UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA [c PR] SEGÚN EL SUBTIPO BIOLÓGICO DE CÁNCER DE MAMA DETERMINADO POR INMUNOHISTOQUÍMICA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN LA CLÍNICA DEL SENO IPS LTDA ENTRE 2014 Y 2017: REVISIÓN RETROSPECTIVA

Julio Manuel Montoya Barrera

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía

Bogotá D.C Colombia

2019

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA [c PR] SEGÚN EL SUBTIPO BIOLÓGICO DE CÁNCER DE MAMA DETERMINADO POR INMUNOHISTOQUÍMICA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN LA CLÍNICA DEL SENO IPS LTDA ENTRE 2014 Y 2017: REVISIÓN RETROSPECTIVA

Julio Manuel Montoya Barrera

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Cirugía General

Director:

Dr. Ramiro Sánchez Ramírez

Especialista en Cirugía General. Sub especialista en Cirugía Oncológica. Sub especialista en Mastología. Profesor Asociado al Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía General

Bogotá D.C., Colombia

2019

A mis padres, quienes con su esfuerzo y constancia han permitido que este sueño de niño se haga finalmente realidad; su empeño y determinación, dignos de admiración, se convirtieron en la base de este arduo proceso.
A cada uno de mis maestros, quienes de la manera más altruista contribuyeron enormemente a mi formación como profesional; cada enseñanza hace parte fundamental del cirujano que soy hoy en día.
A mis compañeros y amigos, quienes en momentos difíciles siempre tuvieron una voz de aliento que me permitió llegar a la meta propuesta.

“Hacen más por la medicina quienes buscan que quienes concluyen”.

Ángeles Mastretta

Resumen

Tema: RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA [c PR] SEGÚN EL SUBTIPO BIOLÓGICO DE CÁNCER DE MAMA DETERMINADO POR INMUNOHISTOQUÍMICA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN LA CLÍNICA DEL SENO IPS LTDA ENTRE 2014 Y 2017: REVISIÓN RETROSPECTIVA.

Objetivo:

Establecer y describir en detalle las características epidemiológicas y la respuesta patológica de los diferentes subtipos biológicos del cáncer de mama, determinados por inmunohistoquímica, a los diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante, con indicación de este tipo de manejo como abordaje inicial, además de la relación estadística existente entre estas, de los pacientes con esta patología manejados en la Clínica del Seno IPS LTDA en el período comprendido entre Enero de 2014 y Diciembre de 2017, a partir de una revisión retrospectiva contenida en la base de datos de la institución en mención.

Pacientes y métodos:

Estudio de cohorte retrospectivo analítico. La variable que definió los grupos de exposición fue el subtipo biológico subrogado de cáncer de mama. Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que fueron estudiadas peri-operatoriamente e intervenidas en la Clínica del Seno IPS LTDA en el período establecido, obteniendo una muestra definitiva de 166 pacientes. Se adoptó la clasificación de subtipos intrínsecos de cáncer de mama propuesta en el Consenso de St Gallen 2013, definiendo 5 grupos fenotípicos. A partir de esta distribución se determinaron y correlacionaron variables epidemiológicas, clínicas y patológicas.

Resultados:

La muestra que cumplió los criterios de inclusión estuvo conformada por 166 mujeres con una edad media de 55.22 ± 10.9 años. El tipo histológico según la OMS de mayor frecuencia fue el carcinoma de tipo ductal invasivo con un 87.35% (n=145). El estadio clínico con mayor proporción según el AJCC 8 fue el IIB con un 34.84% (n=58). Según los índices de receptores de estrógenos, se encontró que fueron positivos para un 71.08% (n=118), en cuanto a los receptores de progesterona fueron positivos en un 61.21%

(n=101) y para la expresión del receptor HER2, fueron negativos un 66.27% (n=110). El índice de proliferación celular Ki 67 fue > 14% en un 79.52% (n=132). De acuerdo con el subtipo biológico subrogado, se encontró que en orden de importancia la mayor proporción fue para el subtipo Luminal B-Like con un 38.55% (n=64), en el segundo lugar se ubicó al subtipo Luminal B (HER2+) con un 17.47% (n=29), y en tercer lugar se encontró al subtipo HER2 positivo o sobrexpresado con un 16.27% (n=27). El esquema de quimioterapia neoadyuvante más utilizado fue Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel en un 63.25% (n=105) y el procedimiento quirúrgico más realizado fue la Cuadrantectomía + Vaciamiento Axilar en un 50.60% (n=84). No se presentó respuesta patológica completa (c PR), determinada en el espécimen posterior al procedimiento quirúrgico, en un 74.7% (n=124), mientras que se dio en un 17.47% (n=29) para ypT0 ypN0 y en un 7.83% (n=13) para ypTis ypN0. Con respecto a la respuesta patológica completa posterior al procedimiento quirúrgico, se presentó una probabilidad <0,01 entre estos, encontrando ausencia de c PR en un 74.69% (n=124) y c PR en un 25.3% (n=42). La ausencia de c PR se obtuvo con mayor frecuencia en un 45.16% de casos Luminal B-Like intragrupo respectivamente (n=56). La c PR se encontró de forma más frecuente en los subtipos Luminal B (HER 2 +), HER2 positivo o sobre expresado y Basal-Like, representando el 33.33%, 26.19% y el 19.05% intragrupo, respectivamente.

Conclusiones:

La distribución de los subtipos biológicos subrogados de cáncer de mama en la población estudiada difiere de la informada en los países desarrollados, con una mayor presentación de fenotipos de alto riesgo. Existe una relación con significancia estadística entre el subtipo biológico subrogado y la c PR posterior a la quimioterapia neoadyuvante, lo cual puede constituirse como un punto de partida para la determinación de algoritmos de manejo.

Palabras clave: Cáncer de mama, Subtipos moleculares, Subtipos subrogados, Terapia sistémica, Quimioterapia neoadyuvante, Cirugía conservadora de la mama

Términos MeSH: Breast Neoplasms, Molecular Subtypes, Neoadyuvant Chemotherapy

Contenido

Pág.

Resumen ……IV

Lista de figuras ……..VIII

Lista de tablas ……..IX

Lista de símbolos y abreviaturas ……XI

1. Introducción ……12

2. Planteamiento del problema y justificación ……...14

2.1 Plantemiento del problema:.....14

2.2 Justificación:.....15

3. Objetivos ……..17

3.1 Objetivo general: 17

3.2 Objetivos específicos: 17

4. Marco teórico ……..19

4.1 Conceptos generales: 19

4.2 Epidemiología:.....20

4.3 Identificación de los subtipos de cáncer de mama:.....22

4.4 Ensayos fundamentados en la expresión genética:.....27

4.4.1 PAM 50:.....27

4.4.2 MAMAPRINT:.....27

4.4.3 ONCOTYPE DX: 28

4.4.4 Índice de grado genómico [G.G.I.]: 28

4.4.5 Índice de cáncer de mama: 28

4.4.6 Secuenciamento de nueva generación: 29

4.5 Relevancia de la respuesta patológica completa [c PR] posterior a la neoadyuvancia: 30

5. Materiales y Métodos ……34

5.1 Diseño de la investigación:.....34

5.2 Población estudiada: 35

5.2.1 Definición de sujetos de estudio:.....35

5.2.1.1 Criterios de inclusión: 35
5.2.1.2 Criterios de exclusión: 35
5.3 Descripción de las intervenciones: 36
5.4 Variables: 37
5.4.1 Variables de desenlace: 37
5.4.2 Variables de control: 38
6. Conducción del estudio 39
6.1 Sitio de investigación: 39
6.2 Manejo de sustancias o especímenes biológicos: 39
6.3 Archivo de datos y sistematización: 39
6.4 Consideraciones éticas: 39
6.5 Seguridad: 40
6.6 Consideraciones ambientales: 40
6.7 Confidencialidad: 40
6.8 Aseguramiento y control de la calidad: 40
7. Resultados 41
8. Discusión 60
9. Conclusiones 65
10. Recurso humano 68
10.1 Investigadores principales 68
10.2 Co-investigadores 68
11. Bibliografía 69

Lista de figuras

Pág.

Figura 1: Distribución según clasificación AJCC 8 **…….42**

Figura 2: Distribución del procedimiento quirúrgico **……...45**

Figura 3: Incidencia de c PR **……..45**

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1: Subtipos intrínsecos de cáncer de mama (modificada del consenso de St. Gallen 2013) **……..26**

Tabla 2: Tipo histológico OMS **……...41**

Tabla 3: Distribución según la clasificación AJCC 8 – T **……...41**

Tabla 4: Distribución según la clasificación AJCC 8 – N **……...42**

Tabla 5: Distribución según el estadio de la clasificación AJCC 8 **……..43**

Tabla 6: Distribución de los receptores hormonales **……..43**

Tabla 7: Distribución según el subtipo biológico subrogado **……....44**

Tabla 8: Esquema de quimioterapia neoadyuvante **……...44**

Tabla 9: Tipo histológico según la OMS vs. Subtipo biológico subrogado **……47**

Tabla 10: Clasificación T del AJCC 8 vs. Subtipo biológico subrogado **……49**

Tabla 11: Clasificación N del AJCC 8 vs. Subtipo biológico subrogado **……50**

Tabla 12: Clasificación M del AJCC 8 vs. Subtipo biológico subrogado **……51**

Tabla 13: Estadio según el AJCC 8 vs. Subtipo biológico subrogado **……51**

Tabla 14: R.E. vs. Subtipo biológico subrogado **……52**

Tabla 15: R.P. vs. Subtipo biológico subrogado **……52**

Tabla 16: Expresión HER 2 vs. Subtipo biológico subrogado **……..53**

Tabla 17: Factor Ki67 vs. Subtipo biológico subrogado **……53**

Tabla 18: Cirugía efectuada vs. Subtipo biológico subrogado **……54**

Tabla 19: Distribución de la c PR según el subtipo biológico subrogado **……...55**

Tabla 20: Subtipo biológico subrogado y c PR **……...55**

Tabla 21: Tipo histológico OMS vs Estadio según el AJJC 8 **……...56**

Tabla 22: Categoría T vs. Estadio según el AJCC 8 **……..56**

Tabla 23: Categoría N vs. Estadio según el AJCC 8 **……57**

Tabla 24: Cirugía efectuada vs. Estadio según el AJCC 8 **……..57**

Tabla 25: R.E. vs. c PR **……..58**

Tabla 26: R.P. vs. c PR **……..58**

Tabla 27: Expresión HER 2 vs c PR **……59**

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas	Término
c PR	Respuesta patológica completa
R.E.	Receptores de estrógeno
R.P.	Receptor de progesterona
HER 2	Recetores para el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2
OMS	Organización mundial de la salud
CK	Citoqueratina
CKS	Citoqueratinas
BRCA 1	Gen Breast Cancer 1
BRCA 2	Gen Breast Cancer 2
IP3	Inositol 3 fosfato
EGFR	Factor de crecimiento epidérmicos humano
FDA	Food and drugs administration
CTnEOBC	Grupo de Ensayos Colaborativo con neoadyuvancia de cáncer de mama
AJCC 8	American Joint Committee on Cancer 8va edición
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición
QT	Quimioterapia

1. Introducción

El cáncer de mama es un complejo heterogéneo de enfermedades, es decir, la representación de un espectro configurado por varios subtipos moleculares, con un perfil de comportamiento biológico ampliamente diverso e inherente a cada uno de ellos, que definen en última instancia las diferencias en los patrones de presentación clínica, de respuesta a las modalidades de tratamiento y consecuentemente los resultados clínicos[1],[2].

Los sistemas de clasificación tradicionales con respecto a las características biológicas del tumor tales como el tamaño tumoral, la afectación de los ganglios linfáticos, el grado histológico, la edad del paciente, la expresión de receptores hormonales [receptores de estrógeno (R.E.), receptores de progesterona (R.P.), receptores para el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER 2)], tienen una profunda limitación en la selección de las estrategias terapéuticas en los pacientes con cáncer de mama, debido a que no prevén las diferencias de comportamiento entre los distintos subtipos e impiden la individualización del tratamiento con respecto a estas características[2,3].

La clasificación histológica de los tumores de mama, a pesar de la profunda especificidad contenida en la última clasificación de la OMS, puede no ser suficiente en la determinación del complejo de alteraciones genéticas subyacentes ni de los eventos involucrados en el desarrollo del cáncer y su progresión. En otras palabras, tumores con presentaciones clínicas y patológicas similares pueden tener comportamientos no congruentes entre sí[4].

Uno de los objetivos fundamentales de los estudios clínicos actuales en cáncer de mama es la identificación y definición de las características biológicas detalladas de este, o lo que significa, de sus diferentes fenotipos de presentación, con el fin último de estratificar el

riesgo, determinar su comportamiento a través del tiempo y definir la terapéutica con el más alto nivel de beneficio y la menor toxicidad[5].

Los estudios de perfiles de expresión genética han conducido a la clasificación del cáncer de mama en distintos subtipos biológicos o moleculares, que se asocian a la morbilidad y supervivencia del paciente, y prometen el desarrollo de técnicas de predicción de recurrencia más precisas[1,4].

Las firmas genéticas se han desarrollado como predictores de la respuesta a la terapia, y las proteínas codificadas por estas, que son las que finalmente definen el comportamiento biológico del tumor, como objetivos potenciales de tratamiento[6].

2. Planteamiento del problema y justificación

2.1 Planteamiento del problema:

El cáncer de mama constituye la patología neoplásica más frecuente entre las mujeres de todo el mundo y, en esta misma línea, la segunda causa de mortalidad por entidades de esta índole, con un comportamiento epidemiológico global en términos de su incidencia con tendencia al aumento, predominantemente en los países en vía de desarrollo como el nuestro. Para el año 2012 se estimó una prevalencia de 1´671.701 casos nuevos y más de 500.000 decesos por esta causa[7].

