

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**KI 67 COMO FACTOR PRONÓSTICO DE RECURRENCIA  
DESPUÉS DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO EN EL  
HOSPITAL MÉXICO DEL 01 DE ENERO DEL 2010 AL 31  
DE DICIEMBRE DEL 2011**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Radioterapia para optar al grado y título de Especialista en Radioterapia

GUILLERMO RECINOS VILLANUEVA

Universidad de Costa Rica, 2020

## **AGRADECIMIENTOS**

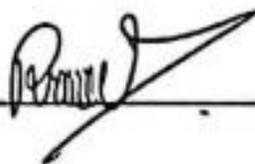
Agradezco el apoyo durante mi carrera a mi familia, en especial a mis padres, amigos y profesores, ya que ayudaron a alivianar el arduo trabajo que esto representa.

Esta tesis fue aceptada por la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Radioterapia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Posgrado en Radioterapia para optar al grado y título de Especialista en Radioterapia.

---

Dr. Álvaro Morales Ramírez Decano

Sistema de Estudios de Posgrado



---

Dr. Rolando Loria Ruiz

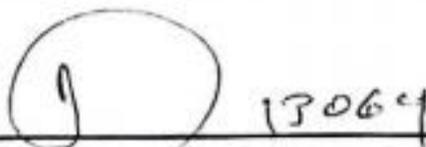
Director de Tesis



---

Dra. María Matilde Bonilla Jara

Director Programa de Posgrado en Radioterapia



---

Guillermo Recinos Villanueva

Candidato

## CONTENIDO

Capítulo I. Aspectos generales del estudio .....	3
1.1. Justificación .....	3
1.2. Formulación del problema.....	3
1.3. Objetivos .....	3
1.3.1. Objetivo general.....	3
1.3.2. Objetivos específicos .....	4
Capítulo II. Marco teórico .....	5
2.1. Generalidades.....	5
2.1.1. Epidemiología .....	5
2.2. Factores genéticos relacionados con el cáncer de mama .....	6
2.3. Prevención y tamizaje .....	6
2.4. Generalidades de anatomía.....	9
2.4.1. Anatomía del sitio primario .....	9
2.4.2. Anatomía del drenaje linfático regional.....	9
2.4.3. Anatomía de los sitios de metástasis.....	11
2.5. Generalidades de patología y características biológicas del cáncer de mama.....	11
2.5.1. Carcinomas no invasores .....	11
2.5.2. El carcinoma lobulillar in situ.....	12

2.6. La enfermedad de Paget.....	12
2.7. Carcinoma ductal in situ.....	13
2.8. Lobulillar infiltrante .....	14
2.8.1. Receptor de hormonas positivos .....	15
2.9. Clasificación molecular del cáncer de mama triple negativo.....	18
2.9.1. Otros factores pronósticos moleculares.....	19
2.9.2. Abordaje inicial del cáncer de mama invasor.....	20
2.9.3. Imágenes para evaluación de la mama .....	20
2.10. La resonancia magnética de mama .....	21
2.11. Biopsia diagnóstica .....	21
2.11.1. Estadiaje TNM .....	21
2.12. Evaluación de metástasis (M) .....	25
2.13. Definición de cáncer de mama invasor de estadio temprano.....	26
2.14. Generalidades de cirugía .....	26
2.15. Criterios de exclusión para TCM.....	27
2.16. Tipos de mastectomía.....	28
2.17. Evaluación de la axila .....	29
2.18. Radioterapia.....	29
2.18.1. Radioterapia adyuvante después de cirugía conservadora de mama .....	29

2.19. Fraccionamiento y dosis .....	31
2.20. Sobreimpresión de dosis (BOOST).....	32
2.21. RT a ganglios regionales .....	33
2.22. Radioterapia posmastectomía (RTPM).....	35
2.23. RTPM en pacientes T1/2 N0.....	36
2.24. RTPM T3 N0 .....	38
2.25. RTPM en el escenario neoadyuvante .....	39
2.26. Generalidades de selección de tratamiento adyuvante sistémico.....	40
Capítulo III. Marco metodológico.....	42
3.1. Tipo de estudio .....	42
3.2. Área de estudio.....	42
3.3. Población .....	42
3.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	42
3.4.1. Criterios de inclusión de las personas participantes .....	42
3.4.2. Criterios de exclusión .....	43
3.5. Fuentes de información .....	43
3.6. Cuadro de operación de variables .....	43
3.7. Problema de investigación .....	44
3.8. Procedimientos para análisis de datos .....	44
3.9. Limitaciones .....	45

3.10. Análisis y discusión de los datos.....	46
Capítulo IV. Discusión de resultados .....	58
Capítulo V. Conclusiones y recomendaciones .....	65
5.1. Conclusiones .....	65
5.2. Recomendaciones .....	65
Bibliografía .....	67

## RESUMEN

El objetivo principal del estudio es determinar si el Ki67 muestra algún valor pronóstico para el tiempo de recurrencia en las pacientes con carcinoma de mama estadio clínico temprano que recibieron adyuvancia con radioterapia y cuáles niveles se podrían relacionar con la recurrencia.

Para esto se evaluaron 519 expedientes del servicio de Patología del Hospital México del 01 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2013. Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de 160 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, en un periodo de 9 años que demostró un rango de edad entre los 32 y 83 años. A partir de lo anterior se encontró que la histología más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante presente en 151 casos, el subgrupo molecular más predominante fue el Luminal A en 79 pacientes y el estadio clínico más reportado fue el IA.

La mayoría de las pacientes (131) se sometieron a terapia conservadora de mama que se define como cirugía conservadora de mama, más evaluación de axila seguido de radioterapia adyuvante. El esquema de RTA más empleado fue el de 50Gy/25 fracciones, 109 pacientes recibieron quimioterapia basada principalmente en Antraciclinas (104 pacientes) y 143 pacientes recibieron hormonoterapia.

Se observaron 11 recurrencias de las cuales 5 fueron locales y 6 a distancia, la curva Kaplan Meier de recurrencia evidenció que las primeras ocurrieron en los primeros 2 años después del tratamiento y se mantuvo prácticamente igual hasta los 4 años con una supervivencia de 97 %, a los 5 años es de 94 % y después disminuye hasta un 92 % a los 9 años. No se presentó recurrencia en pacientes HER 2 enriquecidos.

En los pacientes Luminal A se identificaron 3 recurrencias locales y 2 a distancia, un paciente a hueso y otro a pulmón, cuello y encéfalo. En los pacientes Luminal B se identificó una recurrencia local dos a hueso y una a pleura, en el subgrupo luminal B HER 2 enriquecido se reportó un paciente con recurrencia local. Por último, en el subgrupo de triple negativo se evidenció un paciente con recurrencia a encéfalo y pulmón.

Con respecto a la mortalidad, se evidenciaron solo 9 fallecimientos, de los cuales uno se pudo confirmar que fue muerte específica por cáncer en la estimación de Kaplan-Meier de supervivencia global. Además, se observó que aproximadamente a los 4 años hay una mortalidad del 2 % y esta se mantiene hasta los 6 años cuando aumenta a un 3 %. A los 9 años de seguimiento hay una mortalidad del 5 %.

Al llevar a cabo el análisis de regresión logista multivariable entre recurrencia/supervivencia global y factores de riesgo no se identificó ningún factor estadísticamente significativo que se asocie a recurrencia o supervivencia global, debido a la poca cantidad de eventos que se registraron. Por lo tanto, no es posible determinar si el Ki 67 es un factor pronóstico de recidiva.

Para determinar el nivel de Ki 67 que sirve como factor pronóstico de recurrencia se utilizó la curva de ROC, en la cual se evidencia un área bajo la curva de 0.538. Esto significa que la “prueba/algún valor de KI 67” tiene la capacidad de acertar en un 53 % de las veces, con una p en 0.69 que no es estadísticamente significativa.

Por los resultados expuestos no es posible utilizar el Ki 67 como factor pronóstico independiente de recurrencia ni para supervivencia global y al menos en la población de este estudio no debe utilizarse para la toma de decisiones clínicas.

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Esquema de selección de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 d enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	46
Gráfico 2 Curva ROC de asociación entre la recurrencia y el índice de proliferación KI 67, de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 d enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	51
Gráfico 3 Estimación de Kaplan-Meier de la sobrevida global de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	53
Gráfico 4 Estimación de Kaplan-Meier de la recurrencia de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	54
Gráfico 5 Recurrencia según grupo molecular de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013. A) HER 2 enriquecido, B) Luminal A, C) Luminal B, D) Luminal B HER 2 y E) Triple negativo.....	56

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1 Características clínico-patológicas de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	46
Cuadro 2 Distribución de la edad y del índice de proliferación KI 67 de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	47
Cuadro 3 Características del tratamiento de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	48
Cuadro 4 Mortalidad y recurrencia de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	48
Cuadro 5 Resultado de la regresión logística de la evaluación de la asociación entre la recurrencia y las características de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	49
Cuadro 6 Características de la Curva ROC de asociación entre la recurrencia y el índice de proliferación KI 67, de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	52
Cuadro 7 Sobrevida global de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	53
Cuadro 8 Recurrencia de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del	

2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	54
Cuadro 9 Resultado de la regresión de Cox de la evaluación de la asociación entre la sobrevida global y las características de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013 .....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS

- BI-RADS: significa en inglés Breast Imaging Reporting and Data System y puede traducirse como Sistema de reporte y base de datos de imágenes mamarias. Es un método que usan los radiólogos para interpretar y comunicar los resultados de la mamografía.
- CIE: abreviatura de Clasificación Internacional de las Enfermedades. Sistema diagnóstico oficial de la Organización Mundial de la Salud, seguido, en la actualidad, por más de 140 países, con fines epidemiológicos y de investigación.
- HER2: son las siglas en inglés de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
- Ki67: es un marcador de proliferación celular cuya expresión en tumores mamarios se ha relacionado con peor pronóstico y buena respuesta al tratamiento con quimioterapia.
- LCIS: el carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS) es un tipo de cambio en los senos que a veces se observa cuando se hace una biopsia de seno.
- NCDB: Nacional Cancer Database.
- NSABP: por sus siglas en inglés, la red de investigación localizada en Pittsburgh que dirigió el estudio con el apoyo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).
- RT: radioterapia.
- RTA: radioterapia adyuvante.
- SNC: sistema nervioso central.
- TP53: es una proteína supresora de tumores.

# AUTORIZACIÓN DOCUMENTO



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Guillermo Recinos Villanueva, con cédula de identidad 113230652, en mi condición de autor del TFG titulado Ki7 como factor pronóstico de recurrencia después de Radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama estadio clínico temprano en el Hospital México 01 de P010 2010 al 31 de diciembre del 2013

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

## INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Guillermo Recinos Villanueva

Número de Carné: B 69136 Número de cédula: 113230652

Correo Electrónico: GARU7821@gmail.com

Fecha: 10/03/2021 Número de teléfono: 6102-5259

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Rolando Coria Ruiz

  
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que si contestado sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama tiene una alta incidencia en el ámbito mundial, es el más diagnosticado en mujeres, especialmente en las mayores de 40 años y ocupa el quinto lugar de mortalidad. En Costa Rica hay cifras comparables en incidencia y ocupa el primer lugar de muertes por cáncer en este país. Mediante sistemas de tamizaje es posible diagnosticar esta patología en estadios tempranos que se definen como pacientes con cáncer de mama invasor T1-T2, N0/N1, M0, sin importar el subtipo histológico u otros factores de riesgo.

Aproximadamente, el 80 % de las pacientes con cáncer de mama estadio clínico temprano se someten a terapia conservadora de mama (TCM) sin neoadyuvancia que consiste en cirugía conservadora de mama (CCM), más biopsia de ganglio centinela (BGC) seguido de radioterapia adyuvante (RTA), asociado con otras terapias adyuvantes. El porcentaje restante se somete a mastectomía simple (MS) más BGC o mastectomía radical modificada (MRM). La radioterapia después de mastectomía (RTPM) requiere individualizar todavía más la selección de pacientes basados en factores de riesgo de recurrencia, como la presencia de pN1, ILV, grado histológico 3, perfil molecular y tamaño tumoral mayor a 2 cm.

El Ki 67 es una proteína nuclear que se expresa en el ciclo celular que se detecta mediante inmunohistoquímica y se utiliza como marcador de proliferación celular. Se han identificado asociaciones entre valores elevados de Ki67 y peor biología tumoral, lo que implica un peor pronóstico. Además, se debe mencionar que ASCO (American Society of Clinical Oncology) no recomienda el uso de marcadores de proliferación para evaluación pronóstica.

La relevancia de este trabajo consiste en que el Ki67 no se ha evaluado como factor pronóstico independiente y no se ha relacionado con el tiempo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron RTA en Costa Rica. Por lo que si se define algún valor de Ki67 que sea pronóstico este se puede utilizar como herramienta complementaria para seleccionar pacientes costarricenses que se encuentren en *zonas grises*, por ejemplo, en pacientes con estadios tempranos en

quienes se efectuó la mastectomía.

## Capítulo I. Aspectos generales del estudio

### 1.1. Justificación

En Costa Rica el Ki67 no se ha evaluado como factor pronóstico independiente de supervivencia y recurrencia, además, no se ha relacionado con el tiempo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron RTA. Las decisiones clínicas para selección de pacientes para RTA se basan en factores de riesgo de recurrencia y supervivencia general, pero el valor de Ki67 no se considera relevante para toma de decisiones en selección de pacientes candidatos a RTA. Por lo tanto, si se logra hacer una correlación del valor de Ki67 entre el tiempo de recaída y supervivencia, se podría considerar como factor de riesgo independiente y utilizarlo para selección de pacientes para RTA en la población nacional.

### 1.2. Formulación del problema

Determinar si Ki 67 es un factor pronóstico independiente para recurrencia posterior RTA en pacientes con cáncer de mama temprano.

P	I	C	O	T
Pacientes con cáncer de mama temprano candidatas a radioterapia adyuvante	Identificar valores de Ki 67 en pacientes con cáncer de mama, no se realizarán comparaciones		Tiempo de recurrencia	Enero 2010 hasta julio 2019
			Supervivencia global	
			Supervivencia específica por cáncer	

¿Se puede considerar que el valor de Ki67 se relaciona con el tiempo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron radioterapia adyuvante?

### 1.3. Objetivos

#### 1.3.1. Objetivo general

Determinar si el Ki67 muestra algún valor pronóstico para el tiempo de recurrencia

en las pacientes con carcinoma de mama que recibieron adyuvancia con radioterapia y cuáles niveles se podrían relacionar con la recurrencia.

### **1.3.2. Objetivos específicos**

1. Determinar qué nivel de Ki 67 se asocia con recurrencia en pacientes con carcinoma de mama temprano que recibieron radioterapia adyuvante.
2. Establecer si el Ki 67 es un factor pronóstico independiente para la supervivencia global en pacientes con carcinoma de mama temprano.
3. Establecer si el Ki 67 es un factor pronóstico independiente para la supervivencia específica por cáncer.
4. Detallar si el sitio anatómico de recaída loco-regional se relaciona con valor de Ki67 en pacientes con carcinoma de mama temprano.
5. Relacionar el tiempo de la recurrencia con el nivel de Ki67.
6. Determinar el tiempo de recurrencia según subtipo molecular.

## Capítulo II. Marco teórico

### 2.1. Generalidades

#### 2.1.1. Epidemiología

El cáncer de mama tiene una alta incidencia en el ámbito mundial que representa un 11.6 % de todos los casos nuevos de cáncer entre hombres y mujeres en el 2018. Estas cifras son equiparables con el cáncer de pulmón, pero es el más diagnosticado en mujeres, especialmente las que son mayores de 40 años (13).

Con respecto a la mortalidad, ocupa el quinto lugar (6.6 %) de todas las muertes por cáncer en el ámbito mundial del 2018, en total 267 000 muertes entre hombres y mujeres.

En Costa Rica los datos más actualizados demuestran que la incidencia en mujeres en el año 2018 fue de 23.2 % para un total de 1501 casos, lo que lo sitúa de número 1 después del cáncer de piel no melanoma. La tasa de mortalidad fue de 12,2 muertes por 100 000 mujeres, lo que la sitúa como la neoplasia más mortal en el país en el grupo de mujeres. Los siguientes son factores de riesgo relacionados con la exposición al estrógeno a lo largo de la vida (1):

- La nuliparidad.
- Edad avanzada del primer nacimiento.
- Terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopaúsicas.
- Edad temprana en la menarquia y menopausia tardía.
- Lactancia materna.
- Tez blanca.
- Consumo de alcohol.
- Poco ejercicio.

- Radioterapia previa.

## **2.2. Factores genéticos relacionados con el cáncer de mama**

Algunos pacientes han heredado mutaciones en la línea germinal, pero en la mayoría de los casos los eventos genéticos que conducen al cáncer de mama son somáticos o esporádicos.

Cerca del 20 % al 25 % de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama tienen antecedentes familiares de la enfermedad y, aproximadamente, el 10 % de las pacientes tienen antecedentes familiares que muestran un patrón autosómico dominante de herencia de cáncer de mama.

Las mutaciones de la línea germinal más estudiadas son en los supresores de tumores BRCA1 Y BRCA 2. Es importante mencionar que 1 en cada 40 individuos de la ascendencia judío-askenazi tiene una mutación hereditaria de BRCA1 o BRCA2 en comparación con 1 en 800 en la población general.

La mutación en el gen BRCA1 también se asocia más con cánceres receptores de hormonas negativo, cáncer medular, edad temprana en el momento del diagnóstico y cáncer de ovario.

