

SERIE DE CASOS: VARIABLES EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE  
AVANZADO

DR.  
FABIO ALEJANDRO OLIVELLA CICERO

UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA  
BOGOTÁ D. C.  
2010

SERIE DE CASOS: VARIABLES EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE  
AVANZADO EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DURANTE EL AÑO 2008

DR.  
FABIO ALEJANDRO OLIVELLA CICERO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

ASESOR CIENTÍFICO: DR. FABIO OLIVELLA ARZUAGA  
ASESOR METODOLÓGICO: DR. RICARDO SÁNCHEZ PEDRAZA

UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA  
BOGOTÁ D. C.  
2010

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Fabio Olivella Arzuaga, que en calidad de padre y asesor científico, me brindó sus valiosos aportes y el ejemplo, para llevar a buen fin otro objetivo más en mi vida.

También al Dr. Ricardo Sánchez Pedraza, por su invaluable contribución en el desarrollo del diseño metodológico, análisis y consecución de resultados de este trabajo de investigación.

Al personal y los pacientes del Instituto Nacional de cancerología, por permitirme acceder un poco más al conocimiento.

## **DEDICATORIA**

Este trabajo es dedicado a mi familia, que con su apoyo incondicional, es el soporte para la realización de todas mis aspiraciones y proyectos.

## CONTENIDO

1	LISTA DE GRAFICAS.....	7
2	LISTA DE TABLAS .....	¡Error! Marcador no definido.
3	RESUMEN.....	¡Error! Marcador no definido.
4	ABSTRACT.....	¡Error! Marcador no definido.
5	ESTRUCTURA GENERAL DEL TRABAJO.....	¡Error! Marcador no definido.

## 1 LISTA DE GRÁFICAS

Gráfico No 1 Estado funcional por escala de Karnofsky. **¡Error! Marcador no definido.**

Gráfico No 2 Estadio patológico vs estadio clínico.. **¡Error! Marcador no definido.**

Gráfico No 3 Tipo histológico ..... **¡Error! Marcador no definido.**

Gráfico No 4 Grado histológico por invasión linfática **¡Error! Marcador no definido.**

Gráfico No 5 Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante **¡Error! Marcador no definido.**

## 2 LISTA DE TABLAS

- Tabla No 1 Motivos de exclusión de las historias... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 2 Lugar de procedencia ..... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 3 Regimen de seguridad social..... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 4 Mama afectada ..... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 5 Estadio clínico..... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 6 Tipo histológico..... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 7 Invasión linfática vs grado histológico.. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 8 Receptor de estrógeno vs receptor de progestágeno ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 9 Receptro de ERB2 ..... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 10 Tipo de cirugía vs recibió neoadyuvancia ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 11 Tipo de cirugía vs recibió adyuvancia ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 12 Protocolo de neoadyuvancia vs respuesta patológica ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 13 Estado al año de la cirugía oncológica vs estado patológico ¡Error! Marcador no d
- Tabla No 14 Estado al año de la cirugía oncológica vs grado histológico ¡Error! Marcador no d
- Tabla No 15 Estado al año de la cirugía oncológica vs receptor de estrógeno ¡Error! Marcador
- Tabla No 16 Estado al año de la cirugía oncológica vs receptor ERB2 ¡Error! Marcador no def
- Tabla No 17 Receptor de estrógeno vs receptor ERB2 ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 18 Grado histológico vs receptor ERB2.. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 19 Invasión linfática vs receptor ERB2 ... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla No 20 Protocolo de adyuvancia vs receptor ERB2 ¡Error! Marcador no definido.

## RESUMEN

**Objetivos:** Caracterizar las variables demográficas, clínicas, histológicas y terapéuticas de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). **Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con cáncer de mama, que fueron llevadas a cirugía oncológica en el 2008 en el INC. El análisis estadístico descriptivo se realizó teniendo en cuenta medidas de frecuencia con sus respectivos porcentajes y medidas de tendencia central. **Resultados:** Se encontraron 679 pacientes con diagnóstico de cáncer mama. De éstas, 93 cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio fue 55,1 años (33-84). La seguridad social se distribuyó por tercios iguales entre pacientes del régimen contributivo, subsidiado y vinculado. El subtipo histológico más frecuentes fue el ductal (72%) y la distribución según estadio fue: IIB, 24%; IIIA, 14%; IIIB, 56%; IIIC, 6%. La cirugía más frecuente fue la mastectomía radical modificada (67%). Con respecto a la terapia sistémica, recibieron neoadyuvancia (80%) y adyuvancia (73%) de los pacientes incluidos. Se determinó que por lo menos el (90%) recibieron radioterapia dentro de la institución de referencia. Luego de 1 año de seguimiento, ningún paciente había fallecido; de estos (73%) estaba sin enfermedad y el (9%) tenía recaída local y/o a distancia. **Conclusiones:** Nuestras pacientes, tienen una presentación clínica y socio-demográfica muy similar a la reportada en otras latitudes. Existe un buen grado de certeza clínica para realizar estadificaciones de la enfermedad, lo cual es corroborado por los estudios patológicos posteriores. Predominan los tumores moderadamente diferenciados, con invasión linfovascular positivas, receptores hormonales positivos y ERB2 negativo.