En los Estados Unidos y Canadá la tasa de supervivencia es superior al 80%, mientras que en países como Mongolia y Sudáfrica es inferior al 58%, lo cual se debe fundamentalmente a la detección tardía de esta patología, en estadios clínicos más avanzados[8].

En las Américas más de 462,000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama, y cerca de 100,000 mueren a causa de esta enfermedad anualmente. Es el cáncer más común entre las mujeres y el segundo en términos de mortalidad, siendo el mayor porcentaje de muertes en mujeres menores de 65 años (56%) en América Latina y el Caribe[9], en contraposición con la situación objetivada en los Estados Unidos y Canadá donde representan el 37%. Se ha calculado un aumento en un 38% de la incidencia en las Américas si no se genera impacto en esta patología[10].

En nuestro país, en el año 2017 se registró una incidencia de cáncer de mama de 33.8 por cada 100.000 personas/año, siendo Barranquilla la ciudad con mayor incidencia (65.7 por

cada 100.000 personas/año)[11]. Para el período 2000-2004 la supervivencia neta se encontraba 20 puntos porcentuales por debajo de los Estados Unidos, aumentando para el periodo 2005-2009; la supervivencia global se estimó en un 79.6%, siendo de un 32.2% para el cáncer de mama en estadio IV[12].

Dada la relevancia epidemiológica del cáncer de mama, constituyéndose como una enfermedad de interés en salud pública a nivel mundial, se han realizado numerosos estudios relacionados con las características, tratamientos y desenlaces clínicos. No obstante, en la actualidad existe poca literatura respecto de las características epidemiológicas de los pacientes con cáncer de mama en nuestro medio, en lo referente a los subtipos biológicos y a su compartimiento clínico y de respuesta a los diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante que se emplean en el abordaje inicial de estos pacientes, cuando sea la indicación, lo cual deriva en ausencia de consenso en el enfoque terapéutico.

Por lo anterior se establece que es más que necesario revisar el abordaje diagnóstico y terapéutico que se ha dado a estos pacientes, con el fin de poder determinar objetivamente sus resultados, bajo el marco de la relevancia de la determinación de los subtipos biológicos no solo como marcador pronóstico de su comportamiento clínico, sino de la terapéutica, razón de ser del presente estudio.

2.2 Justificación:

El cáncer es considerado un problema de salud pública a nivel mundial, que en el año 2012 afectaba a más de 14 millones de personas con casos nuevos, siendo para Colombia 71.442 casos[13]. El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, representando 8,8 millones de defunciones en el año 2015[14].

Con respecto al cáncer de mama, en el año 2015 se registraron 571.000 decesos a nivel mundial[14]. En el Reino Unido para el año 2009 se contaba con 48 417 casos y para el año 2010 era la segunda causa de mortalidad con 11.556 casos[15]. En Argentina, el cáncer de mama es el de mayor magnitud en cuanto a ocurrencia, con más de 19.000 casos al año, y representa el 17% de todos los tumores malignos y casi un tercio de los cánceres en la población femenina[16]. En nuestro país entre los años 2007 y 2011, el cáncer de mama

representó 7.627 casos por cada 100.000 habitantes, y la mortalidad fue del 12,9% del total de los casos de cáncer[13].

El cáncer de mama representa un grupo de tumores que muestra un comportamiento biológico muy diverso y una gran variabilidad clínica. La clasificación histológica actual de los carcinomas de mama no refleja la heterogeneidad de los tumores en lo referente a su comportamiento biológico ni permite identificar los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas[17].

El avance de las tecnologías de análisis genómico ha permitido clasificar los carcinomas de mama en cinco subtipos biológicos: Luminal A, Luminal B, HER 2 positivo o sobre expresado, Basal-like y Normal-like. Los carcinomas de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.), de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios[17], lo cual ha favorecido el comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama y, por otro lado, individualizar el pronóstico y el tratamiento de algunos pacientes[18,19].

De esta manera, la caracterización de los subtipos biológicos del cáncer de mama se constituye como una herramienta en la orientación del manejo terapéutico, que permitirá optimizar la respuesta al mismo y consecuentemente mejorar el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes con esta patología. Igualmente permitirá generar algoritmos de manejo según el subtipo biológico identificado, derivando en el establecimiento de guías de manejo clínico que permitan un abordaje individualizado, seguro y con evidencia científica adecuada. Por último, permitirá ampliar el conocimiento sobre esta patología, la cual reviste gran importancia a nivel mundial y aqueja a millones de mujeres en el mundo, proporcionando un impacto en el bienestar de las pacientes y en su calidad de vida futura.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General:

Establecer y describir en detalle las características epidemiológicas y la respuesta patológica de los diferentes subtipos biológicos del cáncer de mama, determinados por inmunohistoquímica, a los diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante, con indicación de este tipo de manejo como abordaje inicial, además de la relación estadística existente entre estas, de los pacientes con esta patología manejados en la Clínica del Seno IPS LTDA en el período comprendido entre Enero de 2014 y Diciembre de 2017, a partir de una revisión retrospectiva contenida en la base de datos de la institución en mención.

3.2 Objetivos Específicos:

- Definir las características epidemiológicas generales de los diferentes subtipos biológicos del cáncer de mama, a partir de la revisión retrospectiva de las historias clínicas de los casos vistos en la Clínica del Seno IPS LTDA entre 2014-2017.

- Describir los esquemas de quimioterapia neoadyuvante utilizados en los pacientes con cáncer de mama en la serie especificada, evaluando subsecuentemente su definición con base en los lineamientos propuestos en las guías internacionales aceptadas para el manejo de estas patologías.

- Determinar el tipo de respuesta patológica del cáncer de mama dependiendo del subtipo biológico, determinado por inmunohistoquímica según los lineamientos del consenso de St. Gallen de 2013, y su relación estadística, interpretándose como un

marcador subrogado de la supervivencia a corto y largo plazo, en el grupo poblacional seleccionado.

- Describir el tipo de abordaje quirúrgico [Mastectomía – Cirugía conservadora] elegido, posterior a la evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en la serie especificada.

4. Marco Teórico

4.1 Conceptos Generales

El cáncer de mama es un complejo heterogéneo de enfermedades, es decir, la representación de un espectro configurado por varios subtipos moleculares, con un perfil de comportamiento biológico ampliamente diverso e inherente a cada uno de ellos, que definen en última instancia las diferencias en los patrones de presentación clínica, de respuesta a las modalidades de tratamiento y consecuentemente los resultados clínicos[1,2].

Los sistemas de clasificación tradicionales con respecto a las características biológicas del tumor tales como el tamaño tumoral, la afectación de los ganglios linfáticos, el grado histológico, la edad del paciente, la expresión de receptores hormonales [receptores de estrógeno (R.E.), receptores de progesterona (R.P.), receptores para el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER 2)], tienen una profunda limitación en la selección de las estrategias terapéuticas en los pacientes con cáncer de mama, debido a que no prevén las diferencias de comportamiento entre los distintos subtipos e impiden la individualización del tratamiento con respecto a estas características[2,3].

La clasificación histológica de los tumores de mama, a pesar de la profunda especificidad contenida en la última clasificación de la OMS, puede no ser suficiente en la determinación del complejo de alteraciones genéticas subyacentes ni de los eventos involucrados en el desarrollo del cáncer y su progresión. En otras palabras, tumores con presentaciones clínicas y patológicas similares pueden tener comportamientos no congruentes entre sí[4].

Uno de los objetivos fundamentales de los estudios clínicos actuales en cáncer de mama es la identificación y definición de las características biológicas detalladas de este, o lo que significa, de sus diferentes fenotipos de presentación, con el fin último de estratificar el riesgo, determinar su comportamiento a través del tiempo y definir la terapéutica con el más alto nivel de beneficio y la menor toxicidad[5].

Los estudios de perfiles de expresión genética han conducido a la clasificación del cáncer de mama en distintos subtipos biológicos o moleculares, que se asocian a la morbilidad y supervivencia del paciente, y prometen el desarrollo de técnicas de predicción de recurrencia más precisas[1,4].

Las firmas genéticas se han desarrollado como predictores de la respuesta a la terapia, y las proteínas codificadas por estas, que son las que finalmente definen el comportamiento biológico del tumor, como objetivos potenciales de tratamiento[6].

4.2 Epidemiología

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres en todo el mundo, representando el 16% de todos los cánceres femeninos. Aunque se ha considerado que el cáncer de mama es una patología del mundo desarrollado, el 69% de las muertes por esta causa se registran en los países en vía de desarrollo[18].

La incidencia mundial del cáncer de mama varía mucho en todo el mundo, pero la tendencia general, inclusive en los países con la más baja incidencia como los son los de África, es al aumento[19].

Las tasas de supervivencia varían mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en América del Norte, Suecia y Japón, pasando por un 60% en los países de ingresos medios, hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos más bajos. Esto tiene fundamento en el hecho de la falta de instauración de programas de detección precoz, además de la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento[19,20].

Según las estadísticas del SEER [Surveillance Epidemiology and End Results Program] del Instituto Nacional del Cáncer, entre los años 2010 a 2014 se presentaron 124.9 casos nuevos de cáncer de mama por 100.000 mujeres por año y 21.2 muertes por cáncer de mama por 100.000 mujeres por año[20].

Aproximadamente 12.4% de las mujeres van a tener cáncer de mama en algún punto de su vida, o lo que es igual, 1 de cada 8 mujeres. De hecho, en 2014 hubo un estimado de 3.327.552 mujeres con cáncer de mama en Estados Unidos.

El porcentaje de supervivencia a 5 años, independientemente del estadio, es de 89.7%. No obstante, teniendo en cuenta que el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico es el que determina las opciones de tratamiento y tiene una fuerte asociación con la supervivencia, se realizó la individualización de acuerdo con este, englobándose como tumorales localizados, regionales o localmente avanzados, metastásicos y no catalogados. Así pues, la supervivencia a 5 años es de 98.9% para los tumores localizados, 85.2% para los localmente avanzados, 26.9% para los metastásicos y de 53.2% para los no catalogables o desconocidos -generalmente por ausencia de datos completos durante su evaluación.

Al momento del diagnóstico 62% son tumores localizados, 31% localmente avanzados, 6% metastásicos y 2% no catalogables o desconocidos.

Los casos nuevos estimados en 2017 de cáncer de mama fueron 252.710, con muertes relacionadas de 40.610, lo cual representa el 15% de todos los casos de cáncer en Estados Unidos.

El cáncer de mama es más común en las mujeres de edad media y mayores. Aunque raro, los hombres también pueden desarrollar esta patología, representando menos del 1% de los casos. Se diagnostica más frecuentemente en mujeres en el rango de los 55 a 64 años (25.8%), con una mediana de edad de 62 años, representando también el grupo de edad con la más alta mortalidad (22.0%), esta con una mediana de 68 años.

En Colombia, al igual que lo que pasa en el mundo, el cáncer de seno representa el cáncer más común en la población femenina y la primera causa de mortalidad por patologías neoplásicas. Según las estadísticas vitales del DANE, el cáncer de mama es la séptima causa de defunciones en mujeres por cualquier causa, con 2.702 casos en 2015, representando el 18% de las muertes por cáncer. En Bogotá, con 557 casos, este tumor fue la quinta causa de fallecimiento por cualquier causa y la primera por cáncer en la población femenina[21].

4.3 Identificación de los subtipos de cáncer de mama

Los estudios de microarreglos de expresión genética han identificado distintas clases moleculares de tumores basados en el análisis de la expresión simultánea de miles de genes en un solo experimento[22].

En el primer análisis genético realizado por Perou et al., efectuado en 65 muestras de 42 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, se seleccionaron 496 genes de una representación de 8.102. Estos se denominaron el subconjunto de genes intrínsecos, con la mayor variabilidad de expresión entre diferentes tumores y la mínima entre muestras del mismo paciente. El análisis de este subconjunto reveló un dendrograma con 2 ramas principales, descritas clínicamente como R.E. positivo y R.E. negativo[23].

Los tumores en el grupo de R.E. positivo se caracterizaron por la relativamente alta expresión de genes usualmente expresados por las células luminales del seno, por lo cual se denominaron grupo luminal. Los tumores en el grupo de R.E. negativo se dividieron además en las subclases basal-like, ErbB2 positivo y normal-like. Los tumores basal-like expresaron muestras de las características de las células epiteliales basales de la mama, no expresaron receptores de estrógeno y mostraron tinción con queratinas basales. Los tumores ErbB2 positivos se caracterizaron por la alta expresión del oncogén HER2 y bajos niveles de expresión de receptores de estrógeno[1].

Así pues, los autores identificaron 4 grupos de muestras utilizando el subconjunto de genes intrínsecos: Receptores de estrógeno positivos o luminal-like, basal-like, ErbB2 positivo y normal-like[1,2].

Sorlie et al. investigaron la relevancia clínica de los perfiles de expresión genética, mostrando una diferencia significativa en la supervivencia global entre los subtipos moleculares, determinando además que los tumores de tipo basal-like y ErbB2 positivo se asociaban con los menores tiempos de supervivencia. Subclasificaron además los tumores luminal-like en 3 subclases: Luminal A, Luminal B y Luminal C, estableciendo que los primeros son los que se asocian con mejores resultados en términos de esta variable[23].

Aproximadamente el 75% de los cánceres de mama son positivos para receptores de estrógeno y/o progesterona. A pesar de la diferencia en la caracterización de los tumores luminal-like en los diferentes estudios a este respecto, se ha evaluado el conjunto de genes intrínsecos en diferentes estudios independientes, destacando la revisión realizada por Hu et al., que lo hace en 3 de estos, identificando 2 subclases principales: Luminal A y Luminal B[24].