El gen BRCA2 desarrolla con más frecuencia el cáncer de mama con receptor de hormonas positivo y menor riesgo de cáncer de ovario que para aquellos con BRCA1. Está también relacionado con el cáncer de mama en el hombre.

Además, tienen anomalías en los proto-oncogenes que promueven el crecimiento. La sobreexpresión de HER2/neu, que un receptor de la superficie celular con un dominio interno de tirosin quinasa, activa vías de señalización en sentido descendente. Lo anterior se ha asociado con el aumento de la capacidad proliferativa, el incremento del potencial metastásico y el aumento de la tasa de génesis tumoral.

## **2.3. Prevención y tamizaje**

La prevención del cáncer de mama ha sido evaluada por el NSABP, que utilizó el

tamoxifeno y raloxifeno de manera preventiva en pacientes que tenían un riesgo de 1.67 % (Modelo de Gail) o mayor. Lo anterior evidenció que el tamoxifeno redujo las tasas de cáncer de mama invasor y no invasor en un 49 % y un 50 %, respectivamente.

Además, el beneficio del tamoxifeno es evidente en todos los grupos de edad ( $\leq 49$  años, 50 a 59 años y  $\geq 60$  años) y en pacientes con afecciones que se sabe que predisponen al cáncer de mama, como la hiperplasia ductal atípica, hiperplasia o carcinoma lobular *in situ*. Es lógico pensar que la reducción en el riesgo se aplicó solo al desarrollo de tumores RE positivos.

La mastectomía profiláctica también ha demostrado ser una estrategia efectiva de reducción de riesgo para las mujeres con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y aquellas con una mutación de la línea germinal en el gen BRCA1 o BRCA2. La ooforectomía profiláctica también puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de ovario y de mama.

La detección temprana es de gran valor para aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama y para quienes el tratamiento temprano para reducir la mortalidad es más efectivo que el posterior. Por lo tanto, las estrategias de detección difieren según la edad y el riesgo estimado de cáncer de mama, por lo que deben personalizarse lo más que se pueda.

Antes de llevar a cabo el tamizaje el paciente debe estar informado sobre los posibles resultados, por ejemplo, el hallazgo de patología benigna de la mama o todo lo que involucra el proceso de diagnóstico y tratamiento. Por ende, se clasifica al paciente con base en la edad y en el riesgo de desarrollo del cáncer de mama (2).

En general, se describe que la mayoría de las mujeres tiene un riesgo promedio (menos del 15 % de riesgo de por vida) de desarrollar cáncer de mama. Existen herramientas de evaluación de riesgos como el modelo de Gail que puede ser útil para estimar el riesgo e informar la necesidad de pruebas adicionales (2). Las mujeres de riesgo moderado incluyen a la mayoría de las mujeres con cáncer de

mama en un pariente de primer grado, pero sin un síndrome genético conocido.

Las mujeres que tienen antecedentes personales de cáncer de ovario, mama, peritoneo o trompas de Falopio, una mutación genética (por ejemplo, BRCA1 o BRCA2) o un historial de radioterapia previa en el tórax entre las edades de 10 y 30 años se consideran con un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. No se recomienda el tamizaje en pacientes menores de 40 años.

Con respecto a las mujeres de 40 - 49 años, se deben subdividir contemplando el riesgo de desarrollar el cáncer de mama y de las preferencias de los pacientes y pueden ocurrir 2 escenarios (2):

Un paciente puede optar por la mamografía (MMG) si tiene preocupaciones importantes sobre el riesgo de cáncer de mama y si acepta la posibilidad de un resultado falso positivo o un sobre diagnóstico y la evaluación y el tratamiento que implica. Otro paciente puede encontrar que la frecuencia de los falsos positivos y el diagnóstico excesivo proporcionan una razón convincente para diferir la evaluación.

A pesar de que la evaluación de los pacientes entre los 40 y 49 años parece favorable, al considerar el número de años de vida potencialmente salvados, para una mujer de riesgo promedio, el número de muertes por cáncer de mama prevenidas es relativamente bajo.

Se han implementado métodos de tamizaje para la detección temprana del cáncer de mama que consiste en una MMG con o sin cono de compresión y si es necesario se lleva a cabo un ultrasonido complementario. Ambos tienen una clasificación BI-RADS que ayuda a discernir cuál paciente se beneficia más de una biopsia por aspiración con aguja gruesa (BAG) de alguna lesión sospechosa. Se considera que el BI-RADS 4 tiene un riesgo de 2 hasta un 95 % de malignidad, por lo que se debe realizar una biopsia en estos pacientes para tener la confirmación histológica.

## **2.4. Generalidades de anatomía**

### **2.4.1. Anatomía del sitio primario**

#### ***2.4.1.1. Pared costal***

La pared costal o pared torácica está después de la fascia del músculo pectoral mayor, consiste en la caja torácica ósea, los músculos intercostales y músculo serrato anterior.

#### ***2.4.1.2. Glándula mamaria***

La glándula mamaria se encuentra anterior a la pared costal y está compuesta por tejido glandular, tejido adiposo y estroma. La mama se extiende medialmente hacia la línea media y lateralmente hasta la línea media axilar. Los bordes craneales y caudales de la mama son típicamente la segunda y sexta costilla, de manera respectiva. La mama puede extenderse más arriba en la región axilar, zona conocida como la cola de Spence.

El parénquima de la mama tiene ligamentos de sostén conocidos como ligamentos suspensorios de Cooper y tejido conectivo que contiene el paquete neurovascular. Microscópicamente, el parénquima mamario está formado por lóbulos y conductos. El sistema ductal de la mama se divide en segmentos ramificados que convergen en conductos galactóforos principales cerca del complejo pezón-areola.

La unión entre los lóbulos y los conductos, la unidad ductal-lobular terminal es la ubicación más común para el desarrollo de cáncer de mama. El límite profundo de la mama es la fascia del músculo pectoral mayor. Se puede dividir en cuatro cuadrantes que son: el cuadrante superior externo (CSE), cuadrante superior interno (CSI), cuadrante inferior externo (CIE) y cuadrante inferior interno (CII) y la zona central que es el complejo areola-pezón.

### **2.4.2. Anatomía del drenaje linfático regional**

La mama tiene un rico plexo linfático que drena a los ganglios linfáticos de la axila, la cadena mamaria interna y la fosa supraclavicular. El drenaje también ocurre en

los ganglios linfáticos intramamarios y entre los músculos pectorales conocidos como los ganglios interpectoriales o de Rotter. El drenaje de los ganglios axilares se puede dividir en tres niveles en relación con el pectoral menor:

Nivel I: el borde caudal es la inserción del pectoral mayor con la primera costilla, se puede tomar como referencia ósea el borde caudal de la escápula. El límite superior es cuando los vasos axilares cruzan el borde lateral del pectoral menor, posterior y, lateralmente, limita con los músculos subescapular y dorsal ancho y el límite medial es el borde lateral del músculo pectoral menor.

Nivel II: el borde caudal es el borde craneal del nivel I de axila, cranealmente se extiende hasta que los vasos axilares crucen el borde medial del pectoral menor. Posteriormente limita con los músculos intercostales, anteriormente limita con la superficie posterior del músculo pectoral menor, el límite medial es el borde medial del pectoral menor y el límite lateral es el borde lateral del músculo pectoral menor.

Nivel III: el borde caudal es el borde craneal del nivel II y este se extiende superiormente hasta que el pectoral menor se inserte en la apófisis coracoides. El límite medial es el opérculo torácico, el límite lateral es el borde medial del músculo pectoral menor, anteriormente limita con la superficie posterior del músculo pectoral menor y posteriormente con los músculos intercostales.

Ganglios supraclaviculares: superiormente se extiende 5 mm craneal de vena subclavia, inferiormente incluye la vena subclavia con margen de 5 mm. El límite anterior es el músculo esternocleidomastoideo, dorsalmente limita con la pleura, medialmente incluye la vena yugular excluyendo la glándula tiroides y la arteria carótida común, el borde lateral incluye los músculos escalenos anteriores y se conecta al borde medial del nivel III de axila.

Mamaria interna: el límite superior es el límite caudal de los ganglios supraclaviculares y recorre caudalmente los espacios intercostales. Los que más se encuentran comprometidos son los que se localizan entre los espacios uno y tres, pero eso depende de la localización del tumor y estadio ganglionar. El límite anterior es límite ventral del área vascular, el límite posterior es la pleura, medial y

lateralmente consiste en un margen radial de 5 mm de la vena mamaria interna.

El compromiso de la cadena ganglionar mamaria interna fue más alto para los tumores del cuadrante interno inferior (43 %), seguido de los tumores del cuadrante externo inferior (32 %) y los tumores centrales (28 %).

### **2.4.3. Anatomía de los sitios de metástasis**

Las células tumorales pueden diseminarse por el sistema linfático o por el sistema vascular sanguíneo. Los cuatro sitios más comunes de afectación son los huesos, los pulmones, el cerebro y el hígado, pero puede diseminarse a cualquier órgano. Los siguientes factores se han relacionado con el desarrollo del cáncer de mama:

- Antecedentes personales de carcinoma lobular *in situ* o carcinoma ductal *in situ*.
- Historial de una biopsia de seno y número de biopsias de seno.
- Historial personal de hiperplasia ductal atípica.
- Edad avanzada, está descrito en la literatura que aproximadamente el 95 % de los cánceres de mama se desarrollan en mujeres después de los 40 años y conforme se avanza en edad el riesgo aumenta hasta llegar a los 80 años, donde se alcanza un leve descenso en la incidencia.

## **2.5. Generalidades de patología y características biológicas del cáncer de mama**

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y los avances en los estudios genéticos han permitido evidenciar diferentes tipos histológicos con patrones moleculares distintos. Inicialmente, se puede dividir en *in situ* e invasor y estos se subdividen en subtipos moleculares.

### **2.5.1. Carcinomas no invasores**

Carcinoma *in situ*, no infiltra la membrana basal y estos se subdividen en carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS).

### **2.5.2. El carcinoma lobulillar in situ**

El carcinoma lobulillar *in situ* frecuentemente expresa receptores de hormonas y rara vez se sobreexpresa HER 2 o se acumula la proteína TP53. También se caracteriza por la pérdida de la expresión del gen E-cadherina (CDH1) y está documentada en más del 95 % de los casos de LCIS. La E-cadherina es una molécula de adhesión celular dependiente de calcio que es responsable de la organización epitelial.

Estas lesiones representan menos del 15 % de todas las lesiones no invasoras registradas y pueden estar asociadas con carcinomas invasores de un 5 % hasta un 12 %. Se considera que una lesión precursora de un carcinoma invasor tiene de 9 a 10 veces más riesgo que la de la población normal y se caracteriza por ser una patología de ambas mamas, por lo que la terapia quirúrgica de una sola mama no siempre es lo más adecuado. Por ende, el manejo del LCIS va desde la observación hasta la mastectomía bilateral, según riesgo del paciente. Se consideran pacientes de alto riesgo personas jóvenes, proceso difuso y con un historial familiar importante de enfermedad.

En pacientes de alto riesgo se podría considerar un abordaje menos radical con el uso de tamoxifeno. Una cohorte de pacientes con LCIS ingresó en el ensayo NSABP P01 que comparó el tamoxifeno con placebo para la prevención del cáncer de mama. El riesgo de 5 años de desarrollo posterior de la enfermedad se redujo con el uso de tamoxifeno en un 56 %, la radioterapia no tiene rol en esta patología.

### **2.6. La enfermedad de Paget**

Fue descrita por primera vez en 1874, por sir James Paget, quien asoció la ulceración del pezón, sangrado y costras, a un carcinoma de mama. En la lámina de patología se observan las células de Paget.

Es poco frecuente y se diagnostica de un 0.5 % al 5 %. El diagnóstico diferencial incluye melanoma de propagación superficial, carcinoma de células escamosas pagetoides *in situ* y células claras de Tokier.

Es importante que puede tener una masa palpable asociada hasta un 50 % a la clínica antes descrita y esta se relaciona hasta un 90 % con carcinoma invasor. Mientras que no hay masa palpable existe de un 66 % a un 86 % de carcinoma ductal *in situ*.

El manejo de la enfermedad de Paget se basa en la enfermedad subyacente, ya sea un carcinoma invasor o un *in situ*, pero generalmente se basa en cirugía conservadora de mama, seguido de radioterapia. Esto respaldado por el estudio de la EORTC 10873, multicéntrico que reportó una tasa de recurrencia local a 5 años de 5.2 %.

## **2.7. Carcinoma ductal in situ**

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) está representado por un espectro heterogeneohistológico que surge en su totalidad y está relacionado con los lúmenes ductales de la mama. Se han descrito cinco tipos histológicos:

- El tipo de comedón se asocia a menudo con la invasión de la membrana basal y el grado de comedo-necrosis en el carcinoma ductal *in situ*, es un predictor de riesgo de recurrencia en mama ipsilateral.
- Cribiforme.
- Micropapilar.
- Papilar.
- Sólido.

Se caracteriza por tener pérdida de metástasis y se ha documentado que los casos en los cuales hay invasión ganglionar es porque tienen asociado un carcinoma invasor.

Entre las características biológicas y moleculares se considera que es una histología precursora del carcinoma invasor. Está descrito que tiene un riesgo de 10 veces más que la población general de desarrollar un carcinoma invasor, los receptores de estrógenos están presentes en un 70 % de los casos, pero cuando son de bajo

grado están presentes hasta en un 90 % de los casos, mientras que si son de alto grado se expresan menos de 25 %.

Lo opuesto sucede con la expresión de HER 2 y P53, alrededor del 50 % de las lesiones DCIS muestran una sobreexpresión del gen HER2, con el gen supresor de tumores TP53 mutado en el 25 % de los casos. Ambos marcadores moleculares se observan en menos del 20 % de las lesiones de bajo grado, pero se encuentran en hasta dos tercios de las lesiones de alto grado.

Con respecto a los carcinomas invasores, el carcinoma ductal infiltrante es el tipo más común de cáncer de mama invasivo que representa hasta el 80 %. Además, se denomina carcinoma infiltrante de ningún tipo especial o carcinoma infiltrante no especificado de otra manera y se reconoce por sus siglas en inglés (NOS).

Los carcinomas infiltrantes se dividen en tres grados, según una combinación de características del estroma y citológicas que generalmente se evalúan utilizando un sistema de puntuación que considera tres parámetros. Se recomienda utilizar el grado histológico combinado de Nottingham y AJCC 2017:

Carcinoma infiltrante bien diferenciado (grado 1): tiene células que se infiltran en el estroma como nidos sólidos de glándulas. Los núcleos son relativamente uniformes, con poca o ninguna evidencia de actividad mitótica.

Carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado (grado 2): tiene células que se infiltran como nidos sólidos con cierta diferenciación glandular. Existe algo de pleomorfismo nuclear y una tasa mitótica moderada.

Carcinoma ductal infiltrante poco diferenciado (grado 3): se compone de nidos sólidos de células neoplásicas sin evidencia de formación de glándulas. Hay una marcada atipia nuclear y una considerable actividad mitótica.

Asimismo, existen otros tipos histológicos de carcinomas invasores menos frecuentes (5):

## **2.8. Lobulillar infiltrante**

Son los segundos más frecuentes, tienen mayor frecuencia de bilateralidad y

multicentricidad que los carcinomas ductales infiltrantes. Sin embargo, varios estudios han demostrado que los carcinomas lobulillares intraductales e infiltrantes son bastante equivalentes en términos de resultados con la terapia de conservación mamaria, según la estadio clínico.

Estos tumores surgen en mujeres mayores y son más grandes y mejor diferenciados. Como regla general, los carcinomas lobulillares invasivos son positivos para el receptor de estrógeno (RE) y las lesiones variantes muestran una expresión variable ocasional.

En general, tienden a hacer metástasis tardíamente comparado con los carcinomas ducales infiltrares y se diseminan a lugares inusuales como el peritoneo, las meninges y el tracto gastrointestinal.

- Mucinoso 2.4 %.
- Tubular 1.5 %.
- Medular 1.2 %.

Se presentan con más frecuencia en pacientes más jóvenes que otros tipos de cáncer de mama. Además, son más frecuentes en mujeres que heredan mutaciones del gen BRCA1 (el 10 % de los cánceres de mama son medulares en esta población, en comparación con <1 % de los cánceres de mama no relacionados con BRCA1). Sin embargo, la mayoría de los cánceres de mama en pacientes con mutaciones del gen BRCA1 (90 %) no son medulares.

Se han identificado diferentes características en la biología molecular y con base en estas se han subdivido en tres grupos principales (6):

### **2.8.1. Receptor de hormonas positivos**

- Luminal A: es receptor de estrógenos y progesterona positivos, con KI67 menor al 20 % y HER 2 negativo.
- Luminal B HER 2 negativo: es receptor de estrógenos y progesterona positivos con Ki 67 mayor al 20 % y HER 2 negativo.

- Luminal B HER 2 positivo: es receptor de estrógenos y progesterona positivos con Ki 67 mayor al 20 % y HER 2 positivo.

La expresión de los receptores de estrógeno y de progesterona generalmente se asocia con mejores resultados en tiempo libre de enfermedad y supervivencia global en el cáncer de mama, al menos en el corto plazo. Sin embargo, aunque la tasa anual de recurrencia para los cánceres con expresión de los receptores de estrógeno y de progesterona es menor en los primeros cinco años después del tratamiento inicial en comparación con los cánceres que no expresan receptores hormonales, los estudios sugieren que puede ser mayor con un seguimiento a un plazo más largo.

