pacientes con ganglio centinela positivo, ganglios axilares positivos previo a la cirugía, tumores T4 o cáncer inflamatorio (128).

Existen otras herramientas de tratamiento para el cáncer de mama que se han ido desarrollando en las ultimas décadas y que permiten mejorar el pronóstico de las pacientes. Entre estas se encuentra la radioterapia que es un tratamiento para control local y las opciones de tratamiento sistémico como es la quimioterapia, la terapia hormonal y las terapias biológicas dirigidas.

## ***Radioterapia***

Las radioterapia consiste en ondas ionizantes que actúan sobre las células, dañando el ADN nuclear por medio de radicales libres, roturas

catenarias, que desencadenan una muerte celular mitótica, e inducción de la apoptosis.

Existen diferentes técnicas para la aplicación de este tratamiento en el manejo del cáncer de mama como: la radioterapia externa o braquiterapia. Además se han investigado nuevos esquemas de administración como la radioterapia hipofraccionada y la radiación parcial acelerada de la mama.

La radiación parcial acelerada de la mama es una modalidad de tratamiento que pretende ofrecer una dosis mayor de radiación en un menor volumen. El ASTRO define ciertas características para ser candidatas al tratamiento:  $\geq 60$  años, no ser portadora de mutaciones BRCA 1/2, expresar receptores hormonales, tumor  $\leq 2$  cm (T1), margen de resección libre  $\geq 2$  mm, sin compromiso ganglionar, enfermedad unicéntrica/unifocal, histología ductal u otro tipo favorable y no presentar componente intraductal extenso (100).

La braquiterapia consiste en la aplicación mas cercana, se puede realizar de forma intersticial o intracavitaria, para esta ultima se utilizan varios dispositivos: MammoSite, SAVI, Axxent, y Contura

La radioterapia tiene un uso principalmente como terapia adyuvante, esta indicada en las pacientes tratadas con cirugía conservadora, ya sea por carcinoma ductal in situ o infiltrante, ya que produce una reducción significativa (19 vs 35%) en riesgo de recurrencia y riesgo de muerte a 15 años (21 vs 25 % RR 0.82, 95% CI 0.75-0.90) (129). En pacientes posterior a mastectomía reduce el riesgo de recurrencia local en aproximadamente dos tercios; y aumenta la supervivencia global en 10% (130). Está indicada en los pacientes con cuatro o más ganglios positivos, y/o con márgenes quirúrgicos cercanos y/o con tumor  $\geq 5$  cm de diámetro (131,132).

Como neoadyuvancia son pocos los casos en que se emplea, solamente en tumores sin respuesta a la quimioterapia neoadyuvante o con progresión, en

la que no es quirúrgicamente posible la resección . En el ámbito paliativo se utiliza en casos de metástasis óseas y cerebrales.

## **Quimioterapia**

La administración de citotóxicos se basa en que el cáncer de mama se considera una enfermedad sistémica desde estadios tempranos. La quimioterapia adyuvante pretende eliminar la enfermedad micrometastásica antes del desarrollo de clonas resistentes y así disminuir el riesgo de metástasis sistémicas (133).

Los esquemas de tratamiento actuales se basan en el uso de antraciclinas y taxanos (134). En los años 70 las antraciclinas demostraron superioridad frente a otros esquemas de tratamiento como CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo) (135-138). La quimioterapia basada en antraciclinas ha demostrado disminuir a 10 años el riesgo de recurrencia en un 8%, en 6.5% la mortalidad específica por cáncer y en 5% la mortalidad global. Su beneficio es independiente del estado ganglionar (7% disminución en la mortalidad en pacientes con ganglios negativos y 11% en pacientes con ganglios positivos) (133), estado menopáusico, expresión de los receptores hormonales u otras terapias adyuvantes.

A partir de la década de los 90 se introdujo el uso de taxanos (134), demostrando un claro beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al añadirse a un esquema con antraciclinas, tanto en pacientes con afectación ganglionar (139), como en pacientes con ganglios negativos (140). Un metaanálisis sobre el empleo de taxanos adyuvantes en cáncer de mama, concluye que existe un beneficio a cinco años en el periodo libre de enfermedad de 5% y de la supervivencia global de un 3%.

El tratamiento con quimioterapia adyuvante se basa en características histopatológicas y moleculares de alto riesgo como: carcinomas grado 3, altos niveles de ki67, baja expresión de receptores hormonales, HER2 positivo, tumores triple negativo o con compromiso de >3 ganglios (142).

Los tumores luminales A, se caracterizan por su alta expresión de receptores hormonales y su baja tasa de proliferación, es por esto que su mejor opción de tratamiento es la terapia endocrina. La necesidad del uso de la quimioterapia es muy restringida a casos con un gran carga tumoral como  $\geq 4$  ganglios comprometidos o enfermedad T3 (141).

Los tumores luminal B sin sobreexpresión de HER2, presenta un mayor riesgo de recurrencia por lo que el uso de la quimioterapia está indicado. El tratamiento con quimioterapia no es necesarios en los casos que existan menos de tres ganglios afectados y tumores que sean analizados con perfiles genéticos y catalogados con bajo riesgo de recurrencia (110). Un estudio demostró que estos grupos de pacientes presentó tasas de supervivencia a 3 años mayores a 98%.

En los tumores triple negativo la primera elección es la quimioterapia con base en antraciclinas y taxanos, los esquemas con platinos no son recomendados en este subtipo molecular. Se debe considerar el esquema de dosis densas en este tipo de tumores, dado su comportamiento agresivo (141).

Los tumores con sobreexpresión de Her2 a partir del estadio T1b en adelante deben recibir tratamiento con terapia anti-Her2 y a partir del estadio T1c se debe agregar la quimioterapia adyuvante. El esquema de quimioterapia recomendado es el uso secuencial de antraciclinas/taxanos; la terapia anti-Her2 se debe administrar de manera concomitante al taxano (143).

El tratamiento neoadyuvante consiste en la aplicación de un tratamiento inicial con el fin de disminuir la carga tumoral. Esto para lograr realizar

resecciones con márgenes libres de tumor o inclusive cirugía conservadora. Entre otras ventajas la neoadyuvancia permite valorar la sensibilidad in vivo del tumor a determinado tratamiento. Además, el objetivo del tratamiento neoadyuvante es lograr una respuesta patológica completa (RC) entendida como ausencia de células tumorales en la mama y axila, (dependiendo de los estudios), ya que se correlaciona con mejores SLE y SG (143). Una respuesta patológica completa es más probable en tumores con expresión de receptores hormonales.

En cuanto a la enfermedad metastásica se debe considerar que en este panorama la sobrevida media es de 2-3 años, y el objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia y mejorar los síntomas y la calidad de vida de las enfermas, ya que no es una enfermedad curable. Generalmente son esquemas de un solo fármaco y se utiliza en pacientes con elevado volumen de enfermedad, rápida progresión y muy sintomáticas. Se debe valorar siempre riesgo/ beneficio del tratamiento.

### ***Hormonoterapia***

Es un tratamiento beneficioso para los tumores hormosensibles. Actúan reduciendo la producción de estrógenos o antagonizándolos.

El tamoxifeno es el medicamento de elección entre los moduladores selectivos de receptores de estrógenos, se utiliza tanto en mujeres premenopáusicas. Como postmenopáusicas. Actúa como inhibidor competitivo del receptor de estrógenos en mama y cerebro, además inhibe la proliferación de las células ductales (144). Los resultado del estudio EBCTCG 2011 en donde la reducción en mortalidad en pacientes en tratamiento con tamoxifeno a largo plazo fue de 23.9% comparado a 33.1% del grupo control, y la tasa de recurrencia a 15 años varió de 4.6% a 17.4% según la edad (145). Las

recomendaciones emitidas por ASCO 2014 incluye la continuación del tratamiento por 10 años en mujeres pre o peri menopaúsicas (146) . Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos, reducen el riesgo de cáncer de mama, invasor e in situ, de una 53% a 79% según la edad y el estado menopaúsico (144).

Medicamentos como el fulvestrant actúan sobre receptores selectivos de estrógenos, provocando una disminución y degradación de los receptores estrogénicos e inhibiendo la proliferación celular, se utiliza en pacientes con cáncer de mama avanzado o como segunda línea en tumores resistentes al tamoxifeno.(147).

Los inhibidores de la aromatasa son tratamientos exclusivos para mujeres postmenopáusicas. Actúa bloqueando la enzima a nivel periférico y disminuyendo los niveles circulantes de estrógenos. Se clasifican en dos grupo, los tipo I que se unen de forma irreversible a la enzima y los tipo II no esteroideos que producen una unión reversible. Varios estudios han demostrado la superioridad de los inhibidores de aromatasa frente a tamoxifeno, tanto como tratamiento de inicio (ATAC y BIG 1-98) como cuando se utiliza de forma secuencial con tamoxifeno. La secuenciación puede realizarse tras 2-3 años de tamoxifeno (IES, ARNO, ABCSG-8 e ITA) o tras 5 años de tamoxifeno (MA-17 y NSABP-B33). (144).

Los inhibidores de aromatasa de tercera generación incluyen al anastrozol y letrozol, producen un bloqueo reversible por lo que se deben de administrar de forma continua. Ambos medicamentos han demostrado mejor la sobrevida libre de enfermedad a 5 años (ATAC y BIG 1-98) sin embargo no se observó mejoría en la sobrevida global.

La hormonoterapia también tiene un rol importante en lo que es la neoadyuvancia de los tumores que expresan receptores hormonales,

especialmente el subtipo luminal A, por su baja tasa de replicación y alta expresión de receptores hormonales. El uso del tratamiento endocrino como neoadyuvante, ha mostrado tener tasas de respuesta similar a la quimioterapia, 48% a 89% y 64% - 85% respectivamente (148).

Se ha investigado la tasa de respuesta de diferentes agentes hormonales, al comparar el tamoxifeno con los inhibidores de la aromatasa, los resultados han demostrado una superioridad de los inhibidores de la aromatasa con tasas de respuesta de 38% a 70% (comparado 36% a 51% del tamoxifeno) (148). En mujeres premenopáusicas, Masuda et al. compararon ambos medicamentos, todas las mujeres tratadas con supresión ovárica utilizando goserelina y la tasa de respuesta fue mayor en el grupo tratado con anastrozole (70.4% vs. 50.5%,  $p=0.004$ ). (149)

Con las buenas tasas de respuesta tumoral, la baja toxicidad, y la opción de prolongar el tratamiento sin afectar la supervivencia, ha aumentado el interés por esta opción terapéutica, especialmente en la población adulta mayor (148).

### ***Terapia biológica dirigida***

Trastuzumab es el anticuerpo monoclonal, anti Her2 más utilizado en la actualidad, es la base del tratamiento de los tumores con sobreexpresión del Her2 y mayores a 1cm. Una vez que se incluyó en los esquemas de quimioterapia adyuvante, varios estudios demostraron sus beneficios en cuanto a intervalo libre de enfermedad (disminución del 50% de recaídas) y casi todos en supervivencia global (mejora del 33%) (150).

En la enfermedad metastásica se utiliza en combinación con paclitaxel como tratamiento de primera línea. Su uso se ha asociado con una mayor supervivencia libre de progresión (7.4 vs. 4.6 meses;  $P < 0.001$ ), mayor tasa de

respuesta (50 vs. 32%;  $P < 0.001$ ), mayor tiempo de respuesta (9.1 vs. 6.1 meses;  $P < 0.001$ ), menor mortalidad a un año (22 vs. 33%;  $P < 0.008$ ) y mayor sobrevida media (25.1 vs. 20.3 meses;  $P < 0.01$ ) (150)

Otras terapias anti-Her2 son el lapatinib que consiste en una molécula con actividad tirosin kinasa que inhibe de forma dual el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR/HER1) y el HER2y el pertuzumab que inhibe la dimerización de Her2. El Lapatinib ha demostrado actividad en pacientes en progresión tras tratamiento con antraciclinas, taxanos y trastuzumab cuando se combina con capecitabina (aumento de la tasa de respuestas y del tiempo a la progresión: 36,9 semanas frente a 19,7).