El subtipo Luminal A es el más común, representando el 50 a 60% de todos los cánceres de mama. Usualmente tienen un grado histológico bajo, y bajos pleomorfismo nuclear y actividad metabólica. Incluye los tipos histológicos tubular, cribiforme invasivo, mucinoso y lobular, caracterizados por tener altos niveles de receptores de estrógeno y bajos de genes relacionados con la proliferación. Expresan citoqueratinas epiteliales luminales [CK8, CK18], marcadores luminales [ER1] y genes asociados a la función de los receptores de estrógeno [LIU1, FOXA1, XBP1, GATA3, BCL2, erbB3 y erbB4]. Inmunohistoquímicamente se define como tumores R.E. + y/o R.P. +, HER2 – y con un Ki67 bajo [<14%]. Tienen un pronóstico bueno, con tasas significativamente más bajas de recaída. Las metástasis se dan predominantemente al tejido óseo; la afectación del hígado, pulmón y del S.N.C. ocurre en menos del 10% de los pacientes. Su tratamiento fundamental es la hormonoterapia[1,2,24].

El subtipo Luminal B representa el 15 a 20% de los cánceres de mama. Tienen un fenotipo más agresivo, un grado histológico más alto, mayor índice de proliferación y peor pronóstico con respecto al subtipo Luminal A. Tienen además una mayor tasa de recurrencia y menores de sobrevida. La diferencia fundamental con el subtipo Luminal es la expresión de genes relacionados con la proliferación [v-MYB, GGH, LAPTMB4, NSEP1,

CCNE1]. Demuestran además una expresión aumentada de genes relacionados con las vías de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Inmunohistoquímicamente se define como tumores R.E. + y/o R.P. +, HER2 -/+ y Ki67 >14%[25].

Aunque la determinación de la expresión de genes de proliferación entre los 2 subtipos se ha definido de manera arbitraria, se propuesto el Ki67 como el marcador de proliferación potencial que permite su diferenciación. El punto de corte, según las revisiones realizadas por Cheang et al. se ha definido en 14%, destacando como un problema para su determinación inmunohistoquímica la baja reproducibilidad intra e inter laboratorio[26].

La supervivencia general para los tumores del subtipo Luminal B sin tratamiento es similar a la de los de tipo basal-like y HER 2+, reconociéndose como tumores de alto riesgo. Tienen peores resultados con la hormonoterapia, pero mejor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante que los del subtipo Luminal A[2,3].

Los tumores del subtipo ErbB2 positivo [HER2 +] representan el 15 a 20% de los cánceres de mama. Se caracterizan por la expresión del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, el cual es miembro de la familia tirosina quinasa., el cual es codificado por el gen HER2, un protooncogén localizado en el cromosoma 17q21. La vía de señalización relacionada con este receptor se encuentra involucrada en la regulación de la expresión de genes referentes a la proliferación celular, diferenciación, angiogénesis, capacidad de invasión y metástasis. La presencia de este tipo de receptores le confiere mayor agresividad biológica y de comportamiento clínico. Morfológicamente son tumores con altas tasas de proliferación y grado histológico alto. Alrededor del 40% se relacionan con mutaciones en el p53. Inmunohistoquímicamente se definen como tumores R.E. – (o con muy baja expresión), HER 2+ y Ki67 alto[27].

Los tumores del tipo basal-like representan en 8 al 37% de los cánceres de mama. Se asocian a un grado histológico y nuclear alto, pobre formación tubular y la presencia de focos de necrosis central, infiltrado linfocítico y características medulares con índices de

proliferación mitóticos altos. Expresan marcadores basales mioepiteliales [CK5, CK14, CK17 y laminina]. No expresan receptores de estrógeno, de progesterona ni HER2, por lo que se conocen generalmente cono triple negativos. Presentan con frecuencia mutaciones de la p53, inestabilidad genómica e inactivación de la vía del gen del retinoblastoma. Una de las características que condicionan su comportamiento agresivo es la desregulación de la expresión de las integrinas[28].

Cabe destacar que los términos basal-like y triple negativos no son completamente sinónimos, existiendo una discordancia estimada del 20 a 30% en los diferentes estudios. La clasificación en el subtipo basal-like implica necesariamente un análisis de expresión génica; no obstante, la característica inmunohistoquímica de triple negativo se utiliza como un marcador subrogado.

Otras características de este subtipo de tumores son la implicación de vías de señalización celulares relacionadas con las MAPK, IP3, NFKB, además de alteraciones citoplasmáticas y nucleares como la acumulación de B-catenina. Los análisis de microarreglos e inmunohistoquímica demuestran que este tipo de tumores representa el 75% de los cánceres de mama relacionados con el BRCA1[3,28].

El grupo de investigación de Herschkowitz et al. describió el subtipo “claudin-low”, caracterizado por una baja expresión de genes involucrados en las uniones intercelulares, lo cual representa un peor pronóstico, con mayor capacidad de metastatizar[29].

Finalmente, los tumores del tipo normal-like representan alrededor del 5 a 10% de los cánceres de mama. Son tumores mal caracterizados y se han agrupado en la clasificación de subtipos intrínsecos. Expresan genes característicos del tejido adiposo, presentando un pronóstico intermedio entre los cánceres de subtipo luminal y basal-like. Tienen una pobre respuesta a los esquemas de quimioterapia neoadyuvante. No expresan receptores de estrógeno, progesterona ni HER2, clasificándose también como triple negativo, pero no basal-like debido a la ausencia de expresión de CKS y EGFR. Existen dudas sobre su existencia, inclusive algunos autores proponen que se debe a una alta contaminación de las muestras con tejido normal durante los microarreglos[2].

Las implicaciones de la clasificación molecular, tanto en la determinación del comportamiento biológico como de respuesta a la terapéutica, han sido ampliamente aceptadas en los paneles internacionales de cáncer de mama.

En la conferencia de St. Gallen de 2013 se concluyó que los diferentes subtipos de cáncer de mama solo pueden definirse con estudios genéticos, pero se puede lograr una aproximación por su perfil inmunohistoquímico[1] [Ver tabla 1].

Tabla 1: Subtipos intrínsecos de cáncer de mama (modificada del consenso de St. Gallen 2013)

Subtipos intrínsecos de cáncer de mama – St. Gallen 2013		
Subtipo intrínseco	**Definición clínico-patológica subrogada**	
Luminal A	**"Luminal-A-like":** • R.E. y/o R.P. positivos • HER negativo • Ki67 bajo • Riesgo de recurrencia bajo basado en ensayos de expresión multigénica (si está disponible)	**a**. Un nivel de Ki67 < 14% se correlaciona mejor con la expresión genética de la definición de Luminal A, basado en un solo laboratorio de referencia. **b**. Punto de corte para R.P. >20%.
Luminal B	**"Luminal-B-like (HER2 negativo)":** • R.E. positivo • HER2 negativo Por lo menos uno de los siguientes: • Ki67 >14% • R.P. negativo o <20% • Riesgo de recurrencia alto basado en ensayos de expresión multigénica (si está disponible) **"Luminal-B (HER2 positivo)":** • R.E. positivo • HER2 positivo o sobre-expresado • Cualquier valor de Ki67 • Cualquier valor de R.P.	

ErbB2 positivo o sobre expresado	**HER2+** • HER2 sobre expresado o amplificado • R.E. negativo o con muy baja expresión • R.P. negativo o con muy baja expresión	
Basal-like	**Triple negativo (ductal)** • R.E. negativo • R.P. negativo • HER2 negativo	Existe una correlación de aproximadamente el 80% entre los tumores triple negativos y los de subtipo basal

4.4 Ensayos fundamentados en la expresión genética

Se ha estimado que el 70% de los pacientes con cáncer de mama temprano reciben quimioterapia neoadyuvante; sin embargo, solo un subgrupo de estos pacientes obtiene beneficios significativos de este tratamiento[30].

Guardando paralelismo con los avances continuos en lo referente a la clasificación molecular del cáncer de mama se han desarrollado varios predictores multigénicos, diferentes, con un potencial de predicción similar en términos de sus características biológicas. Cinco diferentes formas pronósticas mostraron un alto nivel de correlación, estableciéndose su más óptima y beneficiosa aplicación en los tumores con expresión de receptores de estrógenos, dado que constituyen un grupo más heterogéneo en lo que respecta a su pronóstico y probabilidad de respuesta a la quimioterapia[1].

4.4.1 PAM50[31]

Basada en microarreglos y PCR en tiempo real. Puede proveer un puntaje de riesgo de recaída que predice la supervivencia libre de recaída para tumores sin extensión linfática.

4.4.2 MAMAPRINT[32]

Basada igualmente en microarreglos, se seleccionaron 70 genes con la más fuerte asociación con resultados y riesgo pronóstico. Los genes que lo componen son genes de proliferación, asociados con invasión y angiogénesis. Fue aprobado por la FDA para los

pacientes con cáncer de mama sin afectación linfática, menores de 61 años y con tumores de >5cm. El desempeño de esta firma genética fue evaluado por el estudio RASTER.

4.4.3 ONCOTYPE DX[33]

Representa el ensayo pronóstico y predictivo más ampliamente utilizado en tumores con receptores hormonales positivos, sin afectación linfática. Incluye 21 genes, fundamentándose en la PCR en tiempo real. Mide de manera precisa la expresión genética, inclusive a pesar de la fragmentación del m RNA durante la preparación de los tejidos. Su validación deriva de 3 estudios independientes.

El patrón de expresión génica se tradujo en un puntaje cuantitativo de recurrencia, llevando a la división de los pacientes en 3 grupos se riesgo: bajo, intermedio y alto. Un índice de recurrencia alto predice un peor pronóstico de los tumores R.E.+ a pesar de la hormonoterapia, además de su sensibilidad a una variedad de regímenes de quimioterapias neoadyuvantes – adyuvantes.

4.4.4 Índice de grado genómico [G.G.I.][34]

El MapquantDx es una prueba predictora que define el grado histológico por sus características de expresión genética, permitiendo definir o asignar un índice de grado genómico a los tumores R.E.+. Consiste en 97 genes relacionados con la regulación y proliferación del ciclo celular. Este índice se asocia fuertemente con el riesgo de recurrencia en pacientes con tumores grado 2.

4.4.5 Índice de cáncer de mama [B.C.I.][35]

El B.C.I. es un ensayo pronóstico que proporciona una evaluación de la probabilidad de recurrencias a distancia en pacientes con cáncer de mama R.E.+, sin afectación linfática. Se configura a partir de la combinación de 2 índices: La tasa HOXB13/IL17BR, que mide la tasa de recurrencia a distancia de los pacientes con tumores R.E.+ tratados con

Tamoxifeno, y un índice molecular de 5 genes relacionados con la proliferación. Se basa en la PCR transcriptasa reversa.

Estos perfiles pronósticos han sido más ampliamente examinados en los pacientes sin afectación linfática, lo que se debe en esencia a la complejidad inherente de hacerlo en los pacientes con compromiso ganglionar. La expresión de receptores hormonales y Ki67 cambian en las células tumorales de la lesión primaria con respecto a la de los ganglios.

A pesar de los resultados de los diferentes estudios que sugieren la posibilidad de reclasificar el riesgo de los pacientes con cáncer de mama con estos ensayos pronósticos, lo cual derivaría en una mejor selección de candidatos a quimioterapia, no se consideran suficientes para no administrar quimioterapia a un paciente clasificados como de alto riesgo según el sistema de clasificación clásico.

4.4.6 Secuenciamiento de nueva generación[36,37]

Es de mencionar que la investigación en cáncer de mama ha pasado del perfil de expresión génica a una descripción más detallada del mecanismo biológico de la carcinogénesis y la progresión tumoral mediante el perfil mutacional.

El secuenciamiento de nueva generación se fundamenta en la secuenciación masiva en paralelo, es decir, millones de fragmentos de DNA al mismo tiempo. Es una técnica cuantitativa que permite analizar todo el genoma en la resolución de reparación básica (exones-intrones-regiones intergenéticas). Al poder analizar el exoma completo, y consecuentemente los exones potencialmente direccionables, permite la evaluación de variantes de nucleótido único, inserciones pequeñas, deleciones, alternancias y variaciones estructurales. Se puede utilizar entonces para la determinación de mutaciones somáticas del tejido tumoral, y por ende prever mutaciones de la línea germinal, respuesta a los medicamentos y susceptibilidad familiar. No obstante, destaca la dificultad de su aplicabilidad clínica, determinada por la heterogeneidad tumoral y la evaluación clonal.

4.5 Relevancia de la respuesta patológica completa [c PR] posterior a la neoadyuvancia

A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer de mama en etapas tempranas en términos de la quimioterapia citotóxica, utilizada con el fin de erradicar la enfermedad metastásica oculta, algunos pacientes con características específicas siguen teniendo un alto riesgo de recurrencia y/o desenlaces fatales[38].

Los regímenes de quimioterapia adyuvantes son en esencia los mismos que los neoadyuvantes, lo cual se basa en las observaciones clínicas de ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes en los que la quimioterapia se administre antes o después de la cirugía[39].

En las estrategias iniciales de tratamiento, la quimioterapia neoadyuvante se utilizaba exclusivamente en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Sin embargo, se han establecido una serie de puntos favorables que han permitido su intervención en escenarios más globales. Son los hechos de que pueda lograr que un tumor localmente avanzado, inicialmente catalogado como irresecable, sea un tumor operable, la reducción del estadio en tumores operables -que permite la adopción de un mayor número de casos de cirugía conservadora-, el proporcionamiento de información pronóstica y de un entorno óptimo de estudio de biomarcadores y puntos finales intermedios, los que han permitido este fenómeno[38,39].