Por ejemplo, en un estudio de más de 4000 pacientes con cáncer de mama operable inscritos en los ensayos clínicos I a V de International Breast Cancer Study Group en el 2016, los pacientes tuvieron un menor riesgo anual de recurrencia durante los primeros 5 años después de su tratamiento inicial, en comparación con aquellos con enfermedad sin expresión hormonal (9.9 % vs. 11.5 %). Pero, después de cinco años, los pacientes con expresión de los receptores de estrógeno y de progesterona tenían un mayor riesgo anual de recurrencia (5 a 10 años: 5.4 % vs. 3.3 %; 10 a 15 años: 2.9 % vs. 1.3 %; 15 a 20 años: 2.8 % vs. 1.2 %).

La expresión de los receptores hormonales también se asocia con sitios específicos de metástasis. Es más probable que los tumores ER-positivos desarrollen metástasis clínicamente aparentes en el hueso, los tejidos blandos o los tractos reproductivos/genitales; por el contrario, los tumores ER-negativos con mayor frecuencia hacen metástasis al cerebro y el hígado, sitios que se asocian con una supervivencia más corta.

Este grupo de tumores tiene mayor probabilidad de ser histológicamente bien diferenciados, de tener una fracción más baja de células en división y de ser diploides. Además, es menos probable que se asocien con mutaciones, pérdida o amplificación de genes relacionados con el cáncer de mama, como p53, el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), los cuales se han asociado con un peor pronóstico.

Los receptores de progesterona parecen ser pronósticos e independientes a los de estrógenos. Esto se demostró en un gran estudio de cohorte basado en la población que incluyó a más de 1000 mujeres con cáncer de mama estadio clínico temprano. Todas las pacientes se sometieron a cirugía primaria con intención curativa, el tratamiento sistémico consistió en quimioterapia (como tratamiento neoadyuvante o adyuvante) y terapia endocrina en 29 % y 80.5 % de los pacientes, respectivamente.

En el análisis multivariado, la ausencia de expresión de receptores de progesterona se asoció significativamente con un peor pronóstico para supervivencia global, supervivencia específica por cáncer de mama y tiempo libre de enfermedad ( $P < 0,0001$ ).

Estos datos están respaldados por el hallazgo de que los pacientes con receptor de estrógeno positivo y receptor de progesterona negativo tienen un subtipo más agresivo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos y con frecuencia caen en el subtipo luminal B.

Se deben usar los receptores hormonales para determinar si un paciente debe o no debe recibir terapia endocrina adyuvante. Los cánceres con receptores hormonales (ER y/o PR) positivos constituyen la mayoría de los casos ( $n = 48,851$  casos, 80 %).

- HER 2 enriquecido:

La sobreexpresión (HER2) está presente en el 20 % de los pacientes. El HER2 se detecta mediante una tinción de membrana intensa y uniforme de  $>30$  % de las células tumorales invasivas (IHC 3+) o la presencia de la amplificación del gen HER2 por hibridación *in situ* con fluorescencia/ o cromogénica (FISH/CISH), definida como una proporción de HER2/CEP17.

El subtipo enriquecido con HER2 constituye hasta un 15 % de los cánceres de mama y se caracteriza por la alta expresión de los grupos de genes de HER2 y proliferación y la baja expresión de los grupos luminal y basal. Por esta razón, estos tumores suelen ser negativos para ER y PR y positivos para HER2.

Sin embargo, no se debe confundir el subtipo enriquecido con HER2 con el cáncer de mama positivo para HER2, ya que la mitad de los cánceres de mama positivos

para HER2 están enriquecidos con HER2 exclusivamente, la otra mitad puede incluir cualquier subtipo molecular, pero en su mayoría está formada por subtipos luminales.

- Triple negativo:

Los cánceres de mama tipo triple negativo tienen una expresión de  $\leq 1\%$  del receptor de estrógeno (RE) y el receptor de progesterona (RP) según lo determinado por la inmunohistoquímica (IHC) y que son de 0 a 1+ por IHC o IHC 2+ e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) -negativa, de acuerdo con la Sociedad Americana de Oncología Clínica/Colegio de Patólogos Americanos (ASCO/CAP).

Además, tiene una alta asociación a mutaciones del gen 1 de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA1). Algunos autores recomiendan que las mujeres diagnosticadas a los 60 años o antes se sometan a una prueba de mutación de BRCA, independientemente de los antecedentes familiares.

## **2.9. Clasificación molecular del cáncer de mama triple negativo**

El fenotipo de cáncer de mama triple negativo es generalmente del subtipo basaloide, pero se sabe que es un grupo bastante heterogéneo y al menos se han descrito cuatro subtipos:

- Mesenquimal.
- Luminal que expresa andrógenos.
- Basaloide inmunosupreso.
- Basaloide inmuno-activado.

El cáncer de mama basaloide se caracteriza por la expresión genómica del *grupo basal*, un grupo único de genes que incluye el HER1, citoqueratinas basales 5/6, c-Kit, el grupo de proliferación y baja expresión de los genes relacionados con el receptor de hormonas (progesterona y estrógenos) y HER2. Los cánceres ER, PR y HER2 negativos (triple negativo) comprenden el 13 % (n = 8022).

### 2.9.1. Otros factores pronósticos moleculares

La invasión linfovascular (ILV): es un indicador de mal pronóstico si está presente, en especial en tumores de alto grado. Esto se demostró en un estudio de cohorte de 1704 pacientes, en el que se observó invasión vascular en el 22.8 %. En los análisis univariados, la invasión linfovascular estuvo asociada con el estadio de los ganglios linfáticos ( $P < 0,0001$ ), el tamaño del tumor ( $P < 0,0001$ ), el grado histológico ( $P < 0,0001$ ) y el tipo de tumor ( $P < 0,0001$ ). En el análisis multivariado la invasión vascular tuvo una importancia pronóstica independiente, tanto para la supervivencia como para la recidiva local del tumor (5).

Ki 67: es una proteína nuclear que se expresa en G1, S, G2 y Fase M del ciclo celular, también está involucrada en otras funciones celulares como regulación del ciclo celular, procesamiento ribosomal ARN y organización del ADN (29). Se utiliza como indicador de proliferación celular y se identifica por IHQ, cuanto más elevado se encuentre este porcentaje peor es la biología tumoral, por ejemplo, grado histológico tres, ILV positivo, edad temprana de presentación y peor perfil molecular, lo que repercute desde el punto de vista clínico en menores tiempos de recurrencia y supervivencia general (5).

El Ki 67 se evaluó como valor pronóstico de recurrencia y supervivencia general, hay dos grandes metaanálisis de estudios retrospectivos. En el 2007, el metaanálisis hecho en Bélgica incluyó 12 155 pacientes y reportó que valores altos de Ki67 tenían relación con mayor riesgo de recurrencia (N0/N1)  $P < 0.001$  y peor supervivencia específica por cáncer (N0/N1)  $P < 0.001$ .

En una revisión de Asian Pacific Journal of Cancer del 2015, se respalda la correlación de valores elevados de Ki 67, con subgrupos moleculares de peor pronóstico, como el HER2 enriquecido y triple negativo, en los pacientes con RH positivos, los pacientes que tienen el perfil molecular Luminal B presentan más compromiso ganglionar, ILV positiva, grado histológico 3. En este mismo estudio se correlacionó el Ki 67 con valores elevados (más de 20 %) con la topoisomerasa IIa y cáncer de mama triple negativo como factores de mal pronóstico.

A pesar de la información mencionada, hasta el momento ASCO (American Society of Clinical Oncology), no recomienda el uso de marcadores de proliferación para evaluación de pronóstico al igual que el grupo internacional IMPAKT (5).

### **2.9.2. Abordaje inicial del cáncer de mama invasor**

En Costa Rica está implementado el tamizaje para el cáncer de mama, por lo que los pacientes consultan por una alteración en la mamografía (MMG) de tamizaje. Sin embargo, se cuenta con datos internacionales que revelan que hasta un 15 % de mujeres pueden presentar una masa palpable que no se observa en la MMG y otro 30 % se presenta con una masa en el intervalo de las MMG de tamizaje.

Cuando hay una masa en la mama siempre se debe considerar el tiempo de evolución, tamaño y características asociadas, por ejemplo, que sea una masa sólida, no móvil y que tenga bordes irregulares. Además, cuando se trata de una enfermedad localmente avanzada puede presentar eritema, engrosamiento del tejido subcutáneo, piel de naranja y pueden presentarse con adenopatías axilares.

### **2.9.3. Imágenes para evaluación de la mama**

- Mamografía (MMG):

Los hallazgos mamográficos clásicos del cáncer de mama incluyen la presencia de una masa o densidad de tejido blando y microcalcificaciones agrupadas. La característica específica es una masa espiculada de alta densidad, con casi el 90 % representando un cáncer invasor. El ultrasonido (US) de mamas se usa a menudo para caracterizar mejor la lesión y diferenciarla de otras entidades benignas.

Las características ecográficas de malignidad incluyen hipoecogenicidad, calcificaciones internas, sombra acústica de una lesión más alta que ancha y márgenes espiculados, indistintos o angulares. Además, es de mucha utilidad que, al mismo tiempo, se realice evaluación de la axila.

Se utiliza la clasificación BIRADS para la estandarización del reporte y la elección de pacientes que tienen lesiones sospechosas de malignidad y requieren confirmación histológica. Existen 7 grupos en el BIRADS, desde el 0 que es

indicativo de repetir el estudio, del 1 al 3 se considera de normal hasta patología benigna y del 4 hasta el 5 se recomienda toma de biopsia, el 4 se subdivide en a, b y c. La categoría 4C tiene un riesgo de malignidad de un 50 % hasta un 95 %, la categoría BIRADS 5 tiene más de un 95 % de riesgo de malignidad y el BIRADS 6 evidencia un cáncer de mama confirmado histológicamente.

## **2.10. La resonancia magnética de mama**

Se recomienda para pacientes menores de 40 años, en quienes existe duda diagnóstica en imágenes previas, por ejemplo, el US de mamas y axilas. Tiene una sensibilidad entre el 88 % y el 100 % y la especificidad del 72 %.

## **2.11. Biopsia diagnóstica**

Al identificarse una lesión sospechosa se debe tener confirmación histológica, idealmente se debe llevar a cabo la biopsia por aspiración por aguja gruesa (BAG) que permite evaluar de manera más adecuada el tejido sospechoso que la biopsia por aguja fina (BAAF). Se recomienda realizar una biopsia quirúrgica (idealmente escisional), cuando la BAG no es concluyente y hay alta sospecha de malignidad. Con respecto a la BAAF, se puede afirmar que es útil para la evaluación de la axila en el caso de lesiones sospechosas de malignidad.

### **2.11.1. Estadiaje TNM**

Se utiliza el manual de estadiaje más actualizado, que en este momento es el AJCC del 2017. En el sistema TNM a los pacientes se les asigna un estadio clínico (cTNM) antes del tratamiento primario o neoadyuvante. Después de la cirugía se establece el estadio patológico (pTNM) y para los pacientes que se someten a tratamiento neoadyuvante el estadio patológico final se designa con la letra y (ypTNM).

El T clínico está definido por el tamaño tumoral por imágenes y hallazgos clínicos y se mide en milímetros. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor que un valor de corte para una clasificación T dada, el tamaño se debe redondear a la lectura de milímetro más cercana al valor de corte. Por ejemplo, un tamaño de 2.04 cm se reporta como 2.0 cm (20 mm). La excepción a esta regla de redondeo

es para un tumor de mama con un tamaño entre 1,0 y 1,4 mm. Estos tamaños se redondean hasta 2 mm, ya que al redondear hacia abajo, los cánceres se clasificarían como carcinoma microinvasivo (T1mi) definido como un tamaño de 1.0 mm o menos.

El carcinoma inflamatorio es una patología caracterizada por eritema difuso y edema (*peau d'orange*) que afecta aproximadamente a un tercio o más de la piel de la mama. El tumor del carcinoma inflamatorio se clasifica como cT4d. Es importante recordar que el carcinoma inflamatorio es principalmente un diagnóstico clínico.

Una característica del carcinoma inflamatorio de mama es su rápida evolución, desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de menos de 6 meses. Por lo tanto, el término carcinoma inflamatorio no se debe aplicar a un paciente con cáncer de mama avanzado localmente que no ha recibido tratamiento por negligencia.

Los hoyuelos en la piel, la retracción del pezón o cualquier otro cambio en la piel, excepto los descritos en T4b (solo cambia el tiempo de evolución) y T4d, pueden ocurrir en los tumores T1, T2 o T3 sin cambiar la clasificación T.

El T patológico (pT) no tiene diferencias con el clínico.

Tx: se desconoce información del primario.

T0: no hay evidencia del primario.

Tis: carcinoma ductal *in situ*, el carcinoma al considerarse una lesión benigna se removi6 de la última actualización del AJCC. En esta categoría se incluye la enfermedad de Paget no asociada con carcinoma de mama.

T1: tumores menores o iguales a 20 mm.

T1mi: menor o igual a 1 mm en su mayor dimensión.

T1a: tumores mayores de 1 mm, pero menor o igual a 5 mm.

T1b: tumores mayores de 5 mm, pero menores o iguales a 10 mm.

T1c: tumores mayores de 10 mm, pero menores o iguales a 20 mm.

T2: tumores mayores a los 20 mm, pero menores o iguales a 50 mm.

T3: tumores mayores a los 50 mm.

T4a: El tumor se extiende a la pared costal, la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no califica como T4.

T4b: ulceración y/o nódulos satelitales macroscópicos ipsilaterales y/o edema (incluido el *peau d'orange*) de la piel que no cumple con los criterios para carcinoma inflamatorio.

T4c: el tumor se extiende a la pared costal y a la piel.

T4d: se define como el carcinoma inflamatorio, antes descrito.

Evaluación de estado ganglionar (N):

Evaluación clínica (cN):

Consiste en una evaluación de examen físico, si no se identifican masas palpables se estatifica como cN0 y no se debe utilizar el término cNx en esta situación.

No se necesita el uso de imágenes para la estadificación ganglionar, pero lo ideal sería que en el momento que se realice la MMG/US de mamas se evalúen las axilas.

Para los pacientes clínicamente con ganglios positivos:

- cN 1: metástasis a uno o más ganglios axilares ipsilaterales móviles de nivel I, II.
- cN 2a: metástasis a los ganglios linfáticos axilares de nivel I, II que están fijos entre sí (enmarañados) o a otras estructuras adyacentes.
- CN2b: metástasis a ganglios de la cadena ganglionar mamaria interna, en ausencia de metástasis ganglionares en la axila ipsilateral en niveles I y II.
- cN3a indica metástasis a los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III axilar).

- CN3b: metástasis en la cadena mamaria interna y en ganglios axilares en niveles I y II positivos.
- cN3c: metástasis en los ganglios supraclaviculares positivos.

Evaluación patológica (pN):

Se debe evaluar el grado de invasión en milímetros para definir si se trata de macrometástasis, micrometástasis o células tumorales aisladas:

Macrometástasis: se definen como metástasis mayor a 2 mm.

Micrometástasis: se definen como metástasis mayores a 0.2 mm, pero menores a 2 mm.

Células tumorales aisladas (ITC): se definen como metástasis menores a 0.2 mm.

Si la evaluación ganglionar se llevó a cabo mediante ganglio centinela se debe especificar de la siguiente manera: (pN (sn)).

PNx: los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar (por ejemplo, no se pueden extraer para un estudio patológico o se han eliminado previamente).

PN (i+): grupos de células malignas no mayores de 0.2 mm en los ganglios linfáticos regionales.

PN (Mol+): resultados moleculares positivos mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se detectan ITCs.

PN1 mi: micrometástasis (aproximadamente 200 células, más de 0.2 mm, pero ninguna más de 2.0 mm).

PN1a: metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares. Al menos una metástasis mayor de 2.0 mm.

pN1b: metástasis en ganglios centinela mamarios internos ipsilaterales. excluyendo las ITCs.

pN1c: pN1a y pN1b combinados.

pN2a: metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares.

PN2b: metástasis a ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales positivos mediante imágenes con o sin confirmación microscópica. En ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.

PN3a: metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm). Este es el motivo por el cual una adecuada disección axilar debería tener al menos 10 ganglios resecados para una clasificación adecuada.

pN3b: pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios mamaros internos positivos por imagen).

o pN2a en presencia de pN1b.

pN3c: metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

## **2.12. Evaluación de metástasis (M)**

No es necesario que el paciente tenga una evaluación radiológica de sitios distantes al primario para clasificarse como clínicamente libre de metástasis (cMO). Las indicaciones para evaluación radiológica de metástasis varían según la clasificación de T y N.

Todas las pautas estipulan que los hallazgos sospechosos en la historia o el examen físico o las pruebas serológicas elevadas para la función hepática u ósea son indicaciones para proceder con la obtención de imágenes sistémicas radiográficas.

La mayoría de los expertos está de acuerdo en que la evaluación de estadificación radiológica para metástasis no está indicada en pacientes asintomáticos con análisis de sangre normales que tienen cáncer de mama T 1-2, NO. De la misma manera, la mayoría de los expertos coincide en que la evaluación por metástasis se adecua para pacientes con enfermedad en estadio III (clínica o patológica) para pacientes T2N1 y se debe individualizar.

Con base en la información de TNM recopilada y factores de riesgo patológicos

como el perfil molecular, el grado histológico y en algunos escenarios paneles genéticos de evaluación de riesgo, se conforman los estadios clínicos.

Estadio clínico temprano: incluye a los pacientes con estadio I, IIA o un subconjunto de la enfermedad en estadio IIB (T2N1).

Estadio clínico localmente avanzado: incluye un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio IIB (T3N0) y pacientes con enfermedad en estadio IIIA a IIIC.