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, su acción va dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibiendo la neoangiogénesis tumoral. Ha demostrado tener un beneficio en la sobrevida libre de enfermedad (11,8 vs 5,9 meses en combinación con paclitaxel), sin embargo no en la sobrevida global.(151)

### ***Recurrencia y Pronóstico***

Las recurrencias locales se presentan luego de enfermedad temprana tratada con cirugía conservadora en un 7% y en 4% pacientes tratadas con mastectomía radical. Cuando las recurrencias locales se presentan en los primeros 2 años después del tratamiento, 25-30% de los casos van a presentar enfermedad metastásica a distancia. El cáncer de mama tiene una alta capacidad de metástasis. Los sitios mas frecuentes son hueso, hígado y pulmón, el 50 – 75% presentan recurrencias en un solo órgano.

El riesgo de recurrencia de mama tanto local como a distancia, va a variar de acuerdo a una serie de factores histopatológicos y al subtipo molecular de la

enfermedad. Actualmente los patrones de expresión genética y al ADN alterado tumoral son marcadores importantes para el pronóstico.

Al analizar el comportamiento por subtipos moleculares los tumores luminales A son de buen pronóstico, baja tasa de recurrencias, siendo el sitio más frecuente el hueso y menos del 10% presenta compromiso en hígado, pulmón y sistema nervioso central. Los tumores luminales B sin tratamiento se comportan como tumores de alto riesgo similar a los que sobreexpresan Her2 y los de tipo basal. Su alta tasa de recurrencias suele limitarse a los primeros 5 años después del diagnóstico (152).

Los tumores Her2 enriquecidos antes del uso de las terapias dirigidas, se caracterizaban por un pronóstico desfavorable, con una tendencia a metastatizar a cerebro y órganos viscerales. Los tumores triple negativo presentan el peor pronóstico, con una alta tasa de recurrencia a 3 años y una alta mortalidad a 5 años. Son pacientes con menos supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Presentan una alta tasa de metástasis viscerales, las más frecuentes son a pulmón y sistema nervioso central (152).

## **Objetivos**

### ***Objetivo general***

Establecer datos epidemiológicos del cáncer de mama y sus recurrencias en la población del servicio ginecología oncología del Hospital Calderón Guardia

### ***Objetivos específicos***

Analizar la frecuencia de aparición de cáncer de mama según los grupos de edad, estado menopáusico y provincia de domicilio.

Correlacionar el puntaje de BIRADS con el diagnóstico de cáncer de mama.

Clasificar la frecuencia de aparición de cáncer de mama de cáncer según los tipos histológicos y subtipos moleculares.

Establecer el comportamiento de los estadios de cáncer de mama a la hora del diagnóstico y el subtipo molecular con respecto a la edad.

Relacionar la enfermedad ganglionar con el riesgo de recurrencia.

Identificar el mejor tipo de abordaje quirúrgico según edad y estadio de la enfermedad.

Estudiar el vínculo entre el subtipo molecular de cáncer de mama, con la respuesta patológica posterior a la quimioterapia neoadyuvante, su riesgo y sitios de recurrencia.

## **Metodología**

Este es un estudio retrospectivo de tipo cohorte, de pacientes diagnosticadas y tratadas con cáncer de mama en el Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Calderón Guardia, durante el período del 1 de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015.

Se realizó un listado con el número de expediente y nombre de la paciente con diagnóstico de cáncer invasor o in situ de mama. Estos datos obtenidos del Servicio de Patología del Hospital Calderón Guardia, en los cuales se registran las biopsias evaluadas en dicho centro.

La lista inicial contempló todas las pacientes de los diferentes Servicios de atención del cáncer de mama (Ginecología Oncológica, Oncología Quirúrgica y Oncología Médica), por lo cual se seleccionaron sólo las pacientes correspondientes al Servicio de Ginecología Oncológica, y a partir de este listado se solicitaron los expedientes al Servicio de Archivo para su revisión.

Se realizó una hoja de recolección de datos en la cual se incluyó: número de expediente, edad al diagnóstico, provincia de residencia, estado menopáusico, estadio clínico, biopsia diagnóstica y fecha, cirugía realizada y fecha, diagnóstico patológico (tipo, grado histológico e invasión linfocelular), tratamiento neoadyuvante y adyuvante recibido, recurrencia y sitio de la misma y fecha de su última consulta en el expediente.

Un total de 172 casos fue la muestra en bruto, la cual se fue depurando hasta obtener un listado de 153 pacientes las cuales si cumplían con las variables indicadas para el estudio.

Se utilizó el programa de Excel 2013 en modo programador para procesar la información, obtener gráficos y tablas.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

En el análisis de las variables se utilizó el método Pearson y Spearman, con coeficientes que van entre -1 y 1, con nivel de significancia de 0,01.

Para pruebas de asociación se utilizó el chi-cuadrado con un nivel de significancia de 0,01; sin embargo también con significancia de 0,05.

Para obtener el dato de sobrevivencia global, se tomó la información respecto a la fecha de defunción del Registro Civil.

## Resultados

Para el análisis descriptivo final, la muestra fue de 153 casos de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama.

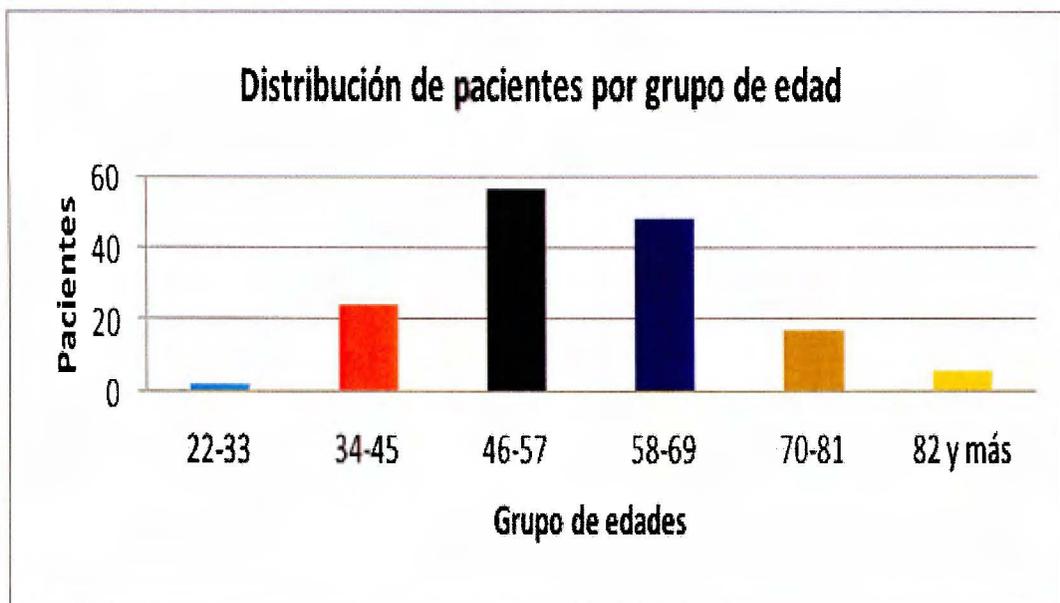
Respecto a la distribución por edades, en las pacientes con edades entre los 46 a 57 años, son las que tiene el mayor número de casos, los cuales representan un 36,6% de la muestra. La paciente de menor edad al diagnóstico de cáncer durante el período de estudio, tenía 22 años y la de mayor edad 94 años, con un caso cada una respectivamente. (tabla 1, gráfico 1)

**Tabla 1. Distribución por rango de edades de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Edad	n	%
22-33	2	1,3
34-45	24	15,7
46-57	56	36,6
58-69	48	31,4
70-81	17	11,1
82 y más	6	3,9
Total	153	100,0

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG.*

**Gráfico 1. Distribución por rango de edades de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG.**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

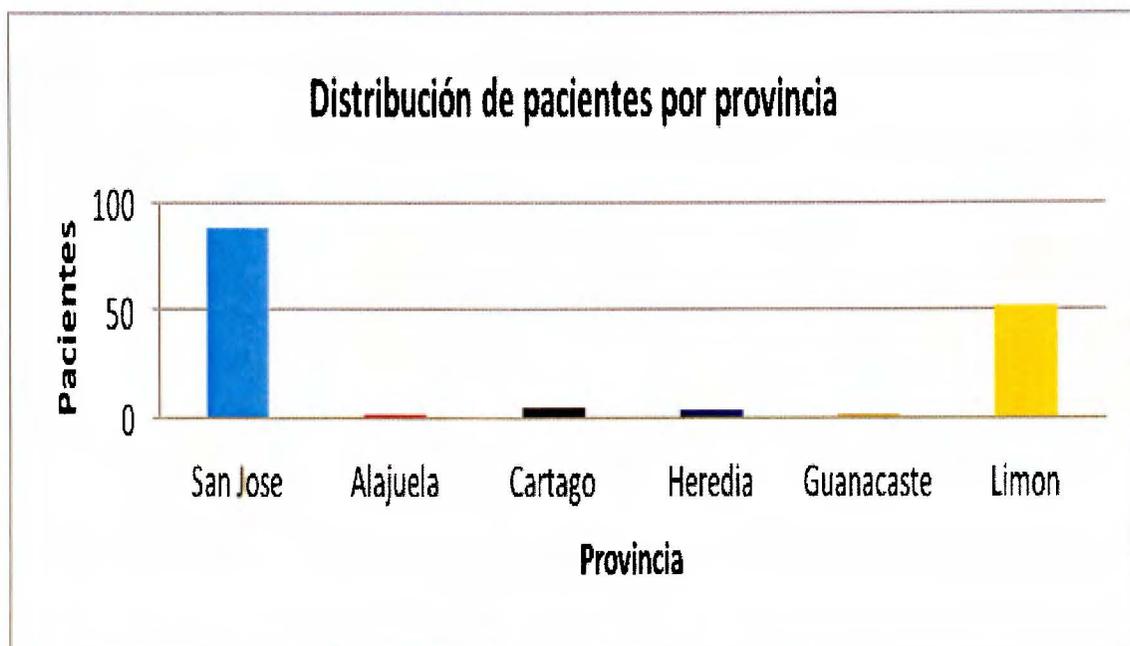
En cuanto a la zona de procedencia de las pacientes, distribuidas por provincias, se refleja que San José con un 58% de los casos y Limón con un 34%, encabezan la lista, lo cual se atribuye a que son ellas las provincias que por área de atracción pertenecen al circuito del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Sin embargo en este período de estudio se recibieron pacientes de otras provincias con excepción de la Provincia de Puntarenas. (tabla 2, gráfico 2)

**Tabla 2. Distribución por provincias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Lugar de procedencia	n	%
San Jose	89	58,2
Alajuela	1	0,7
Cartago	5	3,3
Heredia	4	2,6
Guanacaste	2	1,3
Limón	52	34,0
Total	153	100,0

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG.*

**Gráfico 2. Distribución por provincias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG.**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

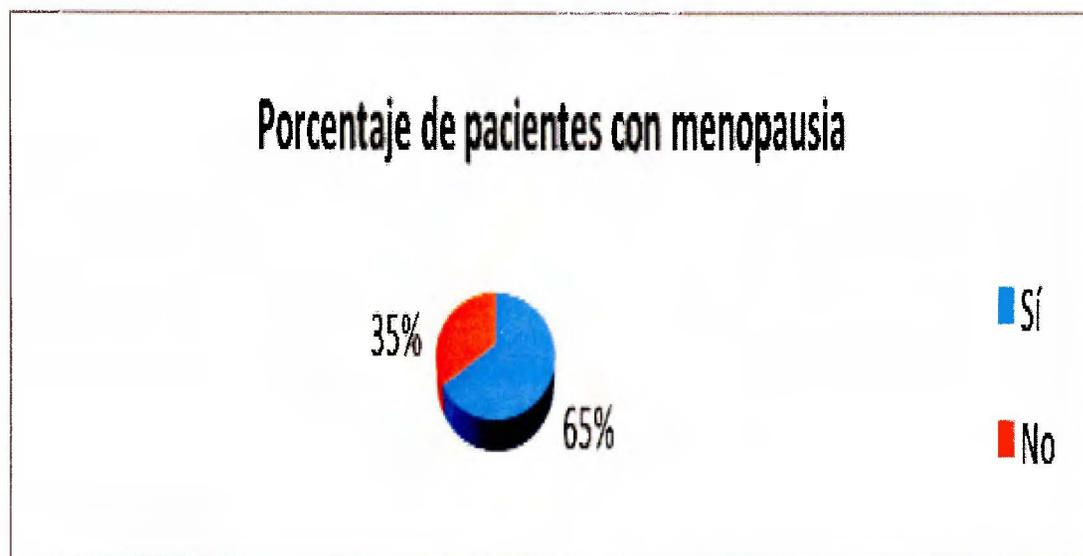
En cuanto al estado menopáusico de las pacientes se obtuvo que de las 153 mujeres el 65% de ellas si se encontraba en menopausia en el momento del diagnóstico del cáncer. (tabla 3 y gráfico 3)

**Tabla 3. Distribución según estado menopáusico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Menopausia	n	%
Sí	99	64,7
No	54	35,3
Total	153	100,0

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Gráfico 3. Distribución porcentual del estado menopáusico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG.**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Los hallazgos mamográficos clasificados según BIRADS, de las pacientes en estudio, demuestran que en su mayoría correspondían a una clasificación de riesgo para sospechar el cáncer de mama, siendo la mas frecuente el BIRADS 5 con 69 casos, para un 45% de la muestra, seguido por la clasificación 4C con un 15%, 4A con 9,2% y 4B con 8,5%. Se nota además como 11 pacientes tenían BIRADS 4 sin su debida clasificación y 3 pacientes no se reportaron con la clasificación en mención.