Los estudios han demostrado que los pacientes que logran una respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante tienen un mejor resultado a largo plazo. Es por esta razón que la respuesta patológica completa [c PR] se ha instaurado como un punto final principal y necesario en los regímenes quimioterapéuticos neoadyuvantes, traduciéndose como directamente relacionada con una mejor supervivencia. No obstante, una de las grandes dificultades es la heterogeneidad en las definiciones y la variabilidad predictiva según el inmunofenotipo[40].

Los ensayos clínicos aleatorizados de los regímenes de quimioterapia neoadyuvante tienen una serie de ventajas con respecto a los de quimioterapia adyuvante: requieren muestras más pequeñas, son más baratos y proveen una evaluación rápida de la eficacia a corto plazo.

La respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante se ha considerado como un punto final subrogado de la supervivencia. La consecución de una respuesta patológica completa se relaciona fuertemente con tasas de supervivencia favorables a largo plazo. En esta línea, la FDA recomendó la utilización de la c PR como el punto final primario de estos ensayos, con la expectativa de que se relacione directamente con una mejor supervivencia[40].

A pesar de su uso global, no existe aún una definición uniforme de respuesta patológica completa. En una revisión extensa de la literatura existente a este respecto destacan 3 definiciones:

- ypT0ypN0: Ausencia de cáncer invasivo e in situ en la mama y en los ganglios axilares.
- ypY0/isypN0: Ausencia de cáncer invasivo en la mama y en los ganglios axilares, independientemente de la presencia de carcinoma in situ.
- ypT0/is: Ausencia de cáncer invasivo en la mama, independientemente del carcinoma in situ y de la afectación ganglionar.

Para la investigación de la c PR como un marcador subrogado de supervivencia, la FDA estableció la configuración del Grupo de Ensayos Colaborativo en Neoadyuvancia en Cáncer de Mama [CTneoBC]. Este grupo analizó alrededor de 13.000 pacientes incluidos en 12 ensayos clínicos aleatorizados de neoadyuvancia en cáncer de mama con datos disponibles para c PR. En su análisis, los pacientes con c PR tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de recurrencia y muerte. Concluyó además que la respuesta patológica completa como ypT0ypN0 y ypT0/isypN0 tuvieron una asociación más fuerte con la supervivencia general y la supervivencia sin complicaciones, con respecto a la ypT0/is[41].

Basada en estos datos, la FDA reconoce las siguientes definiciones de c PR:

- Ausencia de cáncer invasivo residual en la evaluación de hematoxilina-eosina de la pieza de mama resecada completa y todos los ganglios linfáticos regionales muestreados, después de completar la quimioterapia neoadyuvante [ypT0/isypN0].
- Ausencia de cáncer invasivo e in situ residual en la evaluación de hematoxilina-eosina de la pieza de mama resecada completa y todos los ganglios linfáticos regionales muestreados, después de completar la quimioterapia neoadyuvante [ypT0ypN0].

El beneficio principal en los resultados a largo plazo de una c PR se dio en los pacientes con subtipos más agresivos de cáncer de mama [Basal-like y ErbB2 +]. Los tumores catalogados como Luminal A son menos sensibles a la quimioterapia, en comparación con los subtipos de alto riesgo[42].

Sin embargo, destaca la heterogeneidad de los resultados de los diferentes estudios que evalúan la c PR con regímenes neoadyuvantes dependiendo del subtipo biológico, lo que sugiere que cada uno de estos subtipos requieran de un punto final diferente adicional a la c PR para indicar fidedignamente un beneficio en términos de supervivencia. Es por esta razón que la FDA propone una integración de estos estudios con un ensayo adyuvante confirmatorio, logrando en última instancia la demostración de un beneficio de supervivencia significativo.

Se concluye entonces que la c PR es un pobre predictor de supervivencia en los subtipos tumorales de bajo riesgo, no correlacionándose con la supervivencia, en contraste con los de alto riesgo. Como punto adicional de controversia sobre el papel de la c PR, no hay evidencia de beneficio de la terapia secuencial ajustada a la respuesta, lo cual se demuestra en los estudios GeparTrio14 y GSS[43].

Los desafíos en el entorno neoadyuvante incluyen la evaluación inexacta de la respuesta temprana a la terapia y la falta de medios no invasivos para predecir la c PR a la misma. Las imágenes mamarias no han podido evaluar confiablemente la c PR a la neoadyuvancia[44].

Por otro lado, la base molecular de la c PR en los tumores de subtipo luminal refleja la resistencia inherente a los agentes quimioterapéuticos provocada por los patrones de expresión Bcl-2, mayor en los Luminal A, considerándose como un factor pronóstico potente de este subtipo molecular. Para los tumores R.E.+/R.P.+ el campo de la neoadyuvancia se ha movido hacia estrategias para evitarla en aquellos pacientes con poca probabilidad de obtener algún beneficio como, por ejemplo, el desarrollo del índice pronóstico endocrino preoperatorio y el ensayo de Reino Unido POETIC[45].

5. Materiales y Métodos

5.1 Diseño de la Investigación

Estudio de cohorte retrospectivo analítico. La variable que definió los grupos de exposición fue el subtipo biológico subrogado.

El análisis se estableció inicialmente mediante la aplicación del instrumento de recolección de datos en un formato de Excel, previo tamizaje de cada caso a través de la aplicación de los criterios de inclusión. Posteriormente los datos incluidos en el archivo de Excel se ingresaron en el programa STATA 15 para la emisión y análisis de los resultados.

Las variables cuantitativas se expresan a través de los valores de la media y desviación estándar posterior a la definición de su normalidad en la distribución estadística mediante la prueba de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. Para la estadística descriptiva se expresan mediante frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis estadístico, se comparó la frecuencia de las diferentes variables en un análisis de subgrupo del subtipo biológico subrogado, respuesta patológica completa y estadio mediante la prueba de Chi-cuadrado.

Para las pruebas relacionadas se definió un intervalo de confianza del 95% y un error alfa de 0.05.

Dadas las características de la patología y la necesidad de establecer la evidencia necesaria, se determinó no efectuar cálculo muestral, por lo que se definió muestreo no probabilístico por conveniencia.

5.2 Población estudiada

5.2.1 Definición de sujetos de estudio

5.2.1.1 Criterios de inclusión

Pacientes femeninas de cualquier edad que hayan sido atendidas en la Clínica del Seno IPS LTDA y operadas dentro de las fechas establecidas para la revisión de las bases de datos especificada, con diagnóstico de cáncer de mama, independientemente de su tipo histológico, unilateral o bilateral, sin importar donde se haya efectuado el mismo, con disponibilidad del perfil de inmunohistoquímica de la biopsia que contenga información clara en lo referente al estado de receptores hormonales [R.E., R.P., HER2] y el Ki67, con indicación de manejo inicial con quimioterapia neoadyuvante por el servicio de Oncología Clínica, sin importar el esquema respectivo, con posibilidad de seguimiento estrecho hasta la realización del procedimiento quirúrgico y análisis histopatológico subsecuente de la pieza quirúrgica.

5.2.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes intervenidos por fuera del lapso establecido.
- Pacientes con imposibilidad para la recolección de toda la información requerida, cualquiera sea la causa.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, según la clasificación del AJCC 8.
- Pacientes con adherencia inadecuada a los esquemas de quimioterapia neoadyuvante indicados, según los lineamientos propuestos por el servicio de Oncología Clínica.

- Pacientes que, a pesar de indicación quirúrgica, se consideraron inoperables por decisión médica (comorbilidades).
- Pacientes que, a pesar de indicación quirúrgica, no aceptaron la intervención sugerida.
- Género masculino.

5.3 Descripción de las intervenciones

Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que fueron estudiadas peri-operatoriamente e intervenidas en la Clínica del Seno IPS LTDA en el período establecido. Para el acceso autorizado a las bases de datos se redactó y envió una carta de solicitud formal a la Dra. María Fernanda Jiménez González, representante legal de la Clínica.

Se encontró registro de 31,826 consultas atendidas en la Clínica del Seno IPS LTDA en el período establecido, independientemente del diagnóstico instaurado en cada una de ellas. Se realizó un primer tamizaje utilizando como criterio de filtro el diagnóstico de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición (CIE-10): C509, correspondiente con TUMOR MALIGNO DE LA MAMA, PARTE NO ESPECIFICADA, y que por protocolo institucional es el utilizado en todos los casos de cáncer de mama, independientemente de su localización, reduciéndose la muestra a 11,039 consultas. Posteriormente, se aplicó un segundo filtro que descartó las consultas repetidas de los pacientes en este lapso, obteniendo una muestra de 1,649 pacientes, los cuales corresponden a los pacientes con diagnóstico de cáncer de seno que asistieron a consulta en el período de revisión establecido. Se realizó revisión cuidadosa de las historias clínicas respectivas, definiendo en última instancia una muestra de 166 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión determinados.

Los criterios de exclusión encontrados fueron la intervención por fuera del período establecido, la pérdida del seguimiento, la no disponibilidad de la información completa requerida, la mala adherencia al tratamiento prescrito, Estadio IV de la clasificación AJCC 8, la inoperabilidad por decisión médica (comorbilidades de la paciente), la inoperabilidad por decisión de la paciente y el género masculino.

Se describió la edad, el tipo histológico según la clasificación de la OMS, la clasificación o estadificación según el AJCC 8 al momento de diagnóstico, el estado de los receptores hormonales (estrógeno – progesterona), el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), el índice de proliferación mitótica Ki67, el subtipo biológico subrogado, el esquema de quimioterapia neoadyuvante indicado, el tipo de respuesta patológica obtenido y el tipo de cirugía a la que finalmente fue llevada la paciente, en el período de seguimiento determinado.

Los sistemas de clasificación - estadificación que se emplearon en el presente estudio son el AJCC en su 8va edición, la división de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama propuesta por el Consenso de St. Gallen de 2013 y la definición de respuesta patológica completa establecida por la FDA.

Se compararon los desenlaces de los pacientes en términos de la respuesta patológica como marcador subrogado de supervivencia, además del subtipo biológico subrogado y el estadio del AJCC 8.

5.4 Variables

5.4.1 Variables de desenlace

- ***Respuesta Patológica Completa:***

Para el desarrollo del presente estudio se adoptará la definición de respuesta patológica completa establecido por el Grupo de Ensayos Colaborativo en Neoadyuvancia en Cáncer de Mama [CTneoBC], configurado por la FDA:

i. Ausencia de cáncer invasivo residual en la evaluación de hematoxilina-eosina de la pieza de mama resecada completa y todos los ganglios linfáticos regionales muestreados, después de completar la quimioterapia neoadyuvante [ypT0/isypN0].

ii. Ausencia de cáncer invasivo e in situ residual en la evaluación de hematoxilina-eosina de la pieza de mama resecada completa y todos los ganglios linfáticos regionales muestreados, después de completar la quimioterapia neoadyuvante [ypT0ypN0].

5.4.2 Variables de control

Se identificarán algunas variables de control a partir de la información obtenida de la revisión de las bases de datos especificadas. Las variables control definidas para el presente estudios son las siguientes:

i. Edad.
ii. Tipo histológico, según la clasificación de la OMS.
iii. Estadio tumoral, según el AJCC en su 8va edición.
iv. Estado del receptor de estrógeno.
v. Estado del receptor de progesterona.
vi. Estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
vii. Índice de proliferación mitótica Ki67.
viii. Subtipo subrogado, según el análisis de inmunohistoquímica y los parámetros determinados por el consenso de St. Gallen 2013.
ix. Esquema de quimioterapia neoadyuvante indicado.
x. Tipo de cirugía a la que finalmente fue llevada la paciente [Cirugía conservadora vs. Mastectomía].

6. Conducción del estudio

6.1 Sitio de investigación

La investigación se realizó en las instalaciones de la Clínica del Seno IPS LTDA, la cual garantizó un ámbito académico apropiado para la adecuada revisión y recolección de los datos de interés y el análisis estadístico establecido.

6.2 Manejo de sustancias o especímenes biológicos

No aplica. Se realizó revisión de historias clínicas bajo formato digital.

6.3 Archivo de datos y sistematización

La información de interés obtenida durante la revisión retrospectiva planteada se organizó sistemáticamente en un formato de Excel configurado para tal fin, el cual se encontró orientado para facilitar el análisis estadístico respectivo. El acceso a esta nueva base de datos es de derecho exclusivo de los participantes del proyecto, y de las autoridades de control destinadas para tal fin por la Clínica del Seno IPS LTDA.

6.4 Consideraciones éticas

Según la resolución 8430 de 1993, en su artículo 11, el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en ella. Se realizó recolección de la información de las bases de

datos de Cirugía Oncológica del Seno, protocolos quirúrgicos y de anatomía patológica de la Clínica del Seno IPS LTDA durante el período especificado, previa autorización por las dependencias institucionales creadas para tal fin, y según los lineamientos propuestos por estas.

Las personas encargadas de la recolección de datos y el análisis estadístico respectivo para el cumplimiento de los objetivos propuestos pertenecieron al Grupo de Cirugía Oncológica y de Seno y Tejidos Blandos de la Clínica del Seno IPS LTDA, y no podrán revelar ni utilizar esta información con otros fines fuera de esta investigación.

6.5 Seguridad

No aplica.

6.6 Consideraciones ambientales

No aplica.

6.7 Confidencialidad

Las personas encargadas de la recolección de datos y el análisis estadístico respectivo para el cumplimiento de los objetivos propuestos pertenecieron al Grupo de Cirugía Oncológica y de Seno y Tejidos Blandos de la Clínica del Seno IPS LTDA, y no podrán revelar ni utilizar esta información con otros fines fuera de esta investigación.