**Palabras clave:** neoplasia de la mama, localmente avanzado, serie de casos, estudio de cohortes.

## **Abstract**

**Objective:** To characterize the demographic, clinical, histological and treatment of patients with locally advanced breast cancer treated at the National Cancer Institute (INC). **Materials and Methods:** Retrospective cohort study among breast cancer patients, who were taken to oncology surgery in 2008. The descriptive statistical analysis was made taking into account frequency measurements with their respective averages and measures of central tendency. **Results:** 679 patients were diagnosed with breast cancer. 93 cases fulfilled inclusion criteria. Average age, 55,1 (33-84) years. Social security was distributed equally among patients. Most frequent histological subtype was ductal (72%) and the distribution by stage: IIB, 24%; IIIA, 14%; IIIB, 56%; IIIC, 6%. Most frequent surgery, radical mastectomy (67%). Systemic therapy included: neoadjuvant (80%) and adjuvant (73%). It was determined that at least (90%) received radiation therapy. After 1 year of monitoring, no patient had died; of these (73%) were free of disease and the (9%) had local and / or distance relapse. **Conclusions:** Our patients are clinical and demographic characteristics similar to those reported elsewhere in the world. The clinical staging give results similar to the pathological staging. The most common tumors were moderately differentiated, with positive lymphovascular invasion, hormone receptor positive and negative ERB2.

**Key words:** Breast neoplasms, locally advanced, case series, cohort studies.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en el mundo entero, es la primera causa de cáncer en las mujeres, con una tasa de incidencia de más del doble que el del cáncer colorrectal y el de cérvix, y cerca de tres veces mayor que la del primario pulmonar<sup>1</sup>. Sin embargo, la mortalidad mundial por cáncer de mama es solo 25% mayor que la de pulmón<sup>1</sup>. La Organización Mundial de Salud ratificó estos datos en el 2004, considerando al cáncer de mama como la principal causa de muerte por neoplasia en mujeres en el mundo<sup>1,2</sup>, lo que se traduce en números absolutos en 519.000 muertes, siendo el 7% de las muertes por cáncer y casi el 1% de todas las defunciones<sup>2</sup>.

El número de casos en todo el mundo ha aumentado considerablemente desde el decenio de 1970, siendo la incidencia del cáncer de mama variable región las subregiones donde se evalúe. Las tasas de incidencia por edad, por cada 100.000 mujeres son las siguientes: en Asia oriental, 18; Sur de Asia central, 22; el África subsahariana, 22; sudeste asiático, 26; Norte de África y Asia occidental, 28; América del Sur y Central, 42; Europa oriental, 49; el sur de Europa, 56; el norte de Europa, 73; Oceanía, 74, Europa occidental, 78; y en América del Norte, 90<sup>2,3</sup>.

La incidencia es mayor en los países desarrollados, donde es hasta 6 veces más alta que en los países en vías de desarrollo<sup>3</sup>. En los Estados Unidos, la tasa de incidencia es más elevada en relación con el resto del mundo. Allí es la segunda causa más común de muerte por cáncer (después del cáncer de pulmón). El riesgo medido de desarrollar esta enfermedad es de 12,5% durante toda su vida y el riesgo de muerte asociado es del 3%<sup>7</sup>.

Por su parte, Latinoamérica tiene una incidencia intermedia<sup>3</sup>. En Colombia, la incidencia es de 30 por 100.000 habitantes y es el segundo cáncer más frecuente en mujeres<sup>4</sup>. En los departamentos de Antioquia, Arauca, Atlántico, Bolívar y Valle, genera hasta 22,3% de las muertes por cáncer, y en Bogotá, es la décimo segunda causa de muerte general<sup>3,4</sup>. En el INC de Colombia, durante el año 2008 se registraron en total 640 casos nuevos de cáncer de mama, que representaron el 11,8% de todos los tumores diagnosticados y el 19,4% del total de casos de cáncer en mujeres<sup>5</sup>. Por su parte,

el estado localmente avanzado, fue el de más frecuencia, 48,3%<sup>5</sup>. Sin embargo, no existen estudios en nuestro medio que muestren las principales variables demográficas, clínicas e histológicas de este estado específico de la enfermedad.

A nivel histológico, se sabe que cualquiera de las células de la glándula mamaria podría dar origen a un tumor maligno. Sin embargo, los casos más frecuentes en cuanto a su origen histológico y su localización son los originados en las estructuras glandulares<sup>6</sup>. Dentro de éstos, los tumores más corrientes en todas las latitudes son los de tipo ductal (responsables de alrededor de 85% de los casos) y lobulillar<sup>5,6</sup>, lo cual se reproduce en nuestra población, donde el subtipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante, que representó el 74,1%<sup>5</sup>.