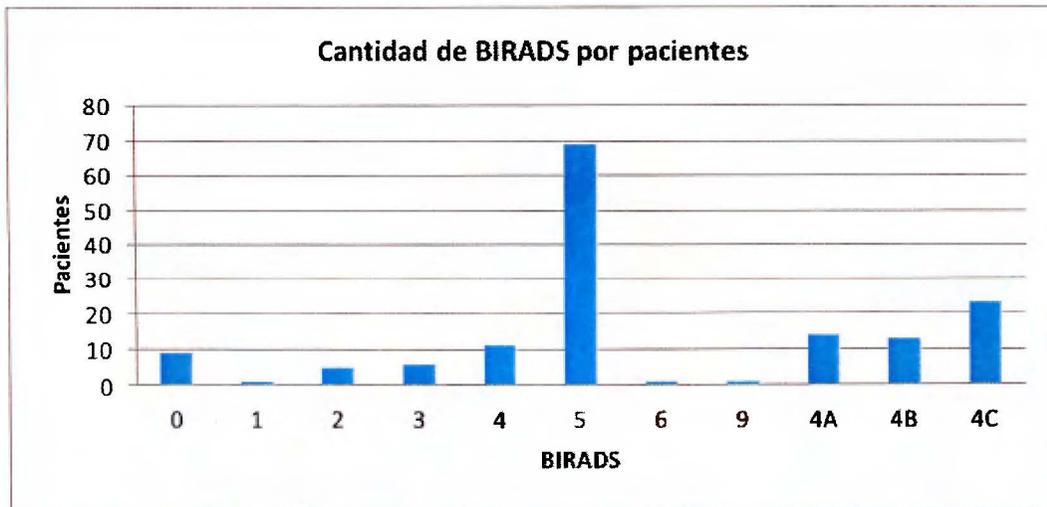
Cabe destacar que 21 pacientes se clasificaron con BIRADS normales o de bajo riesgo, lo cual corresponde a un 13,72% de los casos.(tabla y gráfico 4)

**Tabla 4. Distribución según clasificación mamográfica de BIRADS de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

BIRADS	n	%
0	9	5,9
1	1	0,7
2	5	3,3
3	6	3,9
4	11	7,2
5	69	45,1
6	1	0,7
9	1	0,7
4A	14	9,2
4B	13	8,5
4C	23	15,0
Total	153	100,0

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Gráfico 4. Distribución según clasificación mamográfica de BIRADS de las pacientes con cáncer de mama durante el periodo del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG.**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

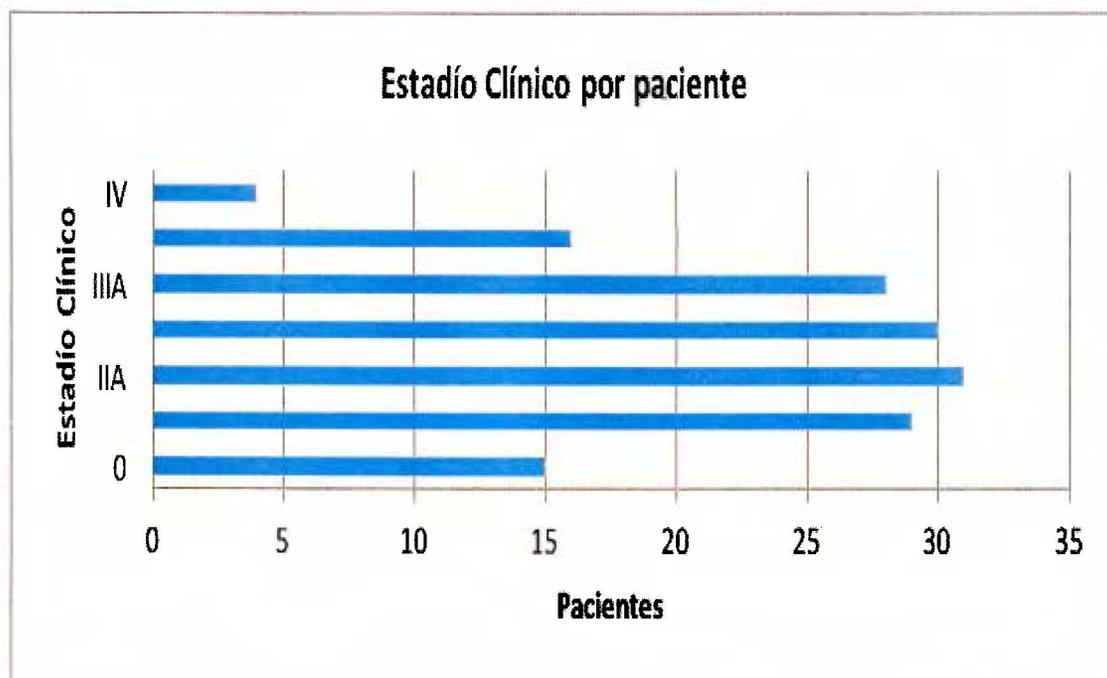
En cuanto al estadiaje clínico de las pacientes; el cual se tomó de la primera consulta en que fue valorada en el Servicio de Ginecología Oncológica, se observa como el estadio IIA fue el más frecuente con 31 pacientes, seguido del estadio I con 29 pacientes y el IIB con 28 pacientes. En estadio 0 (in situ) se encontraron 15 pacientes y en estadio metastásico 4 pacientes.(tabla y grafico 5).

**Tabla 5. Distribución de pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, según estadio clínico**

Estadio clínico	n	%
0	15	9,8
I	29	19,0
IIA	31	20,3
IIB	30	19,6
IIIA	28	18,3
IIIB	16	10,5
IV	4	2,6
Total	153	100,0

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Gráfico 5. Distribución de pacientes con cáncer de mama durante el periodo del 1° de enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, según estadio clínico**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

El tipo histológico más frecuentemente reportado en las biopsias iniciales fue el ductal con un 64,7% de las pacientes. En el resto de los reportes se realizaba una subclasificación del mismo, el cual se trató de no variar para respetar el análisis, por esto muchos de los tipos cuentan con sólo una paciente, aunque se trate del mismo carcinoma ductal, in situ, u otros tipos menos frecuentes. (tabla 6).

**Tabla 6. Tipo histológico de las biopsias iniciales de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Tipo histológico	Número de reportes
NS	1
ADENOCARCINOMA	4
ADENOCARCINOMA PROBABLEMENTE INFILTRANTE	1
CARCINOMA Ductal focal	1
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	1
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE CON AREAS MICROPAPILARES	1
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE CRIBIFORME Y SOLIDO	1
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE POCO DIF. DIFERENCIACION EPIDERMÓIDE.	1
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE SUBTIPO PAPILAR	1
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE TIPO COMEDOCARCINOMA	1
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	1
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE / CA IN SITU	1
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE INDIFERENCIADO	1
Carcinoma ductal infiltrante micropapilar	1
CARCINOMA DUCTAL INVASIVO TUBULAR	1
CARCINOMA IN SITU COMEDO Y LOBULILLAR	1
Carcinoma IN SITU CRIBIFORME	1
CARCINOMA IN SITU CRIBIFORME, MICROPAPILAR	1
CARCINOMA IN SITU CRIBIFORME, MICROPAPILAR Y COMEDO	1
carcinoma in situ solido cribiforme y comedo	1
CARCINOMA INVASOR TUBULAR	1
CARCINOMA LOBULILLAR	2

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	2
carcinoma medular	1
CARCINOMA MEDULAR	1
CARCINOMA MIXTO DUCTAL Y LOBULILLAR INFILTRANTE	1
CARCINOMA MUCINOSO INVASOR	1
CARCINOMA MUCINOSO Y DUCTAL IN SITU.	1
Carcinoma PAPILAR	1
Carcinoma papilar infiltrante	1
CARCINOMA PAPILAR INVASOR	2
CARCINOMA POCO DIFERENCIADO	1
carcinoma poco diferenciado invasor	1
DUCTAL IN SITU	11
DUCTAL INVASOR	99
Enf proliferativa con atipia	1
MUCINOSO	1
PIEL METASTASIS DE CARCINOMA	1
Positivo por células malignas	1
Total general	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Asociado al tipo histológico se buscó en los reportes de las biopsias iniciales el grado del mismo, encontrándose en grado I: 42 reportes, grado II:71 y grado III:26 reportes. Como también en 14 de ellos no se encontró la mención del grado histológico, lo que corresponde a un 9,2% de la muestra.(tabla 7).

**Tabla 7. Grado histológico de las biopsias iniciales de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**

Grado histológico biopsia	n	%
I	42	27,5
II	71	46,4
III	26	17,0
NS	14	9,2
Total	153	100,0

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Al momento del diagnóstico clínico, se encontraron 41 de las 153 pacientes en estadios avanzados los cuales por su tamaño se consideraron para una terapia de neoadyuvancia inicial y de éstas pacientes, 14 tuvo una respuesta completa (RC) y 24 una respuesta parcial (PR). En 3 pacientes no se especificó el tipo de respuesta que tuvo hacia la neoadyuvancia (tabla 8).

**Tabla 8. Tratamiento neoadyuvante de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**

Neoadyuvancia	n	%
Si	3	2,0
No	109	71,2
RP	24	15,7
RC	14	9,2
NA	3	2,0
Total	153	100,0

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

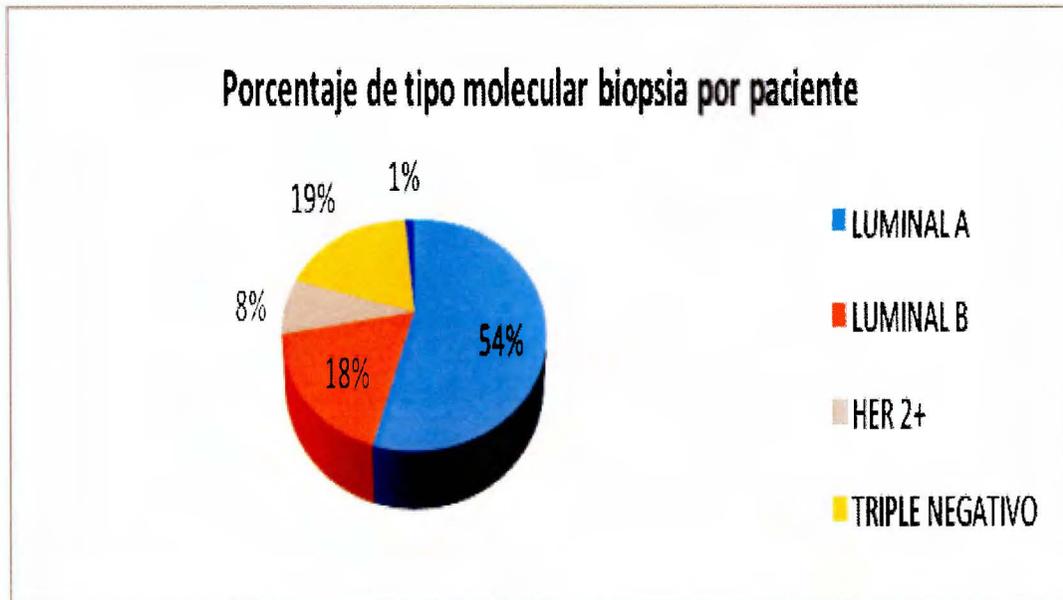
El tipo molecular hallado en las biopsias se presentó como se muestra en la tabla 8. Donde se puede observar la mayor frecuencia del tipo Luminal A con 83 pacientes, que representan el 54,2% de la muestra, seguidos de los triple negativo con 19%, los Luminales B con 17,6%, los HER2 con 7,8% (tabla 9, grafico 6.)