### **2.13. Definición de cáncer de mama invasor de estadio temprano**

El cáncer de mama temprano incluye a los pacientes con estadio I, IIA y un subconjunto de la enfermedad en estadio IIB (T2N1). En este grupo de pacientes los estudios de extensión para evaluación de metástasis se basan en los síntomas, en el caso de los T2N1 se debe individualizar según factores de riesgo de recurrencia y supervivencia general.

Generalidades del tratamiento de cáncer de mama invasor no metastásico, sin neoadyuvancia:

La toma de decisiones acerca del manejo de cáncer de mama se hace en sesiones multidisciplinarias de patología mamaria, en conjunto con la opinión del paciente sobre su condición de salud. Este grupo está conformado, en general, por Cirugía Oncológica, Oncología Médica, Radioterapia y especialistas de apoyo.

Entre 70 % y 80 % de las pacientes con cáncer de mama invasor en estadio I y II son técnicamente candidatas para terapia conservadora de mama (TCM). Esta consiste en una tumorectomía con márgenes negativos y evaluación de axila, ya sea por biopsia de ganglio centinela (BGC) cuando hay ganglios regionales clínicamente negativos o mediante disección axilar (DA) en el caso de la presencia de ganglios positivos.

### **2.14. Generalidades de cirugía**

Del 70 % al 80 % de las pacientes con cáncer de mama invasivo en estadio I o II

son técnicamente candidatas para la terapia conservadora de mama (TCM). Esta consiste en la cirugía conservadora de mama (CCM), con márgenes negativos, seguido de radioterapia adyuvante. El objetivo principal es que permita mantener la supervivencia global y tasa de recurrencia igual que la mastectomía, con la ventaja del resultado cosmético.

El porcentaje restante en el que no es posible ofrecer TCM está entre el 30 % y 20 % y se debe a contraindicaciones de CCM o de la radioterapia, por lo tanto, hay que seleccionar al paciente.

### **2.15. Criterios de exclusión para TCM**

- Enfermedad multicéntrica (enfermedad distribuida en varios cuadrantes de la mama).
- Mala relación mama/tumor.
- Presencia de calcificaciones difusas en imágenes.
- Historia previa de radioterapia al tórax.
- Embarazo.
- Márgenes positivos que persisten después de múltiples intentos de escisión.
- Desordenes reumatológicos mal controlado, más que esclerodermia y Lupus eritematoso sistémico.
- Se presentan casos en los cuales hay mala relación mama/tumor por lo que se puede brindar terapia neoadyuvante que podría permitir disyunción del tumor primario para que sea posible la BCT.
- Para los casos en los que no es posible llevar a cabo la BCT se recomienda mastectomía.

## 2.16. Tipos de mastectomía

Mastectomía radical: consiste en la extracción en bloque de la mama, la piel, los músculos pectorales mayor y menor y todo el contenido axilar (nódulos de nivel I, II y III). En la actualidad no se utiliza con frecuencia.

Mastectomía radical modificada: consiste en la extirpación completa de la mama y la fascia subyacente del músculo pectoral mayor en conjunto con la extirpación de los ganglios linfáticos axilares de nivel I y II. Es la más utilizada cuando hay cáncer de mama invasor estadio clínico avanzado (es decir, ganglios positivos, mala relación mama/tumor) y hay contraindicación para BCT).

Mastectomía simple: es la extirpación de toda la mama, con la preservación de los músculos pectorales y el contenido axilar. Se recomienda utilizar en estadio clínico temprano que no tenga compromiso ganglionar (N0), en combinación de disección de ganglio centinela.

Mastectomía conservadora de piel: la mastectomía “preservadora de la piel” (SSM, por sus siglas en inglés) es una técnica quirúrgica en la cual la mayoría de la piel de la mama no se reseca. En contraste, una incisión de mastectomía convencional remueve una porción más grande de la piel que lo cubre, el parénquima mamario se extirpa, por lo general a través de una incisión circular alrededor del complejo areolar del pezón, con una extensión lateral si es necesario para acceder a la axila. Es una opción oncológicamente segura y aceptable para el tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer de mama no invasivo (CDIS) y cáncer de mama en estadio I, II o III (46). Además, es una opción aceptable para las mujeres de alto riesgo que prefieren una mastectomía como profilaxis contra el desarrollo del cáncer de mama.

Mastectomía ahorradora areolar del pezón: es una mastectomía ahorradora areolar (NSM), preserva la dermis y la epidermis del pezón, pero elimina los conductos principales de la luz interior del pezón.

Se puede considerar para pacientes que tienen una mastectomía terapéutica con reconstrucción inmediata, específicamente mujeres con tamaño de senos pequeño a moderado, con ptosis mínima, tumores menores de 2 cm con una distancia del

complejo areola pezón mayor a 2 cm.

La mastectomía con preservación del pezón está contraindicada en pacientes con cáncer de mama inflamatorio, afectación clínica de la NAC, retracción del pezón, enfermedad de Paget, secreción del pezón con sangre o multicentricidad.

## **2.17. Evaluación de la axila**

El riesgo de metástasis en los nódulos axilares está relacionado con el tamaño y la ubicación del tumor, el grado histológico y la presencia de invasión linfática dentro del tumor primario. Aunque los ganglios mamarios internos o supraclaviculares pueden estar involucrados en la presentación inicial, rara vez ocurren en ausencia de afectación del ganglio axilar.

Si en el momento de la evaluación inicial hay lesiones sospechosas de malignidad en la axila, por ejemplo, en el resultado del US de mamas y axilas o en el examen físico, se debe correlacionar con biopsia por aspiración de aguja fina (BAAF).

En el escenario de que la BAAF sea positiva se debe proseguir con disección axilar. Si la BAAF es negativa no se requieren más evaluaciones hasta que se realice la biopsia del ganglio centinela en el momento quirúrgico.

En pacientes con uno o dos ganglios centinelas positivos se debe administrar radioterapia a la axila, esto con base en dos estudios, el Z0011 y el ensayo AMAROS, en los que el riesgo de recaída locorregional fue de 1 %. En caso de que existan tres ganglios centinelas o más se debe completar la disección axilar.

## **2.18. Radioterapia**

### **2.18.1. Radioterapia adyuvante después de cirugía conservadora de mama**

La cirugía conservadora de mama seguido de radioterapia adyuvante es el estándar de cuidado de los pacientes con enfermedad estadio clínico temprano, sin embargo, en algunos casos se puede omitir:

Para las mujeres mayores (definidas típicamente como  $\geq 65$  años) con ganglios negativos, estadio I y ganglios linfáticos tempranos en estadio II (con tumores

primarios de hasta 3 cm) con receptores hormonales positivos que se tratan con terapia endocrina, la radioterapia (RT) puede ser excluida. El riesgo de una recurrencia en el seno es bastante bajo para esta población, por lo que la RT puede no proporcionar un beneficio clínicamente significativo.

Otra consideración importante es para ciertas mujeres con tumores pequeños ( $\leq 3$  cm), receptores hormonales positivos, ganglios linfáticos negativos que tienen  $\geq 50$  años, la irradiación parcial acelerada de la mama (APBI), puede ser una alternativa razonable a la radiación total de la mama (WBRT).

Existen estudios aleatorizados que comparan la CCM con o sin radioterapia, todos llegan a la conclusión general de que la mastectomía y la TCM no presentan una diferencia en supervivencia, los cuales se citan a continuación:

El más antiguo fue el NSABP B-06, desde 1976 hasta 1984 para un total de 1137 pacientes, con un seguimiento medio de 248 meses. Este estudio identificó una disminución de la recurrencia locorregional (39 % vs. 14 %), muerte específica por cáncer (42 % vs. 35 %) y supervivencia global (53 % vs. 50 %).

El ensayo Uppsala-Örebro se llevó a cabo entre 1981 hasta 1988, con un total de 381 pacientes. Con un seguimiento medio de 103 meses identificó una disminución de la recurrencia local (24 % vs. 9 %), muerte específica por cáncer (20 % vs. 10 %) y en cuanto a la supervivencia global sin diferencia (22 % vs. 22 %).

La evidencia más actual del beneficio de este abordaje está representada en el metaanálisis del EBCTCG del 2011 que incluyó 10 000 mujeres que eran N0 en 17 ensayos. Este mostró una reducción de casi el 50 % en el riesgo de 10 años de cualquier primera recurrencia en comparación con la cirugía de conservación de la mama sola (19 vs. 35 %, respectivamente, riesgo relativo [RR] 0,52, IC del 95 %: 0,48 a 0,56).

La reducción en la tasa de recurrencia asociada con la RT se debió a una disminución en las recurrencias locorregionales en lugar de distantes. En ese mismo estudio se evidenció una reducción en el riesgo a 15 años de muerte por cáncer de mama (21 vs. 25 %, RR 0.82, IC 95 % 0.75-0.90).

## 2.19. Fraccionamiento y dosis

Históricamente, se conoce que el fraccionamiento estándar ha sido de 50 Gy en 25 fracciones de 2.0 Gy con una sobre impresión de dosis típica de 10–16 Gy en 2 Gy por fracción, de forma secuencial.

Sin embargo, existen esquemas hipofraccionados que se han asociado a equivalencia en control tumoral, en menores toxicidades y es preferido por el paciente. El esquema hipofraccionado que más se utiliza es el de 40 Gy en 15 fracciones, administrado en 5 días consecutivos con 2 días de descanso a 2,67 Gy por fracción.

Según la Sociedad Americana de Oncología de Radiación (ASTRO, por sus siglas en inglés) debe fomentarse el uso de RT hipofraccionada en todas las mujeres para quienes la intención es tratar solo la mama completa sin un campo adicional para cubrir los ganglios linfáticos regionales. Lo anterior independientemente de la edad, etapa o uso de terapia sistémica, siempre que se puedan alcanzar los objetivos dosimétricos.

La evaluación del hipofraccionamiento mencionado ha sido en estudios fase tres desde el estudio más antiguo del RMH/GOC (Royal Marsden Hospital/Gloucestershire Oncology Centre), el canadiense (Ontario Clinical Oncology Group) y los START A y START B de UK.

Todos los estudios tuvieron en el protocolo de investigación más de 1200 pacientes, con un seguimiento medio de mínimo 9.3 años. El canadiense no incluyó en el estudio pacientes N positivo y no hubo diferencia significativa entre la RT hipofraccionada y el esquema de RT convencional. Esto fue independiente de la edad, el tipo de cirugía primaria, el estado de los ganglios axilares, el grado del tumor, la administración de quimioterapia adyuvante o el uso de un refuerzo de lecho tumoral con RT.

Según algunos autores se deben tener algunas consideraciones:

Se necesitan estudios adicionales para evaluar, de manera completa, la eficacia y

la toxicidad en pacientes con tumores más avanzados (tamaño de T> 5 cm) y ganglios positivos, aunque la evidencia disponible sugiere una buena tolerabilidad de la RT hipofraccionada.

Se necesita más estudio antes de que se pueda recomendar la hipofraccionada para aquellos en los que está indicada la radiación regional, a pesar de que en los *hazard ratio* de los estudios aleatorios fase tres se muestre una tendencia al beneficio de la RT, en este grupo de pacientes.

Además, se necesitan estudios adicionales para evaluar de manera más completa la eficacia y la toxicidad de la irradiación hipofraccionada para tratar los cánceres de mama primarios con histologías raras, en pacientes con aumento mamario y en pacientes con enfermedad vascular del colágeno.

Por otro lado, no hay datos suficientes para evaluar la tolerabilidad de un fraccionamiento más corto cuando se utiliza con otras terapias (es decir, quimioterapia o anticuerpos monoclonales).

## **2.20. Sobreimpresión de dosis (BOOST)**

El uso racional del BOOST es la disminución de la recurrencia local mediante el aumento de la dosis total en el lecho tumoral que históricamente se ha hecho de manera secuencial y consiste en una dosis de 10-16Gy. Esto se ha evaluado en dos ensayos clínicos:

El estudio aleatorizado de Lyon en 1997 se llevó a cabo desde 1986 hasta 1992, con un total de 1024 pacientes con carcinoma de mama estadio clínico temprano que recibieron tumorectomía, con disección axilar seguido de 50 Gy en 5 semanas que aleatoriamente se asignaron a recibir BOOST vs. RT convencional sola. El BOOST fue de 10GY administrados con electrones al lecho tumoral, tuvo un seguimiento medio de 3.3 años y el riesgo de recurrencia a 5 años fue menor en los pacientes de recibieron el BOOST (P = .044).

El otro estudio prospectivo aleatorizado fue el de la EORTC que se publicó en el New England Journal of Medicine en el 2001. De un seguimiento de 5.1 años se

observaron 182 recurrencias de 2657 pacientes en el grupo sin BOOST vs. 109 recurrencias en 2661 pacientes con BOOST que fue de 16GY de electrones y el beneficio en recurrencia local fue mayor en pacientes menor de 50 años.

Sin embargo, en ambos estudios no se observa un beneficio en supervivencia global. Se hizo el seguimiento 20 años del estudio de la EORTC publicado en el 2015 y fue consistente con lo anterior:

- Una reducción significativa en la tasa de recurrencia local (9 % vs. 13 % en aquellos que no recibieron BOOST). Esta reducción fue comparable en todos los grupos de edad. Sin embargo, la magnitud absoluta de la reducción fue mayor en mujeres jóvenes ( $\leq 50$  años) con carcinoma ductal *in situ* (CDIS) presente (15 % vs. 31 %).
- Una tasa más baja de mastectomía como primer rescate para aquellos con recurrencia de tumor en el seno (75 % vs. 79 %).
- No hay diferencia en la supervivencia global, la mortalidad por cáncer de mama o la supervivencia libre enfermedad a los 20 años.
- Una tasa más alta de fibrosis severa (5.2 % vs. 1.8 %).

Existen otros tipos de fraccionamientos que no se relacionan con este proyecto de investigación, como la radiación parcial de mama y la radioterapia intraoperatoria.

### **2.21. RT a ganglios regionales**

Se recomienda para las mujeres que han recibido BCT y tienen cualquier número de ganglios linfáticos positivos macroscópicamente. La evidencia que argumenta la radioterapia a ganglios regionales siendo estos positivos es la siguiente:

En el estudio NCIC-CTG MA.20, más de 1800 mujeres que se había sometido a BCT (aproximadamente el 90 % de las cuales tenían enfermedad con ganglios positivos) fueron asignadas al azar para recibir RT regional o no, además de la radioterapia a toda la mama (WBRT). La adición de RT regional ocasionó:

Mejora en el tiempo libre de enfermedad a 10 años en comparación con WBRT solo

(82 % vs. 77 %).

No hubo mejoría en el sistema operativo a 10 años en comparación con WBRT solo (82.8 % vs. 81.8 %).

En el estudio EORTC (EORTC 22922/10925), aproximadamente 4000 mujeres (más de la mitad de las cuales tenían enfermedad con ganglios positivos y el resto de las cuales tenían tumores centrales o mediales y enfermedad con ganglios negativos) se sometieron a WBRT y se asignaron al azar a la RT regional a los ganglios axilares, supraclaviculares y los ganglios mamarios internos o no. En una mediana de seguimiento de 10,9 años, la adición de RT a los nodos IM-MS ocasionó:

Se mejoró significativamente la tasa de mortalidad por cáncer de mama en comparación con ningún tratamiento adicional (12.5 % vs. 14.4 %).

Una tendencia hacia la mejora supervivencia global (82.3 % vs. 80.7 %).

Mejora en el tiempo libre de enfermedad (72 % vs. 69 %).

Otro ensayo que respalda la radioterapia ganglionar es el Z0011 del American College of Surgeons Group (ACOSOG), aproximadamente 900 mujeres cN0, pero con nodos positivos en biopsia de ganglio centinela (SLNB) (hasta dos ganglios centinelas positivos) fueron asignadas al azar para someterse a una disección completa de ganglios axilares o no más cirugía.

Según el protocolo del estudio, todos los pacientes debían tratarse con WBRT con campos tangenciales estándar y no se permitía la RT ganglionar. La supervivencia sin recidiva local a los 5 años fue del 97 % en el grupo de SLNB solo y del 96 % en el grupo de ALND.

Los análisis adicionales sugirieron que la irradiación axilar incidental con campos tangenciales de toda la mama estándar pudo desempeñar un papel importante para garantizar los buenos resultados que se observaron en los pacientes asignados solo a la irradiación de toda la mama. Este ensayo ha tenido críticas importantes porque hasta una quinta parte de los pacientes también completaron irradiación regional a

pesar del protocolo de estudio.

- Excepción para la enfermedad micrometastásica:

Para pacientes que tienen de uno a dos ganglios micrometastásicos se prefiere no administrar RT a menos que tengan otros factores de riesgo adicionales:

En el ensayo del Grupo Internacional de Estudios sobre el Cáncer de Mama (IBCSG) 23-01, más de 900 pacientes que al inicio presentaron un tumor de cáncer de mama de T2 y ganglios axilares clínicamente no palpables fueron asignados al azar para completar o no una cirugía axilar adicional.

Más del 90 % de los pacientes recibieron BCS como tratamiento quirúrgico.

La elegibilidad incluyó pacientes con uno o más ganglios centinela que albergan depósitos de tumores micrometastáticos ( $\leq 2$  mm) solamente. No se incluyeron pacientes con compromiso macrometastático del ganglio axilar.

Con una mediana de seguimiento de 5 años, las recurrencias locorregionales fueron de 2 % a 3 % en ambos brazos.

Además, a una mediana de seguimiento de 9,7 años, no hubo diferencias en la supervivencia libre de enfermedad, las tasas de recurrencia axilar o sobrevida global.

