



## **Departamento de Posgrados**

### **Posgrado en Cirugía Oncológica**

**Estado molecular y supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca durante el período enero 2002 diciembre 2008.**

**Tesis previo Obtención del Título de Especialista en Cirugía Oncológica**

**Autor**

**Md. Daysi Catalina Pesántez Loyola**

**Director**

**Dr. Cristian Felipe Vásquez Palacios**

**Cuenca, Ecuador 2015**

**DEDICATORIA.**

Para mi madre que siempre tuvo la palabra correcta para alentarme día a día, a mi esposo por su apoyo incondicional, a mis amigos, compañeros y profesores quienes formaron parte de la lucha diaria hasta lograr mis objetivos planteados y mi desarrollo profesional.

### **AGRADECIMIENTOS.**

Al Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca por la apertura brindada para poder realizar el estudio. Al Dr. Felipe Vásquez por su dedicación y conocimientos brindados para la realización de mi tesis como tutor. Al Dr. Miguel Jerves y Dr. Jorge Ugalde por sus conocimientos y apoyo logístico durante la realización del estudio así como la Dra. María Isabel Pérez por su amabilidad y apoyo inmediato durante la recolección de datos. Al Dr. Fray Martínez e Iván Orellana por la ayuda al realizar la ardua tarea estadística.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la relación del estado molecular con la supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con cáncer de mama estadios I II y III tratados con cirugía y adyuvancia.

**Material y Métodos:** En un diseño descriptivo longitudinal se incluyeron 126 pacientes con cáncer de mama tratados en el INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA durante el período Enero 2002 Diciembre 2008. Se midió la frecuencia de presentación de los diferentes subgrupos moleculares en cáncer de mama, la supervivencia libre de enfermedad y global.

**Resultados:** La población de estudio estuvo representada por una mediana de edad de 52 años (rango 27-85). La mediana de tamaño fue de 2,6 cm, 51,6%. Ganglios patológicos se presentaron en un 44,4%, alto grado de diferenciación en un 28,6% y el 58,8% presentó invasión vascular, el tipo ductal invasor se presentó en el 94,4%. El subgrupo molecular Luminal A se presentó en 42,2 %, Luminal B 29,3%, Triple Negativo 20,6% y HER2 7,9%. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 62,7% a 5 años para todos los grupos. Luminal. A 66%, Luminal B 56,8%. Triple Negativo 65,4% y HER2 60%. La supervivencia global (SG) fue de 64,3%. a 5 años para todos los grupos. Luminal A 60%, Luminal B 56,8%, Triple Negativo 73,1% y HER2 60%. No hubo diferencias significativas ni en el porcentaje ni en el tiempo promedio de supervivencia entre los grupos con un Log Rank. Mantel Cox para supervivencia libre de enfermedad de (P 0,702) y Log Rank. Mantel Cox para supervivencia global de (P 0,532)

**Conclusión:** La distribución de nuestros subgrupos moleculares fue similar a los reportados por la literatura, pero el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad y global fue menor, sin encontrar significancia estadística.

**Palabras clave:** Cáncer de Mama, Supervivencia libre de enfermedad, Supervivencia Global, Estado Molecular.

## ABSTRACT

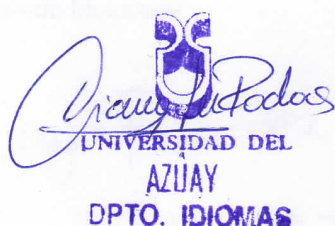
**Objective:** To determine the relationship of the molecular state with overall and disease-free survival in patients with stages I II and III breast cancer treated with surgery and adjuvant treatment.

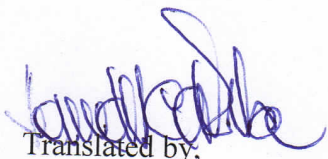
**Material and Methods:** This descriptive longitudinal design included 126 patients with breast cancer treated at SOLCA CUENCA INSTITUTE OF CANCER during the January 2002 December 2008 period. The frequency of occurrence of different molecular subgroups, and the overall and disease-free survival in breast cancer were measured.

**Results:** The population studied was represented by a median age of 52 (range 27-85). The median size was 2.6 cm, 51.6%. Pathological lymph occurred in 44.4%, high degree of differentiation by 28.6% and 58.8% had vascular invasion, the invasive ductal type occurred in 94.4%. The Luminal A molecular subgroup was presented in 42.2%, Luminal B in 29.3%, Triple Negative 20.6% and HER2 7.9%. The disease free survival (DFS) was 62.7% at 5 years for all groups. Luminal. A 66%, Luminal B 56.8%, Triple Negative 65.4% and HER2 60%. The Overall survival rate (OS) for all groups was 64.3%. at 5 years. Luminal A 60%, Luminal B 56.8%, Triple Negative 73.1% and HER2 60%. There were no significant differences in either the percentage or average survival time between groups with Log- Rank test. Log Rank and Mantel Cox for free-disease survival of (P 0.702). Mantel Cox for overall survival (P 0.532)

**Conclusion:** The distribution of our molecular subgroups was similar to those reported in the bibliography, but the overall and disease-free survival percentage was lower, without being statistically significant.

**Keywords:** Breast Cancer, Disease-Free Survival, Overall Survival, Molecular State.



  
Translated by,  
Lic. Lourdes Crespo

## ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>pág.</b>
1. Introducción.....	1
1.1. Epidemiología .....	1
1.2 Factores de Riesgo .....	1
1.2.1 Edad, Sexo, Raza .....	1
1.2.2 Reproducción .....	2
1.2.3. Hormonas Exógenas.....	2
1.2.4 Genética.....	2
1.2.5 Hábitos y Estilo de Vida .....	3
1.3 .Etapas del cáncer de mama .....	3
1.4. Factores Pronósticos y Predictivos .....	5
1.4.1 Factores Pronósticos .....	5
1.4.1.1 Tamaño del Tumor y Ganglios Axilares.....	5
1.4.1.2 Tipo Histológico.....	5
1.4.1.3 Grado Histológico.....	6
1.4.2 Factores Predictivos.....	6
1.4.2.1 Receptores Hormonales .....	6
1.4.2.2 HER2.....	6
1.4.2.3 KI-67.....	7
1.5. Clasificación Molecular .....	7
1.5.1 Subgrupos Moleculares .....	8
1.6. Oncotype.....	10
1.7. Estado Molecular y Supervivencia Libre de Enfermedad y Global .....	10
1.8. Tratamiento del cáncer de mama .....	11
1.8.1 Cirugía.....	11
1.8.2 Tratamiento Sistémico .....	12
1.8.3 Radioterapia.....	13
1.8.4 Tratamiento Hormonal .....	13
2. Materiales y Métodos .....	14

3. Resultados .....	16
3.1 Caracterización de la muestra .....	16
3.2 Supervivencia Libre de enfermedad por subgrupos moleculares .....	22
3.3 Supervivencia Global por subgrupos moleculares .....	25
4. Discusión.....	28
5. Conclusiones .....	32
6. Referencias Bibliográficas .....	34

#### ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS

1. Figura 1 TNM de cáncer de mama según NCCN 2014.....	3
2. Figura 2 Etapificación de cáncer de mama según NCCN 2014 .....	4
3. Figura 3 Subgrupos Moleculares en cáncer de mama .....	9
4. Figura 4 Características del cáncer de mama según subgrupos moleculares .....	9
5. Tabla 1. Caracterización de la muestra en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia .....	18-19
6. Tabla 2 Biomarcadores moleculares en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia .....	20
7. Tabla 3 Caracterización de la muestra según el subgrupo moleculares en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia .....	21
8. Tabla 4 Supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia .....	22
9. Figura 5 Supervivencia libre de enfermedad a 5 años según el subgrupo molecular en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia...	23
10. Tabla 5 Prueba de Log Rank Mantel Cox en supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia	24
11. Tabla 6 Supervivencia global a 5 años en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia .....	25
12. Figura 6 Supervivencia global a 5 años según el subgrupo molecular en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia .....	26
13. Tabla 7 Prueba de Log Rank Mantel Cox en supervivencia global a 5 años en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia .....	27
14. Anexo 1 Técnica de Inmunohistoquímica .....	37
15. Anexo 2 Cálculo estadístico de supervivencia libre de enfermedad .....	38
16. Anexo 3 Cálculo estadístico de supervivencia global.....	41

17. Anexo 4. Tabla N8 .Clasificación del subgrupo Luminal B según los biomarcadores moleculares en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia 45
18. Anexo 5. TablaN9.Tipo de cirugía realizada en pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III tratados con cirugía y adyuvancia 45



MD. Daysi Catalina Pesántez Loyola

“Trabajo de Graduación”

Dr. Cristian Felipe Vásquez Palacios

Enero 2015

## 1. INTRODUCCIÓN

**1.1 EPIDEMIOLOGÍA** En la actualidad el cáncer de mama es la segunda patología maligna más común en mujeres americanas y la segunda causa de muerte en mujeres después del cáncer de pulmón, las estadísticas según SEER se presentarán 232670 nuevos casos con una estimación 40000 muertes durante el 2014. Su incidencia se ha incrementado en las últimas décadas, pero la mortalidad parece estar descendiendo, debido al diagnóstico tanto clínico como por imagen (mamografías de cribado) más temprano ya la efectividad de los tratamientos que en la actualidad que se disponen para el control de esta patología. (National Comprehensive Cancer Network, Breast Cancer, 2014, SEER, 2014, Ban, 2014)

En el Ecuador el cáncer de mama se encuentra en el primer lugar en cuanto a enfermedades neoplásicas en mujeres inclusive superando al cáncer cervicouterino (Globocan, 2012). En el cantón Cuenca el cáncer de mama representa el 12.4 % de todos los cánceres en las mujeres, lo que sugiere la alta incidencia en este grupo poblacional y muestra una tendencia ligeramente ascendente en los años del período de análisis (Campoverde, 2004) Para el período 2005-2009 en el cantón Cuenca se han detectado 300 nuevos casos con una tasa estándar de 26,8 con una mortalidad de 72 casos con tasa estándar de 5,9. (Martínez, 2014)

### 1.2 FACTORES DE RIESGO.

La etiología de una gran mayoría de cáncer de mama es desconocida. Sin embargo numerosos factores de riesgos han sido establecidos:

#### 1.2.1 EDAD, SEXO Y RAZA.

Es conocido el riesgo de desarrollar cáncer de mama según aumenta la edad. La máxima frecuencia de cáncer de mama se sitúa entre los 40 y 60 años, pacientes en edades tempranas generalmente muestran tumores con receptores estrogénicos (RE) negativos mientras que pacientes mayores de 50 años muestran tumores RE positivos. La edad de inicio de la menarca y el cáncer de mama se relaciona por el tiempo en el cual la glándula mamaria se encuentra bajo el influjo hormonal, si la menarca inició después de los 13 años se reduce el riesgo de cáncer de mama hasta en un 10%. (Quintela, 2005, Ban, 2014). La

edad de menopausia está asociada al incremento de riesgo de cáncer de mama del 3% por año de retraso. El riesgo relativo para mujeres premenopausicas en comparación a las postmenopausicas es de 1.43 veces mayor en las primeras. En mujeres en las que la menopausia se inició antes de los 40 años debido a una ooforectomía bilateral el riesgo disminuye hasta un 50% (Ban, 2014).

Con respecto al sexo el cáncer de mama en hombres se encuentra alrededor del 1% (Quintela, 2005 )En cuanto a la raza hay notables diferencias entre la raza blanca con una incidencia del 127.4(per 100,000) y sobrevida a 5 años del 90.4%para la raza negra 121.4 (per 100,000) y sobrevida a 5 años del78.6% y en las mujeres hispanas un 90.8 (per 100,000)estas diferencias podrían atribuirse a factores como estilo de vida, nivel socio-económico y facilidad de obtener un servicio de salud adecuado; también podrían contribuir factores genéticos y biológicos puesto que las mujeres de raza negra tiene mayor incidencia de tumores triple negativos que per se son más agresivos. (Ban, 2014).

**1.2.2 REPRODUCCIÓN:** El primer embarazo posterior a los 35 años muestra un riesgo relativo de 2,25 a 3.7 veces más de padecer cáncer de mama en comparación con mujeres que se embarazaron a los 20 años. Las mujeres que tuvieron hijos tienen menor riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres nulíparas. La lactancia suprime la ovulación y por lo tanto la exposición de la glándula mamaria al influjo hormonal, haciendo que las células sean menos susceptibles a mutaciones durante la división celular. Sin embargo los resultados en estudios con mujeres occidentales no hay sido concluyentes. (Ban, 2014).