**Tabla 9. Tipo Molecular de las biopsias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**

Tipo molecular biopsia	n
LUMINAL A	83
LUMINAL B	27
HER 2+	12
TRIPLE NEGATIVO	29
NS	2
Total	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Gráfico 6. Porcentaje de Tipo Molecular de las biopsias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

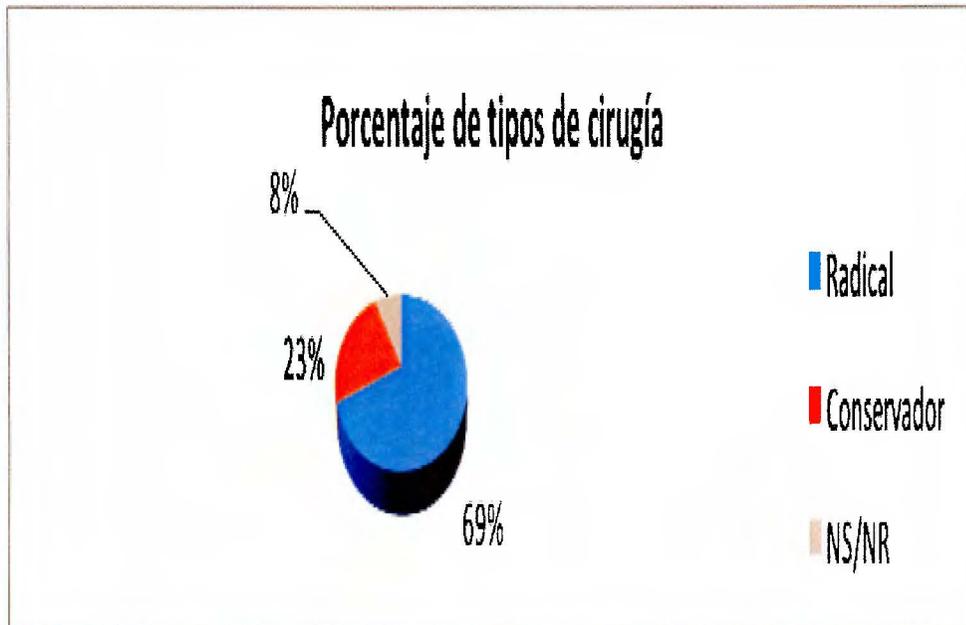
En lo referente al tratamiento quirúrgico realizado a las pacientes, se clasificaron las mismas como radicales (mastectomía radical modificada), conservadoras (cuadrantectomías), mastectomías simples y subcutáneas, siendo el procedimiento más frecuente el Radical, el cual se practicó a 105 pacientes de las 151 que recibieron el tratamiento quirúrgico (tabla10 ,gráfico 7).

**Tabla 10. Tipo de tratamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**

Cirugía	n
Radical	105
Conservador	36
NS	12
<b>Total</b>	<b>153</b>

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Gráfico 7. Porcentaje del Tipo de tratamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Al realizar el tratamiento quirúrgico definitivo, se tomaron los datos referentes al diagnóstico histológico de las mismas; para lo cual el tipo Ductal

invasor fue el más frecuente, correspondiente a 98 pacientes. El diagnóstico en el cual no se encontró neoplasia residual ocupó el segundo lugar para un 12.4%, que representó 19 pacientes y como tercero en frecuencia el Ductal in situ con 13 pacientes. El resto de diagnósticos se presentó con menos frecuencia como se observa en la Tabla 11.

**Tabla 11. Tipo histológico de las biopsias definitivas de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**

Tipo histológico cirugía	n	%
Ductal invasor	98	64,1
Ductal in situ	8	5,2
Sin neoplasia Residual	19	12,4
Residual	5	3,3
Papilar Invasor	2	1,3
Otro	16	10,5
NS	5	3,3
Total	153	100,0

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Asociado al tipo histológico se recolectaron otros datos referentes al resultado de la biopsias definitivas como fue el grado y la invasión linfovascular.

En éstas se evidenció como el Grado II fue el más frecuente con 66 pacientes equivalente al de 43,3% de la muestra, el grado I con 21,4% para 33 pacientes, el Grado III con 19,4% para 30 pacientes. Y por último el item No aplica (NA) con 15,5%, donde se reunieron aquellas pacientes en las cuales no

se reportó el grado histológico o aquellas en las cuales no se cuenta con la biopsia definitiva o están en espera de su tratamiento quirúrgico.(Tabla 12)

La invasión linfovascular estuvo presente en un 44% de la muestra correspondiente a 67 pacientes, como se muestra en la tabla 13.

**Tabla 12. Grado histológico de las biopsias definitivas realizadas a las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2005 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Grado Histológico	Número de pacientes
I	33
II	66
III	30
NA	24
Total general	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Tabla 13. Presencia de Invasión linfovascular de las biopsias definitivas realizadas a las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Presencia de ILV	Número de pacientes
NA	13
NO	73
SI	67
Total general	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HC*

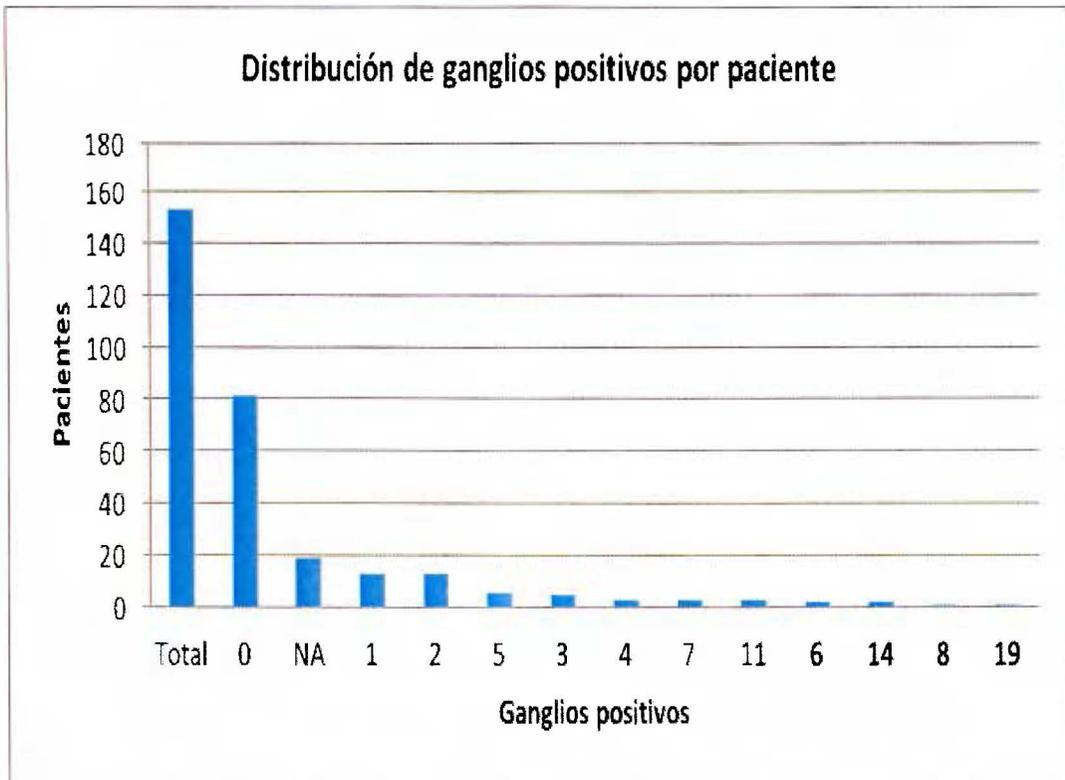
En el manejo quirúrgico de las pacientes, la disección axilar fue otro aspecto importante a tomar en cuenta, por esto se recolectó la información acerca del número de ganglios presentes en las biopsias, y cuantos de ellos eran positivos. En la Tabla 14 y gráfico 8 se observa como los datos se desglosaron por el número de ganglios positivos hallados, notándose que 81 pacientes no tenían enfermedad ganglionar. Y en 19 pacientes clasificados como NA no se realizó la linfadenectomía o su cirugía aún está por definirse.

**Tabla 14. Número de ganglios linfáticos presentes en las biopsias definitivas realizadas a las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Número de Ganglios linfáticos	Numero de pacientes
0	81
1	13
2	13
3	5
4	3
5	6
6	2
7	3
8	1
11	3
14	2
19	1
24	1
NA	19
Total general	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

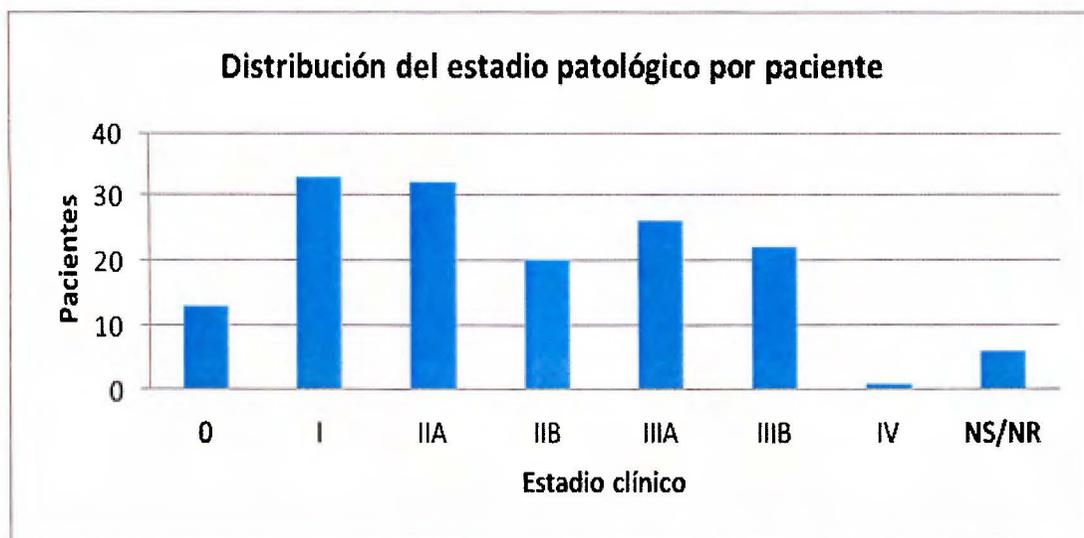
**Gráfico 8. Número de ganglios linfáticos presentes en las biopsias definitivas realizadas a las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Al realizar la cirugía definitiva las pacientes se clasificaron por su estadio patológico, con la distribución que se enmarca en el gráfico 9, en donde el estadio I fue asignado a 33 pacientes y el estadio IV fue el menos frecuente con 1 paciente. Respecto a la categoría NA que eran 6 pacientes, las misma no permitieron cirugía o aún no ha sido realizada por estar en tratamiento neoadyuvante.