6.8 Aseguramiento y control de la calidad

Una vez aprobado la realización del presente estudio por el Comité de Ética e Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y las dependencias respectivas de la Clínica del Seno IPS LTDA, se incluyó en el sistema de monitoría a la investigación institucional en sus fases de pre-estudio, ejecución y cierre.

7. Resultados

La muestra que cumplió los criterios de inclusión estuvo conformada por 166 mujeres con una edad media de 55.22 ± 10.9 años.

Con respecto al tipo histológico según la OMS, se encontró una mayor frecuencia para el carcinoma de tipo ductal invasivo con un 87.35% (n=145), seguido del carcinoma lobular invasivo con un 8.43% (n=14) y el carcinoma mucinoso con un 1.81% (n=3) (Tabla 2).

Tabla 2: Tipo Histólógico OMS

Tipo Histológico OMS	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma cribiforme invasivo	1	0,60
Carcinoma ductal invasivo	145	87,35
Carcinoma lobular invasivo	14	8,43
Carcinoma medular	1	0,60
Carcinoma mucinoso	3	1,81
Otro – Infrecuentes	2	1,20
Total	166	100,00

Según la T de la clasificación del AJCC 8, la mayor proporción la presentó el grupo T2 con un 56.63% (n=94), seguido del T4b con un 20.48% (n=34) y en tercer lugar el T3 con un 18.67% (n=31) (Tabla 3).

Tabla 3: Distribución según clasificación AJCC 8-T

Clasificación AJCC 8-T	Frecuencia	Porcentaje
T1a	1	0,60
T1b	1	0,60
T1c	1	0,60

T2	94	56,63
T3	31	18,67
T4a	4	2,41
T4b	34	20,48
Total	166	100,00

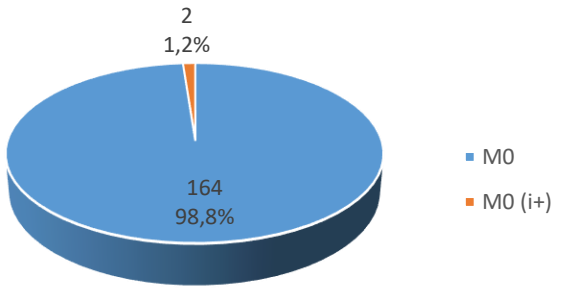
A partir de los criterios de N de la clasificación del AJCC 8, la mayor proporción la tuvo el grupo N1 con un 53.61% (n=89), seguido del N0 con un 36.75% y el N2a con un 8.43% (n=14) (Tabla 4).

Tabla 4: Distribución según clasificación AJCC 8-N

Clasificación AJCC 8-N	Frecuencia	Porcentaje
N0	61	36,75
N1	89	53,61
N2a	14	8,43
N3a	2	1,20
Total	166	100,00

Dentro de los criterios M de la clasificación del AJCC 8, la mayor proporción la tuvo el grupo M0 con un 98.8% (n=164), solo evidenciándose micro metástasis en el tejido regional no ganglionar (M0 (i+)) en un 1.2% (n=2) (Figura 1).

Figura 1 Distribución según clasificación AJCC 8-M



El estadio clínico con mayor proporción según el AJCC 8 fue el IIB con un 34.84% (n=58), seguido del estadio IIA con un 24.7% (n=41), encontrándose en tercer lugar en orden de relevancia el estadio IIIB con un 21.69% (n=36) (Tabla 5).

Tabla 5 Distribución según el estadio de la clasificación AJCC 8

Estadio AJCC 8	Frecuencia	Porcentaje
IA	2	1,20
IIA	41	24,70
IIB	58	34,94
IIIA	27	16,27
IIIB	36	21,69
IIIC	2	1,20
Total	166	100,00

Según los índices de receptores de estrógenos, se encontró que fueron positivos para un 71.08% (n=118). En cuanto a los receptores de progesterona fueron positivos en un 61.21% (n=101). Para la expresión del receptor HER2, fueron negativos un 66.27% (n=110). En cuanto al índice de proliferación celular Ki 67, un 79.52% (n=132) fue >14% (Tabla 6).

Tabla 6: Distribución de los receptores hormonales

Marcador	Positivo		Negativo	
	N	%	N	%
Receptor de estrógenos	118	71,08	48	28,92
Receptor de progesterona	101	61,21	64	38,79
Expresión HER2	56	33,73	110	66,27
	>14%		<14%	
Factor Ki67	132	79,52	34	20,48

De acuerdo con el subtipo biológico subrogado, se encontró que en orden de importancia la mayor proporción fue para el subtipo Luminal B-Like con un 38.55% (n=64). En el segundo lugar se ubicó al subtipo Luminal B (HER2+) con un 17.47% (n=29), y en tercer

lugar se encontró al subtipo HER2 positivo o sobrexpresado con un 16.27% (n=27) (Tabla 7).

Tabla 7: Distribución según el subtipo biológico subrogado

Subtipo biológico subrogado	Frecuencia	Porcentaje
Basal – Like	21	12,65
HER 2+ o sobre expresado	27	16,27
Luminal A	25	15,26
Luminal B (HER2 +)	29	17,47
Luminal B – Like	64	38,55
Total	166	100,00

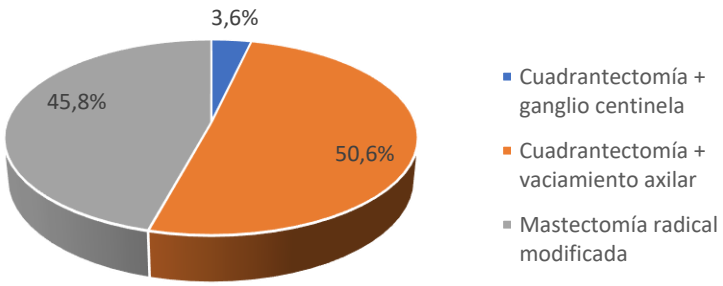
En cuanto al esquema de quimioterapia neoadyuvante, el más utilizado fue Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel en un 63.25% (n=105), seguido de Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumab en un 33.13 (n=55), y de Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Docetaxel en un 1.81% (n=3) en orden de frecuencia (Tabla 8).

Tabla 8: Esquema de quimioterapia neoadyuvante

Esquema de QT neoadyuvante	Frecuencia	Porcentaje
Carboplatino + Docetaxel	1	0,60
Carboplatino + Gemcitabina	1	0,60
Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel	105	63,25
Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumab	55	33,13
Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Docetaxel	3	1,81
Trastuzumab	1	0,60
Total	166	100,00

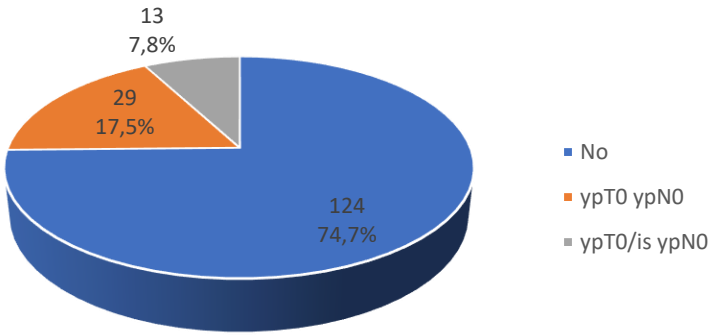
El procedimiento quirúrgico más efectuado fue la Cuadrantectomía + Vaciamiento Axilar en un 50.60% (n=84), seguido de la Mastectomía Radical Modificada en un 45.78% (n=76) (Figura 2).

Figura 2 Distribución del procedimiento quirúrgico



No se presentó respuesta patológica completa (c PR), determinada en el espécimen posterior al procedimiento quirúrgico, en un 74.7% (n=124), mientras que se presentó en un 17.47% (n=29) para ypT0 ypN0 y en un 7.83% (n=13) para ypTis ypN0 (Figura 3).

Figura 3 Incidencia de c PR



Al relacionar el tipo histológico según la OMS y el subtipo biológico subrogado, se presentó una probabilidad <0,05 entre estos, encontrado que para el carcinoma cribiforme se presentó un solo caso Luminal B-Like. Para el carcinoma ductal invasivo, se encontró en mayor proporción de casos Luminal B-Like intragrupo con un 39.31% (n=57). Para el carcinoma lobular invasivo, se encontró en mayor proporción un 64.29% de casos Luminal A intragrupo (n=9). En cuanto al carcinoma medular, se encontró un solo caso de HER2+ o sobre expresado intragrupo. Para el carcinoma mucinoso, se encontraron 3 casos correspondientes a Luminal A, Luminal B (HER2 +) y Luminal B-Like intragrupo

respectivamente. Y en casos infrecuentes, se encontraron dos pacientes con Luminal B-Like respectivamente (Tabla 9).

Tabla 9 Tipo histológico según la OMS vs subtipo biológico subrogado

Tipo Histólogico OMS		Carcinoma cribiforme invasivo		Carcinoma ductal invasivo		Carcinoma lobular invasivo		Carcinoma medular		Carcinoma mucinoso		Otro - Infrecuentes (Carcinoma rico e..)		Total	
Subtipo biológico subrogado	**Subtipo**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
	Basal – Like	0	0	20	13,79	1	7,14	0	0	0	0	0	0	21	12,65
	HER 2+	0	0	26	17,93	0	0	1	100	0	0	0	0	27	16,27
	Luminal A	0	0	15	10,34	9	64,29	0	0	1	33,33	0	0	25	15,06
	Luminal B (HER2 +)	0	0	27	18,62	1	7,14	0	0	1	33,33	0	0	29	17,47
	Luminal B – like	1	100	57	39,31	3	21,43	0	0	1	33,33	2	100	64	38,55
	Total	1	100	145	100	14	100	1	100	3	100	2	100	166	100

Al relacionar la T de la clasificación del AJJC 8 y el subtipo biológico subrogado, se presentó una probabilidad >0,05 entre estos, encontrando para T1a, T1b y T1c un caso Luminal B (HER2+), Basal-Like y Luminal A respectivamente dentro de cada grupo. Para T2 se encontró en mayor proporción con un 38.3% de casos el subtipo Luminal B-Like intragrupo (n=36). Para T3 se encontró en mayor proporción con un 35.48% de casos el subtipo Luminal B-Like intragrupo (n=11). En cuanto a T4a, se encontraron dos casos Basal-Like con un 50% intragrupo, y para T4b, se encontraron en mayor proporción casos de Luminal B-Like en un 44.12% (n=15) dentro de este grupo (Tabla 10).

Tabla 10: Clasificación T del AJJC 8 vs subtipo biológico subrogado

Clasificación T		T1a		T1b		T1c		T2		T3		T4a		T4b		Total	
	Subtipo	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Subtipo biológico subrogado	Basal – Like	0	0	1	100	0	0	13	13,83	2	6,45	1	25	4	11,76	21	12,65
	HER 2+	0	0	0	0	0	0	15	15,96	7	22,58	1	25	4	11,73	27	16,27
	Luminal A	0	0	0	0	1	100	12	12,77	5	16,13	0	0	7	20,59	25	15,06
	Luminal B (HER2 +)	1	100	0	0	0	0	18	19,15	6	19,35	0	0	4	11,76	29	17,47
	Luminal B – Like	0	0	0	0	0	0	36	38,3	11	35,48	2	50	15	44,12	64	38,55
	Total	1	100	1	100	1	100	94	100	31	100	4	100	34	100	166	100

Al relacionar la N de la clasificación del AJJC 8 y el subtipo biológico subrogado, se presentó una probabilidad >0,05 entre estos, encontrando que para N0 la mayor frecuencia fue para el subtipo Luminal B-Like con un 36.07% (n=22) intragrupo. Para N1, se encontró en mayor proporción un 40.45% de casos Luminal B-Like intragrupo (n=45). Para N2a, se encontró en mayor proporción un 35.71% de casos Luminal B-Like intragrupo (n=5). En cuanto a N3a, se encontró un caso Basal-Like y un caso Luminal B-Like intragrupo respectivamente (Tabla 11).

Tabla 11: Clasificación N del AJJC 8 vs subtipo biológico subrogado

Clasificación N		**N0**		**N1**		**N2a**		**N3a**		**Total**	
	Subtipo	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Subtipo biológico subrogado	**Basal – Like**	5	8,2	12	13,48	3	21,43	4	50	24	12,65
	HER 2+	14	22,95	9	10,11	4	28,57	0	0	27	16,27
	Luminal A	8	13,11	17	19,1	0	0	0	0	25	15,06
	Luminal B (HER2 +)	12	19,67	15	16,85	2	14,29	0	0	29	17,47
	Luminal B – Like	22	36,07	36	40,45	5	35,71	1	50	64	38,55
	Total	61	100	89	100	14	100	2	100	166	100

Al relacionar la M de la clasificación del AJJC 8 y el subtipo biológico subrogado, se presentó una probabilidad >0,05 entre estos, encontrando que para la categoría M0 la mayor frecuencia fue para el subtipo Luminal B-Like con un 39.02% (n=64) intragrupo (Tabla 12).