**1.2.3 HORMONAS EXÓGENAS:** El uso de anticonceptivos orales ha sido asociado con un incremento leve en el riesgo de cáncer de mama y el riesgo cesa a los 10 años de haber terminado su uso. El tiempo de uso aumenta el riesgo un 15% a cinco años y hasta un 34% a los 10 años (Ban, 2014)

**1.2.4 GENÉTICA:** La historia familiar de cáncer de mama se conoce como factor de riesgo. Así si una paciente tiene cáncer de mama el riesgo para los familiares de primer grado es el doble. La edad temprana al diagnóstico incrementa el riesgo hasta en 9 veces que el de una mujer sin antecedentes familiares.(Hodgson, 2007).

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2se heredan en un patrón autosómico dominante y representan aproximadamente el 5% a 10% de todos los cánceres de mama. Y al estar presente aumenta 10 veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama. La prevalencia de ambos genes en la población general varía entre las regiones geográficas y étnicas, pero es generalmente baja (0,4% -0,7% para BRCA1, 1% -3% para BRCA2); sin embargo, su penetrancia es alta. Al presentar la mutación el riesgo de presentar cáncer a los 70 años es del60% para los portadores de BRCA1 y del 55% para BRCA2. Los cánceres


de mama BRCA1 tienen a menudo un fenotipo basal es decir receptores estrogénicos (RE) y progestágenos (RP) y HER2 negativo. Cánceres BRCA2 también son generalmente HER2 negativo, pero tienden a ser receptores estrogénicos y progestágenos positivo. (Ban, 2014). Actualmente la prueba no se realiza de forma rutinaria debido a los requerimientos para realizarla así como el costo que hasta el momento tiene la misma.

**1.2.5 Hábitos y Estilo de Vida:** Se ha evidenciado un incremento importante en cáncer de mama entre las paciente con consumo de alcohol en comparación con las abstenías entre un 7 a 9%, con respecto al tabaco los estudios no llegan a ser concluyentes. El ejercicio sobre todo en la vida adulta refleja una disminución en el riesgo de desarrollar cáncer de mama de hasta un 12%. En cuanto a las mujeres premenopáusicas obesas tienen la mitad de probabilidades de desarrollar cáncer de mama en comparación con las mujeres de peso normal, mientras que las mujeres posmenopáusicas obesas son 25% más propensas, también se ha demostrado un 80% más de riesgo de tumores con receptores estrogénicos (RE) y progestágenos (RP) positivos en mujeres posmenopáusicas obesas. (Ban, 2014)

### 1.3 ETAPAS DEL CÁNCER DE MAMA

La AJCC estableció la estadificación según la clasificación del tumor, ganglios y metástasis (TNM) a fin de definir el cáncer de mama, es así como se puede clasificar en diferentes etapas. Para nuestro estudio se utilizó el TNM patológico para que las mediciones sean objetivas según lo reportado en el informe de histopatología.

**FIGURA N1. TNM DE CÁNCER DE MAMA**

 <p>National Comprehensive Cancer Network®</p>	<p><b>NCCN Guidelines Version 3.2014 Staging Breast Cancer</b></p>	<p><a href="#">NCCN Guidelines Index</a> <a href="#">Breast Cancer Table of Contents</a> <a href="#">Discussion</a></p>
---	--	---

<p><b>Table 1</b> <b>American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System For Breast Cancer</b></p> <p><b>Primary Tumor (T)</b> The T classification of the primary tumor is the same regardless of whether it is based on clinical or pathologic criteria, or both. Size should be measured to the nearest millimeter. If the tumor size is slightly less than or greater than a cutoff for a given T classification, it is recommended that the size be rounded to the millimeter reading that is closest to the cutoff. For example, a reported size of 1.1 mm is reported as 1 mm, or a size of 2.01 cm is reported as 2.0 cm. Designation should be made with the subscript "c" or "p" modifier to indicate whether the T classification was determined by clinical (physical examination or radiologic) or pathologic measurements, respectively. In general, pathologic determination should take precedence over clinical determination of T size.</p>	<p><b>T2</b> Tumor &gt;20 mm but ≤50 mm in greatest dimension</p> <p><b>T3</b> Tumor &gt;50 mm in greatest dimension</p> <p><b>T4</b> Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules).</p> <p><i>Note:</i> Invasion of the dermis alone does not qualify as T4</p> <p><b>T4a</b> Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion</p> <p><b>T4b</b> Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin, which do not meet the criteria for inflammatory carcinoma</p> <p><b>T4c</b> Both T4a and T4b</p> <p><b>T4d</b> Inflammatory carcinoma</p>
--	---

<p><b>TX</b> Primary tumor cannot be assessed</p> <p><b>T0</b> No evidence of primary tumor</p> <p><b>Tis</b> Carcinoma in situ</p> <p><b>Tis (DCIS)</b> Ductal carcinoma in situ</p> <p><b>Tis (LCIS)</b> Lobular carcinoma in situ</p> <p><b>Tis (Paget's)</b> Paget's disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget's disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget's disease should still be noted</p> <p><b>T1</b> Tumor ≤20 mm or less in greatest dimension</p> <p><b>T1mi</b> Tumor ≤1 mm in greatest dimension</p> <p><b>T1a</b> Tumor &gt;1 mm but ≤5 mm in greatest dimension</p> <p><b>T1b</b> Tumor &gt;5 mm but ≤10 mm in greatest dimension</p> <p><b>T1c</b> Tumor &gt;10 mm but ≤20 mm in greatest dimension</p>	<p><b>T2</b> Tumor &gt;20 mm but ≤50 mm in greatest dimension</p> <p><b>T3</b> Tumor &gt;50 mm in greatest dimension</p> <p><b>T4</b> Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules).</p> <p><i>Note:</i> Invasion of the dermis alone does not qualify as T4</p> <p><b>T4a</b> Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion</p> <p><b>T4b</b> Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin, which do not meet the criteria for inflammatory carcinoma</p> <p><b>T4c</b> Both T4a and T4b</p> <p><b>T4d</b> Inflammatory carcinoma</p>
--	---

[Staging continued on next page \(ST-2\)](#)

**Table 1 (continued)**  
**Pathologic (pN) (continued)**

<b>pN1</b>	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected***	<b>pN3b</b>	Metastases in clinically detected**** ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****
<b>pN1mi</b>	Micrometastases (greater than 0.2 mm and/or more than 200 cells, but none greater than 2.0 mm)	<b>pN3c</b>	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
<b>pN1a</b>	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis greater than 2.0 mm		*** "Not clinically detected" is defined as not detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or not detected by clinical examination.
<b>pN1b</b>	Metastases in internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****		**** "Clinically detected" is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathologic macrometastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytologic examination.
<b>pN1c</b>	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected		<b>Distant Metastasis (M)</b>
<b>pN2</b>	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or in clinically detected**** internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases		<b>M0</b> No clinical or radiographic evidence of distant metastases
<b>pN2a</b>	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm)		<b>cM0(1+)</b> No clinical or radiographic evidence of distant metastases, but deposits of molecularly or microscopically detected tumor cells in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue that are no larger than 0.2 mm in a patient without symptoms or signs of metastases
<b>pN2b</b>	Metastases in clinically detected**** internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases		<b>M1</b> Distant detectable metastases as determined by classic clinical and radiographic means and/or histologically proven larger than 0.2 mm
<b>pN3</b>	Metastases in ten or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or in clinically detected**** ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes		
<b>pN3a</b>	Metastases in ten or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes		

[Staging continued on next page \(ST-4\)](#)

FUENTE: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

Estos se agrupan según el pronóstico. Las decisiones terapéuticas se formulan, en parte, de acuerdo con las categorías de clasificación.

**FIGURA N2. ETAPIFICACIÓN DE CÁNCER DE MAMA SEGÚN NCCN 2014**

**Table 1 (continued)**  
**ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS**

<b>Stage 0</b>	Tis	N0	M0	<b>Stage IIIA</b>	T0	N2	M0
<b>Stage IA</b>	T1*	N0	M0		T1*	N2	M0
<b>Stage IB</b>	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1*	N1mi	M0		T3	N1	M0
<b>Stage IIA</b>	T0	N1**	M0		T3	N2	M0
	T1*	N1**	M0	<b>Stage IIIB</b>	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
<b>Stage IIB</b>	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	<b>Stage IIIC</b>	Any T	N3	M0
				<b>Stage IV</b>	Any T	Any N	M1

\* T1 includes T1mi

FUENTE: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

## **1.4 FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS.**

Los Factores Pronósticos nos informan sobre la historia natural de la enfermedad, sin tratamiento, reflejan la agresividad de la enfermedad. Los Factores Predictivos nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado. De esta manera el concepto de “factores predictivos” se va imponiendo a la de “factores pronósticos” en un intento de poder predecir cuales son los tumores que responderán a un medicamento en particular y no a otro .(National Comprehensive Cancer Network, Breast Cancer,2014). Entre los factores pronósticos y predictivos de mayor relevancia tenemos:

### **1.4.1 FACTORES PRONÓSTICOS**

#### **1.4.1.1 TAMAÑO DEL TUMOR Y GANGLIOS AXILARES:**

Existe una fuerte correlación entre el tamaño tumoral y el riesgo de recidiva, incluso en los tumores más pequeños <1 cm. El tamaño se considera el principal factor pronóstico en ausencia de afectación ganglionar. De hecho, la afectación axilar está en relación con el tamaño tumoral, siendo a veces difícil separar las dos variables. El trabajo publicado por Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer (CGHFBC),2001 con 25.000 pacientes, en Estados Unidos ofrece datos de supervivencia global en relación al tamaño tumoral y la afectación axilar, en los resultados se encontró una relación directa entre el tamaño tumoral y la presencia de ganglios axilares .A partir de los 5 cm. el 71% de las pacientes tenían la axila infiltrada. Los autores demostraron que la tasa de mortalidad a los 5 años fue del 7% en pacientes sin afectación axilar y tumores menores de 3 cm. Cuando el número de ganglios afectados era de 1 a 3, la tasa de mortalidad aumentaba al 16,6% y 21% respectivamente y cuando el número de ganglios afectos era mayor de 3, la tasa de mortalidad se incrementaba hasta el 36,6% (en tumores menores de 3 cm.) y al 43,1% (cuando el tumor es mayor de 3 cm.). (González del Rio, 2011)

#### **1.4.1.2 TIPO HISTOLÓGICO:**

En general, el subtipo histológico no es un factor pronóstico importante, el cáncer de mama ductal infiltrante o invasivo es el tipo histológico de cáncer de mama más frecuente y representa 70 a 80% de todos los casos (Instituto Nacional del Cáncer, 2014). Algunos tipos ductales de cáncer de mama como el tubular, medular, papilar, coloide y adeno-quístico, aparecen asociados a un riesgo muy bajo de recidiva presentan un mejor pronóstico, las variedades más agresivas son los ductales inflamatorios. (González del Rio, 2011).

### **1.4.1.3 GRADO HISTOLÓGICO:**

Esta clasificación tiene en cuenta elementos como formación tubular, pleomorfismo nuclear y número de mitosis presentes. Se considera un factor pronóstico independiente del tamaño. En general, en pacientes con axila negativa, la supervivencia libre de enfermedad se sitúa entre el 90-100% para tumores de grado I y en el 69-88% para los de grado III. (González del Rio, 2011).

## **1.4.2 FACTORES PREDICTIVOS**

### **1.4.2.1 RECEPTORES HORMONALES:**

Entre los receptores hormonales tenemos los receptores estrogénicos (RE), receptores progestágenos (RP) y están implicados en múltiples aspectos de la fisiopatología de la glándula mamaria con un impacto pronóstico confirmado muy importante mostrando un período libre de enfermedad y supervivencia global mayores, esta ventaja es independiente del estado de los ganglios axilares y también se considera factor predictivo por su respuesta a la terapia hormonal con un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM) o los inhibidores de aromatasa (IA). Los tumores con receptores hormonales positivos responderán al tratamiento más del 50% frente al 10% de tumores con receptores estrogénicos negativos. Entre un 50% a un 80% de los cánceres de mama expresan receptores de estrógenos. La frecuencia con la que estos se expresan en los tumores y su concentración incrementa al aumentar la edad y alcanzan un mayor nivel en las pacientes menopáusicas. (Poblete, 2001). Al presentar por lo menos 1% de positividad en la tinción para RE son considerados como positivas (National Comprehensive Cancer Network, 2014)

### **1.4.2.2 HER2NEU:**

Es una oncoproteína de las cuatro que codifica para un receptor transmembrana de la familia erbB con actividad tirosinkinasa, homólogo al EGFR, se ha detectado que alrededor de un 20 a un 30% de los cánceres de mama tienen amplificado y/o sobreexpresado el protooncogen c-erbB-2 (González del Rio, 2011). Tiene características únicas de receptor que al unir ligandos que biológicamente son receptores preferenciales de la familia erbB producen una señalización intracitoplasmática mediante las tirocquinazas. (Tapia, 2007). Es considerado un importante marcador predictivo y pronóstico en cáncer de mama ya que se correlaciona a un peor pronóstico, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global, una mayor capacidad proliferativa y resistencia al tratamiento hormonal. (Laurentiis, 2005, Cresta, 2012) y es utilizado con fines terapéuticos ya que en el caso de sobre expresarse la posibilidad terapéutica del anticuerpo monoclonal trastuzumab es oportuna mejorando la sobrevida. (Cresta, 2012).