**Gráfico 9. Distribución del estadio patológico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

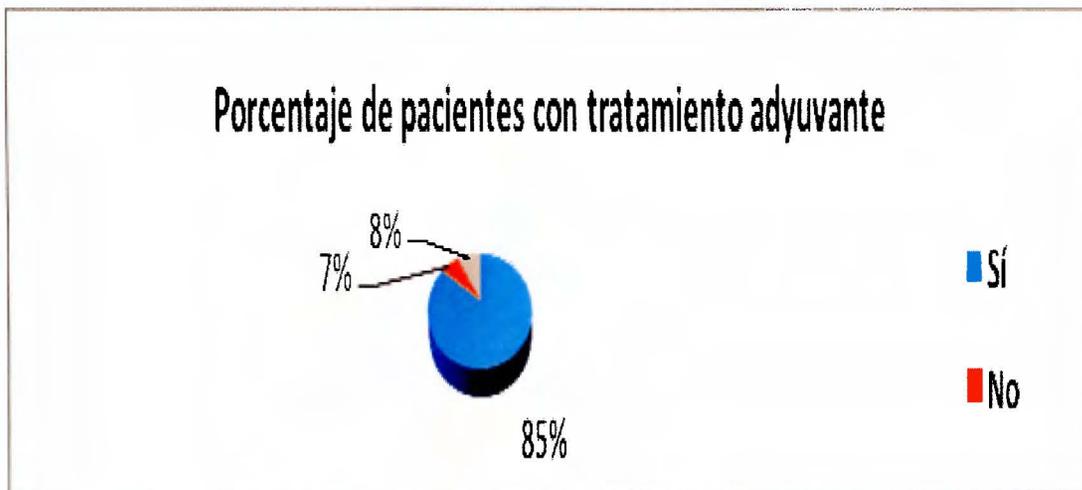
El tratamiento adyuvante indicado a las pacientes que así lo ameritaban (130 pacientes ) se basó principalmente en QT y RT, ocupando el primer lugar con 18 pacientes (gráfico 10, Tabla 15 y 16).

**Tabla 15. Distribución de la necesidad de tratamiento adyuvante en las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Tratamiento adyuvante	n	%
Sí	130	85,0
No	10	6,5
NS	13	8,5
Total	153	100,0

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Gráfico 10. Primeros 4 tipos de adyuvancia recibida en las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Tabla 16. Primeros 4 tipos de adyuvancia recibida en las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Tipo de Adyuvancia	Número de pacientes
QT + RT	18
QT + RT + ANASTRAZOLE	15
RT + TMF	13
QT	10

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Las pacientes que presentaron recurrencias de su cáncer de mama fueron 18, por lo cual la mayoría que correspondía a 127 pacientes no presentó recurrencia durante éste período de tiempo (Tabla 17, gráfico 11).

La recurrencia a distancia fue más frecuente que la local; siendo hueso el sitio con mas número de casos. (Tabla 18).

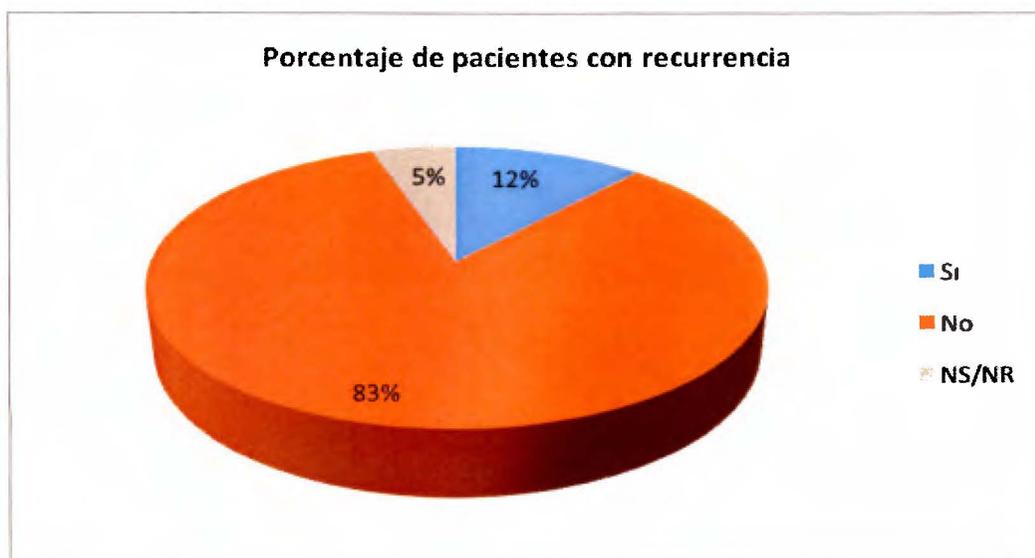
El primer año luego del tratamiento inicial fue el tiempo donde se presentaron la mayoría de las recurrencias.(Tabla19)

**Tabla 17. Número de pacientes con cáncer de mama que presentaron recurrencia durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**

Recurrencia	n	%
Si	18	11,8
No	127	83,0
NS	8	5,2
Total	153	100,0

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Gráfico 11. Número de pacientes con cáncer de mama que presentaron recurrencia durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**



*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Tabla 18. Distribución por sitio anatómico de las recurrencias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**

Sitio anatómico de recurrencia	Número de pacientes
NA	134
HUESO	7
SNC	3
LOCAL	2
HUESO,GASTRICA,PIEL, PULMON, HIGADO	1
HUESO, SNC	1
pulmón, hueso	1
HIGADO,HUESO, RETROPERITONEO	1
SNC/ HUESO	1
HIGADO, PULMON	1
pulmón	1
Total general	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Tabla 19. Tiempo en años en el cual se presentaron las recurrencias de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**

Tiempo de recurrencia en años	Número de pacientes
1	7
2	5
3	1
5	1
0,8 (10 meses)	1
0,2 (3 meses)	2
NA	136
Total general	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

En el análisis de datos se cruzaron variables importantes como la edad con el estadio clínico, donde se observa que en el rango de edad más frecuente, el estadio que predomina al momento del diagnóstico es el IIA, con 14 pacientes; y con menor frecuencia el estadio IIIB y IV .(Tabla 20)

**Tabla 20. Distribución por edad según estadio clínico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Grupos de edad	Estadio clínico							Total
	0	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
22-33	0	0	0	1	0	0	1	2
34-45	3	4	5	3	5	4	0	24
46-57	9	8	14	12	7	4	2	56
58-69	1	12	8	14	9	3	1	48
70-81	2	3	2	0	7	3	0	17
82 y más	0	2	2	0	0	2	0	6
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>29</b>	<b>31</b>	<b>30</b>	<b>28</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>153</b>

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

En cuanto a la edad con el tipo molecular, se evidencia que en el rango de edad más frecuente de 46-57 años el tipo histológico tiene la siguiente frecuencia: Luminal A con 25 pacientes, Triple negativo con 13 pacientes, Luminal B con 12 pacientes y HER2+ con 5 pacientes. De igual forma se observa como los Luminales A son el tipo molecular mas frecuente en todos los rangos de edad (Tabla 21)

Tabla 21. Distribución por edad según tipo molecular de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.

Grupos de edad	Tipo molecular biopsia					Total
	LUMINAL A	LUMINAL B	HER 2+	TRIPLE NEGATIVO	NS	
22-33	1	1	0	0	0	2
34-45	12	6	3	3	0	24
46-57	25	12	5	13	1	56
58-69	32	6	2	7	1	48
70-81	7	2	2	6	0	17
82 y más	6	0	0	0	0	6
Total	83	27	12	29	2	153

Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG

El tipo de cirugía más frecuente en todos los grupos de edad fue la cirugía Radical, la cual también en el rango de edad más frecuente ocupa la primera posición con 32 pacientes con esta opción de tratamiento. Y se evidencia como en los rangos de edad extremos fue el único tipo de cirugía que se realizó (Tabla 22).

**Tabla 22. Distribución por edad según tipo de cirugía de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Grupos de edad	Cirugía			Total
	Radical	Conservador	NS	
22-33	2	0	0	2
34-45	17	5	2	24
46-57	32	18	6	56
58-69	36	11	1	48
70-81	13	2	2	17
82 y más	5	0	1	6
Total	105	36	12	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Para las pacientes que iniciaron su tratamiento con neoadyuvancia, se analizó la respuesta a la misma con el tipo molecular. Con este cruce de datos se observó como de las 41 pacientes que se sometieron a este tratamiento tanto la respuesta parcial como la completa fue más frecuente en el tipo correspondiente al Luminal B con 14 pacientes. Y en segundo lugar para la RC fueron los Luminales A con 4 pacientes. Los Triple negativo fueron el tipo molecular con peor respuesta completa. (Tabla 23).

**Tabla 23. Distribución de la respuesta al tratamiento neoadyuvante según tipo molecular de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Neoadyuvancia	Tipo molecular biopsia					Total
	LUMINAL	LUMINAL	HER 2+	TRIPLE	NS	
	A	B		NEGATIVO		
Si	2	0	1	0	0	3
No	68	13	6	20	2	109
1/RP	6	9	2	7	0	24
1/RC	4	5	3	2	0	14
NS	3	0	0	0	0	3
Total	83	27	12	29	2	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

El tipo molecular más frecuente observado en los ganglios positivos fue el Luminal A con 9 pacientes, con 2 ganglios positivos. Y en general se evidencia como la positividad de los mismos fueron con conteos bajos entre 1 y 2 ganglios (Tabla 24).

**Tabla 24. Distribución del tipo molecular según número de ganglios positivos de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Tipo molecular biopsia	Ganglios positivos														Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	NA	11	14	19	24	
LUMINAL A	40	5	9	3	3	1	2	3	0	13	1	1	1	1	83
LUMINAL B	13	4	2	2	0	2	0	0	1	0	2	1	0	0	27
HER 2+	6	1	1	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	12
TRIPLE NEGATIVO	21	3	1	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	29
NS	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Total	81	13	13	5	3	6	2	3	1	19	3	2	1	1	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Al analizar la recurrencia respecto a la positividad de los ganglios, se observa como la misma se presentó al tener 2 ganglios con enfermedad y no con los mayores conteos.(Tabla 25).

Tabla 25. Distribución de recurrencia según número de ganglios positivos de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.

Recurrencia	Ganglios positivos														Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	NA	11	14	19	24	
<i>Si</i>	8	1	4	1	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	18
<i>No</i>	72	12	9	4	3	6	2	3	0	11	1	2	1	1	127
<i>NS</i>	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	8
<i>Total</i>	81	13	13	5	3	6	2	3	1	16	3	2	1	1	153

Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG

En lo referente al tipo de cirugía con respecto al estadio clínico, se observa que estas variables no se condicionan entre si, y que tanto en estadios tempranos como tardíos la cirugía radical fue la opción realizada. (Tabla 26).

**Tabla 26. Distribución del estadio clínico según tipo de cirugía de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Estadio clínico	Cirugía			Total
	Radical	Conservador	NS	
0	4	7	4	15
I	14	15	0	29
IIA	25	5	1	31
IIB	22	8	0	30
IIIA	25	1	2	28
IIIB	14	0	2	16
IV	1	0	3	4
Total	105	36	12	153

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Las pruebas de asociación se realizan para medir el nivel de dependencia de una variable con la otra, para este caso utilizando las pruebas chi-cuadrado que miden asociación de variables, se obtuvieron como significativas (0,01) las siguientes asociaciones, que se ven representados en los siguientes cuadros con su respectiva prueba:

**Tabla 27. Prueba de chi-cuadrado del tipo histológico y neoadyuvancia de las pacientes con cáncer de mama durante el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Tipo histológico biopsia	Neoadyuvancia					Total
	Si	No	1/RP	1/RC	NA	
Ductal Invasor	3	66	19	10	1	99
Ductal in situ	0	10	0	0	1	11
Carcinoma	0	25	5	3	1	34
Adenocarcinoma	0	3	0	1	0	4
Otro	0	4	0	0	0	4
NS	0	1	0	0	0	1
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>109</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>153</b>

Pruebas de chi-cuadrado	Pruebas de chi-cuadrado
Chi-cuadrado de Pearson	13.387 <sup>a</sup>
Razón de verosimilitudes	17,35
Asociación lineal por lineal	0,26

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Tabla 28. Prueba de chi-cuadrado del tipo molecular y grado histológico de las pacientes con cáncer de mama durante el periodo del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Tipo molecular biopsia	Grado histológico biopsia				Total
	I	II	III	NS	
LUMINAL A	31	38	9	5	83
LUMINAL B	6	14	4	3	27
HER 2+	1	7	3	1	12
TRIPLE NEGATIVO	3	12	10	4	29
NS/NR	1	0	0	1	2
Total	42	71	26	14	153

Pruebas de chi-cuadrado	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	23,199 <sup>a</sup>
Razón de verosimilitudes	22,809
Asociación lineal por lineal	8,001

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Tabla 29. Prueba de chi-cuadrado del tipo de cirugía y el tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Cirugía	Tratamiento adyuvante			Total
	Sí	No	NS	
Radical	94	7	4	105
Conservador	33	1	2	36
NS/NR	3	2	7	12
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>153</b>