Tabla 12: Clasificación M del AJJC 8 vs subtipo biológico subrogado

Clasificación M		M0		M0 (i+)		Total	
	Subtipo	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Subtipo biológico subrogado	**Basal – Like**	20	12,2	1	50	21	12,65
	HER 2+	27	16,46	0	0	27	16,27
	Luminal A	25	15,24	0	0	25	15,06
	Luminal B (HER2 +)	28	17,07	1	50	29	17,47
	Luminal B – Like	64	39,02	0	0	64	38,55
	Total	164	100	2	100	166	100

Al relacionar el estadio según la clasificación del AJJC 8 y el subtipo biológico subrogado, se presentó una probabilidad >0,05 entre estos, encontrando para el estadio IA dos casos correspondientes con los subtipos Basal-Like y Luminal A intragrupo. Para el estadio IIA, se encontró en mayor proporción un 31.71% de casos Luminal B-Like intragrupo (n=13). Para el estadio IIB, se encontró en mayor proporción un 41.38% de casos Luminal B-Like intragrupo (n=24). En cuanto al estadio IIIA, se encontró un 33.33% de casos Luminal B-Like intragrupo (n=9). Para el estadio IIIB, se encontró en mayor proporción un 47.22% de casos Luminal B-Like intragrupo (n=17). Y finalmente para IIIC, se encontraron dos casos correspondientes con los subtipos Basal-Like y Luminal B-Like intragrupo (Tabla 13).

Tabla 13: Estadio según el AJJC 8 vs subtipo biológico subrogado

Estadio		IA		IIA		IIB		IIIA		IIIB		IIIC		Total	
	Subtipo	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Subtipo biológico subrogado	**Basal – Like**	1	50	4	9,76	8	13,79	3	11,11	4	11,11	1	50	21	12,65
	HER 2+	0	0	9	21,95	7	12,07	7	25,93	4	11,11	0	0	27	16,27
	Luminal A	1	50	5	12,2	8	13,79	4	14,81	7	19,44	0	0	25	15,06
	Luminal B (HER2 +)	0	0	10	24,39	11	18,97	4	14,81	4	11,11	0	0	29	17,47
	Luminal B – Like	0	0	13	31,71	24	41,38	9	33,33	17	47,22	1	50	64	38,55
	Total	2	100	41	100,01	58	100	27	99,99	36	100	2	100	166	100

Al relacionar los receptores de estrógenos y el subtipo biológico subrogado, se presentó una probabilidad <0,01 entre estos, encontrando para los receptores positivos un 54.24% de casos Luminal B-Like intragrupo (n=64) (Tabla 14).

Tabla 14: R.E. vs subtipo biológico subrogado

R.E.		Negativo		Positivo		Total	
Subtipo biológico subrogado	Subtipo	N	%	N	%	N	%
	Basal – Like	21	43,75	0	0	21	12,65
	HER 2+	26	54,17	1	0,85	27	16,27
	Luminal A	0	0	25	21,19	25	15,06
	Luminal B (HER2 +)	1	2,08	28	23,73	29	17,47
	Luminal B - Like	0	0	64	54,24	64	38,55
	Total	48	100	2	100	166	100

Al relacionar los receptores de progesterona y el subtipo biológico subrogado, se presentó una probabilidad <0,01 entre estos, encontrando para los receptores positivos un 57.43% de casos Luminal B-Like intragrupo (n=58) (Tabla 15).

Tabla 15: R.P. vs subtipo biológico subrogado

R.P.		Negativo		Positivo		Total	
Subtipo biológico subrogado	Subtipo	N	%	n	%	N	%
	Basal – Like	21	32,81	0	0	21	12,73
	HER 2+	26	40,63	0	0	26	15,76
	Luminal A	0	0	25	24,75	25	15,15
	Luminal B (HER2 +)	11	17,19	18	17,82	29	17,58
	Luminal B – Like	6	9,38	58	57,43	64	38,79
	Total	64	100	101	100	165	100

Al establecer la misma relación entre la expresión de HER2 y el subtipo biológico subrogado, se presentó una probabilidad <0,01 entre estos, encontrando para la expresión

negativa un 58.18% de casos Luminal B-Like intragrupo respectivamente (n=64) (Tabla 16).

Tabla 16: Expresión HER 2 vs subtipo biológico subrogado

Expresión HER 2		Negativo		Positivo		Total	
Subtipo biológico subrogado	**Subtipo**	n	%	n	%	N	%
	Basal – Like	21	19,09	0	0	21	12,65
	HER 2+	0	0	27	48,21	27	16,27
	Luminal A	25	22,73	0	0	25	15,06
	Luminal B (HER2 +)	0	0	29	51,79	29	17,47
	Luminal B - Like	64	58,18	0	0	64	38,55
	Total	48	100	2	100	165	100

Relacionando el índice de proliferación celular Ki67 y el subtipo biológico subrogado, se presentó una probabilidad <0,01 entre estos, encontrando para la expresión < 14% un 73.53% de los casos correspondientes con el subtipo Luminal A intragrupo (n=25), y para la expresión > 14% un 46.97% correspondientes con el subtipo Luminal B-Like intragrupo (n=62) (Tabla 17).

Tabla 17: Factor Ki67 vs subtipo biológico subrogado

Índice Ki67		<14%		>14%		Total	
Subtipo biológico subrogado	**Subtipo**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
	Basal - Like	0	0	21	15,91	21	12,65
	HER 2+	1	2,94	26	19,7	27	16,27
	Luminal A	25	73,53	0	0	25	15,06
	Luminal B (HER2 +)	6	17,65	23	17,42	29	17,47
	Luminal B - Like	2	5,88	62	46,97	64	38,55
	Total	34	100	132	100	166	100

En cuanto a la relación entre la cirugía efectuada y el subtipo biológico subrogado, se presentó una probabilidad >0,05 entre estos, encontrando para la cuadrantectomía + ganglio centinela tres casos para los subtipos biológicos subrogados Luminal B (HER2 +) y Luminal B-Like, respectivamente. Para la cuadrantectomía + vaciamiento axilar, se encontró en mayor proporción un 35.71% de casos para el subtipo Luminal B-Like intragrupo (n=30), y para la mastectomía radical modificada, se encontró en mayor proporción un 40.79% de casos para el Luminal B-Like intragrupo (n=31) (Tabla 18).

Tabla 18: Cirugía efectuada vs subtipo biológico subrogado

Cirugía efectuada		**Cuadrantectomía + ganglio centinela**		**Cuadrantectomía + vaciamiento axilar**		**Mastectomía radical modificada**		**Total**	
Subtipo biológico subrogado	**Subtipo**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
	Basal – Like	0	0	10	11,9	11	14,47	21	12,65
	HER 2+	0	0	17	20,24	10	13,16	27	16,27
	Luminal A	0	0	12	14,29	13	17,11	25	15,06
	Luminal B (HER2 +)	3	50	15	17,86	11	14,47	29	17,47
	Luminal B – Like	3	50	30	35,71	31	40,79	64	38,55
	Total	6	100	84	100	76	100	166	100

Con respecto a la respuesta patológica completa posterior al procedimiento quirúrgico, se presentó una probabilidad <0,01 entre estos, encontrando ausencia de c PR en un 74.69% (n=124) y c PR en un 25.3% (n=42). La ausencia de c PR se obtuvo con mayor frecuencia en un 45.16% de casos Luminal B-Like intragrupo respectivamente (n=56). La c PR se encontró de forma más frecuente en los subtipos Luminal B (HER 2 +), HER2 positivo o sobre expresado y Basal-Like, representando el 33.33%, 26.19% y el 19.05% intragrupo, respectivamente (Tabla 19).

Tabla 19: Distribución de la c PR según el subtipo biológico subrogado

c PR		No		Si		Total	
Subtipo biológico subrogado	Subtipo	N	%	N	%	N	%
	Basal – Like	13	10,48	8	19,05	21	12,65
	HER 2+	16	12,9	11	26,19	27	16,27
	Luminal A	24	19,35	1	2,38	25	15,06
	Luminal B (HER2 +)	15	12,1	14	33,33	29	17,47
	Luminal B – Like	56	45,16	8	19,05	64	38,55
	Total	124	100	42	100	166	100

De esta manera, la c PR se presentó en mayor proporción en el subtipo biológico Luminal B (HER2 +) con un 48.28%, seguido de los subtipos HER positivo o sobre expresado en un 40.74%, Basal-Like en un 38.10%, Luminal B-Like en un 12.5% y en último lugar en los Luminal A con tan solo un 4% (Tabla 20).

Tabla 20: Subtipo biológico subrogado y c PR

Subtipo biológico subrogado			Basal – Like	HER 2 +	Luminal A	Luminal B (HER 2 +)	Luminal B – Like	Total
c PR	No	N	13	16	24	15	56	124
		%	61,90	59,26	96,00	51,72	87,50	74,70
	ypT0 ypN0	N	8	11	1	14	8	42
		%	38,10	29,63	4,00	27,59	6,25	17,47
	ypTis ypN0	N	0	3	0	6	4	13
		%	0,00	11,11	0,00	20,69	6,25	7,83
	Total	N	21	27	25	29	64	166
		%	100	100	100	100	100	100

Adicionalmente al relacionar las diferentes variables con la clasificación por estadios según el AJCC 8, se encontró que únicamente se presente diferencia estadísticamente significativa, con respecto al tipo histológico de la OMS y los estadios AJCC 8, con una

probabilidad p=0.002, siendo más frecuente el carcinoma ductal invasivo para el estadio IIB (Tabla 21).

Tabla 21: Tipo Histólogico OMS vs Estadio AJCC 8

Tipo Histológico OMS		Carcinoma cribiforme invasivo		Carcinoma ductal invasivo		Carcinoma lobular invasivo		Carcinoma medular		Carcinoma mucinoso		Otro - Infrecuentes (Carcinoma rico e..)		Total	
Estadio AJCC 8	Estadio	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	IA	0	0	2	1,38	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1,2
	IIA	0	0	36	24,83	3	21,43	1	100	1	33,33	0	0	41	24,7
	IIB	1	100	48	33,1	7	50	0	0	1	33,33	1	50	58	34,94
	IIIA	0	0	25	17,24	1	7,14	0	0	1	33,33	0	0	27	16,27
	IIIB	0	0	33	22,79	3	21,43	0	0	0	0	0	0	36	21,69
	IIIC	0	0	1	0,69	0	0	0	0	0	0	1	50	2	1,2
	Total	1	100	145	100	14	100	1	100	3	100	2	100	166	100

De igual forma se presenta relación estadísticamente significativa entre la categoría T de la clasificación del AJJC 8 y los estadios establecidos por la misma, con una probabilidad p=0.000, siendo más frecuente la categoría T2 y el estadio IIB (Tabla 22).

Tabla 22: Categoría T vs Estadio según el AJCC 8

AJCC8 – T		T1a		T1b		T1c		T2		T3		T4a		T4b		Total	
Estadio AJCC 8	Subtipo	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	n	%	N	%
	IA	0	0	1	100	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1,2
	IIA	1	100	0	0	0	0	40	42,55	0	0	0	0	0	0	41	24,7
	IIB	0	0	0	0	0	0	51	54,26	6	19,35	0	0	1	2,94	58	34,94
	IIIA	0	0	0	0	0	0	3	3,19	24	77,42	0	0	0	0	27	16,27
	IIIB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	100	32	94,12	36	21,69
	IIIC	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3,23	0	0	1	2,94	2	1,2
	Total	1	100	1	100	1	100	94	100	31	100	4	100	34	100	166	100

En términos de la relación entre la categoría N de la clasificación del AJCC 8 y los estadios establecidos por la misma, se encontró diferencia estadística significativa con una probabilidad p=0.000, siendo más frecuente la categoría N1 y el estadio IIB (Tabla 23).

Tabla 23: Categoría N vs Estadio según el AJCC 8

AJCC8 – N		N0		N1		N2a		N3a		Total	
	Subtipo	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Estadio AJCC 8	**IA**	2	3,28	0	0	0	0	0	0	2	1,2
	IIA	40	65,57	1	1,12	0	0	0	0	41	24,7
	IIB	6	9,84	51	57,3	1	7,14	0	0	58	34,94
	IIIA	0	0	18	20,22	9	64,29	0	0	27	16,27
	IIIB	13	21,31	19	21,35	4	28,57	0	0	36	21,69
	IIIC	0	0	0	0	0	0	2	100	2	1,2
	Total	61	100	89	100	14	100	2	100	166	100

También se presentó una relación estadística significativa, con una probabilidad p=0.003, entre los procedimientos quirúrgicos y el estadio según la clasificación del AJCC 8, siendo más frecuente la cuadrantectomía + vaciamiento ganglionar y el estadio IIB (Tabla 24).

Tabla 24: Cirugía efectuada vs Estadio según el AJCC 8

Cirugía efectuada		Cuadrantectomía + ganglio centinela		Cuadrantectomía + vaciamiento axilar		Mastectomía radical modificada		Total	
	Subtipo	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Estadio AJCC 8	**IA**	0	0	1	1,19	1	1,32	2	1,2
	IIA	3	50	24	28,57	14	18,42	41	24,7
	IIB	3	50	39	46,43	16	21,05	58	34,94
	IIIA	0	0	8	9,52	19	25	27	16,27
	IIIB	0	0	11	13,1	25	32,89	36	21,69
	IIIC	0	0	1	1,19	1	1,32	2	1,2
	Total	6	100	84	100	76	100	166	100

Con respecto al estadio según la clasificación del AJCC 8 y los receptores de estrógeno, receptores de progesterona, expresión de HER2, índice de proliferación celular Ki67 y c PR en el postoperatorio, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Al relacionar los receptores de estrógenos y la c PR en el postoperatorio, se encontró diferencia estadística significativa con una probabilidad p=0.001, siendo más frecuente el receptor positivo y la no respuesta (Tabla 25).

Tabla 25: R.E. vs c PR

R.E.		Negativo		Positivo		Total	
c PR	Tipo	N	%	N	%	N	%
	No	28	58,33	96	81,36	124	74,7
	ypT0 ypN0	17	35,42	12	10,17	29	17,47
	ypT0/is ypN0	3	6,25	10	8,47	13	7,83
	Total	48	100	118	100	166	100

Con respecto a los receptores de progesterona y la c PR en el postoperatorio, se encontró diferencia estadística significativa entre estos con una probabilidad p=0.005, siendo más frecuente el receptor positivo y la no respuesta (Tabla 26).