Para la valoración del Her2neu se considera positivo si se detecta alta expresión IHQ (+++/+++), 3+ en más del 30%). Si la expresión es moderada (2+) debe comprobarse si se encuentra amplificado mediante técnicas de inmunofluorescencia (FISH técnica de hibridación *in situ* fluorescente o con otros métodos de revelado (CISH, SISH). (National Comprehensive Cancer Network, 2014)

#### 1.4.2.3 KI-67:

Es una proteína (antígeno) que se encuentra en células en las fases proliferativas del ciclo celular ( $G_1$ , S,  $G_2$  y M). En los últimos años se utiliza para determinar la tasa proliferativa en la fracción fase-S. El porcentaje de células positivas Ki-67 identifica pacientes con buen o mal pronóstico. (Md Anderson, 2014). Altos índices de Ki-67 están asociados con una baja diferenciación histológica y con la ocurrencia de metástasis ganglionares. Un estudio de Veronese et al. quienes usaron el 20% de las células con tinción nuclear como límite entre índices de proliferación alta y baja, encontraron que este marcador predijo la supervivencia a cuatro años independientemente del estado ganglionar y del estado de los receptores de estrógeno. Al estudiar un grupo de pacientes con metástasis axilares se encontró una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que tenían Ki-67 positivo y receptores estrogénicos (RE) negativos al compararlos con el grupo de Ki-67 negativo y receptores estrogénicos (RE) positivos. Valores de Ki67 < 14% muestran riesgo bajo, valores superiores indican una tasa mayor de proliferación y deben ser considerados como de alto riesgo. (Poblete, 2001)

### 1.5 CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Durante la evaluación del cáncer de mama se evidenciaron patrones diferentes de comportamiento biológico de los tumores mostrando diferencias importantes en supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). Debido a esto se evidenció que el cáncer de mama es una patología poligénica y que la expresión o nivel de estos genes y receptores controlan la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. En el 2000 Perou y posteriormente Sorlie describió subtipos tumorales en mama mediante el estudio de microarrays de cADN (Torres, 2013, González del Rio, 2011, Garcés, 2011).

Los perfiles moleculares creados mostraron similitudes y diferencias entre ellos. Entre ellas las variables como velocidad de crecimiento y composición celular (Torres, 2013) y se determinaron 4 subtipos de carcinomas de mama que morfológicamente parecen similares pero muestran un perfil genético diferente. (Cresta, 2012)

### 1.5.1 SUBGRUPOS MOLECULARES:

Subgrupo Luminal: Representa el 67% de los carcinomas y se subdivide en A y B. Estos subtipos son tumores hormonales positivos, expresan citoqueratinas luminales (5/8/18), y pueden ser lobulillares y ductales.

Luminal A: Representan el 40% de los tumores de mama, muestra receptores hormonales positivos, Her2negativo y Ki-67 <14%

Luminal B: Representan el 20 al 25% de los tumores de mama, muestra receptores hormonales positivos, HER2 positivo y Ki-67 >14%

La diferencia entre los tumores Luminal A en comparación con los Luminal B es que estos últimos se presentan en mujeres más jóvenes, con mayor grado y tamaño tumoral, compromiso nodal e invasión linfovascular al diagnóstico.

Subgrupo Her2neu: Representa del 10 al 15% de los tumores de mama, expresa el oncogen Her2neu, incrementando la agresividad biológica, por lo es considerado un factor de pobre pronóstico, asociándose a menor sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG). Es un grupo muy heterogéneo, más frecuente en premenopáusicas, curso más agresivo y recaídas tempranas.

Subgrupo Basal o Basal Like: Representa del 15 al 20% de los tumores de mama, se conocen así por su expresión génica similar a la célula basal de los conductos mamarios normales, estos son tumores negativos para receptores hormonales y para el oncogén Her2neu, presentan peor pronóstico y se asocian con mutación BRCA1, epidemiológicamente son más frecuentes en premenopausicas y afroamericanas, muestran mayor respuesta a la quimioterapia que los otros subtipos pero aun así su pronóstico es pobre, tienen mayor compromiso visceral y del sistema nervioso central y generalmente son de alto grado, además expresan citoqueratinas basales (5/6/17). (Cresta, 2012,)

Los subtipos moleculares también están asociados con recaída local en pacientes con cirugía conservadora de mama así como con mastectomía. Los tumores Basal -like y los HER2 frecuentemente son más grandes, de alto grado y se presentan en pacientes más jóvenes que las pacientes que presentan tumores luminales en especial el Luminal A. Los tumores HER-2 y los Luminal B son tumores que generalmente son multicéntricos o multifocales, de alto grado y con invasión linfovascular en comparación a los tumores Luminal A. Cuando hablamos de afección de ganglios axilares las pacientes Luminal B y HER2 muestran mayor compromiso (HR 2.0) que los tumores Luminal A y generalmente presentan más de 4 ganglios afectos. (Wiechmann, 2009)



**FIGURA N3. SUBGRUPOS MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA**

<i>Molecular subtype</i>	<i>Biomarker profile</i>
Luminal A	ER+ and/or PR+, HER2-, and low Ki67 (<14%)
Luminal B	ER+ and/or PR+ and HER2+ (luminal-HER2 group)
HER2	ER+ and/or PR+, HER2-, and high Ki67 (>14%)
Basal-like	ER-, PR-, and HER2+
	ER-, PR-, HER2-, and CK5/6 and/or EGFR+

6 biomarcadores:	1. RE	1. EGFR
	2. RP	2. CK5/6
	3. HER2	3. KI67

St. Gallen 2011:
1. RE 3. HER2
2. RP 4. Ki67

SJ Schnitt et al - 2010

**FIGURA N4. CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN EL SUBGRUPO MOLECULAR**

	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal símil
Patrón de expresión génica	Expresión de CK luminales (de bajo PM). Alta expresión de receptores hormonales y genes asociados	Expresión de CK luminales (de bajo PM). Moderada a débil expresión de receptores hormonales y genes asociados	Alta expresión de HER2 y genes relacionados. Baja expresión de receptores de estrógeno y genes asociados	Alta expresión de CK basales (alto PM) y sus genes. Baja expresión de receptores de estrógeno, HER2 y genes asociados
Caracteres clínicos y biológicos	50% de tumores invasivos. RE/RP (+). HER2 (-).	20% de tumores invasivos. RE/RP (+). HER2 variable. Mayor proliferación que luminal A. Tienden a tener mayor grado histológico	15% de tumores invasivos. RE/RP (-). HER2 (+). Alta proliferación. Mutación TP53 común. Tienden a tener alto grado histológico y ganglios positivos.	15% de tumores invasivos. Mayoría RE/RP/ HER2 (-). Alta proliferación. Mutación TP53 común. Disfunción de BRCA1 esporádica.

FUENTE [REV. MED. CLIN. CONDES - 2013; 24(4) 588-609]

### 1.6 ONCOTYPE DX:

Recientemente, se ha identificado un ensayo multigénico que puede ayudar a identificar el riesgo de recurrencia de la paciente con cáncer de mama tratada. Esta prueba estudio 21 genes asociados con la expresión de receptor, proliferación, invasión y otros factores, mostrando un puntaje de recurrencia del cáncer en los primeros 10 años. (Md Anderson, 2014). Para pacientes en Estadio IA, IB, IC y IIA (tumores tempranos: menores de 5 cm, ganglios negativos y receptores positivos) y teniendo este un puntaje bajo de recurrencia ( $\leq 17$  puntos) la quimioterapia tiene un efecto protectora 10 años entre un 3- 20%, porcentaje importante pero que al sopesarse con los efectos deletéreos de la misma debería excluirse y tratarse solamente con hormonoterapia ya que se beneficiarían poco de la quimioterapia (Serna, 2013). Aquellas mujeres con puntaje alto ( $>31$  puntos) la quimioterapia estaría indicada, pero en las pacientes con un puntaje intermedio (18 a 30 puntos) el beneficio de la quimioterapia es aún incierto y debería realizarse más estudios hasta llegar a consenso, por mientras hay que brindarles el mejor control hasta el momento demostrado. (Sapna P. Patel, 2014)

### 1.7 ESTADO MOLECULAR Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y GLOBAL

El interés en clasificar a los cánceres de mama en subtipos moleculares, fue por la posible correspondencia de estos con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y por ende con la supervivencia global (SG), múltiples estudios han demostrado marcadas diferencias entre los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama, los carcinomas de mama de tipo Luminal A, seguido de los de tipo Luminal B, muestran mayor SLE y mayor SG y el riesgo de recaída para el subtipo Luminal A es de (HR 0,16) y de mortalidad de (HR:0,10) en comparación con el tipo basal. (Arrechea, 2011, Wiechmann, 2009)

Los carcinomas de mama de tipo Luminal B tienen (HR=0,34) y un riesgo de mortalidad de (HR=0,20) que el subtipo basal, los carcinomas de mama de tipo basal y HER2 tienen peor pronóstico que los carcinomas de mama de tipo Luminal ya su vez, los carcinomas de mama de tipo HER2 tienen un riesgo de recaída ligeramente inferior al basal (HR=0,66) y un riesgo de mortalidad de (HR=0,20) que el subtipo basal. (González del Rio, 2011)

Con lo que se ha llegado a determinar a los subgrupos moleculares como factor pronóstico independiente y también como factor predictivo debido a que de acuerdo a que si expresan o no receptores estrogénicos, progesterógenos o Her2neu se beneficiarían de tratamiento con hormoterapia y anticuerpo monoclonal (trastuzumab).

De los cuatro grupos clásicos, pero en pacientes previamente seleccionadas, de mal pronóstico, se observa mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años en el grupo Luminal A (91%), seguido del Luminal B (82%) y después los otros dos subtipos (triple negativo y HER2 amplificado) que tienen una supervivencia libre de enfermedad (SLE) prácticamente igual 67% y 68% respectivamente (Wiechmann, 2009).

En resumen los tumores Luminal A son las que tienen mejor pronóstico es decir mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y global (SG) que las pacientes con tumores triple negativo y HER2 amplificado, son las que tienen peor supervivencia (González de Río, 2011, Arrechea, 2011)

La supervivencia global (SG) en cáncer de mama según los subtipos moleculares muestran que las pacientes con tumores Luminal A tienen una supervivencia a 10 años del 72%, los tumores Luminal B 58%, el subtipo HER2el 53% y el grupo triple negativo 61%.

Los subtipos Luminal A tienen mejor pronóstico y este es más importante los primeros años. La mortalidad a los 5 años para el subtipo Luminal A fue del 7,8%, Luminal B del 8,3%, HER2del 23,1%, y aquella triple negativo fue del 22,3% siendo estadísticamente significativas las diferencias entre los subtipos luminales y los otros grupos.

La muerte específica por cáncer de mama los 5 y10 años, en tumores Luminal A es de1,8% y 5,8 %respectivamente; los tumores Luminal B, 4,3% y 8,6%, las pacientes con HER2 enriquecido del 5,3% y 15,%, concluyendo que las pacientes con tumores Luminal A son las que tienen mejor pronóstico y por tanto mejor supervivencia, y que las pacientes con tumores triple negativo y HER2 amplificado, son las que tienen peor supervivencia, además es importante recalcar que las pacientes Luminal B con HER2 amplificado tienen un pronóstico intermedio.(González, 2011, Wiechmann, 2009)

## **1.8 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.**

**1.8.1 CIRUGÍA:** El objetivo del tratamiento quirúrgico es obtener un control local óptimo de la enfermedad para prevenir las recaídas. La mitad de las recaídas locales ipsilaterales adoptan un patrón infiltrante y la otra mitad es carcinoma "in situ". El tratamiento quirúrgico trata de reseca totalmente la lesión, con márgenes sanos (1 mm). (Plan Oncológico Comunidad Valenciana, 2005)El tratamiento quirúrgico puede dividirse en mastectomía o cirugía conservadora de mama y esto depende de la preferencia del paciente, tanto del tamaño de la lesión como del tamaño de la mama del paciente para posteriormente obtener resultados estéticos adecuados en caso de realizarse la cirugía conservadora, la multicentricidad, la posibilidad de recibir radioterapia y la posibilidad del seguimiento estricto. (Cresta, 2012).