## **2.22. Radioterapia posmastectomía (RTPM)**

La radioterapia en el escenario adyuvante posmastectomía a través del tiempo y en la actualidad ha sido controversial en cierto grupo de pacientes. Tres estudios daneses y uno de Canadá evidencian reducción en la mortalidad por cáncer y disminución de la recurrencia local y regional en pacientes pre y posmenopáusicas de alto riesgo.

En el ensayo del EBCTCG publicado inicialmente en el 2005 y después con la actualización en el 2014 se estableció que por cada 4 recurrencias que se prevengan, se salva una vida. Por lo tanto, en el mundo se ha adoptado como *standard* de RTPM a pacientes de alto riesgo, es decir, que presenten más de 3

ganglios linfáticos axilares, según el TNM (2) N2 o que presenten un tumor mayor a los 5 cm (T3), o sea, pacientes que tienen un riesgo de recurrencia mayor al 20 % a 10 años.

Existe un grupo de pacientes estadio clínico temprano que se cataloga de riesgo intermedio de recurrencia loco-regional, es decir, un riesgo a 10 años de recurrencia locorregional de un 15 % o menor que cumple las siguientes características:

De uno a tres ganglios linfáticos positivos: N1.

Un tumor de 2 cm hasta los 5 cm (T2), con factores de riesgo (G3 o ILV).

En estos pacientes de momento no está claro el efecto de la radioterapia adyuvante, tanto a la pared costal como a los ganglios linfáticos regionales. En la actualización del estudio del EBCTCG del 2014 se evidenció beneficio no solo en el grupo de pacientes de alto riesgo de recurrencia locorregional, sino también en el grupo de riesgo intermedio mencionado. Sin embargo, a todos los pacientes se les administró radioterapia a la pared costal y ganglios linfáticos regionales, por lo que no queda claro cuál es el campo de tratamiento más adecuado.

### **2.23. RTPM en pacientes T1/2 N0**

Los cánceres T1/2N0 tratados con mastectomía se han considerado tradicionalmente de bajo riesgo y, por lo tanto, no justifican la PMRT. Sin embargo, hay factores de riesgo que podrían recomendar la inclusión de algunos pacientes en este subgrupo para PMRT:

Un ensayo de 1505 pacientes de Canadá (British Columbia) con cánceres T1/2 N0 tratados de 1989 a 1999 con mastectomía, sin RT adyuvante, reportó una tasa de recurrencia locorregional total de 7.8 % (9).

El grado histológico, Invasión linfovascular (ILV), tamaño tumoral y el uso de la terapia sistémica se identificaron como factores pronósticos independientes de recurrencia locorregional.

La histología de alto grado (G3) como único factor de riesgo se asoció con una tasa de recurrencia local del 12.1 % frente al 5.5 % para el grado intermedio o bajo y si

tenía ILV concomitante aumentó el riesgo de recurrencia locorregional a 21.2 %.

Esta asociación de ILV como factor pronóstico de recurrencia locorregional se evaluó en un ensayo que seleccionó a 763 mujeres (todas recibieron terapia sistémica adyuvante después de la mastectomía) para relacionar la recaída locorregional según la presencia o ausencia de ILV (10). En este resultó que la ILV se relacionaba con mayor riesgo de recurrencia locorregional (15 % a 20 %) si también se asociaba a la edad menor de 50 años, premenopausia, la histología de grado III o la enfermedad negativa del receptor de hormonas.

La información anterior expone que pacientes estadio clínico temprano, N0 que han recibido como tratamiento primario la mastectomía y tienen factores de riesgo como grado histológico 3 e ILV, se podrían beneficiar de RTPM, pero se menciona muy poco el perfil molecular.

Existe un estudio de julio del 2011 publicado en Elsevier Ireland Ltd. prospectivo aleatorizado controlado multicéntrico entre febrero de 2001 y febrero de 2006 que incluyó 681 mujeres con cáncer de mama en estadio I-II triple negativo que recibieron mastectomía. De ellas, 315 casos recibieron solo quimioterapia, ciclofosfamida, metrotexate y 5FU (CMF) y 263 eran N0, 366 pacientes recibieron radiación después del curso de quimioterapia y eran 295 N0.

Después de un seguimiento medio de 86,5 meses se evidenció que el tiempo libre de recurrencia a 5 años fue de 74.6 % para pacientes que completaron quimioterapia sola vs. 88.3 % que recibieron quimioterapia y radioterapia adyuvante ( $P = 0.02$ ). La supervivencia general a 5 años mejoró significativamente en el grupo de quimioterapia más RT 90.4 % vs. 78.7 % ( $P = 0,03$ ).

Al evaluar la información anterior como un conjunto se puede deducir que estos pacientes se benefician de RTPM si tienen asociados factores de riesgo de recurrencia y supervivencia (histología de grado 3, ILV, tamaño del tumor mayor a 2 cm, márgenes cercanos y estado premenopáusico o edad menor de 50 años). Por ejemplo, el riesgo básico de recurrencia locorregional sin factores de riesgo es cercano al 5 %, pero varía de 15 % a 40 % con 2 o más factores de riesgo.

Otro dato importante es que la mayoría de las recurrencias ocurrieron en la pared costal, por lo que en el escenario de estadio clínico temprano N0 la radioterapia a solo la pared costal podría ser necesaria para aumentar el tiempo libre de recurrencia. No obstante, está pendiente un estudio de mayor dimensión como el SUPREMO trial (Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy) para responder esta interrogante.

#### **2.24. RTPM T3 N0**

Este grupo de pacientes con cáncer de mama es pequeño y comprende aproximadamente el 1 % de los nuevos diagnósticos de este cáncer (63), por lo que la información que existe tiene muestras pequeñas:

En el ensayo danés 82b y 82c los pacientes N0 que recibieron RTPM presentaron una disminución de recurrencia locorregional de 5 % vs. 22 % en el 82b y del 6 % vs. 23 % en el 82c.

En un estudio pequeño de 38 pacientes T3 N0 se encontró un beneficio en los pacientes que recibieron RTPM para un total del 16 % de recurrencia locorregional a 5 años, 9 % con RTPM vs. 60 % sin RTPM.

Otro ensayo a favor es el publicado por Goulart y colaboradores (64), en el que se reportaron los resultados de 100 pacientes con N0, con un tamaño igual o mayor a los 5 cm, tratados de 1989 hasta el 2000, con mastectomía con o sin RTPM. En este se notó que en un seguimiento de 10 años la recaída locorregional con RTPM fue de 2.3 % vs. 8.9 % sin RTPM y para pacientes grado 3 con una recaída a 10 años fue de 17 %.

Estos estudios están a favor de la RTPM a este grupo de pacientes, pero hay evidencia que demuestra lo contrario:

Un análisis retrospectivo de 313 pacientes con tumores con ganglios negativos mayores o igual a 5 cm se incluyeron en 5 ensayos clínicos del (NSABP), tratados desde 1981 hasta 1998 con mastectomía sola y evidenciaron una baja incidencia de recaída locorregional de 7.1 %, con un seguimiento medio de 10 años.

La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia/hormonoterapia sistémica (74.5 %), lo que posiblemente influyó en el resultado de recaída, porque cuando se compararon los pacientes que habían completado tratamiento sistémico vs. los que no, la recaída locorregional fue de 4.6 % vs. 12.6 %. Es importante mencionar que 24/28 recurrencias fueron en la pared costal.

Por la información antes descrita la RTPM está recomendada para este tipo de pacientes, ya que este subgrupo está pobremente representado en cualquier conjunto de datos.

### **2.25. RTPM en el escenario neoadyuvante**

La evidencia que define la relación entre la respuesta de la quimioterapia y el control local proviene de los estudios aleatorizados NSABP B-18 y B-27, los cuales incluyeron pacientes con cáncer de mama T1/3 N0-1 clínicos. La secuencia de tratamiento incluyó quimioterapia neoadyuvante seguida de BCT o mastectomía radical modificada. La adyuvancia con radioterapia fue solo después de una tumorectomía y se prohibió después de la mastectomía. (10.1200/JCO.2007.15.0235.), además, se evidenció que la respuesta a la quimioterapia fue predictiva para el tiempo libre de enfermedad:

Los pacientes con enfermedad ganglionar residual después de la neoadyuvancia tuvieron una tasa de recaída locorregional de 14.6 % a los 8 años, mientras que aquellos con enfermedad residual solo en mama tuvieron una tasa de LRR del 8.4 % y aquellos con una respuesta patológica completa tuvieron solo 6.6 % de riesgo de recurrencia.

Por lo tanto, en los pacientes con ganglios positivos en los estadios clínicos dos y tres que tenían respuesta patológica completa a la neoadyuvancia, algunos expertos consideraban que no era necesaria la RTPM.

En una revisión retrospectiva de la base de datos de cáncer (NCDB), publicada en diciembre del 2015, se recolectó información de 1560 pacientes con carcinoma de mama invasor con ganglios linfáticos positivos estadio clínico II y III que tuvieron respuesta patológica completa después de la neoadyuvancia (yPN0). Un 57.9 %

recibió RTPM y evidenció después de un seguimiento medio de 56 meses que no había diferencia en la supervivencia global (65).

En un subgrupo de análisis, la RTPM mejoró significativamente la supervivencia global ( $P < 0.05$ ) y cumplían las siguientes características:

- Estadio clínico: IIIB/IIIC.
- cT3/cT4.
- No yPT0/yPN0.

De acuerdo con lo anterior, esos son los únicos pacientes que se benefician de la RTPM en el escenario neoadyuvante. Esa es la información más reciente y deben existir estudios prospectivos que validen estos datos.

## **2.26. Generalidades de selección de tratamiento adyuvante sistémico**

La terapia sistémica se refiere al tratamiento médico del cáncer de mama mediante terapia endocrina, quimioterapia o terapia biológica. Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben recibir terapia endocrina. El hecho de que también deban recibir quimioterapia adyuvante depende de las características del paciente y del tumor.

La quimioterapia generalmente se ofrece a pacientes con cánceres de receptores hormonales positivos que tienen características de alto riesgo, como grado histológico 3, T ( $\geq 2$  cm), ganglios linfáticos positivos por carcinoma o que tengan *test* genéticos que son predicadores de recurrencia con un alto puntaje.

Para los pacientes con enfermedad triple negativo, se prefiere administrar quimioterapia adyuvante si el tamaño del tumor es  $\geq 0,5$  cm. Debido a que estos pacientes no son candidatos para la terapia endocrina o el tratamiento con agentes dirigidos por HER2, la quimioterapia es su única opción para el tratamiento adyuvante, antes de la radioterapia.

Los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con un tamaño de tumor  $>1$  cm deben recibir una combinación de quimioterapia más terapia dirigida a HER2.

Después de la quimioterapia, los pacientes con enfermedad ER-positiva también deben recibir terapia endocrina adyuvante hasta completar 5 o 10 años.

## **Capítulo III. Marco metodológico**

### **3.1. Tipo de estudio**

Estudio observacional, analítico, descriptivo, retrospectivo, no intervencional, mediante revisión de expedientes.

### **3.2. Área de estudio**

Cáncer de mama estadio clínico temprano

### **3.3. Población**

Todos los pacientes mayores de edad con cáncer de mama estadio clínico temprano que recibieron radioterapia adyuvante que cumplieron los criterios de inclusión del 01 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2013.

### **3.4. Criterios de inclusión y exclusión**

#### **3.4.1. Criterios de inclusión de las personas participantes**

- Rango de edad: mayores de edad.
- Género: femenino.
- Etnia: todas las etnias.
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: sí.
- Pruebas de laboratorio y gabinete: biopsia: carcinoma invasor de mama.
- Inmunohistoquímica: Luminal A, Luminal B HER2 enriquecido y triple negativo.
- Estadiaje: cáncer de mama temprano T1-2, N0-1, M0.
- Radio terapia adyuvante.
- Otras terapias adyuvantes: sí, quimioterapia u hormonoterapia, terapia blanco molecular.

### 3.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes neoadyuvancia.
- Pacientes cuyos expedientes clínicos no cuenten con la información por evaluar.

### 3.5. Fuentes de información

Las fuentes de información primaria son los expedientes clínicos (digital y físico) y las fuentes de información secundaria proceden de libros, artículos científicos y páginas de Internet relacionadas con el tema.

Se revisó un total de 519 expedientes con el diagnóstico de cáncer de mama diagnosticadas en el servicio de patología del Hospital México, de los cuales 160 cumplían con los criterios de inclusión. Se excluyeron 100 pacientes que presentaron estadio clínico avanzado, 69 pacientes que no recibieron radioterapia, 61 pacientes con neoadyuvancia, 4 pacientes del sexo masculino, 6 pacientes con carcinoma *in situ*, 17 pacientes por fecha del diagnóstico y 102 pacientes por falta de información.

### 3.6. Cuadro de operación de variables

Nombre de la variable	Definición	Descripción	Clasificación
Sexo	Sexo	Femenino	Cualitativa nominal
Edad	Edad del paciente en el momento del diagnóstico	Edad en años	Cuantitativa continua
Fecha del diagnóstico	Fecha del diagnóstico histológico	Día/mes/año	Cuantitativa continua
Tipo Histológico	Histología según la biopsia definitiva	Histología/Patología	Cualitativa nominal
Receptor de estrógenos	Subgrupo molecular	Expresado o no expresado	Cualitativa nominal

Receptor de progesterona	Subgrupo molecular	Expresado o no expresado	Cualitativa nominal
Ki 67	Índice de proliferación celular	Mayor o igual a 20 % vs. Menor al 20 %	Cualitativa nominal
Grupo molecular	Subgrupo molecular	Luminal A: Luminal B: Luminal HER2: HER2 Enriquecido: Triple Negativo:	
Grado histológico	Factor de mal pronóstico	Grado1 Grado 2 Grado 3	Cualitativa nominal
ILV	Factor de mal pronóstico	Presente o ausente	Cualitativa nominal
TNM	PTNM	Si es mayor o igual a 3 cm o menor	Cualitativa nominal
Tratamiento primario	Tipo de cirugía inicial	Mastectomía Cirugía conservadora de mama	Cualitativa nominal
Tratamiento adyuvante	Modificador de supervivencia y recurrencia de cualquier tipo	Radioterapia (sí o no) Antihormonal (sí o no) Quimioterapia (sí o no) Terapia anti HER 2 (sí o no)	Cualitativa nominal
Fecha de tratamientos adyuvantes	Inicio y fin de tratamientos adyuvantes	Radioterapia: Quimioterapia: Antihormonal: Anti HER2:	Cuantitativa continua

### 3.7. Problema de investigación

¿Se puede considerar que el valor de Ki67 se relaciona con el tiempo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron radioterapia adyuvante?

### 3.8. Procedimientos para análisis de datos

La información se recolecto del servicio de estadística, los datos de los participantes se anonimizaron y se tabularon en Microsoft Excel. Para el análisis de los datos se

utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. Para evaluar la asociación entre las variables estudiadas en los pacientes, en especial el Ki 67, y la recurrencia, se efectuó una regresión logística, además se estimó la curva de ROC para determinar la especificidad y sensibilidad de los valores o rangos del Ki 67 como predictores de la recurrencia. Por otra parte, se realizaron estimaciones de Kaplan Meier tanto para la recurrencia y como para la supervivencia global de los pacientes analizados. El nivel de significancia utilizado para el análisis fue de 0,05. Para efectuar estos análisis se utilizaron los programas Microsoft Excel y MedCalc versión 19.6.

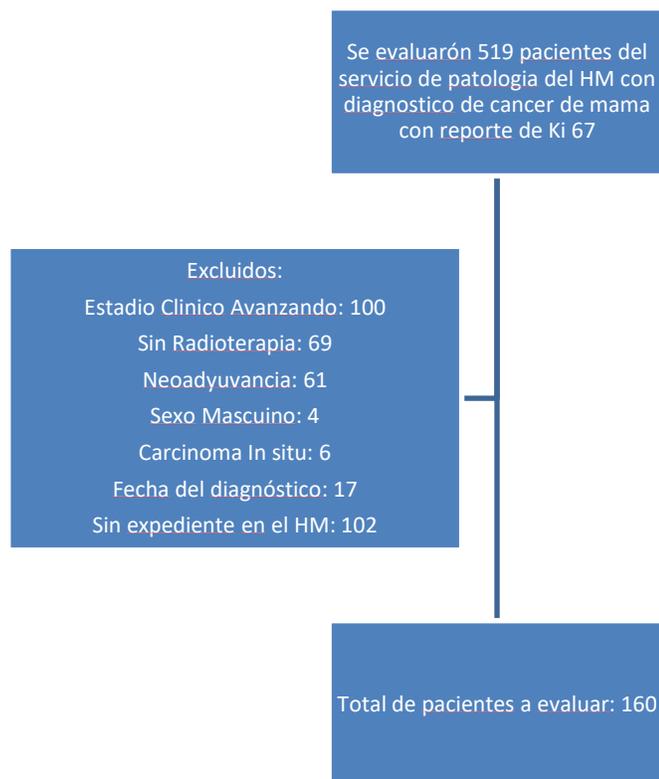
### **3.9. Limitaciones**

- Se encontraron limitaciones en la recolección de datos debido a subregistro de información tanto en expediente físico como digital.
- El Ki67 no se solicitaba de forma rutinaria en el servicio de Patología del Hospital México antes del 2013, por lo que la mayoría de los pacientes del 2011 y 2012 no se lograron incluir en el estudio.
- Se registraron muy pocos eventos por cáncer de mama, por lo que no se lograron hacer asociaciones entre valores de KI 67, Recurrencia, Mortalidad, perfil molecular y sitios anatómicos de recaída

### 3.10. Análisis y discusión de los datos

#### Gráfico 1

Esquema de selección de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 d enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013



Las principales características clínico-patológicas se describen en el Cuadro 1.