Tabla 26 R.P. vs c PR

R.P.		Negativo		Positivo		Total	
c PR	Subtipo	N	%	n	%	n	%
	No	39	60,94	84	83,17	123	74,7
	ypT0 ypN0	18	28,13	11	10,89	29	17,47
	ypT0/is ypN0	7	10,94	6	5,94	13	7,83
	Total	64	100	101	100	165	100

De la expresión HER2 y la respuesta patológica en el postoperatorio, entre los dos se encontró diferencia estadística significativa con una probabilidad p=0.000, siendo más frecuente el receptor negativo y la no respuesta (Tabla 27).

Tabla 27 Expresión HER 2 vs c PR

Expresión HER 2		Negativo		Positivo		Total	
c PR	Subtipo	N	%	N	%	N	%
	No	93	84,55	31	55,36	124	74,7
	ypT0 ypN0	13	11,82	16	28,57	29	17,47
	ypT0/is ypN0	4	3,64	9	16,07	13	7,83
	Total	110	100	56	100	166	100

Con respecto a la respuesta patológica en el postoperatorio y el tipo histológico de la OMS, el estadio según la clasificación del AJJC 8, las categorías T, N y M del AJCC 8, el índice de proliferación celular Ki67% y la cirugía realizada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estas.

8. Discusión

La edad de las participantes en el estudio presentó una media de 55.22 años, similar a lo encontrado por Medina en su estudio, quien en una revisión de similares características determinó una edad media de 56 años[46], cercana a lo encontrado en un estudio en España, en donde la edad fue de 54.27[47] y en otro estudio en México, en donde fue cercana a los 50 años[48]. No obstante, difiere de la objetivada en el estudio de Hung et al, quienes refirieron en su estudio, de realización reciente en Estados Unidos, una edad media de 59.43 años[49], cifra semejante al estudio de Arrechea et al, quienes encontraron una edad media de 59.8 años[50]. También fue superior al estudio de Ryu et al. realizado en Corea del Sur, quienes presentaron una media de 48.13 años[52], y a la del estudio de Joo et al, quienes en otra investigación efectuada en la misma región encontraron una edad media de 45.1 años[53], mientras que en un estudio en Alemania se registró una media de 48 años[54].

En el presente estudio se documenta también que el carcinoma ductal invasivo es el tipo histológico, según la clasificación de la OMS, de presentación más frecuente, representando un 87.35%, lo cual se asemeja a lo reportado en el estudio de Holmes et al, en donde este mismo subtipo constituyó el 81.9%[55], sin diferir grandemente del estudio español dirigido por Hernández, donde se reportó una incidencia del 74.25%[47], ni del estudio de Guzmán et al. realizado en México, que concluyó una representación porcentual del 73.9% de este tipo histológico entre los años 2006 y 2011[48]. De manera similar, ronda la cifra presentada en otro estudio latinoamericano, con énfasis en el tamizaje mamográfico, el cual reportó un 80% para carcinoma ductal invasivo[51], pero difiere de las estadísticas determinadas en un estudio efectuado entre los años 2015 y 2016 en Italia, en donde este tipo histológico representó el 50.9%[56]. Ya desde inicio del siglo XXI se

indicaba al carcinoma ductal invasivo como el subtipo más frecuente en mujeres jóvenes y adultas[50].

Según la estadificación del tumor mediante la clasificación del AJCC 8, se obtuvo que las categorías T2, N1 y M0 abarcaron el 56.63%, 53.61% y 98.8%, respectivamente. El estadio IIB fue el más frecuente al momento del diagnóstico, utilizando la clasificación TNM clínica del AJCC 8, con un 34.94%. Lo anterior es congruente con el hecho de el estadio IIB se encuentra más ampliamente representado por las categorías de T, N y M mencionadas (T2N1M0).

Con respecto a la categoría T2, la incidencia fue semejante a la del estudio de Joo et al. (54%)[54], pero superior a las determinadas en los estudios de Ryu et al. (37.56%)[52] y de Arrechea et al. (31.61%)[50]. En lo referente a la incidencia de la categoría N1 (53.61%), fue inferior a la referida por los estudios de Ryu et al. (26.23%)[52], de Arrechea et al. (22.05)[50], y de Liu et al (21.13%)[57], lo cual puede explicarse en la no instauración y aplicación juiciosa de los métodos de tamizaje del cáncer de mama ya establecidos, conllevando en última instancia a un diagnóstico más tardío, en este caso definido por el compromiso nodal. De la categoría M0, que constituyó en 98.8% en nuestro estudio, se puede mencionar que es semejante a la reportada en el estudio de Liu et al. (98.61%)[57], pero superior al de Ryu et al. (79.46%)[52], lo cual se puede deber fundamentalmente a que en nuestro estudio no se incluyeron las pacientes con evidencia de metástasis.

La definición del estadio IIB como el de mayor predominancia en nuestro estudio (34.94%), se aleja un poco de los datos obtenidos en el estudio de Hernández et al, quienes encontraron un 24.75%[47], pero siendo muy cercano a lo documentado en el estudio de Liu et al, quienes en el año 2018 presentaron un estudio realizado en 535.941 mujeres sobrevivientes de cáncer de seno entre los años 1973 y 2014, concluyendo que este estadio correspondió con un 35.78%[57], así como también al de Arrechea et al (30.51%)[50], pero inferior a lo encontrado por Medina (46.4%)[46] y Ryu et al (46.6%)[52].

Los R.E. fueron positivos en un 71.08%, cifra inferior a la referida en un estudio reciente, en el que se reportó un 80.04%[57], y superior con respecto a la de los estudios de Ryu et al

(66.2%)[52] y de Joo et al. (45%)[53]. No obstante, fue similar a la concluida por Wilkerson et al. (73.5%)[58].

En cuanto a los R.P. se encontró un 61.21% de positividad, inferior a lo reportado en el estudio de Liu et al, en el cual fue de 69.82%[56], y a la de Ryu et al (79.6%)[52], pero muy superior al estudio de Joo et al (30%)[53].

La expresión del HER2 presentó negatividad en un 66.27%, difiriendo del estudio de Liu et al (84.1%)[57], pero siendo semejante a la encontrada en los estudios de Hung et al. de 68.4%[49] y de Joo et al (68%)[53], pero alejada ligeramente del estudio de Ryu et al (59.2%)[52].

El índice Ki67 fue >14% en un 79.52%, cifra cercana a la reportada por Ryu et al, quienes la encontraron superior al 20% en un 85%[52].

En lo referente a los subtipos biológicos subrogados fue el Luminal B – Like el más común en nuestro estudio con un 38.55%, semejante a lo encontrado por Medina, quien afirma que fue el segundo en orden con un 31.4%[46], pero difiriendo ampliamente de los datos reportados en los estudios de Habashy et al. (15%)[14] y Arrechea et al. (18%)[50], donde el subtipo más frecuente fue el Luminal A, al igual que para el estudio de Liu et al. (75.29%)[57]. Para Hung et al. el subtipo biológico subrogado más representativo fue el Luminal B (HER2 +) con un 68.4%[49]. En nuestro estudio el subtipo biológico subrogado Luminal A fue el cuarto (15.26%), mientras que el Luminal B (HER2 +) el segundo (17.47%).

El esquema de quimioterapia neoadyuvante más utilizado fue el constituido por Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel en un 63.25%. Al respecto se encontró un estudio semejante que comparó los efectos de diferentes tratamientos de neoadyuvancia, documentándose el empleo de este esquema en un 51% de los casos[59]. De igual forma, otro estudio efectuado en Holanda en el año 2013, en el que las mujeres incluidas debían contar con puntaje de Karnofsky de al menos 70%, tumores de al menos 3 cm o ganglios regionales positivos, o ambos, estudios hematológicos, renales y hepáticos normales, y no tener antecedentes de neoplasias o de tratamientos antitumorales previos, reportó un 50% de este esquema[60]. Otro estudio en el que solo se compararon diversos tipos de esquemas neoadyuvantes refiere un porcentaje inferior (36.43%)[61]. En este sentido, no se

encontraron en la búsqueda literaria estudios que relacionen de forma específica el tipo de quimioterapia utilizada en pacientes que hayan sido intervenidas posteriormente. Sin embargo, actualmente el uso de la combinación de antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos es el más ampliamente utilizado mundialmente.

El procedimiento quirúrgico que se realizó más ampliamente en las pacientes de nuestro estudio fue la Cuadrantectomía + Vaciamiento Axilar en un 50.60%, lo cual coincide con lo reportado en el estudio de Joo et al (56%)[53], y es ligeramente superior a lo referido por Arrechea et al, quienes identificaron su práctica en un 40.8%[50], mientras que en los estudios de Wilkerson et al y Ryu et al, fue superior la cuadrantectomía + ganglio centinela con un 73.7%[58] y un 72%[52] respectivamente, lo cual es entendible sabiendo con anterioridad que en nuestro estudio se determinó un mayor compromiso nodal en el diagnóstico inicial.

No se presentó respuesta patológica completa (c PR) posterior al tratamiento en un 74.7%. En este sentido, un metanálisis realizado en el año 2013 en el que se abordó el seguimiento posterior a la neoadyuvancia con resonancia nuclear magnética en pacientes con cáncer de mama, determinó niveles de c PR en un rango entre 2.6% y 54.9% con una mediana de 16% en 2050 pacientes en 44 estudios[60].

Se estableció además que la c PR se relacionó de manera estadísticamente significativa ($p < 0.01$) con el subtipo biológico subrogado, documentando la mayor proporción para el subtipo Luminal B (HER2 +) con un 48.28% y la menor para el subtipo Luminal A con un 4%, lo cual es similar a las distribuciones de c PR descritas en la literatura. El subtipo Luminal A representa en términos generales el de peor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, lo cual se encontró similarmente en el estudio de Alvarado et al, desarrollado en Argentina, con un 7.14%[62]. Alvarado también demostró que el subtipo biológico HER2 + fue el que presentó la tasa más alta de c PR con un 53.84%, constituyendo el segundo en nuestro estudio con un 40.74%, por detrás del Luminal B (HER2 +). Los estudios de Ramírez et al. y Guindo et al., desarrollados en México y España, respectivamente, también documentaron que el subtipo que presentó más c PR fue el HER2 + con un porcentaje de 41.71%[63] en el primero y 70.5%[64] en el segundo.

También se encontró una relación estadísticamente significativa entre la c PR y el estado de los R.E. (p=0.001), R.P. (p=0.005) y expresión de HER2+ (p=0.0000), siendo más frecuente la positividad de los receptores hormonales y la no respuesta, así como la no expresión de HER2, relación no evaluada en ninguno de los estudios anteriormente referidos.

En contraposición a la relación entre el subtipo biológico subrogado y la c PR, la establecida entre está última y el estadio según la clasificación del AJCC 8 no presentó significancia estadística, lo que sugiere un mayor valor clínico del subtipo biológico subrogado en la predicción de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y subsecuentemente del pronóstico, con respecto al del estadio TNM.

No se encuentran en la literatura estudios que relacionen la c PR con las demás variables de desenlace establecidas en nuestro estudio tales como el tipo histológico de la OMS, el estadio según la clasificación del AJJC 8, las categorías T, N y M del AJCC 8, el índice de proliferación celular Ki67% y la cirugía realizada, destacando ausencia de relación con significancia estadística en esta revisión.

9. Conclusiones

Las características epidemiológicas del cáncer de mama documentadas en nuestro estudio no difieren drásticamente de lo reportado en la literatura médica internacional, asemejándose más ampliamente a los desarrollados en áreas geográficas similares, lo cual resalta además el papel de la epigenética en la etiología multifactorial de esta patología.

El tipo histológico según la clasificación de la OMS de cáncer de mama más frecuentemente diagnosticado es el carcinoma ductal invasivo, lo cual es congruente con la literatura médica internacional.

El estadio IIB de la clasificación del AJCC 8 fue el más prevalente al momento del diagnóstico, lo cual difiere significativamente de los estudios efectuados en países desarrollados, donde suele hacerse en estadios más tempranos de la enfermedad, lo que induce a pensar en que las estrategias de tamizaje de cáncer de mama, conocidas ampliamente en el ámbito médico internacional, no se han instaurado de la mejor manera en nuestro medio.

Es el compromiso nodal (N) y no el tamaño tumoral (T) lo que define mayoritariamente en nuestro estudio el estadio IIB de la clasificación del AJCC8 al momento del diagnóstico, condicionando así un mayor requerimiento de linfadenectomía axilar en las estrategias quirúrgicas respectivas de manejo de esta patología.

La distribución de los subtipos biológicos subrogados de cáncer de mama determinada en nuestro estudio evidenció una mayor proporción de subtipos de alto riesgo que lo informado en las revisiones más extensas e importantes a este respecto, destacando el posicionamiento del subtipo Luminal A en la cuarta posición (15.26%), mientras que es el subtipo más ampliamente identificado en los países desarrollados (50 – 60%), razón por la cual debemos individualizar las recomendaciones de las guías internacionales con respecto a las terapias neoadyuvantes.

El presente estudio sugiere que la quimioterapia neoadyuvante pudiera obviarse en las pacientes con cáncer de mama subtipo biológico Luminal A, cuando la cirugía conservadora es una estrategia quirúrgica viable al momento del diagnóstico.

Los subtipos biológicos de cáncer de mama de comportamiento más agresivo [Luminal B (HER2 +) / HER2 + o sobre expresado / Basal – Like], considerados así como de alto riesgo, son más sensibles a la quimioterapia neoadyuvante, lo cual se evidenció en nuestro estudio con una relación estadística significativa ($p < 0.01$).