Uno de los mejores indicadores pronósticos en el cáncer de mama, es la valoración de los ganglios axilares imprescindible para diseñar el tratamiento adyuvante. Tradicionalmente la linfadenectomía axilar ha sido la mejor manera de estadificar la axila. Se debe incluir los niveles axilares y II. Si se realiza linfadenectomía axilar ésta debe incluir al menos 10 ganglios. En la actualidad existe una alternativa la linfadenectomía axilar y se trata de una biopsia selectiva del ganglio centinela (es decir el primer ganglio axilar) disminuyendo la morbilidad. La biopsia del ganglio centinela se realizará cuando clínicamente la axila sea negativa. (National Comprehensive Cancer Network, 2014, (Plan Oncológico Comunidad Valenciana, 2005)

**1.8.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO:** Las recomendaciones generales actuales para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama sigue siendo la poliquimioterapia. El tratamiento sistémico se inicia cuando no hay afección axilar pero presentan factores de alto riesgo como tumor > 1 cm y/o grado II - III y/o receptores hormonales negativos y/o edad inferior a 35 años. Y en pacientes con positividad axilar la quimioterapia se inicia debido a que el valor pronóstico para la recaída y muerte es paralelo al número de ganglios afectados en la axila. En términos generales, la combinación de antraciclinas y taxanos es la referencia actual en tratamiento adyuvante del cáncer de mama. La adición de paclitaxel y de docetaxel, incrementa la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global frente a esquemas con antraciclinas, con una reducción del riesgo de muerte del 19 % y 30% respectivamente. . (National Comprehensive Cancer Network, 2014, (Plan Oncológico Comunidad Valenciana, 2005)

Mientras que con la sobreexpresión del HER2 el estudio (HERA) un ensayo aleatorio multicéntrico internacional que comparó 1 o 2 años de tratamiento con trastuzumab después de la administración de quimioterapia estándar en mujeres con cáncer de mama HER2 - positivo. Mostró que en cuatro de seis estudios, la adición del trastuzumab versus observación tiene un (HR 0,64) [95%(IC) 0,54 a 0,76; P <0,0001], en 3 años aumentando el intervalo libre de enfermedad ya observado en la adyuvancia, mejora la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG). La sobrevida libre de enfermedad en subgrupos varió de 11,3% a 0,6%. Los pacientes con mejor pronóstico (aquellos con enfermedad con ganglios negativos y tumores 1,1-2,0 cm) tuvieron un beneficio similar a la cohorte global (HR 0,53) IC del 95%: 0,26 a 1,07; a3 años. (Untch, 2008).

El estudio(North Central Cancer Treatment Group) 9831 (NCCTG9831)concluye que la sobrevida libre de enfermedad a 5 años mejoró significativamente con 52 semanas de trastuzumab añadido a la quimioterapia adyuvante en 80%esquema secuencial y 84% con esquema concurrente, sobre la base de una relación riesgo-beneficio positivo, se recomienda que el trastuzumab puede incorporar a un régimen de quimioterapia concurrente con taxanos como una importante alternativa de tratamiento estándar de atención a un régimen secuencial (Pérez, 2009 ), debe mantenerse por 18 meses.

**1.8.3 RADIOTERAPIA:** El papel de la radioterapia (RT) es el de una reducción de las recaídas, tanto en la glándula mamaria como en las regiones linfáticas, lo que conduce a una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad especial en los casos de afectación ganglionar y una disminución de la mortalidad causa-específica. Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-06) reportó tras un seguimiento de 12 años con una tasa de recaídas mamarias ipsilaterales de un 37% sin RT y de un 11% con RT. Se pasó por tanto de un 3% a un 1% por año en cirugías conservadoras. La dosis que debe administrarse en la glándula mamaria tras la cirugía conservadora, aceptada como estándar, es de 46-50 Gy. Posterior a la mastectomía radical modificada, han demostrado una disminución del riesgo de las recidivas locorregionales, tanto en la pared torácica como en las regiones linfáticas sus indicaciones son tumores de  $\geq 5$  cm, más de 3 ganglios linfáticos axilares. (Plan Oncológico Comunidad Valenciana, 2005)

**1.8.4 TRATAMIENTO HORMONAL:** La aplicación de los factores predictivos permite evaluar si la terapia produce una ganancia en supervivencia que justifique los efectos secundarios de la terapia. Los marcadores hormonales y c-erbB2 indican o predicen una buena respuesta al tratamiento indicado.

El metaanálisis realizado por Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG), recientemente actualizado, demostró que, después de 5 años de uso de tamoxifeno (un modulador selectivo de los receptores de estrógeno), la reducción del riesgo de recurrencia fue del 0.53 en los primeros 5 años y del 0.8 en los 5 años siguientes. La reducción del riesgo es sustancial, incluso en los casos con expresión marginal de RE, siendo estadísticamente significativo  $p < 0.0001$  (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 2011)(Manual de Oncología Clínica de Brasil, 2013).

En mujeres postmenopausicas los inhibidores de aromatasa (IA) bloquean la síntesis de estrógenos producidos en los tejidos adiposos y de los precursores adrenales, que sintetizan androstendiona. Los datos del metaanálisis Aromatase Inhibitors Overview Group (AIOG), mostró superioridad de los inhibidores de la aromatasa sobre el tamoxifeno con una reducción relativa del 23% en el riesgo de recidiva ( $p < 0.00001$ ), y un beneficio absoluto del 3.9% en 8 años. Esta reducción es mayor en la recidiva contralateral aislada (41%,  $p = 0.0009$ ) que en la recidiva a distancia como primer evento (16%,  $p = 0.009$ ) o cualquier recidiva a distancia (18%,  $p = 0.002$ ). No hubo diferencia significativa en la mortalidad por cáncer de mama (Dowsett, 2010).

## 1. CAPÍTULO 1:

### MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio es de carácter descriptivo longitudinal mediante la revisión de todas las historias clínicas con diagnóstico de cáncer de mama del Instituto SOLCA Cuenca desde enero del 2002 hasta un corte en diciembre del 2008 y posteriormente seguimiento hasta el 2013 para poder obtener datos sobre supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) a 5 años.

Los criterios de inclusión se basaron en todas las pacientes con cáncer de mama unilateral con tratamiento inicial quirúrgico en Estadios I, II y III con reporte de patología confirmando malignidad e inmunohistoquímica (receptores estrogénicos, progestágenos y amplificación génica HER2 y Ki-67) y luego recibieron tratamiento adyuvante. Se obtuvieron 126 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el estudio.

Para los resultados de las pruebas se utilizaron tinciones de inmunohistoquímica en particular la técnica inmunoenzimática de biotina-estreptavidina; descrita paso a paso en el Anexo 1. Al evaluar los marcadores de estrógeno, progesterona, la intensidad de la reacción se clasificó como negativa cuando no hubo reacción, o si el número es mayor al 1% de las células tumorales se consideró como positivo. En el caso del HER2/neu se registró de acuerdo a los siguientes parámetros: (-) cuando la tinción de la membrana está ausente, (1+) cuando la tinción de la membrana es débil e incompleta, ambas son consideradas como negativo, (2+) tinción moderada y completa de la membrana es considerada como indeterminada y (3+) cuando la tinción es intensa y completa de la membrana. Y en el caso del Ki-67 es considerada como positiva cuando es mayor al 14% de células positivas a nivel nuclear.

Se excluyeron del estudio todas las pacientes que no presenten reporte de inmunohistoquímica (receptores estrogénicos, progestágenos, HER2 y Ki-67), que interrumpieron su tratamiento adyuvante sin prescripción médica, las que se trataron con terapia neoadyuvante o que no cumplieron los criterios de seguimiento durante el periodo del estudio.

Para el seguimiento, basados en las guías del NCCN, se deberán hacer controles anuales, incluyendo historia clínica, examen físico y estudios de extensión como mamografía, radiografía de tórax y en aquellas pacientes con hormonoterapia ecografía pélvica.

Con los datos obtenidos se realizarán cálculos estadísticos en busca de cumplir los objetivos del estudio y para ello será necesario la utilización del Sistema Estadístico SPSS en su versión 15. En análisis de supervivencia se utilizarán los procedimientos no paramétricos. Entre las técnicas de análisis de supervivencia no paramétricas se utilizará el Estimador de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG) desde la fecha de la cirugía hasta la fecha

de muerte o último seguimiento, estableciendo como evento a perdidos con y sin actividad y muertos con y sin actividad. Para supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de la cirugía hasta documentar recurrencia en donde se tomó como evento a los vivos con enfermedad y perdidos con y sin enfermedad. Posteriormente se realizó comparación de curvas de supervivencia, para deducir las diferencias estadísticamente significativas entre los resultados, estas comparaciones se realizarán mediante el Test Log-Rank Mantel Cox, que es una técnica chi-cuadrado, donde se realiza una comparación entre un observado (las curvas de supervivencia de la muestra) y un esperado (reuniendo todos los valores en una única muestra). Los resultados se expresarán entonces en términos de meses y porcentajes de supervivencia para cada grupo.

Los resultados serán expuestos mediante cuadros, tablas y gráficos en Microsoft Excel 2007, SPSS (v. 15.0) para el análisis estadístico y en Power Point para la disertación e impresos en el documento final de tesis.

## 2. CAPÍTULO 2:

### RESULTADOS

Las pacientes que se incluyeron en el estudio fueron 126 todas ellas con diagnóstico de cáncer de mama en etapas I, II y III tratadas con cirugía como primer tratamiento y posteriormente terapia adyuvante durante el periodo enero 2002 hasta diciembre del 2008 durante el periodo de estudio ninguna de las pacientes recibieron Trastuzumab.

Todas las características de la población del estudio se encuentran resumidas en la Tabla 3. En cuanto a las diferencias entre los cuatro subgrupos moleculares se destaca en la Tabla 5. Los tumores Luminal A se presentó en el 42,2%, Luminal B en 29,3% , Her2 en el 7,9% y el Triple Negativo con el 20,6%.

La mediana de edad fue de 52(rango 27-85) años. Al hablar del tamaño del tumor dado por estudio histopatológico la mediana fue de 2,6 (rango 1-5)cm. T1 con 34,1 %y T2 con un 65,8%.

La afectación ganglionar conocido como uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama presentó una distribución en las 126 pacientes del estudio de la siguiente manera: 65 pacientes el 51,6% no presentaron ganglios, 30 pacientes el 23,8% presentaron entre 1 a 3 ganglios y 31 pacientes el 24,6% presentaron 4 o más ganglios. La distribución entre los cuatro subgrupos de cáncer de mama mostró que el subgrupo Luminal A con 53 pacientes 23 (43,3%) presentaron ganglios positivos. En el subgrupo HER2 de las 10 pacientes 6 (60%) presentaron ganglios positivos, en el subgrupo Triple negativo de las 26 pacientes 15 (57,6%) presentaron afección ganglionar. Siendo el subgrupo Luminal A el que presentó el porcentaje más bajo entre los subgrupo y HER2 el más alto..

En cuanto al grado histológico 6 pacientes 4,8% presentaron un grado histológico bajo, 84 pacientes 66,7% mostraron grado moderado y 36 pacientes 28,6% mostraron grado histológico alto. El subtipo Luminal A y Luminal B presentó un 30,6 y 36,1% de grado de diferenciación tumoral alto respectivamente, mientras que el subtipo HER2 y Triple Negativo mostraron un 16,7% cada uno.

El tipo histológico se dividió en tipo lobulillar 7 pacientes con 7,6%y tipo ductal 119 pacientes con 94,4%.



La invasión vascular se presentó en el 50,8%, estuvo ausente es decir el tumor no presentaba invasión vascular en un 22,2 % y de las 126 pacientes en el 27% esta característica del tumor estaba definida en su informe histopatológico.

De acuerdo a las características evaluadas previamente se etapificó a las pacientes. Las etapas tempranas pIA y pIIA se presentaron en el subtipo Luminal A con un 42,3% y 42,6% respectivamente, mientras que en el subtipo triple negativo fueron 3,8% y 27,7% respectivamente. Demostrando así que los tumores más pequeños y con menor compromiso ganglionar son aquellos del subtipo Luminal A.

En las etapas más tardías pIIIA y pIIIC los porcentajes prácticamente se igualan en el subtipo Luminal A y triple negativo. Sin embargo en un análisis de los números absolutos de 53 pacientes Luminal A 10 se encuentran en etapa III mientras que de los 26 pacientes triple negativo 9 son etapa III mostrando que presentación de aquellos tumores triple negativo son más agresivos con mayor tamaño de tumor y mayor compromiso ganglionar.

Como se mencionó anteriormente todas las pacientes fueron tratadas de inicio con cirugía, 86 pacientes el 68,2% con mastectomía radical modificada entre ellas 24 pacientes con tumores T1 y 62 pacientes con tumores T2. Se realizó cirugía conservadora de mama en 40 pacientes el 31,7% de las cuales 19 pacientes con tumores T1 y 21 pacientes con tumores T2.