#### Cuadro 1

*Características clínico-patológicas de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013*

Variable	Cantidad (n=160)	%
<b>Histología</b>		
Carcinoma lobulillar infiltrante	2	1,3 %
Carcinoma mucinoso infiltrante	2	1,3 %
Carcinoma tubular infiltrante	5	3,1 %
Carcinoma ductal infiltrante	151	94,4 %
<b>Grado</b>		
1	59	36,9 %

2	66	41,3 %
3	35	21,9 %
<b>ILV</b>		
Ausente	130	81,3 %
Presente	30	18,8 %
<b>Receptores de progesterona</b>		
No expresado	24	15,0 %
Expresado	136	85,0 %
<b>Receptores de estrógenos</b>		
No expresado	19	11,9 %
Expresado	141	88,1 %
<b>HER 2</b>		
No expresado	147	91,9 %
Expresado	13	8,1 %
<b>Perfil molecular</b>		
HER 2 enriquecido	5	3,1 %
Luminal B, HER 2+	9	5,6 %
Triple negativo	11	6,9 %
Luminal B	56	35,0 %
Luminal A	79	49,4 %
<b>Estadio Clínico</b>		
IA	92	57,5 %
IIA	47	29,4 %
IIB	21	13,1 %
<b>ECOG</b>		
0	152	95 %
1	8	5 %

La distribución de la edad y del índice de proliferación KI 67 se representa en el Cuadro 2.

### **Cuadro 2**

*Distribución de la edad y del índice de proliferación KI 67 de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013*

	<b>Edad (años)</b>	<b>ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN: KI 67</b>
N	160	160
Promedio	57,6	26,1 %

Desv Std	10,9	23,0 %
Mínimo	32,1	1,0 %
Máximo	83,8	100,0 %
P25	50,6	10,0 %
P50	57,4	15,0 %
P75	65,4	40,0 %

Las principales características del tratamiento se describen en el Cuadro 3.

### Cuadro 3

*Características del tratamiento de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013*

Variable	Cantidad (n=160)	%
<b>Mastectomía</b>		
No	131	81,9 %
Derecha	12	7,5 %
Izquierda	17	10,6 %
<b>Cirugía conservadora</b>		
No	29	18,1 %
Derecha	71	44,4 %
Izquierda	60	37,5 %
<b>Quimioterapia</b>		
No	51	31,9 %
CMF	1	0,6 %
Docetaxel/ciclofosfamida	4	2,5 %
Antraciclinas/Taxanos	43	26,9 %
Antraciclinas	61	38,1 %
<b>Hormonoterapia</b>		
No	17	10,6 %
Sí	143	89,4 %

### Cuadro 4

*Mortalidad y recurrencia de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013*

Variable	Cantidad (n=160)	%
<b>Mortalidad</b>		

Global	8	5,0 %
Por cáncer	1	0,6 %
Por otras causas	0	0,0 %
<b>Recurrencia</b>		
Local	5	3,1 %
A distancia	6	3,8 %

En el Cuadro 5 se observa el análisis de regresión logista multivariable entre recurrencia y factores de riesgo; no se identificó ningún factor significativo que se asocie independientemente a recurrencia, lo anterior se debe a la poca cantidad de eventos que se registraron. Por lo tanto, no es posible determinar si el Ki 67 es un factor pronóstico de recurrencia. Lo que se podría interpretar como tendencia como factor pronóstico en este estudio podría ser el estadio clínico y el grado histológico.

Con respecto a las variables que aparecen con cifras muy elevadas de *odds ratio* con el índice de confianza en blanco, como el HER2 positivo, triple negativo y receptores de estrógenos, se debe a que no se pudo calcular, igualmente por la poca cantidad de eventos.

### Cuadro 5

*Resultado de la regresión logística de la evaluación de la asociación entre la recurrencia y las características de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013*

Variable	OR	IC (95.0 %)		Valor p
Edad	0,98	0,93	1,04	0,481
Estadio clínico				
IIA	3,16	0,76	13,08	0,112
IIB	3,64	0,48	27,39	0,210
Grado				
2	0,76	0,14	4,05	0,750
3	1,44	0,15	14,18	0,753
HER2	971000000			0,999
ILV	0,54	0,08	3,70	0,530
Índice de proliferación KI 67	0,28	0,00	84,93	0,664
Perfil molecular				
LUMINAL B	1,34	0,15	11,63	0,792

LUMINAL B, HER 2 +	0,00			0,999
HER 2 ENRIQUECIDO	0,00			1,000
TRIPLE NEGATIVO	333000000			0,999
Receptores de estrógenos	425000000			0,999
Receptores de progesterona	0,33	0,03	3,92	0,383

---

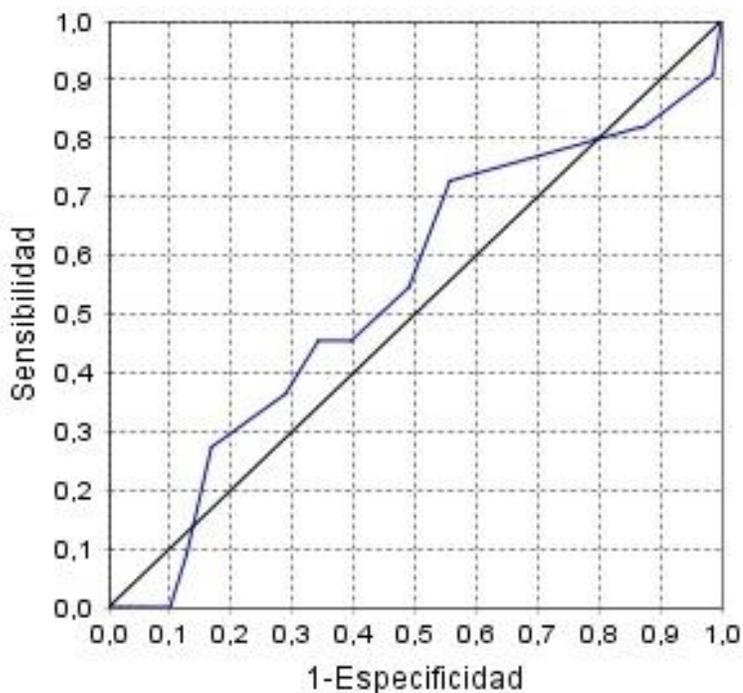
Valor de p del modelo en general, 0,964. Coeficiente de determinación 0,066

En el momento de establecer, mediante la curva de ROC, si existe un valor de Ki 67 que se correlacione con recurrencia sucede el mismo problema. Debido a la poca cantidad de eventos registrados no es posible determinar si existe un valor que sea sensible/específico estadísticamente significativo.

En el Gráfico 2 se evidencia que el área bajo la curva es de 0.538, lo que significa que la “prueba/algún valor de KI 67” tiene la capacidad de acertar en un 53 % de las veces. Además, se evidencia una p en 0.69 que no es estadísticamente significativa.

### Gráfico 2

Curva ROC de asociación entre la recurrencia y el índice de proliferación KI 67, de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 d enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013



#### Curva ROC

Área bajo la curva	0,538
IC95%	0,458 - 0,617
z statistic	0,398
Valor de p (Área=0.5)	0,6906

En el Cuadro 6 se trata de establecer este valor de corte de Ki 67 que sea lo suficientemente sensible y específico para detectar recurrencia en pacientes con cáncer de mama estadio clínico temprano. Sin embargo, hay que recordar que en el Gráfico 2 se estableció que ninguno de estos valores tiene relevancia estadística.

### Cuadro 6

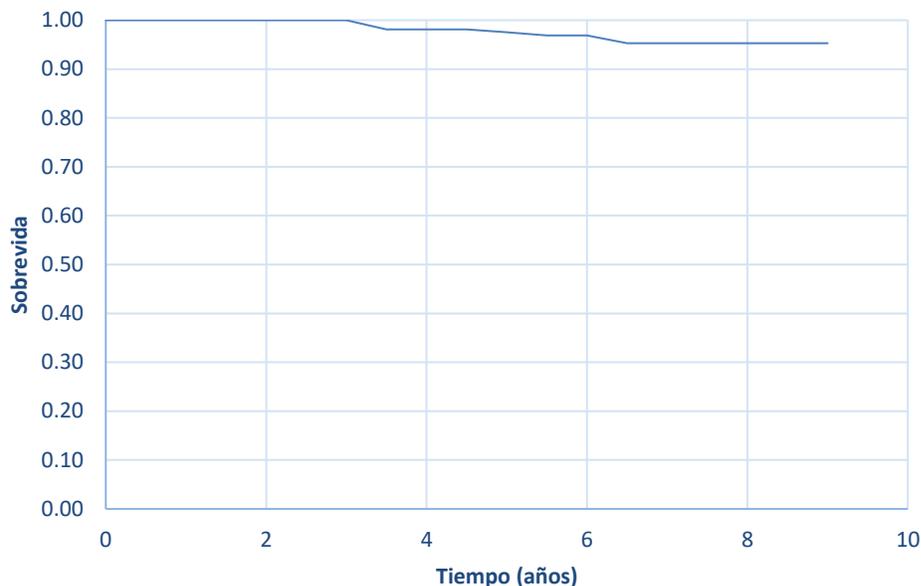
*Características de la Curva ROC de asociación entre la recurrencia y el índice de proliferación KI 67, de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013*

<b>Criterio</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>IC95%</b>	<b>Especificidad</b>	<b>IC95%</b>
≥0,01	100	71,5 - 100,0	0	0,0 - 2,4
>0,01	90,91	58,7 - 99,8	1,34	0,2 - 4,8
>0,05	81,82	48,2 - 97,7	12,75	7,9 - 19,2
>0,08	81,82	48,2 - 97,7	13,42	8,4 - 20,0
>0,1	72,73	39,0 - 94,0	44,3	36,2 - 52,7
>0,15	54,55	23,4 - 83,3	51,01	42,7 - 59,3
>0,2	45,45	16,7 - 76,6	60,4	52,1 - 68,3
>0,25	45,45	16,7 - 76,6	65,77	57,6 - 73,3
>0,3	36,36	10,9 - 69,2	71,14	63,2 - 78,3
>0,4	27,27	6,0 - 61,0	83,22	76,2 - 88,8
>0,5	9,09	0,2 - 41,3	87,25	80,8 - 92,1
>0,6	0	0,0 - 28,5	89,93	83,9 - 94,3
>1	0	0,0 - 28,5	100	97,6 - 100,0

En el Gráfico 3 se muestra la estimación de Kaplan-Meier de supervivencia global y se observa que aproximadamente a los 4 años hay una mortalidad del 2 % y esta se mantiene hasta los 6 años cuando aumenta a un 3 %. Además, a los 9 años de seguimiento se presenta una mortalidad del 5 %.

### Gráfico 3

Estimación de Kaplan-Meier de la sobrevida global de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013



### Cuadro 7

Sobrevida global de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013

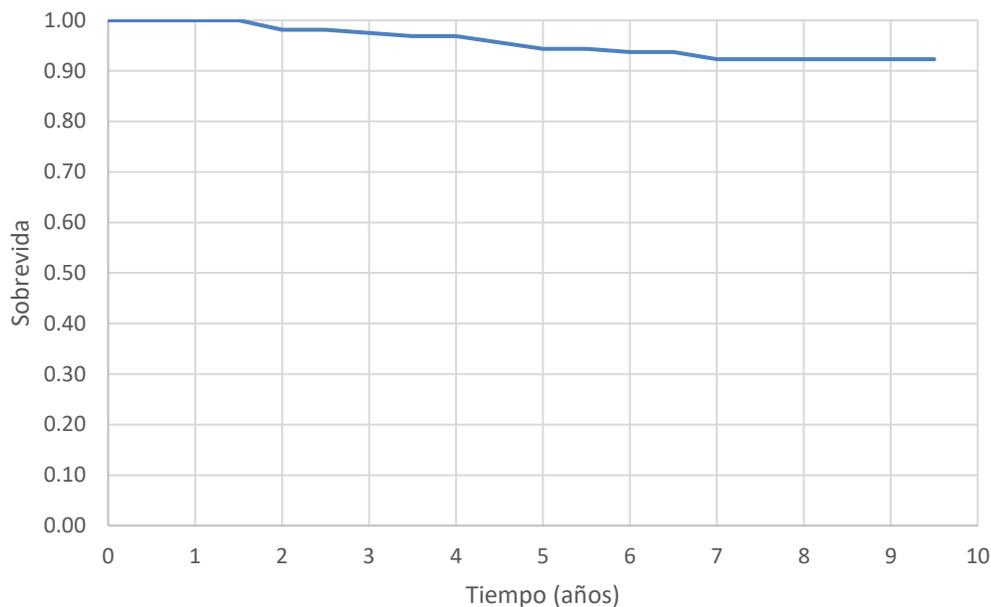
Año	Sobrevida
1	100 %
2	100 %
3	100 %
4	98 %
5	98 %
6	97 %
7	95 %
8	95 %
9	95 %

Lo que se observa en el Cuadro 7 y en la curva de Kaplan Meier en el Gráfico 4 de recurrencia es que las primeras recurrencias se identificaron en los primeros 2 años después del tratamiento y se mantiene prácticamente igual hasta los 4 años con una supervivencia de 97 %. A los 5 años es de 94 %, después disminuye hasta un

92 % a los 9 años.

#### Gráfico 4

Estimación de Kaplan-Meier de la recurrencia de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013



#### Cuadro 8

Recurrencia de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013

Año	Recurrencia
1	100 %
2	98 %
3	98 %
4	97 %
5	94 %
6	94 %
7	92 %
8	92 %
9	92 %

En el análisis de regresión logista multivariable entre supervivencia global y factores de riesgo (Cuadro 8) no se identificó ningún factor significativo que se asocie

independientemente a supervivencia global. Lo anterior se debe a la poca cantidad de eventos que se registraron. Lo que se podría interpretar como factor pronóstico es el subgrupo molecular Luminal B con un HR de 10,16 IC 0.64-161.65 y una p de 0.100.

### Cuadro 9

*Resultado de la regresión de Cox de la evaluación de la asociación entre la supervivencia global y las características de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013*

Variable	HR	IC (95.0 %)	Valor p
Edad	1,02	0,95 1,10	0,496
Estadio clínico			
IIA	0,00	0,00 9,51E+189	0,955
IIB	2,45	0,44 13,51	0,305
Grado			
2	1,82	0,13 24,68	0,654
3	1,27	0,05 33,15	0,885
HER2	0,00	0,00 1,01E+304	0,995
ILV	0,53	0,08 3,58	0,514
Índice de proliferación KI 67	0,13	0,00 76,18	0,527
Perfil molecular			
LUMINAL B	10,16	0,64 161,65	0,100
LUMINAL B, HER 2 +	5,38	0,00 1,01E+304	0,999
HER 2 ENRIQUECIDO	4,53E+15	0,00 1,01E+304	0,987
TRIPLE NEGATIVO	1,99E+10	0,00 1,01E+304	0,980
Receptores de estrógenos	8339	0,00 1,01E+304	0,991
Receptores de progesterona	107026	0,00 1,01E+304	0,982

La recurrencia según grupo molecular se describe en el Gráfico 5.