La positividad de los receptores hormonales (R.E./R.P.) se constituye como una herramienta predictiva de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, fundamentándonos en la demostración de una relación estadística significativa entre estos y la c PR en nuestro estudio ($p=0.001$ – $p=0.005$, respectivamente).

Paradójicamente, son los subtipos biológicos no respondedores o menos sensibles a la quimioterapia neoadyuvante [Luminal A] los que se han relacionado con una mejor supervivencia a largo plazo, por lo que la c PR en este grupo específico es un pobre predictor de la misma.

Se sugiere que la quimioterapia neoadyuvante debe ser la estrategia terapéutica de elección inicial en las pacientes con subtipos biológicos de alto riesgo de cáncer de mama [Luminal B (HER2 +) / HER2 + o sobre expresado / Basal – Like], independientemente de si puede ser llevada en primera instancia a una cirugía conservadora, pues la c PR sí es un marcador predictivo de supervivencia en este grupo.

El subtipo biológico subrogado debería ser la herramienta inicial para el establecimiento de los algoritmos - regímenes terapéuticos en las pacientes con cáncer de mama, por encima del estadio según la clasificación del AJCC 8, el cual no demostró diferencias estadísticamente significativas en términos de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

No se encuentran en la literatura estudios semejantes que aborden el tratamiento conjunto entre neoadyuvancia, tratamiento quirúrgico y clasificación por subtipos biológicos que enfoquen los resultados según la c PR.

10. Recurso Humano

10.1 Investigadores principales

Ramiro Sánchez Ramírez. Especialista en Cirugía General. Sub especialista en Cirugía Oncológica. Subespecialista en Mastología. Profesor Asociado al Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Efrén Bolívar Abreu. Especialista en Cirugía General. Sub especialista en Cirugía Oncológica. Maestría en Mastología clínica. Subespecialista en Cirugía de Seno y Tejidos Blandos.

10.2 Co-investigadores

Julio Manuel Montoya Barrera. Médico Cirujano. Residente de IV año de Cirugía General. Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

11. Bibliografía

1. Yersal O, Barutea S: Biological subtypes of breast cáncer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol 2014; 5(3): 412-424.

2. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. Cancer Treat Rev 2012; 38: 698-707.

3. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Ignatiadis M, Sengstag T, Schütz F, Goldstein DR, Piccart M, Delorenzi M. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. Breast Cancer Res 2008; 10: R65.

4. Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G, et al. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2012;21(10): 1848–1855.

5. Mcsherry EA, Donatello S, Hopkins AM, Mcdonnell S: Molecular basis of invasion in breast cancer. Cell. Mol. Life Sci. 2007; 64(24), 3201–3218.

6. Naderi A, Teschendorff AE, Barbosa-Morais NL, Pinder SE, Green AR, Powe DG, Robertson JF, Aparicio S, Ellis IO, Brenton JD, Caldas C. A gene-expression signature to predict survival in breast cancer across independent data sets. Oncogene 2007; 26: 1507-1516.

7. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base, vol. 10, 1. International Agency for Research on Cancer; 2012. Recuperado de: http:// globocan.iarc.fr.

8. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet 2015;385. 977-10.

9. Unger-Saldana K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. World J Clin Oncol 2014;5:465-477.

10. Cancer de mama. Cancer. Enfermedades no transmisibles y salud mental. Organizacion panamericana de la salud. Organizacion mundial de la salud. Recuperado de: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041:2011-breast-cancer&Itemid=3639&lang=es.

11. Bravo LE, Muñoz N. Epidemiology of cancer in Colombia. Colomb Med (Cali). 2018; 49(1): 09-12 doi: 10.25100/cm.v49i1.3877.

12. Suarez MA, Aguilera J, Salguero EA, Wiesner C. Pediatric oncology services in Colombia. Colomb Med (Cali). 2018; 49(1):97-101.

13. Aguilera J, de Vries E, Espinosa M, Henriquez G, Marin Y, et al. Análisis de situación del cáncer en Colombia. Instituto Nacional de Cancerología ESE. Bogotá. 2015:20-25.

14. Cáncer. Notas descriptivas. Centro de prensa. Organización mundial de la salud.

15. Marmot, M. G., Altman, D. G., Cameron, D. A., Dewar, J. A., Thompson, S. G., Wilcox, M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. British Journal of Cancer. 2013;108(11), 2205–2240.

16. Incidencia. Acerca del cancer. Instituto nacional del cancer. Ministerio de salud y Desarrollo social. Argentina. Recuperado de: http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/incidencia/.

17. Arrechea M, García V, Córdoba A, Ibáñez B, Santamaría M, Guillén F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. Anales Sis San Navarra. 2011;34(2): 219-233.

18. Goncheh M, Pournamder Z, Salchiniya H: Incidence and Mortality and Epidemiology of breast cancer in the world. Asian Pac J Cancer Prev 2016; 17(s3): 43-46.

19. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent, Jemal A: Global cáncer statistics, 2012. CA Cancer J. Clin. 2015 Mar; 65(2): 87-108.

20. Surveillance, Epidemiology, and End Results program. National Cancer Institute. Breast cancer statistics. Available from:URL: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html

21. Departamento Administrativo Nacional de Estadística: www.dane.gov.co. Estadísticas cáncer de mama 2015.

22. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, Livasy C, Carey LA, Reynolds E, Dressler L, Nobel A, Parker J, Ewend MG, Sawyer LR, Wu J, Liu Y, Nanda R, Tretiakova

M, Ruiz Orrico A, Dreher D, Palazzo JP, Perreard L, Nelson E, Mone M, Hansen H, Mullins M, Quackenbush JF, Ellis MJ, Olopade OI, Bernard PS, Perou CM. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics 2006; 7: 96

23. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 10869-10874.

24. Habashy HO, Powe DG, Abdel-Fatah TM, Gee JM, Nicholson RI, Green AR, Rakha EA, Ellis IO. A review of the biological and clinical characteristics of luminal-like oestrogen receptor-positive breast cancer. Histopathology 2012; 60: 854-863.

25. Habashy HO, Powe DG, Abdel-Fatah TM, Gee JM, Nicholson RI, Green AR, Rakha EA, Ellis IO. A review of the biological and clinical characteristics of luminal-like oestrogen receptor-positive breast cancer. Histopathology 2012; 60: 854-863.

26. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, McShane L, Paik S,Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M, Salter J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. J Natl Cancer Inst 2011; 16: 1656-1664.

27. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 736-750.

28. Razaiti Anastasia, Fentiman Ian S: Basal phenotype breast cancer: implications for treatment and prognosis. Womens health 2011; 7(2): 181-202.

29. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, Rasmussen KE, Jones LP, Assefnia S, Chandrasekharan S, Backlund MG, Yin Y, Khramtsov AI, Bastein R, Quackenbush J, Glazer RI, Brown PH, Green JE, Kopelovich L, Furth PA, Palazzo JP, Olopade OI, Bernard PS, Churchill GA, Van Dyke T, Perou CM. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. Genome Biol 2007; 8: R76.

30. De Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Straver ME, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, van de Vijver M, Wessels LF, Rodenhuis S. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. Breast Cancer Res Treat 2010; 119: 119-126.

31. Van de Vijer MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards R. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1999-2009.

32. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, Roumen RM, Knauer M, van 't Veer LJ, Sonke GS, Rutgers EJ, van de Vijver MJ, Linn SC. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. Int J Cancer 2013; 133: 929-936.

33. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol 2008; 26: 721-728

34. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, Nordgren H, Farmer P, Praz V, Haibe-Kains B, Desmedt C, Larsimont D, Cardoso F, Peterse H, Nuyten D, Buyse M, Van de Vijver MJ, Bergh J, Piccart M, Delorenzi M. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 262-272.

35. Jerevall PL, Ma XJ, Li H, Salunga R, Kesty NC, Erlander MG, Sgroi DC, Holmlund B, Skoog L, Fornander T, Nordenskjöld B, Stål O. Prognostic utility of HOXB13: IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. Br J Cancer 2011; 104: 1762-1769.

36. Schiavon G, Smid M, Gupta G P., Redana S, Santini D, Martens J WM. Heterogeneity of Breast Cancer: Gene Signatures and BeyondA. Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Value of Gene Signatures. Current Clin Pathol 2012: 13-25.

37. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature 2012; 490: 61-70.

38. Mieog JS, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2009;10(9):1423–1434.

39. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(5):778–785.

40. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry Pathological Complete

Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration. Available online: http://www.fda.gov/downloads/

41. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and longterm clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164–172. 9. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(8):1160–1167.

42. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(22):4224–4237.

43. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. Breast Cancer Research and Treatment. 2010;124(1):133–140.

44. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. The New England Journal of Medicine. 2012;366(4):299–309.

45. Hwang KT, Woo JW, Shin HC, et al. Prognostic influence of BCL2 expression in breast cancer. International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer. 2012;131(7): E1109–1119.

46. Medina G. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Rev. perú. med. exp. salud pública. 2017;34(3):472-477. Doi:10.17843/rpmesp.2017.343.2530.

47. Hernández O, Fernández M, Pérez S, Dávila C, Hernández J, Olea N. Supervivencia en cáncer de mama tras 10 años de seguimiento en las provincias de Granada y Almería. Rev Esp Salud Pública 2010; 84: 705-715.

48. Guzmán K, Morales K, Hernández A, Gómez E, García F, Sánchez S. Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer de mama más común. Archivos de medicina. 2012;81:1.

49. Hung M, Xu J, Nielson D, Bounsanga J, Gu Y, Hansen AR, Voss MW. Evaluating the Prediction of Breast Cancer Survival Using Lymph Node Ratio. J Breast Cancer. 2018 Sep;21(3):315-320. doi: 10.4048/jbc.2018.21.e35. Epub 2018 Aug 28.

50. Arrechea M, Vicente F, Córdoba A, Ibáñez B, Santamaría M, Guillén F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. Anales Sis San Navarra. 2011;34(2):219-233. Doi:10.4321/S1137-66272011000200008.

51. Brandan M, Villaseñor Y. Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México. Cancerología 2006; 147-162.

52. Ryu JM, Choi HJ, Kim I, Lee SK, Yu J, Kim JE, Kang BI, Lee JE, Nam SJ, Kim SW. Only estrogen receptor "positive" is not enough to predict the prognosis of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2018 Sep 14. doi: 10.1007/s10549-018-4948-y.

53. Joo JH, Kim SS, Son BH, DO Ahn S, Jung JH, Choi EK, Ahn SH, Lee JW, Kim HJ, Ko BS. Evaluation of the Prognostic Stage in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer in Patients with Breast Cancer and Internal Mammary Lymph Node Metastasis. Anticancer Res. 2018 Sep;38(9):5357-5361. doi: 10.21873/anticanres.12864.

54. Holmes C, Muss H. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in the Elderly. CA Cancer J CLin 2003;53;227-244.

55. Schneeweiss A, Möbus V, Tesch H, Hanusch C, Denkert C, Lübbe K, Huober J, Klare P, Kümmel S, Untch M, Kast K, Jackisch C, Thomalla J, Ingold-Heppner B, Blohmer JU, Rezai M, Frank M, Engels K, Rhiem K, Fasching PA, Nekljudova V, von Minckwitz G, Loibl S. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): A randomised phase III trial. Eur J Cancer. 2019 Jan;106:181-192. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.015.

56. Girometti R, Tomkova L, Cereser L, Zuiani C. Breast cancer staging: Combined digital breast tomosynthesis and automated breast ultrasound versus magnetic resonance imaging. Eur J Radiol. 2018 Oct;107:188-195. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.09.002.

57. Liu J, Hu Z, Feng Y, Zeng S, Zhong M. Problems to affect long-term survival for breast cancer patients: An observational study of subsequent lung/bronchus malignancies. Medicine (Baltimore). 2018 Sep;97(39):e12603. doi: 10.1097/MD.0000000000012603.

58. Wilkerson A, Averbook B, Joseph N, Sharpe S, Li B. Staging breast cancer by sentinel lymph node biopsy: Do patients with a single negative sentinel node (N=1) experience

worse outcomes than those with multiple negative sentinel nodes (N>1)?. Surg Oncol. 2018 Sep;27(3):327-332. doi: 10.1016/j.suronc.2018.05.011.

59. Ruddy KJ, Van Houten HK, Sangaralingham LR, Freedman RA, Thompson CA, Hashmi SK, Jemal A, Haddad TC, Mougalian S, Herrin J0, Gross C, Shah N. Impact of treatment regimen on acute care use during and after adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug;164(3):515-525. doi: 10.1007/s10549-017-4280-y.

60. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. J Natl Cancer Inst. 2013;105:321-333.

61. Vriens B, Aarts M, Tjan-Heijnen V, et al. Doxorubicin/Cyclophosphamide With Concurrent Versus Sequential Docetaxel as Neoadjuvant Treatment in Patients With Breast Cancer. European Journal of Cancer. 2013;49(15):3102-3110.

62. E. Alvarado Arichuluaga, A. Benítez Gil, L. Mignini, L. Benítez Gil, et al. Respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante (qtn) según subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama. Revista Argentina de Mastología. 2016; 36 (128): 67-87.

63. Ramírez-Torres N, Rivas-Ruiz R. y García-García J. Subtipos moleculares en cáncer de mama avanzado responden diferente a la quimioterapia neoadyuvante: evaluación de la respuesta patológica completa y pronóstico. Gaceta Mexicana de oncología. 2018. DOI: 10.24875/j.gamo.M18000103.

64. Ana Román Guindo, Covadonga Martí Álvarez, David Hardisson Hernáez, Francisco Javier de Santiago García, José Ignacio Sánchez Méndez. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. Revista de Senología y Patología mamaria. Elsevier. DOI: 10.1016/j.senol.2016.05.002.