El tratamiento adyuvante se basó en quimioterapia en el 97,6% de las pacientes, aquellas pacientes que no la recibieron fue debido a 2 casos de insuficiencia renal y 1 caso de cardiopatía. El 50,7% de los pacientes recibieron radioterapia, el 49,2% que no recibió fue debido a que 16 pacientes se habían realizado mastectomía y no cumplían criterios para radioterapia, 37 pacientes no tuvieron enfermedad ganglionar y 9 pacientes no tenían definido la razón por la que no recibieron radioterapia en su historial clínico. El 71,4% recibió hormonoterapia. Ninguna de las pacientes del estudio recibió trastuzumab debido a que durante el periodo (2002-2008) en el que se realizó el estudio este fármaco no se expendía en el país.

**TABLA N 3. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGÍA Y ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2002 - DICIEMBRE2008**

EDAD	N	%
≤ 40	20	15,9
> 40	106	84,1
TOTAL	126	100
TAMAÑO	N	%
T1	43	34,1
T2	83	65,8
TOTAL	126	100,0
GANGLIOS	N	%
SIN GANGLIOS	65	51,6
1-3 GANGLIOS	30	23,8
4 0 > GANGLIOS	31	24,6
TOTAL	126	100
GRADO	N	%
NHT I	6	4,8
NHT II	84	66,7
NHT III	36	28,6
TOTAL	126	100
TIPO HISTOLÓGICO	N	%
DUCTAL	119	94,4
LOBULILLAR	7	5,6
TOTAL	126	100

IN. VASCULAR	N	%
PRESENTE	64	50,8
AUSENTE	28	22,2
NO DEFINIDA	34	27,0
TOTAL	126	100
TIPO DE CIRUGÍA	N	%
MRM	86	68,2
CC	40	31,7
TOTAL	126	100
QUIMIOTERAPIA	N	%
SI	123	97,6
NO	3	2,4
TOTAL	126	100
RADIOTERAPIA	N	%
SI	64	50,7
NO	62	49,2
TOTAL	126	100
HORMONOTERAPIA	N	%
SI	90	71,4
NO	36	28,5
TOTAL	126	100
NINGUNA DE LAS PACIENTES RECIBIO TRASTUZUMAB		

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

**TABLA N 2. BIOMARCADORES MOLECULARES EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGÍA Y ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2002 - DICIEMBRE2008**

R. ESTROGENICOS	N	%
POSITIVOS	79	62,7
NEGATIVOS	47	37,3
TOTAL	126	100
R. PROGESTAGENOS	N	%
POSITIVO	75	59,5
NEGATIVO	51	40,5
TOTAL	126	100
HER 2	N	%
POSITIVO	20	15,9
NEGATIVO	106	84,1
TOTAL	126	100
K i- 67	N	%
POSITIVO	71	56,3
NEGATIVO	55	43,7
TOTAL	126	100

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

Según los estudios de inmunohistoquímica realizados en las 126 pacientes del estudio se evidenció que el 62,7% presentó receptores estrogénicos y en 37,3% de las pacientes fueron receptores estrogénicos negativos.

En cuanto a los receptores progestágenos el 59,5% fueron receptores progestágenos positivos y el 40,5% no presentaron receptores progestágenos en el tumor.

De las 126 pacientes el 56,3% presentaron Ki-67 y el 43,7% no mostró alteración de la proteína. El HER2 se fue positivo en un 15,9% de las pacientes y el 84,1% fueron negativas.

**TABLA N 3. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EL SUBGRUPO MOLECULAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGÍA Y ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2002 - DICIEMBRE 2008**

PACIENTES	LUMINAL A		LUMINAL B		HER 2		TRIPLE NEGATIVO		TOTAL
	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE	
No.	53	42,2	37	29,3	10	7,9	26	20,6	126
EDAD									
MEDIANA									
52	52		47		59		56,6		
TAMAÑO									
MEDIANA	3 cm (1-5)		2,5 cm (1-5)		3 cm (1-4)		2,5 cm(1-4,5)		
2,6 cm (1-5)									
GANGLIOS									
SIN GANGLIOS	30	46,2	20	30,8	4	4,0	11	16,9	65
1-3 GANGLIOS	11	36,7	11	36,7	3	10,0	5	16,7	30
4 o > GANGLIOS	12	38,7	6	19,4	3	9,7	10	32,3	31
TOTAL	53	42,1	37	29,4	10	7,9	26	20,6	126
GRADO									
%ALTO GRADO	11	30,60%	13	36,10%	6	16,70%	6	16,70%	100
IN. VASCULAR									
PRESENTE	26	41,3	21	33,3	3	4,8	13	20,6	63
AUSENTE	15	51,7	6	20,7	4	13,8	4	13,8	29
NO DEFINIDA	12	35,3	10	29,4	3	8,8	9	26,5	34
TOTAL	53	42,1	37	29,4	10	7,9	26	20,6	126
ETAPA PATOLÓGICA									
plA	11	42,3	12	46,2	2	7,7	1	3,8	26
pIIA	20	42,6	10	21,3	4	8,5	13	27,7	47
pIIB	12	50,0	7	29,2	2	8,3	3	12,5	24
pIIIA	7	33,3	6	28,6	2	9,5	6	28,6	21
pIIIC	3	37,5	2	25,0	0	0,0	3	37,5	8
TOTAL	53	42,1	37	29,4	10	7,9	26	20,6	126

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN CÁNCER DE MAMA A 5 AÑOS  
DEFINIDA POR SUBGRUPOS MOLECULARES.**

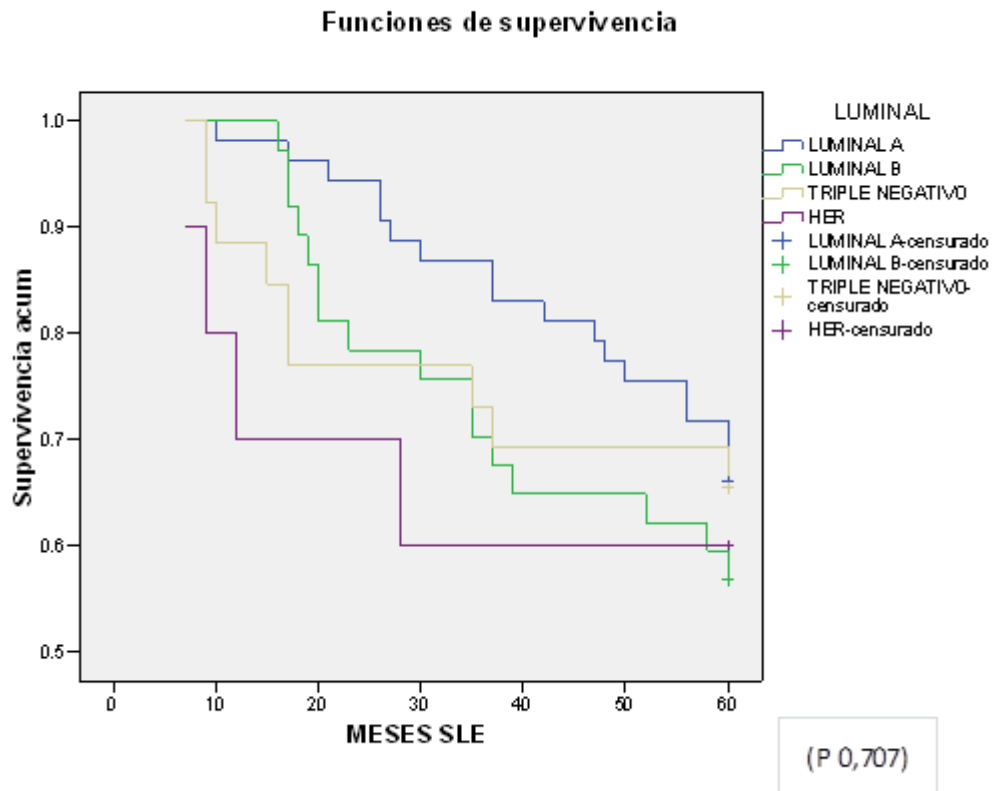
**TABLA N 4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS EN PACIENTES  
CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGÍA Y  
ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL  
PERÍODO ENERO 2002 - DICIEMBRE 2008**

LUMINAL	MEDIA MESES		
	N	X ± DE	Intervalo de confianza al 95%
LUMINAL A	53	53,0± 1,8	49,3 - 56,7
LUMINAL B	37	47,4± 2,9	41,7 - 53,2
TRIPLE NEGATIVO	26	47,2± 4,1	39,1 - 55,4
HER	10	41,6± 7,3	27,2 - 55,9
Global	126	49,2± 1,5	46,2 - 52,3

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

La supervivencia libre de enfermedad se calculó desde el primer tratamiento es decir la cirugía hasta el momento de la recaída de la paciente. La media de supervivencia libre de enfermedad para todos los subgrupos fue de  $49,2 \pm 1,5$  meses (IC 95%: 46,2 a 52,3). Para el subgrupo Luminal A de  $53,0 \pm 1,8$  meses (IC 95%: 49,3 a 56,7). El subgrupo Luminal B con  $47,4 \pm 2,9$  meses (IC 95%: 41,7 a 53,2), Triple negativo con  $47,2 \pm 4,1$  meses (IC 95%: 39,1 - 55,4) y por último el subgrupo HER2 con  $41,6 \pm 7,3$  meses (IC 95%: 27,2 - 55,9).

**FIGURA N 5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS SEGÚN EL SUBGRUPO MOLECULAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGIA Y ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2002 - DICIEMBRE 2008**



FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

En la figura se evidencia que el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad para todos los subgrupos es de 62,7% a 5 años. El subgrupo Luminal A tiene el mejor periodo de supervivencia libre de enfermedad. con 66% El Luminal B presenta un porcentaje de supervivencia del 56,8%. la curva de este último presenta un descenso menor al subgrupo Triple negativo a los 30 meses e inclusive permanece por debajo del mismo hasta los 60 meses de seguimiento, mostrando la peor curva de supervivencia libre de enfermedad de todos los subgrupos. El subgrupo Triple negativo muestra una supervivencia del 65,4%. siendo el segundo subgrupo en supervivencia. El subgrupo HER2 muestra la supervivencia del 60% incluso superior al subgrupo Luminal B.

**TABLA N 5. PRUEBA DE LOG RANK MANTEL COX EN SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGÍA Y ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2002 - DICIEMBRE 2008**

	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,392	,707
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,173	,537
Tarone-Ware	1,738	,629

LUMINAL		LUMINAL A		LUMINAL B		TRIPLE NEGATIVO		HER	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	LUMINAL A			1,891	,169	,246	,620	1,210	,271
	LUMINAL B	1,891	,169			,266	,606	,099	,753
	TRIPLE NEGATIVO	,246	,620	,266	,606			,451	,502
	HER	1,210	,271	,099	,753	,451	,502		

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

Según los cálculos realizados para pruebas no paramétricas la prueba de Log Rank Mantel Cox no muestra diferencias estadísticamente significativas ninguno de los subgrupos. Con una (P 0,707). Al hacer la comparación entre grupos tampoco se evidencia significancia estadística.