Pruebas de chi-cuadrado	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	46.349 <sup>a</sup>
Razón de verosimilitudes	28,65
Asociación lineal por lineal	42,60

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HC*

**Tabla 30. Prueba de chi-cuadrado del tipo de cirugía y recurrencia de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Cirugía	Recurrencia			Total
	Si	No	NS	
Radical	15	90	0	105
Conservador	2	33	1	36
NS/NR	1	4	4	9
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>127</b>	<b>5</b>	<b>150</b>

Pruebas de chi-cuadrado	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	52.817 <sup>a</sup>
Razón de verosimilitudes	24,654
Asociación lineal por lineal	46,557

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

**Tabla 31. Prueba de chi-cuadrado del BIRADS y estadio clínico de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

BIRADS	Estadio clínico							Total
	0	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
0	0	0	2	4	1	1	1	9
1	0	0	1	0	0	0	0	1
2	0	2	1	0	1	1	0	5
3	1	2	1	0	1	1	0	6
4	2	3	3	1	1	1	0	11
5	3	10	12	17	15	10	2	69
6	0	0	0	1	0	0	0	1
9	0	0	0	1	0	0	0	1
4 <sup>a</sup>	3	4	3	1	2	0	1	14
4B	2	2	2	3	4	0	0	13
4C	4	6	6	2	3	2	0	23
Total	15	29	31	30	28	16	4	153

Pruebas de chi-cuadrado	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	49.219 <sup>a</sup>
Razón de verosimilitudes	53,668
Asociación lineal por lineal	7,731

*Fuente: Expedientes clínicos. Servicio Archivo HCG*

Para el análisis de las variables se procede a realizar correlaciones bivariadas entre ellas, mediante el método Pearson y Spearman (ver tabla 32 y 33 ) para lo cual cada prueba arrojó un nivel de significancia (en el presente estudio se trabaja con significancia del 0,01), de ahí se obtienen que las correlaciones que en este caso tiene sentido son:

- Edad-menopausia
- Edad-BIRADS

- Menopausia-BIRADS
- Estadío clínico- BIRADS
- Neoadyuvancia-Estadío clínico
- Tipo histológico biopsia-tipo molecular biopsia
- Tipo histológico biopsia-grado histológico biopsia
- Tipo histológico biopsia-tipo histológico cirugía
- Grado histológico biopsia-tipo molecular biopsia
- Cirugía-neoadyuvancia
- Cirugía-tipo histológico cirugía
- Cirugía-tipo adyuvante
- Cirugía-recurrencia
- Tratamiento adyuvante-recurrencia

**Tabla 32. Análisis de las variables se procede a realizar correlaciones bivariadas entre ellas, mediante el método Pearson y Spearman de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Variables		Edad	Menopausia	BIRADS	Estadio clínico	Tipo histológico biopsia	Neoadyudancia	Tipo molecular biopsia	Grado histológico biopsia	Cirugia	Tipo histológico cirugía	Tratamiento adyuvante	Recurr
Edad	Pearson	1.0	-.704**	-.246**	0.0	-0.1	0.1	-0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	-0.1
	Significancia		0.0	0.0	0.6	0.2	0.3	0.3	0.7	0.9	0.4	0.3	0.0
Menopausia	Pearson	-.704**	1.0	.259**	-0.1	0.1	-0.1	0.0	0.1	0.0	-0.1	-0.1	0.0
	Significancia	0.0		0.0	0.2	0.3	0.4	0.6	0.1	0.5	0.5	0.3	0.0
BIRADS	Pearson	-.246**	.259**	1.0	-.226**	0.1	-0.1	-0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
	Significancia	0.0	0.0		0.0	0.3	0.5	0.3	0.1	0.9	0.8	0.6	0.0
Estadio clínico	Pearson	0.0	-0.1	-.226**	1.0	-0.1	.333**	0.0	0.0	0.0	.188*	0.1	0.0
	Significancia	0.6	0.2	0.0		0.2	0.0	0.7	0.8	0.7	0.0	0.1	0.0
Tipo histológico biopsia	Pearson	-0.1	0.1	0.1	-0.1	1.0	0.0	.261**	.218**	0.0	.166*	0.0	-0.1
	Significancia	0.2	0.3	0.3	0.2		0.6	0.0	0.0	1.0	0.0	0.7	0.0
Neoadyudancia	Pearson	0.1	-0.1	-0.1	.333**	0.0	1.0	0.0	0.0	.288**	0.2	.200*	-0.1
	Significancia	0.3	0.4	0.5	0.0	0.6		0.9	0.7	0.0	0.1	0.0	0.0
Tipo molecular biopsia	Pearson	-0.1	0.0	-0.1	0.0	.261**	0.0	1.0	.195*	-0.1	0.0	-0.1	-.166*
	Significancia	0.3	0.6	0.3	0.7	0.0	0.9		0.0	0.3	0.6	0.4	0.0
Grado histológico biopsia	Pearson	0.0	0.1	0.1	0.0	.218**	0.0	.195*	1.0	0.1	0.1	0.0	-0.1
	Significancia	0.7	0.1	0.1	0.8	0.0	0.7	0.0		0.3	0.1	0.7	0.0
Cirugia	Pearson	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	.288**	-0.1	0.1	1.0	.425**	.529**	.559**
	Significancia	0.9	0.5	0.9	0.7	1.0	0.0	0.3	0.3		0.0	0.0	0.0
Tipo histológico cirugía	Pearson	0.1	-0.1	0.0	.188*	.166*	0.2	0.0	0.1	.425**	1.0	.419**	.236**
	Significancia	0.4	0.5	0.8	0.0	0.0	0.1	0.6	0.1	0.0		0.0	0.0
Tratamiento adyuvante	Pearson	0.1	-0.1	0.0	0.1	0.0	.200*	-0.1	0.0	.529**	.419**	1.0	.560**
	Significancia	0.3	0.3	0.6	0.1	0.7	0.0	0.4	0.7	0.0	0.0		0.0
Recurrencia	Pearson	-0.1	0.0	0.0	0.0	-0.1	-0.1	-.162*	-0.1	.559**	.236**	.560**	1.0
	Significancia	0.5	0.6	0.8	0.5	0.5	0.4	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 .

\*. La correlación es significante al nivel 0,05

**Tabla 33. Análisis de las variables se procede a realizar correlaciones bivariadas entre ellas, mediante el método Pearson y Spearman de las pacientes con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG**

Variables		Edad	Menopausia	BIRADS	Estadio clínico	Tipo histológico biopsia	Neoadyudancia	Tipo molecular biopsia	Grado histológico biopsia	Cirugía	Tipo histológico cirugía	Tratamiento adyuvante	Recurrencia
Edad	Spearman	1.0	<b>-.760**</b>	-0.1	0.1	-0.1	0.0	-0.1	0.0	-0.1	0.0	0.1	-0.1
	Significancia		0.0	0.2	0.5	0.3	0.6	0.3	0.8	0.2	0.8	0.3	0.2
Menopausia	Spearman	<b>-.760**</b>	1.0	0.1	-0.1	0.1	-0.1	0.0	0.0	0.0	-0.1	-0.1	0.1
	Significancia	0.0		0.1	0.2	0.4	0.5	0.9	0.7	0.8	0.5	0.1	0.2
BIRADS	Spearman	-0.1	0.1	1.0	-0.1	0.1	-0.1	-0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
	Significancia	0.2	0.1		0.1	0.4	0.3	0.2	0.6	0.5	0.8	0.5	0.8
Estadio clínico	Spearman	0.1	-0.1	-0.1	1.0	<b>-.176*</b>	<b>.540**</b>	0.1	0.1	<b>-.274**</b>	0.0	-0.1	<b>-.278**</b>
	Significancia	0.5	0.2	0.1		0.0	0.0	0.1	0.5	0.0	0.7	0.3	0.0
Tipo histológico biopsia	Spearman	-0.1	0.1	0.1	<b>-.176*</b>	1.0	-0.1	0.1	0.1	0.1	<b>.236**</b>	0.1	-0.1
	Significancia	0.3	0.4	0.4	0.0		0.5	0.1	0.1	0.2	0.0	0.2	0.3
Neoadyudancia	Spearman	0.0	-0.1	-0.1	<b>.540**</b>	-0.1	1.0	<b>.189*</b>	0.1	-0.2	0.0	0.0	<b>-.177*</b>
	Significancia	0.6	0.5	0.3	0.0	0.5		0.0	0.5	0.1	0.9	0.7	0.0
Tipo molecular biopsia	Spearman	-0.1	0.0	-0.1	0.1	0.1	<b>.189*</b>	1.0	<b>.302**</b>	-0.1	0.0	0.0	<b>-.263**</b>
	Significancia	0.3	0.9	0.2	0.1	0.1	0.0		0.0	0.4	0.7	1.0	0.0
Grado histológico biopsia	Spearman	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	<b>.302**</b>	1.0	0.1	0.1	-0.1	<b>-.190*</b>
	Significancia	0.8	0.7	0.6	0.5	0.1	0.5	0.0		0.5	0.4	0.5	0.0
Cirugía	Spearman	-0.1	0.0	0.1	<b>-.274**</b>	0.1	-0.2	-0.1	0.1	1.0	<b>.295**</b>	<b>.274**</b>	<b>.242**</b>
	Significancia	0.2	0.8	0.5	0.0	0.2	0.1	0.4	0.5		0.0	0.0	0.0
Tipo histológico cirugía	Spearman	0.0	-0.1	0.0	0.0	<b>.236**</b>	0.0	0.0	0.1	<b>.295**</b>	1.0	<b>.418**</b>	0.1
	Significancia	0.8	0.5	0.8	0.7	0.0	0.9	0.7	0.4	0.0		0.0	0.5
Tratamiento adyuvante	Spearman	0.1	-0.1	0.1	-0.1	0.1	0.0	0.0	-0.1	<b>.274**</b>	<b>.418**</b>	1.0	<b>.342**</b>
	Significancia	0.3	0.1	0.5	0.3	0.2	0.7	1.0	0.5	0.0	0.0		0.0
Recurrencia	Spearman	-0.1	0.1	0.0	<b>-.278**</b>	-0.1	<b>-.177*</b>	<b>-.263**</b>	<b>-.190*</b>	<b>.242**</b>	0.1	<b>.342**</b>	1.0
	Significancia	0.2	0.2	0.8	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01

\* La correlación es significativa al nivel 0,05

## Discusión

La edad media de diagnóstico del cáncer de mama en Estados Unidos es de 61 años,(2) y en el grupo de mujeres hispanas se ha visto como el promedio de edad disminuye a los 53 años.(4,8,12).

En el análisis el rango de edad más frecuente fue entre los 46-57 años de edad, dato que coincide con lo reportado en la literatura en los estudios de poblaciones hispanas mencionadas, incluso con reportes de estudios a nivel nacional.

De las zonas de atracción correspondientes al Hospital Dr Rafael Ángel Calderón Guardia, las que reflejan la mayor cantidad de pacientes tratadas son las provenientes de San José y la provincia de Limón; sin embargo se trataron pacientes de otras provincias con excepción de la provincia de Puntarenas. Y algunas de éstas pacientes concluyeron su tratamiento en los hospitales de la zona de atracción correspondiente.

La mayoría de las mujeres del estudio estaban en menopausia, esto constituye uno de los factores de riesgo descritos en la literatura (39,48) y se logró una asociación fuerte entre el estado menopaúsico y la clasificación de BIRADS de riesgo.

En cuanto a la clasificación mamográfica de BIRADS, que es el idioma internacional adecuado para la descripción de los estudios radiológicos en mama(69) y que se toma como una variable de estudio en la muestra de pacientes; se evidenció como se presentaron mamografías sin tener su respectiva clasificación, o incluso clasificaciones incompletas; lo que correspondió a 7,2% del total de las mamografías.

La mamografía continúa siendo el “gold standard” para el estudio del cáncer de mama con una sensibilidad diagnóstica de un 80-95% y un 15% de falsos negativos (67,68,70), en el estudio se logró establecer los falsos negativos en un 13,7%, correspondiente a 21 pacientes.