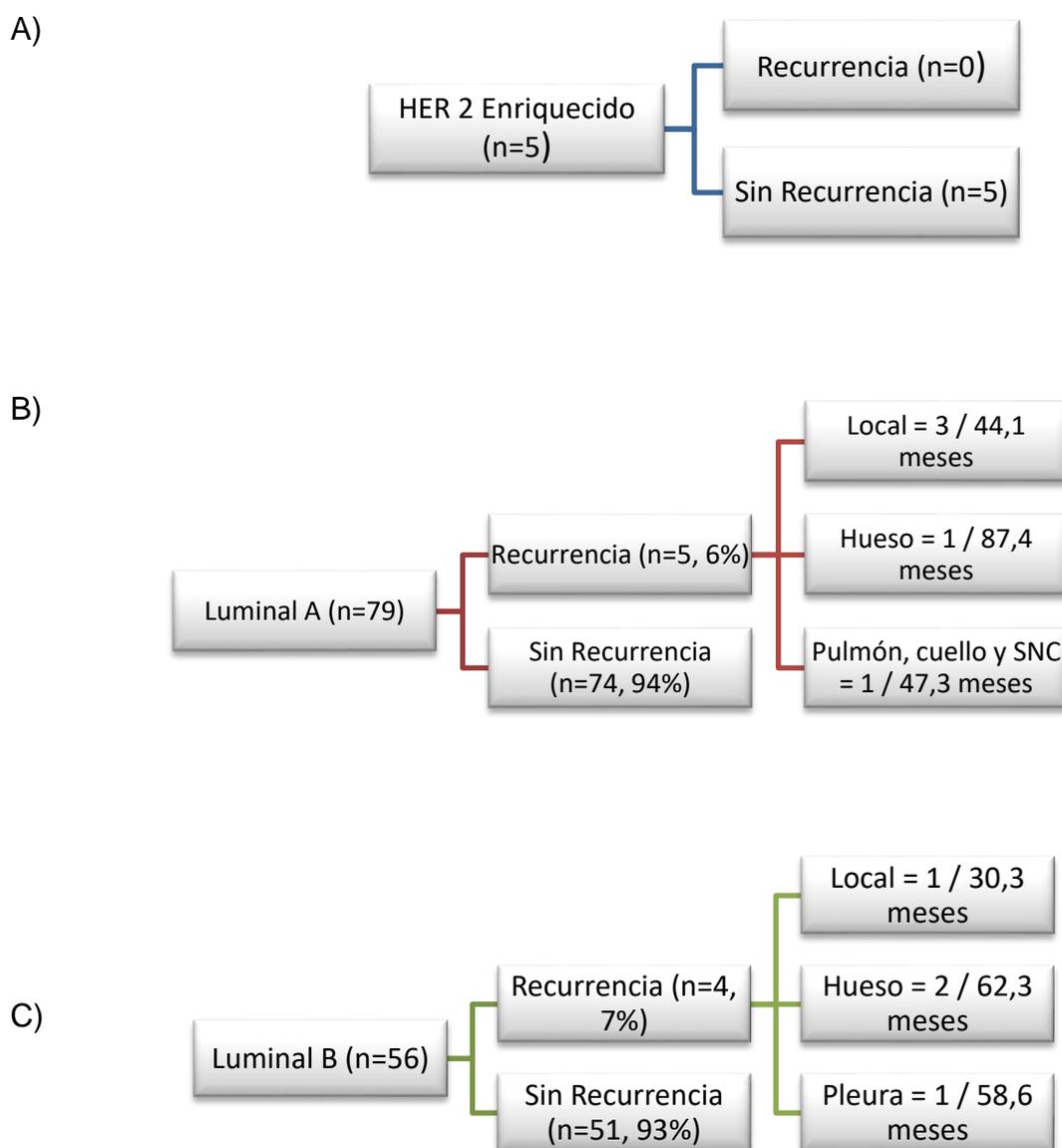
Cuando se evalúan por separado los subgrupos moleculares, con un seguimiento de 9 años se evidencia lo siguiente:

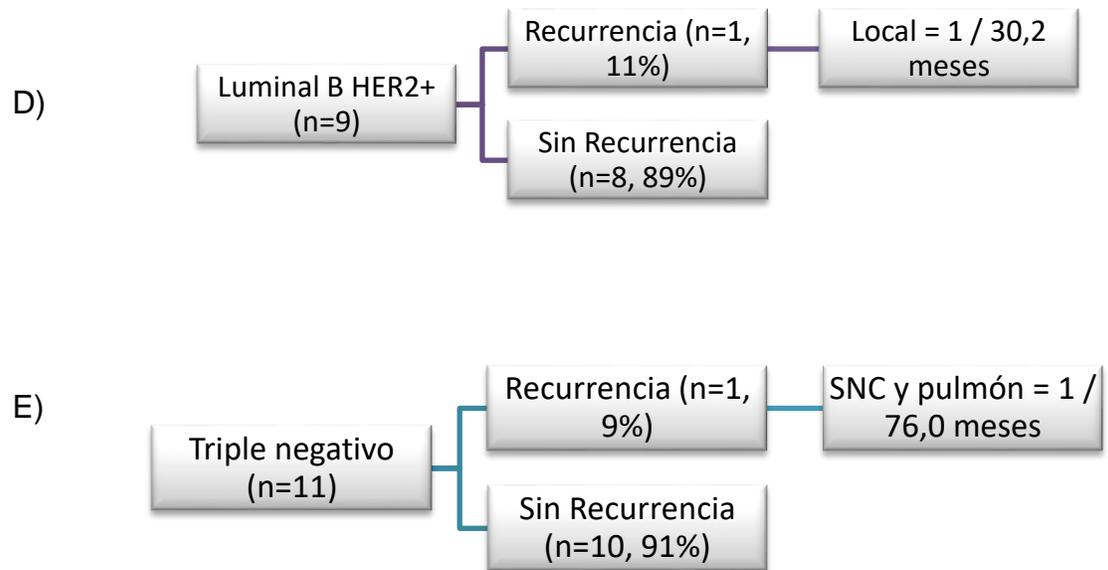
De 160 pacientes 5 correspondieron a HER enriquecido y ninguno presentó recurrencia, 79 pacientes fueron luminal A, de esos el 6 % recurrieron, 3 pacientes con recaída local (en la mama ipsilateral) en promedio a los 44.1 meses, un paciente a hueso a los 87 meses y un paciente a pulmón, cuello y SNC a los 47 meses, 56

pacientes fueron luminal B que de estos un 7 % presentó recurrencia, una en mama ipsilateral a los 30.3 meses, pacientes a hueso a los 62 meses y una a pleura a los 58 meses. De los 9 luminales b HER 2 positivos, una paciente recurrió en mama ipsilateral que simboliza el 11 % a los 30.2 meses y, finalmente, de las 11 pacientes triple negativas recurrió una a SNC y pulmón a los 76 meses.

### Gráfico 5

Recurrencia según grupo molecular de las pacientes con carcinoma de mama temprano, tratadas en el servicio de Radioterapia del Hospital México del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013. A) HER 2 enriquecido, B) Luminal A, C) Luminal B, D) Luminal B HER 2 y E) Triple negativo





## Capítulo IV. Discusión de resultados

En cuanto a la distribución de la edad, se puede observar una mediana de 57.6 años que está 10.9 años por encima de lo reportado en Globocan. Sin embargo, en el presente estudio no se incluyó la totalidad de los casos (estadio clínico temprano/avanzado), una posible razón por la cual existe esta diferencia.

El diagnóstico histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante que concuerda con lo reportado en literatura internacional. Llama la atención que el segundo grupo histológico más frecuente es el carcinoma tubular infiltrante, ya que se reporta en general que el segundo más frecuente es el carcinoma lobulillar infiltrante. Este grupo histológico ha aumentado la incidencia en los tiempos en los cuales se ha implementado el tamizaje; antes de la mamografía (MMG) de tamizaje era de un 2 % y tiempos post MMG de hasta un 10-20 %, posiblemente por el crecimiento lento y una historia natural favorable.

La mayoría de las pacientes eran de bajo riesgo, ya que el grupo por estadio anatómico más frecuente fue el IA en el 57 % de la muestra, seguido por el IIB con un 13 % de los casos y el menos frecuente fue el IB, ya que no se reportaron casos. Lo anterior es compatible con datos registrados en Estados Unidos, por ejemplo, una serie del MD Anderson recolectó información desde el 2007 hasta el 2013 en la cual se identificaron 2628 pacientes estadio clínico temprano, de los cuales 1437 fueron IA (54 %), IB 82 pacientes (3.1 %) y IIB 110 casos (4 %).

Asimismo, otros factores independientes de recurrencia y supervivencia general como ILV y grado histológico 3 estaban ausentes y asociados con grupos moleculares que se han descrito de mejor pronóstico al menos a los 5 años.

Con respecto al grado histológico, en uno de los estudios más significativos se incluyeron más de 2200 casos de cáncer de mama operable y demostró una correlación entre el grado histológico y el empeoramiento de supervivencia específica por cáncer de mama, con un HR de 1,6 para cánceres de grado 2 vs. 1 (IC del 95 % 1,1-2,5) y 3,9 para cánceres de grado 3 frente a grado 1 (IC del 95 %: 2,6 a 5,8).

La invasión linfovascular es un indicador de mal pronóstico si está presente, en especial en tumores de alto grado. Esto se demostró en un estudio de cohorte de 1704 pacientes, en el que se observó invasión vascular en el 22.8 %. En los análisis univariados la invasión linfovascular estuvo asociada con el estadio de los ganglios linfáticos ( $P < 0,0001$ ), el tamaño del tumor ( $P < 0,0001$ ), el grado histológico ( $P < 0,0001$ ) y el tipo de tumor ( $P < 0,0001$ ). En el análisis multivariado la invasión vascular tuvo una importancia pronóstica independiente, tanto para la supervivencia como para la recidiva local del tumor (28) APII.

El perfil molecular Luminal A en el presente estudio se identificó como el más frecuente en el 49.9 % de los casos, lo cual es congruente con estadística internacional que refiere que aproximadamente el 70 % de los casos tiene este perfil molecular. Lo mismo sucede con el Luminal B, el segundo más prevalente en un 35 % de los casos.

La mayoría de estas pacientes fueron tratadas con terapia conservadora de mama (81.9 %), que incluye cirugía conservadora, seguido de radioterapia adyuvante la cual prácticamente en todos los tratamientos fue a una dosis total de 50Gy en 25 fracciones. Lo anterior es lo esperable, ya que el grupo en general es un estadio clínico temprano y no era estándar el tratamiento hipofraccionado (START B). Lo mismo se observa en el tratamiento de quimioterapia adyuvante, el cual se administró en el 31.9 % y en su mayoría un esquema de tratamiento con base en antraciclinas. La mayoría de los pacientes eran sensibles a hormonas (Luminales), por lo que se administró este tratamiento en el 89.4 % de los casos.

Las recurrencias fueron muy pocas, se evidenciaron 11 pacientes, de las cuales 5 fueron locales, de estas todas completaron cirugía conservadora antes. Este dato es importante, ya que de acuerdo con literatura internacional las primeras recurrencias se observan en pacientes que recibieron mastectomía entre los 2 y 3 años vs. las pacientes que reciben terapia conservadora de mama que tienden a recurrir aproximadamente a los 4 años.

Incluso las recurrencias podrían observarse de 5 a 6 años posterior al diagnóstico, ya que las pacientes con receptores hormonales positivos completarán tratamiento

antihormonal por 5 hasta 10 años. Los datos anteriores pueden justificarse debido a que las recurrencias en pacientes con mastectomía se identifican de manera más sencilla al examen físico que las pacientes que incluso tienen conservación de la mama, ya que las recurrencias no son tan evidentes al examen físico, por lo que estas se detectan comúnmente con estudios de imágenes.

En el ámbito mundial la recurrencia en pacientes de bajo riesgo (como la mayoría de la población del estudio) que reciben cirugía conservadora, otras terapias adyuvantes y radioterapia, es bajo. En un metaanálisis de efectos de la radioterapia después de cirugía conservadora sobre recurrencia a 10 años se describieron datos de 10 801 mujeres de 17 ensayos aleatorizados y se evidenció que la radioterapia redujo el riesgo a 10 años de cualquier primera recurrencia (es decir, local o distante) de 35 % a 19.3 % (reducción absoluta 15.7 %, IC del 95 %: 13.7-17.7,  $p < 0.00001$ ).

Además, es importante destacar que se debe diferenciar entre recurrencia vs. segundo primario, esto depende mucho del tipo de cirugía inicial. En las pacientes con mastectomía, usualmente una nueva lesión en la pared costal se trate de una recurrencia verdadera y existe mayor reto en las pacientes que recibieron terapia conservadora de mama y tienen recurrencia en la mama ipsilateral.

Para discernir de la mejor manera si se trata de recurrencia o de un segundo primario se tienen que tomar en cuenta algunas variables:

- El tiempo del hallazgo de carcinoma posterior al diagnóstico: como se mencionó, pacientes con terapia conservadora de mama tienden a recurrir a los 4 años aproximadamente, por lo que los tiempos de aparición de nuevos hallazgos sospechosos de cáncer de mama después de este tiempo puede guiar a pensar en un segundo primario.
- Sitio anatómico: una verdadera recurrencia es generalmente en el lecho tumoral, sin embargo, pueden ser recurrencias marginales e incluso en otros cuadrantes de la mama. Estas últimas tienden a verse más que todo cuando el tiempo de recurrencia se prolonga, lo cual podría dificultar en

discriminar entre recurrencia vs. segundo primario.

- Características tumorales: la recurrencia se presenta con el mismo tipo histológico, características histo-patológicas similares y en la mayoría de las veces con el mismo subgrupo molecular. Por lo tanto, si tiene cambios en estas variables probablemente se trate de un segundo primario.

En este estudio, las primeras recurrencias se observan en los primeros 2 años posterior al diagnóstico, estas fueron en la mama ipsilateral y representadas por los grupos histológicos Luminal B y Luminal B HER 2 positivo. Al quinto año llega a un 94 % de supervivencia libre de recurrencia, posteriormente, disminuye hasta un 92 % a los 9 años. Es interesante que todas estas pacientes eran receptores de hormonas positivos que a pesar de estar en tratamiento antihormonal hayan recaído y que existían grupos moleculares que se han descrito de peor pronóstico. Esto puede ser por el poco porcentaje poblacional de estos subgrupos que representan cerca del 10 %.

Otro punto de vista interesante es que los pacientes con estos subgrupos moleculares de mal pronóstico tienden a recurrir con mayor frecuencia a sitios a distancia (hígado, pulmón y SNC) vs. recurrencia local. Además, al igual que en otros estudios en este se subdividieron los grupos Luminales entre A y B, según el consenso de ST. Gallen con un nivel de corte de KI 67 en igual o mayor a 20 para definir si es Luminal B. Por lo tanto, los sitios de recurrencia podrían estar eventualmente relacionados con los valores de KI 67.

La recurrencia a distancia más frecuente fue a hueso, compatible con lo descrito internacionalmente que evidencia que hasta un 48 % de las metástasis a distancia son a hueso y en su mayoría son los tumores con características luminales que tienen afinidad por tejido óseo. Los segundos sitios a distancia más afectados fueron pulmón y SNC que se distribuyeron en los subgrupos Luminal A y Triple negativo, por último, un caso a pleura que fue Luminal B.

Aunque este estudio no tiene el poder estadístico para establecer conclusiones con interés clínico, se pueden observar relaciones entre sitios de recurrencia y perfil

molecular. Por ejemplo, en los tumores que son triple negativos solo se observaron recaídas a sitios que se asocian con mayor mortalidad como el SNC y pulmón y, por ende, peor pronóstico, vs. los Luminales que recaen mayoritariamente a hueso. Sin embargo, tienen la capacidad de diseminarse a los lugares donde existe tropismo metastásico como pulmón, SNC, pleura, hígado.

La mortalidad en este estudio fue de 8 pacientes de 160, en total un 5 % de la población que, si se compara con cifras de Globocan que agrupa todos los pacientes con cáncer de mama (estadio clínico temprano y avanzado) demuestra una incidencia de 1501 pacientes y una mortalidad de 428 casos, lo cual corresponde porcentualmente a una mortalidad de 28.5 %. Se evidencia que la mortalidad es mucho más baja, pero se debe a que solo se incluyeron pacientes de estadio clínico temprano y en su mayoría con características de buen pronóstico.

Cuando se compara con información del AJCC 2017 los datos de mortalidad son congruentes, porque los pacientes estadio clínico I (donde se incluyen IA y IB), la supervivencia específica por cáncer de mama a 5 años fue de 99.1 % para los IIA 98 % y IIB 95.5 %.

El pronóstico del cáncer de mama no se puede establecer solamente por medio de la estadificación TNM (estadio clínico vs. temprano), ya que la biología molecular y el subtipo molecular hacen de este cáncer varias *entidades* distintas con diferentes comportamientos. En el AJCC se describen los grupos por estadio pronóstico en los que se toman en cuenta estas características. Como se describió en el marco teórico, pareciera que las pacientes con receptores hormonales positivos, de bajo grado histológico, sin invasión linfovascular al menos en los primeros 5 años, tienen mejores tiempos de supervivencia específica por cáncer. No obstante, después de este tiempo en intervalos de 5 años se evidencia en donde este subgrupo molecular se equipara al resto hasta un seguimiento de 20 años.

Se han estudiado otros marcadores moleculares como factores pronósticos, por ejemplo, el Ki 67 que es una proteína nuclear que se expresa en G1, S, G2 y Fase M del ciclo celular. También está involucrado en otras funciones celulares como regulación del ciclo celular, procesamiento ribosomal ARN y organización del ADN

(29) AII. Se utiliza como indicador de proliferación celular y se identifica por IHQ, cuanto más elevado se encuentre este porcentaje peor es la biología tumoral, por ejemplo, grado histológico tres, ILV positivo, edad temprana de presentación y peor perfil molecular. Lo anterior repercute desde el punto de vista clínico en menores tiempos de recurrencia y supervivencia general (30) AII.

El Ki 67 se evaluó como valor pronóstico de recurrencia y supervivencia general y se cuenta con dos grandes metaanálisis de estudios retrospectivos:

1. En el 2007, en el metaanálisis hecho en Inglaterra se incluyeron 12 155 pacientes y reportó que valores altos de Ki67 estaban en relación con mayor riesgo de recurrencia (N0/N1)  $P < 0.001$  y peor supervivencia específica por cáncer (N0/N1)  $P < 0.001$ .
2. En una revisión de Asian Pacific Journal of Cancer del 2015, se respalda la correlación de valores elevados de Ki 67, con subgrupos moleculares de peor pronóstico, como el HER2 enriquecido y triple negativo en los pacientes con RH positivos. Los pacientes que tienen el perfil molecular Luminal B presentan más compromiso ganglionar, ILV positiva y grado histológico 3. En este mismo estudio se correlacionó el Ki 67 con valores elevados (más de 20 %).

A pesar de la información anterior, hasta el momento ASCO (American Society of Clinical Oncology) no recomienda el uso de marcadores de proliferación para evaluación de pronóstico al igual que el grupo internacional IMPAKT. Lo anterior se puede deber a que no existe un punto de corte *standard* en el ámbito mundial para definir un valor de KI67 alto/bajo y porque no cumple características de un factor pronóstico.

Para establecer un factor pronóstico o predictivo estos deben tener tres características:

- Validez analítica: se refiere a los aspectos técnicos de la prueba que incluye la reproducibilidad y fiabilidad de una prueba. Al menos este es el principal problema que tiene el KI 67, que es muy *observador*

*dependiente*, aunque se utilice la misma técnica/método de inmunohistoquímica hasta un mismo patólogo podría interpretar un resultado de maneras diferentes. Una fortaleza de este estudio es que prácticamente un solo patólogo revisó las biopsias.

- Validez clínica: es la habilidad de un factor de separar poblaciones en dos o más que difieren de características biológicas y resultados clínicos.
- Utilidad clínica: esto implica la utilidad de un factor en la práctica clínica.