**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE CÁNCER EN MAMA A 5 AÑOS DEFINIDA POR SUBGRUPOS MOLECULARES.**

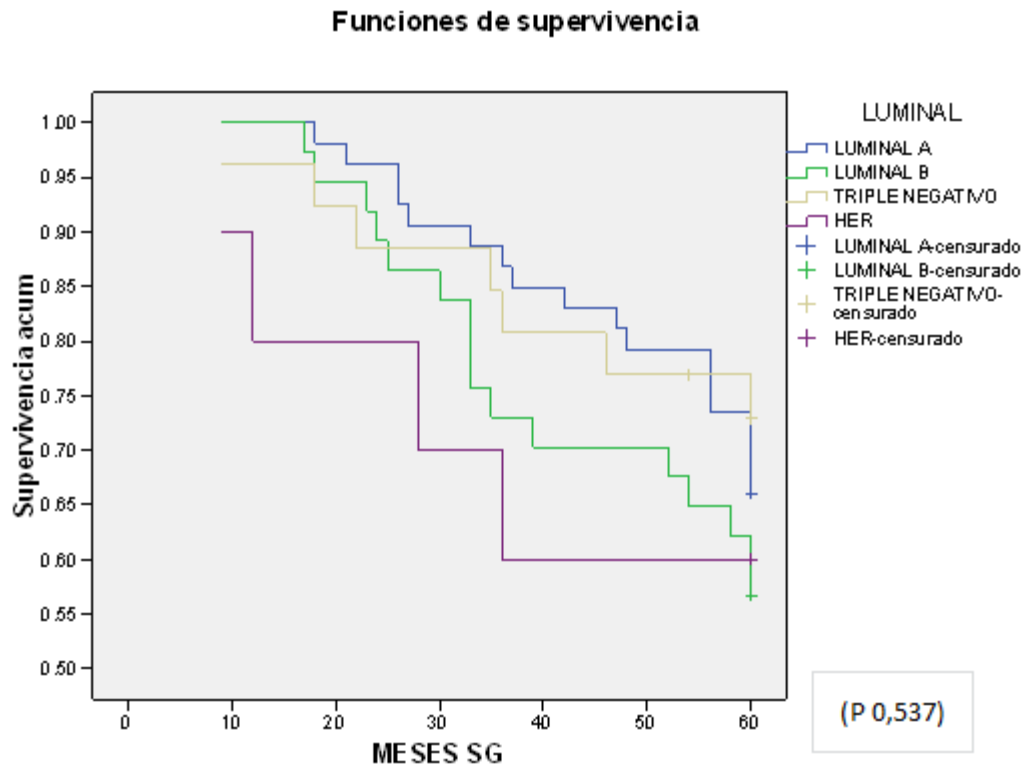
**TABLA N 6. SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGÍA Y ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2002 - DICIEMBRE 2008**

LUMINAL	MEDIA MESES		
	N	X ±DE	Intervalo de confianza al 95%
LUMINAL A	53	53,0 ± 1,8	49,3 – 56,7
LUMINAL B	37	47,4±2,8	41,8-- 53,0
TRIPLE NEGATIVO	26	47,2± 4,1	39,1 – 55,4
HER	10	41,6± 7,3	27,2 – 55,9
Global	126	49,2± 1,5	46,2 – 52,3

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

La supervivencia global se calculó a 60 meses desde el primer tratamiento es decir desde la cirugía hasta la muerte de la paciente. La supervivencia global para todos los grupos fue de  $49,2 \pm 1,5$  meses (IC 95%:46,2 a 52,3) a % años. El subgrupo de mayor supervivencia global es el Luminal A con  $53,0 \pm 1,8$  meses (IC 95%:49,3 – 56,7), seguido del Luminal B con  $47,4 \pm 2,8$  (IC 95%: 41,8 a 53,0) meses, el Triple negativo con  $47,2 \pm 4,1$  meses (IC 95%:39,1 – 55,4) meses y HER2 con  $41,6 \pm 7,3$  meses (IC 95%:27,2 – 55,9). Mostrando que el subgrupo de peor pronóstico es el HER2.

**FIGURA N6. SUPERVIVENCIA GLOBAL 5 AÑOS SEGÚN EL SUBGRUPO MOLECULAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGÍA Y ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2002 - DICIEMBRE 2008**



FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

La figura muestra que el porcentaje de supervivencia global de los subgrupos es de 64,3%. a 5 años. El subgrupo Triple negativo presenta un porcentaje del 73,1% siendo mayor a todas los subgrupos igualando la curva del subgrupo Luminal A a los 55 meses de seguimiento y sobrepasando la misma hasta los 60 meses. El de más baja supervivencia fue el subgrupo Luminal B con 56,8% inclusive más baja que el subgrupo HER2 el mismo que presento el 60%. Mientras que el Luminal A muestra un porcentaje del 66% ligeramente por debajo del Triple negativo en los últimos meses de seguimiento.

**TABLA N 7. PRUEBA DE LOG RANK MANTEL COX EN SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGÍA Y ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2002 - DICIEMBRE2008**

	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,173	,537
Breslow (GeneralizedWilcoxon)	2,516	,472
Tarone-Ware	2,333	,506

LUMINAL		LUMINAL A		LUMINAL B		TRIPLE NEGATIVO		HER	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	LUMINAL A			1,579	,209	,230	,880	1,328	,249
	LUMINAL B	1,579	,209			,750	,387	,114	,736
	TRIPLE NEGATIVO	,023	,880	,750	,387			,782	,376
	HER	1,328	,249	,114	,736	,782	,376		

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

Para la evaluación de significancia estadística se realizó la prueba de Log Rank Mantel Cox la misma que no muestra diferencia significativa entre la estimación de promedio de tiempo de supervivencia ni en la distribución de porcentajes de supervivencia en los subgrupos de cáncer de mama (P 0,537).

### 3. CAPÍTULO 3.

#### DISCUSIÓN:

Debido a que el cáncer de mama es el tumor frecuente y su incidencia continua aumentando, los avances en su comportamiento biológico y su tratamiento han dado un giro importante en beneficio de las pacientes tanto en expectativa de vida como en calidad de vida.

Entre los factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama la edad que en nuestro estudio presentó una media de 52 años (rango 27-85) edad similar a la reportada en otros estudios como 56 años (rango 22-95) por Wiechmann, 2009. Y 59 años (rango 26-95) por González de Río, 2011.

La mediana de tamaño fue de 2,6 cm para todo el estudio el subgrupo Luminal A presentó una mediana de 3 cm Luminal B 2,5 cm Her2 3 cm y Triple negativo con 2,5 valores mucho mayores que los reportados por Wiechmann, 2009 con 1,6 cm, 1,9 cm, 2,2 cm y 2.5 cm para cada subgrupo respectivamente. González del Río, 2011 reportó que los tumores Luminal A presentaron 58,9% de tumores < a 2 cm y 41,1% tumores  $\geq 2$  cm Luminal B 40,7 de tumores <2 cm y 69,3% tumores  $\geq 2$  cm. HER2 32,2% de tumores <2 cm y 67,8% tumores  $\geq 2$  cm y Triple Negativo con 32,5% de tumores <2 cm y 67,5% tumores  $\geq 2$  cm.

Los ganglios regionales afectados son predictores de enfermedad sistémica, las pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos axilares tienen una alta tasa de recidiva. Hasta el 50% de todas las pacientes con cuatro o más ganglios linfáticos axilares afectados tendrán evidencia de enfermedad metastásica clínica antes de que transcurran 18 meses. Quintela, 2005. En nuestro estudio el 51,5% de las pacientes no presentaron enfermedad ganglionar porcentaje similar al reportado por Gonzales del Río, 2011 en la que el 56,6% de los pacientes no presentaron enfermedad ganglionar. Cuando se compara por subgrupos se presentó enfermedad ganglionar en Luminal A 43,3%, Luminal B 45,9%, HER2 con 60% y Triple negativo con 57,6% los valores cercanos a los otros estudios 44%, 72%, 85%, 58% respectivamente reportado por Wiechmann, 2009 y 41,1%, 51,3% 55,9% y 39% respectivamente reportado por González del Río, 2011. Nuestro valor más bajo fue el del subgrupo HER2 posiblemente porque está formado por 10 pacientes.

El tipo histológico más frecuente en nuestro trabajo fue el invasor ductal con un 94,4% semejante a lo reportado por Quintela, 2005 con 87% y 79,3% en el estudio de González del Rio, 2011. Nuestro estudio el subgrupo que presentó mayor invasión vascular fue el Luminal A con 41,3%posiblemente por el e; subgrupo más número del estudio porcentaje mayor que el reportado por Wiechmann, 2009 con 27,3% para el subgrupo Luminal B.

En cuanto al alto grado histológico nuestros estudio mostró Luminal A 30,6% Luminal B 36,1%, HER2 y Triple Negativo el 16,7%. Porcentajes menores a los reportados por Wiechmann, 2009 con 28,5%, 62,1%, 87,9% y 84,9% respectivamente. Mientras que González del Rio, 2011 reportó 25,1%, 55,8% 89,1% y 78,6% para cada subgrupo respectivamente.

En cuanto a supervivencia general en cáncer de mama la mayoría de estudios reportan un 85% a 5 años.

La divergentes respuestas y supervivencias en pacientes con cáncer de mama en la misma etapa y tratadas de la misma manera llevó a la realización de estudios en los cuales gracias a (Perou, 2000) y (Sorlie 2003) se determinaron subgrupos de cáncer de mama dependiendo de la expresión de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y HER2 y algunas características clínicas, como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y si la enfermedad es local o sistémica, denominándolos factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama.

Basados en lo antes dicho se establecieron 4 subgrupos y cada uno de ellos cumple con determinadas características clinicopatológicas así como de respuesta a tratamiento.

En nuestro estudio basado en 126 pacientes con cáncer de mama y como objetivo del estudio determinar la relación entre los subtipos moleculares y la supervivencia libre de enfermedad y global en nuestra población.

Al hablar de los subgrupos moleculares el subgrupo que se presenta en mayor frecuencia es el Luminal A con un 42,2 % similar al 40% reportado por Cresta, 2012, con 69,5% en el estudio de González del Rio, 2011, otro estudio 62,5% por Arrechera, 2011 y 71% por Wiechmann, 2009. Seguido por Luminal B con el 29,3% comparable con respecto a 20 a 25% reportado por Cresta,2012 pero mayor a los reportados en otros estudios como 13,6% por González del Rio, 2011, 18% por Arrechera, 2011 y 8% por Wiechmann, 2009. Mostrando entre la suma de los dos subtipos Luminal el 71,5% una frecuencia un poco más baja pero dentro del rango de presentación a la frecuencia reportada en la mayoría de estudios internacionales como 67% Cresta, 2012, 83,5% en el estudio de González del Rio, 2011, 80,5% por Arrechera, 2011 y 79% por Wiechmann, 2009.

El subgrupo Triple Negativo se presentó en el 20,6%, encontrándose también dentro del rango de otros trabajos como Garcés, 2012, con el 21,6% porcentaje más cercano encontrado pudiendo deberse a la semejanza de las pacientes puesto que el estudio antes mencionado se realizó en Perú. Otros estudios reportan porcentajes menores como González del Rio con 9,4%, 8,8% en el estudio de Arrechera, 2011 y Wiechmann, 2009 con 9,4%.

Cuando nos referimos al subgrupo HER2 el subgrupo de menor frecuencia, nuestro trabajo mostró un porcentaje del 7,9%, valor comparable con los trabajos de Garcés, 2012 con 10,1%, Cresta, 2012 con 10-15%, González del Rio, 2011 con 7,2%, Arrechera, 2011 con 9,9% y Wiechmann, 2009 con 6%. Es decir nos encontramos dentro del porcentaje que refieren estudios internacionales.

La supervivencia libre de enfermedad mostró una media para todos los subgrupos de 62,7% a 5 años, un valor menor a los reportados en otros estudios como 81% en el estudio de Mayer Zaharia, 2013 y 85 % reportado por González del Rio, 2011. Para el subgrupo Luminal A es de 66%, francamente menor en comparación con el resultado de González del Rio, 2011 quien reporta hasta un 87%. el Luminal B con 56,8% también menor a los reportados por González del Rio 2011, con 76,9% y 97% en el estudio de Bosch 2013, Triple negativo con 65,4% menor comparado con 67,5% de González del Rio, 2011 y 80% de Bosch 2009. y HER2 con 60%, también menor a 61% de González del Rio, 2011 y 89% de Bosch, 2009, En cuanto a las diferencias encontradas entre los subgrupos Luminal B y HER2 se podría explicar a que ninguna de las pacientes de estos subgrupos del estudio recibió Trastuzumab mostrando deterioro en su supervivencia libre de enfermedad, confirmando el beneficio del anticuerpo monoclonal en aquellas pacientes que presenten HER2 amplificado. Pérez, 2009 muestra que la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que no recibieron Trastuzumab fue de 72% mientras que al recibirlo se evidenció una notable mejoría en supervivencia libre de enfermedad del 80% cuando se administraba de forma secuencial a la quimioterapia y de 84% cuando se administró de forma concurrente con la quimioterapia.

Según los cálculos realizados la prueba de Log Rank Mantel Cox no muestra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sobrevida libre de enfermedad (SLE) en ninguno de los subgrupos. Con una (P 0,707). esto posiblemente se debe a la muestra pequeña que formó el estudio. El estudio de Bosch, 2009 tampoco reportó diferencias significativas en supervivencia entre los dos grupos con (P 0,296)

En cuanto a sobrevida global nuestro estudio mostró 64,3%. a 5 años, menor a lo reportado por Mayer Zaharia, 2013 con 92% y 88,2% por González del Rio, 2011 es inesperado que el subgrupo Triple Negativo muestre una supervivencia mayor inclusive que el Luminal A en

los últimos meses del seguimiento. Así como la supervivencia libre de enfermedad se vio afectada en los subgrupos Luminal B y HER2 ya que no se administró el anticuerpo monoclonal la sobrevida global también se resultó más baja para estos grupos en comparación a otros estudios reportados en la literatura internacional. Así por ejemplo en nuestro estudio el Luminal A 60%, Luminal B con 56,8., Triple Negativo con 73,1%y HER2 con 60%, comparado con Luminal A 92,8%, Luminal B con 87,6%., Triple Negativo con 72,7%y HER2 con 66,1% reportados por González del Rio, 2011. Tampoco se pudo demostrar significancia estadística entre los subgrupos en cuanto a sobrevida global con una (P 0,537).