Al momento del diagnóstico el estadio más frecuente de presentación fue en general el estadio II, seguido por el I. Lo anterior resulta importante para establecer el pronóstico de la paciente, que de acuerdo a datos de SEER revisados al 2015, la tasa relativa de supervivencia a 5 años para el estadio 0, I, II,III,IV es respectivamente 100%, 100%, 93%, 72% y 22%.(40,74) . Por lo cual en el estudio las pacientes según su estadiaje presentaban un pronóstico favorable.

El estadio clínico si se asoció al manejo neoadyuvante, donde 24 pacientes tuvieron una respuesta parcial y 14 pacientes una respuesta completa. Al cruzar las variables, el tipo molecular predominante en ambas respuestas al tratamiento de la neoadyuvancia fueron los Luminales B seguidos por los triple negativos y los HER2+, los cuales son los que están considerados de rápido crecimiento y agresividad descritos en los estadios avanzados(75,76).

El tipo histológico más frecuente tanto en la biopsia inicial como en la de cirugía definitiva fue el Ductal Invasor, seguido del Ductal in situ. Esto se correlaciona con los reportes a nivel mundial, donde se establece que entre el 76-80% de los cáncer corresponden a carcinomas ductales infiltrantes.(3) Asociado a lo anterior la mayoría de las pacientes no tenían ILV presente y el grado histológico más frecuente fue el II, lo cual si se logró correlacionar a los tipos moleculares como es el luminal A; ambas asociaciones significativas estadísticamente hablando. Se establece en los estudios una buena evidencia de que la presencia de invasión linfovascular es un predictor de mal pronóstico independiente, especialmente en las pacientes sin compromiso ganglionar.(3,4).

Con respecto a la correlación de variables de grado histológico con el tipo molecular y tipo histológico, sí se estableció una correspondencia significativa entre ellas, en la cual a mayor grado histológico el tipo molecular es peor. Esto constituye un aspecto importante demostrado en la literatura

por Nottingham (11), donde se reporta como los tumores de alto grado tiene mayor riesgo de recurrencia temprana y muerte. Incluso ésta variable se considera recientemente como un indicador a tomar en cuenta para el uso temprano de quimioterapia.(14,26,28).

El tipo de cirugía más frecuente realizado a las pacientes analizadas fue la cirugía Radical o mastectomía radical modificada, donde la asociación de datos edad-tipo de cirugía de las pacientes no estuvo relacionado.

La cirugía conservadora fue la menos utilizada en la muestra, lo cual si difiere de la tendencia mundial donde se establece que éste tipo de abordaje con técnicas oncoplásticas son las opciones actuales de manejo sin comprometer aspectos importantes como sobrevida y recurrencia.(35). Los estudios NSABP B-06 (7) y Veronesi (8,9,10), demostraron con resultados a largo plazo de un grupo de pacientes tratadas con mastectomía radical y otro con cirugía conservadora seguida de radioterapia, que no existía diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de metástasis a distancia y sobrevida global. Al igual que Fischer demostró la seguridad del manejo conservador en cuanto a recurrencia.(8).

En este aspecto, en el análisis se evidencia como ambas cirugías tanto la radical como la conservadora demuestran no estar asociadas a la recurrencia de la enfermedad en las pacientes. Los anteriores datos nos llevan a replantearnos el manejo quirúrgico que se está realizando en el centro hospitalario estudiado.

Con respecto a la cirugía que abarca la disección axilar, la mayoría de las pacientes no tenían ganglios linfáticos positivos, y las que lo presentaron tenían afectación sólo de 1 o 2 ganglios.

Asociado a la variable de la positividad de los ganglios, se evidenció como la mayoría de las pacientes que recurrieron no fueron aquellas que presentaban los mayores conteos, sino que por el contrario las que tenía 1 o

2 ganglios. Pero el tipo molecular más frecuentemente asociado en las que presentaron la recurrencia fueron los luminales B y triple negativo, donde ésta característica sí logra influir en la recurrencia, ya que son los tipos que le confieren un pronóstico diferente a la enfermedad por su agresividad.(11,20,22)

De igual forma se notó como las pacientes que no presentaron recurrencias tenían tipos moleculares Luminal A.

La mayor cantidad de recurrencia ocurrió a distancia y el principal sitio de afectación fue el hueso, sólo 2 pacientes presentaron recurrencia local en la cicatriz de herida quirúrgica.

El tratamiento adyuvante lo recibieron 130 pacientes, que consistió en quimiorradiación y en cada caso a las pacientes se les prescribían terapias individualizadas como tratamientos hormonales.

Del análisis de las muertes ocurridas en el grupo de pacientes 2010-2015 escogido como muestra de estudio del Hospital Calderón Guardia, Servicio de Ginecología Oncológica; se desprende que ocurrieron 5 fallecimientos de las pacientes de la muestra total de 153 integrantes. Con estos datos se puede decir que el 96,7% de las pacientes de nuestro estudio continúan con vida; sin embargo el espacio de tiempo no es el suficiente para poder valorar la sobrevida, ya sea libre de enfermedad o de forma global; esto ya que por la variabilidad de datos, se ocuparía mayor lapso de tiempo de estudio y una muestra más grande para poder incluirlos en los programas estadísticos adecuados; así como mejorar los registros, que lamentablemente nuestro sistema hospitalario no contempla.

Sin embargo, y debido al reducido del número de fallecimientos, podemos analizar algunas particularidades de esas 5 pacientes como se anota en la siguiente tabla.

**Tabla 34. Pacientes fallecidas con cáncer de mama durante el período del 1° de Enero del 2010 al 31 de Junio del 2015, HCG.**

Paciente	Fecha del diagnóstico por biopsia	Fecha de fallecimiento	Meses transcurridos	Estadio clínico	Recurrencia
203120606	1/2/13	6/9/15	28	IV	No
203400071	14/3/11	10/10/12	19	II B	NA
501260836	1/3/10	9/10/13	31	III A	Hueso
204130072	25/11/09	23/9/13	46	II B	NA
101290574	15/3/15	15/4/15	1	III B	NA

Como se concluye de los datos anteriores, sólo una paciente de las fallecidas del grupo sobrepasó los 36 meses de vida desde el momento del diagnóstico de cáncer, sin embargo el mismo se había hecho anterior a la fecha de corte de inicio escogida para este análisis. Como era también de esperar, todas las pacientes tenían un estadio clínico avanzado a la hora del diagnóstico, y no es una muestra suficiente para analizar las opciones terapéuticas ofrecidas a cada una de ellas y valorar los resultados que tuvieron.

Dentro de la problemática de la recolección de datos sigue afectando la ausencia de información, como se aprecia en 3 de las 5 pacientes, no se documentó la presencia o ausencia de recurrencia de la enfermedad, porcentaje que extrapolado a una muestra más significativa ocasionaría vacíos lamentables sobre información muy importante, que calificaría los alcances que estamos logrando en la medicina costarricense.

## Conclusiones

Se logró evidenciar como los datos epidemiológicos de edad y estado menopaúsico están asociados al riesgo de cáncer de mama y los mismos comparten las mismas características de los estudios reportados a nivel mundial acerca de la población hispana.

Las pacientes que se valoraron con mayor frecuencia fueron de San José y Limón, lugares que corresponden al área de atracción del hospital.

El porcentaje de falsos negativos de la mamografía en el estudio, correspondió a un 13,7%.

Se pudo evidenciar como el sistema de clasificación radiológico BIRADS, que se utiliza a nivel mundial, aún no está del todo establecido en nuestro medio, ya que se encontraron reportes sin su debida clasificación e incluso clasificaciones inexistentes, esto es a todas luces un punto débil para el correcto abordaje de la patología, debido a que lleva a conclusiones erróneas y manejos deficientes de las pacientes, cambiando de cierta forma el pronóstico de la enfermedad.

Se estable una asociación entre edad de la paciente-estado menopaúsico y clasificaciones BIRADS de riesgo.

El carcinoma Ductal fue el tipo histológico reportado con mayor frecuencia, tanto en las biopsias de diagnóstico como en las de cirugía definitiva.

El subtipo molecular Luminal A fue el de reporte más frecuente, el que predominó en todas edades y se asoció a mejores grados histológicos. Los Triple negativos constituyeron el subtipo molecular que ocupó el segundo lugar por encima de los luminales B.

Por otra parte las pacientes que recibieron neoadyuvancia y tuvieron una respuesta completa se asociaron al primer tipo molecular Luminal B, seguido del Luminal A.

El estadiaje clínico mas frecuente fue el IIA, seguido de los estadios I y III . El estadio metastásico constituyó el menos detectado .

La cirugía radical fue la más frecuentemente practicada en todos los estadios, rangos de edades y tipo histológico.

La enfermedad ganglionar y recurrencia se asoció a conteos bajos de ganglios positivos y subtipos moleculares Triple negativos y Luminales B . Con mayor frecuencia a hueso.

En términos generales se espera que los resultados de este estudio puedan guiar el alcance de los esfuerzos en materia de diagnóstico y manejo de las pacientes para poder compararlas con los estándares internacionales y tomar decisiones de intervención con base en datos propios de Costa Rica.

## Bibliografía

1. Ferlay A, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Incidence and Mortality Worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*: 136, E359–E386 (2015) VC 2014 UICC
2. DeSantis C, Fedewa S, Sauer A, et al. Breast Cancer Statistics, 2015: Convergence of Incidence Rates Between Black and White Women. *CA Cancer J Clin* 2015;00:00–00
3. Sullivan PD, Christine B, Connelly R, Barrett H. Analysis of trends in age-adjusted incidence rates for 10 major sites of cancer. *Am J Public Health*. 1972;62:1065-1071.
4. Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr, et al. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947- 84. *J Natl Cancer Inst*. 1987;79:701-770.
5. . SurveillanceE,ResultsE.SEER\*StatDatabase: incidence: total US, 1969-2012. <http://www.seer.cancer.gov>. Accessed April 15, 2014.
6. Danforth DN Jr. Disparities in breast cancer outcomes between Caucasian and African American women: a model for describing the relationship of biological and nonbiological factors [serial online]. *Breast Cancer Res*. 2013;15:208.
7. Silber JH, Rosenbaum PR, Clark AS, et al. Characteristics associated with differences in survival among black and white women with breast cancer. *JAMA*. 2013;310:389-397.
8. Ooi SL, Martinez ME, Li CI. Disparities in breast cancer characteristics and outcomes by race/ethnicity. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127:729-738.
9. Curtis E, Quale C, Haggstrom D, Smith- Bindman R. Racial and ethnic differences in breast cancer survival: how much is explained by screening, tumor severity, biology, treatment, comorbidities, and demographics? *Cancer*. 2008;112:171-180.

10. Li CI, Malone KE, Darling JR. Differences in breast cancer stage, treatment, and survival by race and ethnicity. *Arch Intern Med.* 2003;163:49–56.
11. Warner ET, Tamimi RM, Hughes ME. Time to diagnosis and breast cancer stage by race/ethnicity. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136:813–821.
12. Chavarri-Guerra Y, Villareal-Garza C, Liedke PE, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol.* 2012;13(8): e335–e343.
13. Rodriguez-Cuevas S, Guisa-Hohenstein F, Labastida-Almendaro S. First breast cancer mammography screening program in Mexico: initial results 2005–2006. *The Breast.* 2009;15:623–631.
14. Lara-Medina F, Perez-Sanchez V, Saavedra-Perez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer.* 2011;117(16): 3658–3669.
15. Hines LM, Risendal B, Byers T, Mengshol S, Lowery J. Ethnic disparities in breast tumor phenotypic subtypes in hispanic and non-hispanic white women. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(10):1543–1550.
16. Parise CA, Bauer KR, Caggiano V. Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;76:44–52.
17. Ministerio de Salud, Memoria Institucional. Capitulo IV: análisis y determinantes sociales de la situación de salud. 2011:27–59. Disponible en: [http://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre\\_ministerio/memorias/memoria2012/UMI\\_analisis\\_determinantes\\_sociales2011.pdf](http://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria2012/UMI_analisis_determinantes_sociales2011.pdf)
18. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, based on Nov 2014 SEER data submission. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015.
19. Ortiz-Barboza A, Gomez L, Cubero C, Bonilla G, Mena H. Cancer survival in Costa Rica, 1995–2000. *IARC Sci Publ.* 2011;162:85–88.
20. García-Jiménez L, Gutiérrez-Espeleta G, Narod SA. Descriptive

- epidemiology and molecular genetics of hereditary breast cancer in Costa Rica. *Rev Biol Trop*. 2012;60(4):1663–1668.
21. Sur-rivero and Cartin-Brenes. Breast Cancer Characteristics and survival in a hispanic Population of Costa rica. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2014;8 103–108 doi:10.4137/BCBCr.s15854.
  22. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist*. 2014;19:805-813.
  23. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490:61-70.
  24. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-752.
  25. Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A, et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131:159-167.
  26. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:250-263.
  27. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1856:73-85.
  28. Banin Hirata BK, Oda JM, Losi Guembarovski R, Ariza CB, de Oliveira CE, Watanabe MA. Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior. *Dis Markers*. 2014;513158:1–12.
  29. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. A population-based study from the California cancer registry. *Cancer*. 2007;109(9): 1721–1728.
  30. Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more [serial online]? *J Natl Cancer Inst*. 2014;106. pii: dju165.

31. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, 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 [serial online]. *PLoS Med.* 2010;7:e1000279.
32. Choi J, Kim DH, Jung WH, Koo JS. Differential expression of immune-related markers in breast cancer by molecular phenotypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 137:417– 429.
33. Vincent T. DeVita, Jr. DeVita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, novena edición 2011, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer.
34. World Health Organization. Global health observatory data repository. 2011. Number of deaths (World) by cause. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en>. Last accessed 31 October 2013.
35. Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. In: Wild CP, Stewart B, eds. *World cancer report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
36. M. Martín Angulo, et al. Cáncer de mama *Medicine.* 2013;11(27):1629-40
37. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.
38. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
39. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005;365:1727e41.
40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) Breast Cancer, Version 2.2015, NCCN.org. available at

41. White J, Kearins O, Dodwell D, et al. Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res* 2011; 13:219.
42. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):812–22.
43. AntoniouA, PharoahPD, NarodS, RischHA, EyfjordJE, HopperJL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30.
44. World Cancer Research Fund. Cancer preventability statistics. United Kingdom.
45. Autier P, Boffetta P, Boniol M, Boyle P, Ferlay J, Al E. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. Lyon: IARC; 2007.
46. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348: 1625e38.
47. Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder BA, Pharoah PD. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol* 2008;26: 3310e6.
48. Pizot C, Boniol M, Mullie P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer* 52 (2016) 138e154
49. Vainio H, Bianchini F. IARC handbooks of cancer prevention. Weight control and physical activity, vol. 6. Lyon, France: IARC Press; 2002.
50. James F, Wootton S, Jackson A, et al. Obesity in breast cancer – What is the risk factor? *European Journal of Cancer* (2015) 51, 705– 720
51. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):36–47.

52. Clavel-Chapelon F, E3N Group. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control* 2002;13((9) November):831–8.
53. Andersen S, Trentham-Dietz A, Gangnon R, et al. Breast cancer susceptibility loci in association with age at menarche, age at natural menopause and the reproductive lifespan, *Cancer Epidemiology* 38 (2014) 62–65
54. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187–95.
55. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;100(3):538–44.
56. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321e33.
57. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2003;362:419e27.
58. X. Chen et al. Luminal (Her2 negative) prognostic index and survival of breast cancer patients, *Cancer Epidemiology* 38 (2014) 286–290
59. Oeffinger K, Fontham, E, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society, *JAMA*. 2015;314(15):1599-1614. doi:10.1001/jama.2015.12783
60. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1784-1792.
61. Broeders M, Moss S, Nyström L, et al; EUROSREEN Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in

- Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19(suppl 1):14-25.
62. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD001877.
  63. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2014;160 (4):255-266.
  64. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med*. 2010;152(7):444-455, W144-454.
  65. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast: risk assessment and management options. *N Engl J Med*. 2015;372(1):78-89.
  66. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
  67. American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of screening and diagnostic mammography. Revised 2013 [consultado 13 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.acr.org/~/media/3484CA30845348359BAD4684779D492D.pdf>
  68. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS); Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Prevención de cáncer. Disponible en: <http://www.papps.org/>
  69. Aibar L, Santalla A, López-Criado MS, González Pérez I, Calderón MA, Gallo JL, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2011;38:141-9.
  70. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al.: MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 356 (13): 1295-303, 2007.

71. Stelling CB, Powel DE. Masas mamarias circunscritas. En: Stelling CB, Powel DE, editores. Enfermedades de la mama. Diagnóstico y detección. Barcelona: Harcourt Brace; 2005. p. 159-91.
72. Vega A. Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. Radiologia. 2011;53:531-43.
73. Morrow M: Magnetic resonance imaging in the breast cancer patient: curb your enthusiasm. J Clin Oncol 26 (3): 352-3, 2008.
74. American Joint Committee on Cancer.. The AJCC Cancer Staging Manual, sétima edición 2010
75. Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;124:187–194.
76. Miyashita M, Ishida T, Ishida K, et al. Histopathological subclassification of triple negative breast cancer using prognostic scoring system: five variables as candidates. Virchows Arch. 2010;458:65–72.
77. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, et al. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. J Clin Oncol. 2010;28:2868–2873.
78. Rakha et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade, Breast Cancer Research 2010, 12:207 <http://breast-cancer-research.com/content/12/4/207>
79. Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy SW: Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. Cancer 2004, 100:1331-1336.
80. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion- negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. J Clin Oncol. 2004;22:1630–7.

81. Almagro E, et al. Factores pronósticos en el cáncer de mama en estadio inicial. *Med Clin (Barc)*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.12.019>
82. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:309–30.
83. Yerushalmi R, Hayes M, Gelmon K. Breast carcinoma-rare types: review of the literatura, *Annals of Oncology* 20: 1763-1770, 2009
84. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(4): 1040–1047
85. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2004; 44(1): 18–23.
86. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001; 32(6): 583–589.
87. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1): 166–173.
88. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20(8): 732–740.
89. Hennessy BT, Krishnamurthy S, Giordano S et al. Squamous cell carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7827–7835.
90. Iston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991, 19:403-410.
91. *Pathology Reporting of Breast Disease: A Joint Document Incorporating the Third Edition of the NHS Breast Screening Programme's Guidelines for Pathology Reporting in Breast Cancer Screening and the Second Edition of The Royal College of*

*Pathologists' Minimum Dataset for Breast Cancer Histopathology.* Sheffield; NHS Cancer Screening Programmes and The Royal College of Pathologists; January 2005.

92. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO: Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008, 26:3153-3158.
93. Gujam F, Going J, Edwards J, The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 89 (2014) 231–241
94. Bukholm IR, Bukholm G, Nesland JM (2001) Over-expression of cyclin A is highly associated with early relapse and reduced survival in patients with primary breast carcinomas. *Int J Cancer* 93(2):283–287. doi:10.1002/ijc.1311
95. Baak JP, Gudlaugsson E, Skaland I, Guo LH, Klos J, Lende TH, Soiland H, Janssen EA, Zur Hausen A (2009) Proliferation is the strongest prognosticator in node-negative breast cancer: Significance, error sources, alternatives and comparison with molecular prognostic markers. *Breast Cancer Res Treat* 115(2):241–254. doi:10.1007/s10549-008-0126-y
96. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ (2009) Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 20(8):1319–1329. doi: mdp322[pil] 10.1093/annonc/mdp322
97. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13–20.
98. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin P, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential, *Lancet Oncol* 2010; 11: 174–83

99. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736–50.
100. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members. Strategies for subtypes—Dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:1736-47.
101. Akiko Matsumoto A, Jinno H, Ando T. Biological markers of invasive breast cancer, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2015, 1–7
102. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohisto-chemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 2005;123:21–7.
103. Beatson G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896;148:162–5.
104. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:2241–51.
105. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*. 2010;23 Suppl 2:S60.<http://www.nature.com/modpathol/journal/v23/n2s/full/modpathol201033a.html>
106. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009;14:320–68. 19.
107. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluor-escence in situ hybridization and correlation with

- immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004;5:63–9. 20.
108. Ridolfi RL, Jamehdor MR, Arber JM. HER-2/neu testing in breast carcinoma: a combined immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization approach. *Mod Pathol* 2000;13:866–73.
109. Yadav BS, Chanana P, Jhamb S. Biomarkers in triple negative breast cancer: A review. *World J Clin Oncol* 2015; 6(6): 252-263 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v6/i6/252.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5306/wjco.v6.i6.252>
110. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, et al.: Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in post- menopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55–65.
111. Reis-Filho J, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction , *Lancet* 2011; 378: 1812–23
112. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–26.
113. Halstead WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497–555.
114. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer.* 1948;2:7–13.
115. Auchincloss H. Modified radical mastectomy: why not? *Am J Surg.* 1970;119(5):506–9.
116. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental

mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1985;312(11):665–73.

117. Fisher 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;347:1233–41.
118. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani E, 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;347:1222–32.
119. Clough K, Kaufman G, Nos C, et al. Improving Breast Cancer Surgery: A classification and Quadrant per Quadrant Atlas for Oncoplastic Surgery, *Ann Surg Oncol* (2010) 17: 1373-1391.
120. Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel node biopsy? *J Am Coll Surg.* 2005;200(1):10–4.
121. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392–9.
122. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220:391–8.
123. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927–33.
124. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph

- node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703–20.
125. Kim T, Guiliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Cancer.* 2006;106:4–16.
126. Chung MH, Ye W, Guiliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large ( $\geq 5$ cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(9):688–92.
127. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. *Am Surg.* 2001;67(6):522–6.
128. Hidar S, Bibi M, Gharbi O, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer. *Int J Surg.* 2009;7(3):272–5.
129. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials, *Lancet* 2011; 378: 1707–16
130. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:116-126
131. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Effects of radiotherapy in early breast cancer An overview of the randomized trials. *N Engl J Med.* 1995;333:1444-1445
132. Bartelink H. Post-Mastectomy radiotherapy. Recommended standards. *Ann Oncol.* 2000; 11 Suppl 3: 7-11
133. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized

- trials. *Lancet*. 2005; 365: 1687-1717
134. Natalie Turner, Laura Biganzoli, Angelo Di Leo Continued value of adjuvant anthracyclines as treatment for early breast cancer , *Lancet Oncol* 2015; 16: e362–69
  135. Peto R, Davies C, Godwin J, et al, and the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–44.
  136. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al, and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651–58.
  137. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, et al, and The International Collaborative Cancer Group. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. *The International Collaborative Cancer Group*. *J Clin Oncol* 1996; 14: 35–45.
  138. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomised comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 877–84.
  139. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 14–24.
  140. Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, et al, and the French Adjuvant Study Group. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin- based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol* 2006; 17: 85–92.

141. M. Untch M, Geburtshilfe F. Primary Therapy of Patients with Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus Opinions of German Specialists to the 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015 (Vienna 2015) 2015 Jun; 75(6): 556–565.
142. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206–2223.
143. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials *Lancet* 2012; 379: 432–44
144. Lumachi F, Santeufemia DA, Basso SMM. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem* 2015; 6(3): 231-239 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8454/full/v6/i3/231.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4331/wjbc.v6.i3.231>
145. Freedman OC, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Dent SF, Trudeau ME, Eisen A. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol* 2015; 22: S95-S113 [PMID: 25848344 DOI: 10.3747/co.22.2326]
146. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mitra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:

805-816 [PMID: 23219286 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1]

147. Lumachi F, Luisetto G, Basso SM, Basso U, Brunello A, Camozzi V. Endocrine therapy of breast cancer. *Curr Med Chem* 2011; 18: 513-522 [PMID: 21143113 DOI: 10.2174/092986711794480177]
148. Charehbili A, Fontein D, Kroep J, et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: A systematic review, *Cancer Treatment Reviews* 40 (2014) 86–92
149. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(4):345–52.
150. Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. HER2-targeted therapy in breast cancer: A systematic review of neoadjuvant trials, *Cancer Treatment Reviews* 39 (2013) 622–631
151. Yardley D, Burris H, Clark B, Hormonal Therapy Plus Bevacizumab in Postmenopausal Patients Who Have Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: A Phase II Trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium *Clinical Breast Cancer*, Vol. 11, No. 3, 146-52 © 2011 Elsevier Inc.
152. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014; 5(3): 412-424 Available from: URL: <http://www.wjg-net.com/2218-4333/full/v5/i3/412.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.412>