Cuando se intentó buscar si el Ki 67 es factor pronóstico independiente para recurrencia no se encontró alguna asociación. En la regresión logística multivariable muestra un *odds ratio* en 0.28 con intervalo de confianza del 95 %, en un rango entre 0.00 – 84.93 y una p en 0.664. Todo lo anterior no estadísticamente significativo, lo cual indica que en este momento no es posible calificar al KI 67 como factor pronóstico en este estudio, debido a la poca recurrencia reportada, incluso algunas variables no se pudieron calcular por el mismo motivo, como la presencia de HER 2, triple negativo y receptores de estrógenos.

Además, no fue posible encontrar algún valor o nivel de corte del Ki 67 que se relacione con recurrencia mediante la curva de ROC. Lo anterior se debe a que el área bajo de la curva es de 0.538, con una p en 0.69 no estadísticamente significativa.

## Capítulo V. Conclusiones y recomendaciones

### 5.1. Conclusiones

Con un seguimiento de nueve años este estudio demuestra que pacientes de bajo riesgo tratadas en forma multidisciplinaria alcanzan un tiempo libre de enfermedad de 93.1% y una supervivencia global de 94.4%; es decir tienen alta tasa de curación y baja mortalidad. Siendo este el primer estudio realizado a nivel institucional en esta población temprana mostrando este beneficio clínico.

El marcador de proliferación Ki67 no logra demostrar ser un marcador subrogado de recaída cuando las pacientes reciben adyuvancia con Radioterapia, no se logró determinar algún valor o rango de valores que se podría relacionar al tiempo de recurrencia, lo mismo aplica al tratar de evaluar la relación con la mortalidad.

No se logró tampoco demostrar si existía alguna relación en cuanto al sitio de recurrencia y el subtipo molecular lo cual sugiere que el uso de tratamientos tempranos adyuvantes en la multimodalidad podría jugar un papel importante en la equiparación de los subtipos moleculares intrínsecos y su pronóstico.

Probablemente mayor seguimiento, y un incremento de la muestra pueda identificar eventos por cáncer de mama y así realizar asociaciones entre valores de KI 67, Recurrencia, Mortalidad, perfil molecular y sitios anatómicos de recaída, que puedan ser útiles para decisiones clínicas con fines pronósticos.

### 5.2. Recomendaciones

1. Se recomienda al servicio de archivo del Hospital México mejora de herramientas que faciliten el registro de datos en pacientes oncológicos para evitar la pérdida de información y digitalización de información relevante del expediente físico de previo al EDUS, como por ejemplo datos de recurrencia y mortalidad.
2. Se sugiere para futuras investigaciones ampliar el tiempo de seguimiento de esta población, así como el tamaño de la muestra para tratar de

identificar más eventos por cáncer de mama. A las pacientes con cáncer de mama estadio clínico temprano se les debe ofrecer en primera instancia terapia conservadora de mama.

3. Se recomienda a grupos oncológicos hacer un abordaje y tratamiento multidisciplinario en el cáncer de mama estadio clínico temprano, ya que en el periodo de seguimiento se demostraron bajos eventos de mortalidad y recurrencia.

## Bibliografía

1. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Anderson: JAMA* 291, 2004. pp. 1701-1712.
2. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations, Joann G Elmore, Christoph Lee [Online] 2019. [https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=breast%20cancer%20screening&source=search\\_result&selectedTitle=1~117&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=breast%20cancer%20screening&source=search_result&selectedTitle=1~117&usage_type=default&display_rank=1)
3. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations, Joann G Elmore, Christoph Lee [Online] 2019. [https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=breast%20cancer%20screening&source=search\\_result&selectedTitle=1~117&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=breast%20cancer%20screening&source=search_result&selectedTitle=1~117&usage_type=default&display_rank=1)
4. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations, Joann G Elmore, Christoph Lee [Online] 2019. [https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=breast%20cancer%20screening&source=search\\_result&selectedTitle=1~117&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=breast%20cancer%20screening&source=search_result&selectedTitle=1~117&usage_type=default&display_rank=1)
5. *Formulario AP-II, Protocolo de investigación biomédica observacional*, S. L.: Caja Costarricense de Seguro Social, Comité ético científico.
6. *Outcomes after total skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction in 657 breasts*. Warren Peled A1, Foster RD, Stover AC, Itakura K, Ewing CA, Alvarado M, Hwang ES, Esserman LJ. 2012, *Annals of Surgical Oncology*, pp. 3402.
7. *Post-mastectomy radiotherapy in pT3N0M0 breast cancer: is it needed?*

- Helinto M, Blomqvist C, Heikkila P. 1999, *Radiother Oncology*, pp. 213-220.
8. Outcomes of node-negative breast cancer 5 centimeters and larger treated with and without postmastectomy radiotherapy. Goulart J, Truong P, Woods R. 2011, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, pp. 758-764.
  9. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. Liu, Jieqiong. 2015, *Oncotarget*, pp. 248-259.
  10. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular *invasion*: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. 1994, *Histopathology*, pp. 1-10.
  11. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Birgitte V. 2015, Elsevier, pp. 1-10.
  12. Gunderson and Tepper. *Clinical Radiation Oncology*. California: ISBN: 978-1-4377-1637-5: Elsevier Inc., 2007.
  13. The Global Cancer Observatory. World Health Organization. *Globocan*. [Online] Mayo 9, 2018. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/188-costa-rica-factsheets.pdf>.
  14. *Cancer Statistics*. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. 2010, *CA Cancer J Clin*, pp. 277-300.
  15. *Breast Cancer Facts and Figures*. American Society of Cancer. 2005-2006, American Cancer Society, pp. 1-25.
  16. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2000, Elsevier, pp. 1259-1272.
  17. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL.

- 2006, JAMA, pp. 2727-2741.
18. *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets.* Sorlie T, Tibshirani R, Parker J. 2003, Proceedings of the National Academy of Sciences, pp. 8418-8423.
  19. *Problems in Breast Pathology.* P, Azzopardi JG. 1963, Breast Cancer Research, p. 244.
  20. *Diagnostic Histopathology of the Breast.* Page DL, Anderson TJ. 1987, Lancet Oncol, p. 157.
  21. *Tumors of the Mammary Gland,* Armed Forces Institute of Pathology. Rosen PP, Oberman H. 1993, Lancet Oncology, p. 143.
  22. *Ductal carcinoma in situ.* In: *diseases of the Breast, 4th,* Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 2009. p.321. C., Alfred. 2009, pubmed, p. 321.
  23. *Pathology of breast cancer.* Ira J Bleiweiss, MD. 2019, MD, MSc, MA, MPH, MBA, FACS, FRCS(C), pp. 1-10.
  24. *Uptodate Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.* Elston CW, Ellis IO. 2002, Histopathology, pp. 1-10.
  25. *Ann Surg.* Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, Luini A, Brenelli F, Gatti G, Viale G. 2008.
  26. *A Comparative Analysis of Lobular and Ductal Carcinoma of the Breast: presentation, Treatment, and Outcomes.* David J. Winchester, MD, FACS, Helena R. Chang, MD, FACS, Theresa A. Graves, MD, Herman R. Menck, MBA, Kirby I. Bland, MD, FACS, and David P. Winchester, MD, FACS. 1998, The American Journal of Surgery, pp. 416-422.
  27. *The Yale University experience of early-stage invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC) treated with breast conservation treatment (BCT): analysis of clinical-pathologic features, long-term outcomes, and molecular expression of COX-2, Bcl-2, and p53 as a function of histology.* Moran MS, Yang Q, Haffty BG. 2009, Breast J., pp. 571-578.

28. *Outcomes of breast-conservation therapy for invasive lobular carcinoma are equivalent to those for invasive ductal carcinoma.* Vo TN, Meric-Bernstam F, Yi M, Buchholz TA, Ames FC, Kuerer HM, Bedrosian I, Hunt KK. 2006, *The American Journal of Surgery*, pp. 552-555.
29. *Clinicopathologic Characteristics of Invasive Lobular Carcinoma of the Breast.* Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, Luini A, Brenelli F, Gatti G, Viale G. 2008, *JAMA*, pp. 1511-1520.
30. *Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials.* Bernhard C. Pestalozzi, David Zahrieh, Elizabeth Mallon, Barry A. Gusterson, Karen N. Price, Richard D. Gelber, Stig B. Holmberg, Jurij Lindtner, Raymond Snyder, Beat Thürlimann, Elizabeth Murray, Giuseppe Viale, Monica Castiglione-Gertsch, Alan S. Coates, and Aron Goldhirsch. 2008, *JAMA*, pp. 3006-3014.
31. *Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. Update.* Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, Genin P, Rosty C, Sigal-Zafrani B, Fréneaux P, Jouve M, Thiery JP, Sastre-Garau X. 2004, *Eur J Cancer.*, pp. 336-341.
32. *The pathology of inherited breast cancer.* Armes JE, Venter DJ. 2002, *Pathology*, pp. 1-10.
33. *Prognosis of Patients With Breast Cancer: causes of Death and Effects of Time Since Diagnosis, Age, and Tumor Characteristics.* Edoardo Colzani, Annelie Liljegren, Anna L.V. Johansson, Jan Adolfsson, Henrik Hellborg, Per F.L. Hall, and Kamila Czene. 2011, *J Clin Onco*, pp. 4014-4021.
34. *Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V.* Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, Gianni L, Castiglione M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A. 2016, *J Clin Oncol*, pp. 1-9.
35. *Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with*

- metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. Insa A1, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. 1999, *Breast Cancer Res Treat.*, pp. 1-10.
36. Comparison of enzyme immunoassay and immunohistochemical measurements of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. Ferrero-Poüs M1, Trassard M, Le Doussal V, Hacéne K, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. 2001, *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, pp. 1-10.
37. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial/ethnic groups. Chu KC1, Anderson WF, Fritz A, Ries LA, Brawley OW. 2001, *Cancer*. 2001, pp. 1-10.
38. *DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients.* Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P, Pandian MR, Harrington D, Clark GM, McGuire WL. 1993, *Breast Cancer Res Treat.*, pp. 1-10.
39. *Prognostic value of P53 gene mutations in a large series of node-negative breast cancer patients.* Falette N1, Paperin MP, Treilleux I, Gratadour AC, Peloux N, Mignotte H, Tooke N, Löfman E, Inganäs M, Bremond A, Ozturk M, Puisieux A. 1998, *Breast Cancer Res Treat*, pp. 1-10.
40. *Prognostic significance of p53 gene alterations in node-negative breast cancer.* Elledge RM1, Fuqua SA, Clark GM, Pujol P, Allred DC, McGuire WL. 1993, *Breast Cancer Res Treat*, pp. 1-10.
41. *neu/erbB-2 Amplification Identifies a Poor-Prognosis Group of Women With Node-Negative Breast Cancer.* L. Andrulis, Shelley B. Bull, Martin E. Blackstein, Donald Sutherland, Carmen Mak, Saul Sidlofsky, Kenneth P.H. Pritzker, R. Warren Hartwick, Wedad Hanna, Lavina Lickley, Robert Wilkinson, A. Qizilbash, Ulo Ambus, Michael Lipa, Harold Weizel, Allan Katz, Michael Baida, Segundo Mariz, Gary Stoik, Pamela Dacamara, Donna Strongitharm, William Geddie, and David McCready for the Toronto Breast Cancer Study Group. 1998, *J Clin Oncology*, pp. 1340-1349.

42. *HER-2/neu Oncogene Protein and Prognosis in Breast Cancer*. Atul K. Tandon, Gary M. Clark, Gary C. Chamness, Axel Ullrich, and William L. McGuire. 1989, *J Clin Oncol*, pp. 1120-1129.
43. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. Purdie, P Quinlan , L B Jordan , A Ashfield, S Ogston, J A Dewar<sup>2</sup> and A M Thompson. 2014, *Br J Cancer*, pp. 1-7.
44. A Review of an Unfavorable Subset of Breast Cancer: estrogen Receptor Positive Progesterone Receptor Negative. Thakkar JP, Mehta DG. 2011, *Oncologist*, pp. 276-289.
45. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. 2009, *Breast J*, pp. 593-606.
46. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged *version*). Hammond ME<sup>1</sup>, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC, *Oncology, American Society of Clinical and Pathologists., College of American*. 2010, *Arch Pathol Lab Med*, pp. e48-e72.
47. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Hammond ME<sup>1</sup>, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H,

- Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC. 2010, *J Clin Oncol*, pp. 2784-3543.
48. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Wolff AC<sup>1</sup>, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF, Oncology, American Society of Clinical and Pathologists., College of American. 2013, *J Clin Oncol*, pp. 3997-4013.
49. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. Matthew D. Burstein, Anna Tsimelzon, Graham M. Poage et al. 2014, *Clinical Cancer Research*, pp. pp1-29.
50. *Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers.* Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retél VP, Mook S, Glas AM, Moore DH, Linn S, van Leeuwen FE, van 't Veer LJ. 2011, *Breast Cancer Res Treat*, pp. 726-734.
51. Insights into breast cancer screening of younger women. Evidence from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. 1993, *Cancer Research*, pp. 1-10.
52. *Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions.* Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. 1995, *Radiology*, pp. 123-133.
53. *Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions.* Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, Mali WP, Moons KG, Peeters PH. 2008, *Radiology*, pp. 116-124.
54. The AJCC Cancer Staging Manual, 8Edition. *Breast Cancer.* Anderson : ISBN 978-3-319-40617-6:Springer., 2017. pp. 589-628.
55. *Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast*

- cancer*. Alphonse Taghian, MD, PhD Moataz N El-Ghamry, MD Sofia D Merajver, MD, PhD. 2019, MD, pp. 1-10.
56. Update Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. 2015, *Lancet Oncology*, pp. 266-273.
57. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. 2011, *Lancet Oncology*, pp. 1707-1716.
58. *Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline*. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, McCormick B, McQueen JR, Pierce LJ, Powell SN, Recht A, Taghian AG, Vicini FA, White JR, Haffty BG. 2011, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, pp. 59-68.
59. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, Halberg F, Hoffman K, Horst K, Moran J, Patton C, Perlmutter J, Warren L, Whelan T, Wright JL, Jagsi R. 2018, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, pp. 1-8.
60. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR, on behalf of the START Trialists' Group.

- 2013, *Lancet Oncology*, pp. 1-9.
61. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mamelle N, Gérard JP. 2001, *J Clin Oncol*, pp. 963-968.
62. *Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation*. AU Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M, European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. 2001, *N Engl J Med*, pp. 1378-1387.
63. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. Romestaing. 2019, *J Clin Oncol*, p. 1197.
64. *Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation*. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M, European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. 2001, *N Engl J Med*, pp. 1378-1386.
65. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. AU Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuisen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. 2015, *Lancet Oncology*, pp. 1-9.
66. *Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer*. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA,

White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN, MA.20 Study Investigators. 2015, *N Engl J Med*, pp. 307-315.

67. *Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer*. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, De Winter K, Marnitz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, Van den Bogaert W, EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. 2015, *N Engl J Med*, pp. 317-327.
68. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U, International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. 2013, *Lancet Oncology*, pp. 297-305.
69. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, Mazzarol G, Massarut S, Zgajnar J, Taffurelli M, Littlejohn D, Knauer M, Tondini C, Di Leo A, Colleoni M, Regan MM, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, International Breast Cancer Study Group Trial 23-01. 2018, *Lancet Oncology*, pp. 1-9.
70. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. Armando E. Giuliano, MD,\* Linda McCall, MS,† Peter Beitsch, MD,‡ Pat W. Whitworth, MD,§ Peter Blumencranz, MD,¶ A. Marilyn Leitch, MD,! Sukamal Saha, MD,\*\* Kelly K. Hunt, MD,†† Monica

Morrow, MD,†† and Karla Ballman, PhD§§. 12 21, 2010, The American College of Surgeons Oncology Group, pp. 426-433.

71. *Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis*. Armando E. Giuliano, MD Kelly K. Hunt, MD Karla V. Ballman, PhD Peter D. Beitsch, MD Pat W. Whitworth, MD Peter W. Blumencranz, MD A. Marilyn Leitch, MD Sukamal Saha, MD Linda M. McCall, MS Monica Morrow, MD. Febrero 9, 2011, JAMA, pp. 569-575.
72. Patient subsets with T1-T2, node- negative breast cancer at high locoregional recurrence risk after mastectomy. Truong PT, Lesperance M, Culhaci A. 2005, Int J Radiat Oncol Biol Phys, pp. 175-182.
73. Lymphovascular *invasion* is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. Truong PT, Yong CM, Abnoui F. 2005, J Am Coll Surg, pp. 912-921.
74. Prognosis after Treatment for Loco-regional Recurrence after Mastectomy or Breast Conserving Therapy in Two Randomised Trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). G. van Tienhoven, 1 A.C. Voogd,2 J.L. Peterse,3 M. Nielsen,4 K.W. Andersen,4 F. Mignolet,5 R. Sylvester,5 I.S. Fentiman,6 E. van der Schueren, 7 K. van Zijl,8 M. Blichert-Toft,4 H. Bartelink3 and J.A. van Dongen,3 on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. 1999, European Journal of Cancer., pp. 32-38.
75. Is Ki-67 Expression Prognostic for Local Relapse in Early-Stage Breast Cancer Patients Treated With Breast Conservation Therapy (BCT)? Farhaan Hafeez, MS,\* Hanmanth J. Neboori, MD,z Malini Harigopal, MD,y Hao Wu, PhD,x Bruce G. Haffty, MD,x Qifeng Yang, MD,k Devora Schiff, PhD,x and Meena S. Moran, MD\*. 2013, Clinical Investigation Breast Cancer., pp. 344-348.