#### **4. CAPÍTULO 4.**

##### **CONCLUSIONES:**

1. La mediana de edad fue de 52 años.
2. La mediana de tamaño para todos los subgrupos fue de 2,6 cm, el mayor tamaño se presentó el subgrupo HER con una mediana de 3 cm.
3. El subgrupo con mayor invasión ganglionar fue el HER2 con 60%
4. El tipo histológico más frecuente fue el ductal invasor con 94,4% y el subgrupo Luminal B presentó 36,1% de diferenciación histológica de alto grado.
5. EL subgrupo Luminal A mostró el mayor porcentaje en Invasión Vasculuar con un 41,3%
6. Nuestro estudio mostró que el subgrupo Luminal A es el de mayor frecuencia dentro de los subgrupos de cáncer de mama seguido por subgrupo Luminal B, Triple negativo y HER 2.



7. EL subgrupo Luminal A muestra una mayor supervivencia libre de enfermedad en comparación a los otros subgrupos moleculares, pero no supervivencia global cuando se comparó con el subgrupo Triple negativo.
8. El subgrupo Luminal B mostró la peor curva de supervivencia libre de enfermedad y global debido a que las 10 pacientes HER2 ampliado de este subgrupo no recibieron en su tratamiento Trastuzumab.
9. El subgrupo HER2 tampoco recibió Trastuzumab en su tratamiento mostrando la supervivencia inclusive mayor al Luminal B
10. El subgrupo Triple negativo mostró una frecuencia más alta que lo que se reporta a nivel internacional y una supervivencia global mejor que los dos subgrupos que no recibieron Trastuzumab, inclusive mejor que el Luminal A en los últimos meses de seguimiento.
11. Ninguno de los subgrupos mostraron diferencia significativa ni en la supervivencia libre de enfermedad ni global posiblemente debido al tamaño de la muestra. Se necesitan más número de casos para un mejor análisis.
12. Se recomienda realizar un estudio con las pacientes que si recibieron el tratamiento con anticuerpo monoclonal y comparar los resultados antes expuestos en nuestro trabajo.

## 5. CAPÍTULO 5:

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Comprehensive Cancer Network 2014. «Breast Cancer.» Gradishar, William, y otros. National COmprehensive Cancer Network. National COmprehensive Cancer Network. Inc 2014, 2014. 78.
2. National Comprehensive Cancer Network 2013. «Breast Cancer .» Theriault, Richard, y otros. National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network. Inc 2013, 2013. 75
3. National Cancer Institute SEER,2011. Surveillance, Epidemiology, and End Result Program. 2011. 12 de 04 de 2014 <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>>.
4. Kristen A. Ban, MD\*, Constantine V. Godellas, MD. «Epidemiology of Breast.» Surg Oncol Clin N Am (2014): 409–422.
5. World Health Organization. GLOBOCAN 2012. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012. 15 de 04 de 2014 <<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>>.
6. Campoverde, Nicolas, Lorena Abril y Siliva, Palacios. 1996-2004 «Registro de Tumores Cuenca, SOLCA- Cuenca.» Campoverde, Nicolas, Lorena Abril y Silvia, Palacios 1996-2004. Quinto Informe. Incidencia del Cáncer en el Cantón Cuenca 1996 - 2004. Cuenca: Graficas Hernandez, 2007. 98 – 100
7. Martinez, Fray, Lorena Abril. 2005-2009 «Registro de Tumores Cuenca, SOLCA-Cuenca.» Martinez, Fray, Lorena Abril. Sexto Informe. Incidencia del Cáncer en el Cantón Cuenca 2005 - 2009. Cuenca: Gráficas Hernández, 2014.
8. Quintela, Miguel Ángel. IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS CÉLULAS TUMORALES. TESIS DOCTORAL. MADRID, 2005.
9. Hodgson S. Reproductive system. In :Hodgson S: A practical guide to human genetics. Cambridge: Cambridge University Press. 67-85; 2007.

10. GONZÁLEZ DEL RÍO, ROSA. “IMPLICACIONES PRONÓSTICAS EN. TESIS DOCTORAL. SALAMANCA, 2011.
11. Poblete, Maria Teresa 2001. «Marcadores de utilidad en cáncer mamario.» Cuad. Cir (2001): 74 -79.
12. Coya Tapia<sup>1</sup>, Spasenija Savic<sup>1</sup>, Urs Wagner<sup>2</sup>, René Schöneegg<sup>3</sup>, Hedvika Novotny<sup>1</sup>, Bruno Grilli<sup>1</sup>,. «HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant.» Breast Cancer Research (2007): 1-8.
13. Michele De Laurentiis, Grazia Arpino, Erminia Massarelli, et al. «A Meta-Analysis on the interaccion between HER-2 Expression and Response to Endocrine Treatment in Advanced Breast Cancer .» Clinical Cancer Research (2005): 4741-4748.
14. Cresta, Carlos, y otros. «Tumores de Mama.» Kirchuk, Ricardo. Pautas en Oncología. Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del Cáncer. Buenos Aires: Instituto de Oncología Angel H. Roffo, 2012. 19-21.
15. SAPNA P. PATEL, AMAN U. BUZDAR. «CÁNCER DE SENO EN ESTADO INICIAL Y LOCALMENTE AVANZADO .» HAGOP M. KANTARJIAN, ROBERT A. WOLFF, CHARLES A. KOLLER. MANUAL DE ONCOLOGÍA MÉDICA MD ANDERSON. NUEVA YORK: AMOLCA, 2014. 638-674.
16. Milko Garcés<sup>1</sup>, Joseph Pinto<sup>2</sup>, Manuel Marcelo<sup>3</sup>, Henry Gómez<sup>4</sup>. «Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial.» CARCINOS (2012): 1-12.
17. Dra. Soledad Torres C. (1), Dr. Juan Carlos Acevedo B. (1), Dra. Bernardita Aguirre D. (2), Dra. Nuvia Aliaga M. (1),. «Estado del arte el diagnóstico y.» REV. MED. CLIN. CONDES (2013): 588-609.
18. Serna, Eduardo. «ONCOTYPE (Pruebas de expresión genómica) en Cáncer de Mama Temprano (Estadio I-IIA).» (2013): 1-6.
19. M.A Arrechea Irigoyen 1, F. Vicente García<sup>2</sup>, A. Córdoba Iturriagagoitia<sup>3</sup>, Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications.» An. Sist. Sanit. Navar (2011): 219-23
20. Bosch C. Lain J, Torras M et al. «Características epidemiológicas e histopatológicas de los subtipos moleculares de cáncer de mama .» SEGO (2009).

21. Lisa Wiechmann, MD1, Michelle Sampson, BS1, Michelle Stempel, MPH1, Lindsay M. Jacks,. «Presenting Features of Breast Cancer Differ by Molecular.» Ann Surg Oncol (2009): 2705–2710.
22. PLAN ONCOLÓGICO COMUNIDAD VALENCIANA . «TRATAMIENTO.» ONCOGUIA CANCER DE MAMA COMUNIDAD VALENCIANA . VALENCIA: GENERALITAT VALENCIA , 2005. 52- 65.
23. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 2011. US National Library of Medicine National Institute of Health. 27 de Aug de 2011. 10 de 04 de 2014 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3254252/>>.
24. Manual de Oncología Clínica de Brasil, 2013. MAMA. TRATAMIENTO ADYUVANTE. 15 de 12 de 2012. 02 de 04 de 2014 <<http://mocbrasil.com/es/moc-tumores-solidos/cancer-de-mama/1-mama-tratamiento-adyuvante/>>.
25. Dowsett, Mitch, y otros. «Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen.» Journal of Clinical Oncology (2010).
26. Untch, M, y otros. «Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial.» Annals of Oncology (2008): 1090-1096.
27. Perez, EA y et al. «Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial.» 5 Minutes Journal Club Breast (2009): Abstract 80n.
28. Mayer Zaharia1,a, Henry Gómez2«CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: UNA ENFERMEDAD DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO» RevPeruMedExp Salud Pública. 2 2013; 30(4):649-56

## 6. ANEXOS.

### ANEXO 1 TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Para los resultados de las pruebas se utilizaron tinciones de inmunohistoquímica en particular la técnica inmunoenzimática de biotinaestreptavidina; las secciones histológicas fueron cortadas a 4 micras las mismas que fueron colocadas a 56 °C para la desparafinización, fueron hidratadas en alcoholes de diferente gradiente y lavadas con TBS (solución bufferada) por 5 minutos; se enjuagaron con agua destilada y se realizó la recuperación antigénica en una olla digital por un lapso de 15 minutos a alta temperatura con citrato de sodio y ácido cítrico a pH neutro y se enjuagaron con solución salina bufferada (pH 7,4); el peróxido endógeno se bloqueó con peróxido de hidrógeno al 3 % por 10 min, y se lavó con TBS por 5 minutos, se incubaron con anticuerpos monoclonales para receptores de estrógeno y progesterona, (RE) (RP) antígeno Ki-67 y oncogén HER2/neu por 30 minutos; Luego se lavaron dos veces con TBS por 5 minutos más e incubaron con el anticuerpo secundario por 10 minutos , luego con el complejo de streptoavidina por 10 minutos, se lavaron nuevamente con TBS y se revelaron con substrato de tetrahidroclorhidro de diaminobenzidina; cada anticuerpo fue comparado con el control positivo adecuado. Finalmente los cortes se contrastaron con hematoxilina de Harris, se deshidrataron, aclararon y montaron para su estudio. Para la interpretación al inicio se reportaba mediante cromasia y posteriormente mediante porcentaje, se indicó positividad, frecuencia e intensidad de receptores de estrógeno y progesterona, HER2/neu-2 y Ki-67, relacionándolos con los hallazgos clínicos patológicos en los carcinomas más frecuentes, ductal y lobulillar infiltrantes. Al evaluar los marcadores de estrógeno, progesterona, la intensidad de la reacción se clasificó como negativa cuando no hubo reacción, o si el número es mayor al 1% de las células tumorales se consideró como positivo. En el caso del HER2/neu se registró de acuerdo a los siguientes parámetros: (-) cuando la tinción de la membrana está ausente, (1+) cuando la tinción de la membrana es débil e incompleta, ambas son consideradas como negativo, (2+) tinción moderada y completa de la membrana es considerada como indeterminada y (3+) cuando la tinción es intensa y completa de la membrana . Y en el caso del Ki-67 es considerada como positiva cuando es mayor al 14% de células positivas a nivel nuclear.

**ANEXO 2 CÁLCULO ESTADÍSTICO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD**

LUMINAL	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
LUMINAL A	53	18	35	66,0%
LUMINAL B	37	16	21	56,8%
TRIPLE NEGATIVO	26	9	17	65,4%
HER	10	4	6	60,0%
Global	126	47	79	62,7%

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

LUMINAL	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
			Estimación	Error típico	Estimación	Error típico
LUMINAL A	1	Evento	,981	,019	1	52
	2	Evento	,962	,026	2	51
	3	Evento	,943	,032	3	50
	4	Evento	.	.	4	49
	5	Evento	,906	,040	5	48
	6	Evento	,887	,044	6	47
	7	Evento	,868	,047	7	46
	8	Evento	.	.	8	45
	9	Evento	,830	,052	9	44
	10	Evento	,811	,054	10	43
	11	Evento	,792	,056	11	42
	12	Evento	,774	,057	12	41
	13	Evento	,755	,059	13	40
	14	Evento	.	.	14	39
	15	Evento	,717	,062	15	38
	16	Evento	.	.	16	37
	17	Evento	.	.	17	36
	18	Evento	,660	,065	18	35
	19	Censurado	.	.	18	34
	20	Censurado	.	.	18	33
	21	Censurado	.	.	18	32
	22	Censurado	.	.	18	31
	23	Censurado	.	.	18	30
	24	Censurado	.	.	18	29
	25	Censurado	.	.	18	28

	26	60,000	Censurado	.	.	18	27
	27	60,000	Censurado	.	.	18	26
	28	60,000	Censurado	.	.	18	25
	29	60,000	Censurado	.	.	18	24
	30	60,000	Censurado	.	.	18	23
	31	60,000	Censurado	.	.	18	22
	32	60,000	Censurado	.	.	18	21
	33	60,000	Censurado	.	.	18	20
	34	60,000	Censurado	.	.	18	19
	35	60,000	Censurado	.	.	18	18
	36	60,000	Censurado	.	.	18	17
	37	60,000	Censurado	.	.	18	16
	38	60,000	Censurado	.	.	18	15
	39	60,000	Censurado	.	.	18	14
	40	60,000	Censurado	.	.	18	13
	41	60,000	Censurado	.	.	18	12
	42	60,000	Censurado	.	.	18	11
	43	60,000	Censurado	.	.	18	10
	44	60,000	Censurado	.	.	18	9
	45	60,000	Censurado	.	.	18	8
	46	60,000	Censurado	.	.	18	7
	47	60,000	Censurado	.	.	18	6
	48	60,000	Censurado	.	.	18	5
	49	60,000	Censurado	.	.	18	4
	50	60,000	Censurado	.	.	18	3
	51	60,000	Censurado	.	.	18	2
	52	60,000	Censurado	.	.	18	1
	53	60,000	Censurado	.	.	18	0
LUMINAL B	1	16,000	Evento	,973	,027	1	36
	2	17,000	Evento	.	.	2	35
	3	17,000	Evento	,919	,045	3	34
	4	18,000	Evento	,892	,051	4	33
	5	19,000	Evento	,865	,056	5	32
	6	20,000	Evento	.	.	6	31
	7	20,000	Evento	,811	,064	7	30
	8	23,000	Evento	,784	,068	8	29
	9	30,000	Evento	,757	,071	9	28
	10	35,000	Evento	.	.	10	27
	11	35,000	Evento	,703	,075	11	26
	12	37,000	Evento	,676	,077	12	25
	13	39,000	Evento	,649	,078	13	24
	14	52,000	Evento	,622	,080	14	23
	15	58,000	Evento	,595	,081	15	22
	16	60,000	Evento	,568	,081	16	21
	17	60,000	Censurado	.	.	16	20
	18	60,000	Censurado	.	.	16	19
	19	60,000	Censurado	.	.	16	18
	20	60,000	Censurado	.	.	16	17
	21	60,000	Censurado	.	.	16	16
	22	60,000	Censurado	.	.	16	15
	23	60,000	Censurado	.	.	16	14

	24	60,000	Censurado	.	.	16	13
	25	60,000	Censurado	.	.	16	12
	26	60,000	Censurado	.	.	16	11
	27	60,000	Censurado	.	.	16	10
	28	60,000	Censurado	.	.	16	9
	29	60,000	Censurado	.	.	16	8
	30	60,000	Censurado	.	.	16	7
	31	60,000	Censurado	.	.	16	6
	32	60,000	Censurado	.	.	16	5
	33	60,000	Censurado	.	.	16	4
	34	60,000	Censurado	.	.	16	3
	35	60,000	Censurado	.	.	16	2
	36	60,000	Censurado	.	.	16	1
	37	60,000	Censurado	.	.	16	0
TRIPLE NEGATIVO	1	9,000	Evento	.	.	1	25
	2	9,000	Evento	,923	,052	2	24
	3	10,000	Evento	,885	,063	3	23
	4	15,000	Evento	,846	,071	4	22
	5	17,000	Evento	.	.	5	21
	6	17,000	Evento	,769	,083	6	20
	7	35,000	Evento	,731	,087	7	19
	8	37,000	Evento	,692	,091	8	18
	9	60,000	Evento	,654	,093	9	17
	10	60,000	Censurado	.	.	9	16
	11	60,000	Censurado	.	.	9	15
	12	60,000	Censurado	.	.	9	14
	13	60,000	Censurado	.	.	9	13
	14	60,000	Censurado	.	.	9	12
	15	60,000	Censurado	.	.	9	11
	16	60,000	Censurado	.	.	9	10
	17	60,000	Censurado	.	.	9	9
	18	60,000	Censurado	.	.	9	8
	19	60,000	Censurado	.	.	9	7
	20	60,000	Censurado	.	.	9	6
	21	60,000	Censurado	.	.	9	5
	22	60,000	Censurado	.	.	9	4
	23	60,000	Censurado	.	.	9	3
	24	60,000	Censurado	.	.	9	2
	25	60,000	Censurado	.	.	9	1
	26	60,000	Censurado	.	.	9	0
HER	1	7,000	Evento	,900	,095	1	9
	2	9,000	Evento	,800	,126	2	8
	3	12,000	Evento	,700	,145	3	7
	4	28,000	Evento	,600	,155	4	6
	5	60,000	Censurado	.	.	4	5
	6	60,000	Censurado	.	.	4	4
	7	60,000	Censurado	.	.	4	3
	8	60,000	Censurado	.	.	4	2
	9	60,000	Censurado	.	.	4	1
	10	60,000	Censurado	.	.	4	0



**ANEXO 3 CÁLCULO ESTADÍSTICO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL**

LUMINAL	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
LUMINAL A	53	17	36	67,9%
LUMINAL B	37	15	22	59,5%
TRIPLE NEGATIVO	26	9	17	65,4%
HER	10	4	6	60,0%
Global	126	45	81	64,3%

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

LUMINAL		Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
				Estimación	Error típico		
LUMINAL A	1	10,000	EVENTO	,981	,019	1	52
	2	17,000	EVENTO	,962	,026	2	51
	3	21,000	EVENTO	,943	,032	3	50
	4	26,000	EVENTO	.	.	4	49
	5	26,000	EVENTO	,906	,040	5	48
	6	27,000	EVENTO	,887	,044	6	47
	7	30,000	EVENTO	,868	,047	7	46
	8	37,000	EVENTO	.	.	8	45
	9	37,000	EVENTO	,830	,052	9	44
	10	42,000	EVENTO	,811	,054	10	43
	11	47,000	EVENTO	,792	,056	11	42
	12	48,000	EVENTO	,774	,057	12	41
	13	50,000	EVENTO	,755	,059	13	40
	14	56,000	EVENTO	.	.	14	39
	15	56,000	EVENTO	,717	,062	15	38
	16	60,000	EVENTO	.	.	16	37
	17	60,000	EVENTO	,679	,064	17	36
	18	60,000	CENSURADO	.	.	17	35
	19	60,000	CENSURADO	.	.	17	34
	20	60,000	CENSURADO	.	.	17	33
	21	60,000	CENSURADO	.	.	17	32
	22	60,000	CENSURADO	.	.	17	31
	23	60,000	CENSURADO	.	.	17	30
	24	60,000	CENSURADO	.	.	17	29

25	60,000	CENSURADO	.	.	17	28
26	60,000	CENSURADO	.	.	17	27
27	60,000	CENSURADO	.	.	17	26
28	60,000	CENSURADO	.	.	17	25
29	60,000	CENSURADO	.	.	17	24
30	60,000	CENSURADO	.	.	17	23
31	60,000	CENSURADO	.	.	17	22
32	60,000	CENSURADO	.	.	17	21
33	60,000	CENSURADO	.	.	17	20
34	60,000	CENSURADO	.	.	17	19
35	60,000	CENSURADO	.	.	17	18
36	60,000	CENSURADO	.	.	17	17
37	60,000	CENSURADO	.	.	17	16
38	60,000	CENSURADO	.	.	17	15
39	60,000	CENSURADO	.	.	17	14
40	60,000	CENSURADO	.	.	17	13
41	60,000	CENSURADO	.	.	17	12
42	60,000	CENSURADO	.	.	17	11
43	60,000	CENSURADO	.	.	17	10
44	60,000	CENSURADO	.	.	17	9
45	60,000	CENSURADO	.	.	17	8
46	60,000	CENSURADO	.	.	17	7
47	60,000	CENSURADO	.	.	17	6
48	60,000	CENSURADO	.	.	17	5
49	60,000	CENSURADO	.	.	17	4
50	60,000	CENSURADO	.	.	17	3
51	60,000	CENSURADO	.	.	17	2

LUMINAL B	52	60,000	CENSURADO	.	.	17	1
	53	60,000	CENSURADO	.	.	17	0
	1	16,000	EVENTO	,973	,027	1	36
	2	17,000	EVENTO	.	.	2	35
	3	17,000	EVENTO	,919	,045	3	34
	4	18,000	EVENTO	,892	,051	4	33
	5	19,000	EVENTO	,865	,056	5	32
	6	20,000	EVENTO	.	.	6	31
	7	20,000	EVENTO	,811	,064	7	30
	8	23,000	EVENTO	,784	,068	8	29
	9	30,000	EVENTO	,757	,071	9	28
	10	35,000	EVENTO	.	.	10	27
	11	35,000	EVENTO	,703	,075	11	26
	12	37,000	EVENTO	,676	,077	12	25
	13	39,000	EVENTO	,649	,078	13	24
	14	52,000	EVENTO	,622	,080	14	23
	15	58,000	EVENTO	,595	,081	15	22
	16	60,000	CENSURADO	.	.	15	21
	17	60,000	CENSURADO	.	.	15	20
	18	60,000	CENSURADO	.	.	15	19
	19	60,000	CENSURADO	.	.	15	18
	20	60,000	CENSURADO	.	.	15	17
	21	60,000	CENSURADO	.	.	15	16
	22	60,000	CENSURADO	.	.	15	15
	23	60,000	CENSURADO	.	.	15	14
	24	60,000	CENSURADO	.	.	15	13
	25	60,000	CENSURADO	.	.	15	12
	26	60,000	CENSURADO	.	.	15	11
	27	60,000	CENSURADO	.	.	15	10
	28	60,000	CENSURADO	.	.	15	9
	29	60,000	CENSURADO	.	.	15	8
	30	60,000	CENSURADO	.	.	15	7
31	60,000	CENSURADO	.	.	15	6	
32	60,000	CENSURADO	.	.	15	5	

	33	60,000	CENSURADO	.	.	15	4
	34	60,000	CENSURADO	.	.	15	3
	35	60,000	CENSURADO	.	.	15	2
	36	60,000	CENSURADO	.	.	15	1
	37	60,000	CENSURADO	.	.	15	0
TRIPLE NEGATIVO	1	9,000	EVENTO	.	.	1	25
	2	9,000	EVENTO	,923	,052	2	24
	3	10,000	EVENTO	,885	,063	3	23
	4	15,000	EVENTO	,846	,071	4	22
	5	17,000	EVENTO	.	.	5	21
	6	17,000	EVENTO	,769	,083	6	20
	7	35,000	EVENTO	,731	,087	7	19
	8	37,000	EVENTO	,692	,091	8	18
	9	60,000	EVENTO	,654	,093	9	17
	10	60,000	CENSURADO	.	.	9	16
	11	60,000	CENSURADO	.	.	9	15
	12	60,000	CENSURADO	.	.	9	14
	13	60,000	CENSURADO	.	.	9	13
	14	60,000	CENSURADO	.	.	9	12
	15	60,000	CENSURADO	.	.	9	11
	16	60,000	CENSURADO	.	.	9	10
	17	60,000	CENSURADO	.	.	9	9
	18	60,000	CENSURADO	.	.	9	8
	19	60,000	CENSURADO	.	.	9	7
	20	60,000	CENSURADO	.	.	9	6
	21	60,000	CENSURADO	.	.	9	5
	22	60,000	CENSURADO	.	.	9	4
	23	60,000	CENSURADO	.	.	9	3
	24	60,000	CENSURADO	.	.	9	2
	25	60,000	CENSURADO	.	.	9	1
	26	60,000	CENSURADO	.	.	9	0
HER	1	7,000	EVENTO	,900	,095	1	9
	2	9,000	EVENTO	,800	,126	2	8
	3	12,000	EVENTO	,700	,145	3	7
	4	28,000	EVENTO	,600	,155	4	6
	5	60,000	CENSURADO	.	.	4	5
	6	60,000	CENSURADO	.	.	4	4
	7	60,000	CENSURADO	.	.	4	3
	8	60,000	CENSURADO	.	.	4	2
	9	60,000	CENSURADO	.	.	4	1
	10	60,000	CENSURADO	.	.	4	0

## ANEXO 4

**TABLA N10 .CLASIFICACIÓN DEL SUBGRUPO LUMINAL B SEGÚN LOS BIOMARCADORES MOLECULARES EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGÍA Y ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2002 – DICIEMBRE 2008**

LUMINAL B	N	%
RP RE (+) HER2 (+) KI67(<14%)	10	27
RP RE (+) HER2 (-) KI67(>14%)	27	72,9
<b>TOTAL</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ

## ANEXO 5

**TABLA N 11 .TIPO DE CIRUGIA REALIZADA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I, II Y III TRATADOS CON CIRUGÍA Y ADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA CUENCA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2002 - DICIEMBRE2008**

	T1		T2		TOTAL
	N	%	N	%	
MRM	24	55,8	62	74,6	86
CC	19	44,1	21	25,3	40
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100</b>	<b>83</b>	<b>100</b>	<b>126</b>

FUENTE: HISTORIALES CLÍNICOS DEL SISTEMA ELECTRÓNICO SOLCA CUENCA  
AUTORA: MD. DAYSI PESÁNTEZ