Los primeros estudios retrospectivos donde se evaluaron características biológicas del tumor se realizaron en la década de 1980, uno de ellos fue del grupo francés, que realizó la medición cuantitativa del *erbB2* en 488 pacientes con un seguimiento de 10 años; encontraron período libre de enfermedad más corto en el grupo de *erbB2* positivo ( $p: 0005$ )<sup>8</sup>.

Así se empezó a abrir camino a nivel mundial para describir y analizar las características (sobre todo biológicas) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado<sup>10-12</sup>, hasta compilar mucha de esa información en el meta-análisis publicado en 2005 donde se incluyen 194 estudios clínicos controlados, con 144.939 pacientes con cáncer de mama, los cuales incluían el 91% de todas las mujeres incluidas en los ensayos clínicos antes del 2000<sup>13</sup>. Se logró demostrar un impacto en la reducción de la tasa de mortalidad de un 38% en mujeres menores de 50 años y en un 20% en mujeres mayores de 50 años con el uso de esquemas de poliquimioterapia basados en antraciclinas, además de otros hallazgos importantes<sup>13</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con cáncer de mama atendidas en el INC en consulta externa que tuvieran diagnóstico histológico leído por el grupo de patología del instituto, ya sea de la biopsia de la masa inicial o del espécimen quirúrgico. Se dejó como criterio de inclusión inicial que las pacientes hayan sido llevadas a cirugía oncológica mamaria en el INC durante el año 2008, ya que esto asegura que la totalidad del tratamiento o su mayor parte, lo recibieran en el centro médico mencionado. Lo anterior, para evitar un grupo considerable de pacientes, que por motivo de su tipo de aseguración, sólo reciben una parte del manejo en el INC, y el resto en centros diferentes donde la recopilación de la información se dificulta.

Posteriormente, el grupo de estadística del INC se encargó de recopilar la totalidad de los números de registro interno de las historias clínicas a través del sistema informático SAP, que incluyeron como filtro 2 variables a saber: el diagnóstico CIE 10 para cáncer de mama, el cual es C509 y el intervalo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2008.

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta fueron: diagnóstico histológico de cáncer de mama infiltrante; estadio localmente avanzado de la enfermedad, que según la AJCC<sup>14</sup> vigente comprende estadios IIB (T3N0M0), IIIA, IIIB y IIIC; y como se mencionó previamente, haber sido operada con criterio oncológico durante el 2008 en el INC. Los criterios de exclusión fueron: ser hombre; presentar una neoplasia sincrónica en el momento del diagnóstico de su cáncer de mama; patrón genético para BCRA 1 y BCRA 2; no haber recibido su tratamiento primario en el INC.

Con la base de datos lista, el grupo investigador junto con el data manager, realizó un formato de recolección de datos en el que incluyó las siguientes variables para ser analizadas: fecha de la cirugía, fecha del diagnóstico histológico, edad, sexo, estado funcional por escala de Karnofsky<sup>15</sup>, estadio patológico posquirúrgico, localización del tumor primario, tipo histológico, grado histológico, tumor residual post quimioterapia, tipo de cirugía (si es cuadrantectomía, mastectomía simple o mastectomía radical modificada (MRM)), protocolo de neoadyuvancia, número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante, protocolos de adyuvancia, número de ciclos de quimioterapia

adyuvante, respuesta a la quimioterapia adyuvante, dosis total de radioterapia, receptores de estrógeno, receptores de Progesterona, receptores de HER 2 e invasión linfovascular.

También se evaluó al año de la cirugía oncológica, si había fallecimientos y si estos estaban relacionados con el diagnóstico oncológico, por lo que se tuvieron en cuenta las siguientes variables: estado vital del paciente al año de la cirugía, fecha de muerte, relación de la muerte con el cáncer, sitio de la recaída, fecha de la recaída o progresión.

Finalmente, asesorados por el grupo de monitoría, y con personal externo al grupo de investigación, se revisaron la totalidad de los formatos de recolección, para asegurar la veracidad de la información. El análisis estadístico descriptivo se realizó teniendo en cuenta medidas de frecuencia con sus respectivos porcentajes y medidas de tendencia central.

## RESULTADOS

El estudio fue llevado a cabo en el Departamento de Oncología del INC. En total se encontraron 679 historias clínicas que tenían diagnóstico de cáncer de mama, de las cuales 14% cumplieron con los criterios de inclusión propuestos. Dentro de las causas más importantes de exclusión están: fecha de la cirugía oncológica diferente al 2008 (43%), estadios clínicos diferentes al localmente avanzado (30%), pacientes con estadio localmente avanzado pero no operadas o sin tratamiento y/o sin seguimiento en el INC (7%), errores en la asignación del diagnóstico por parte del médico tratante (5%). Se documentó un caso de mutación de BCRA 1 y 2, y un caso de cáncer de mama en paciente masculino. (Tabla 1).

Motivos de exclusión de las historias	%	No.
Pacientes incluidas en el estudio	13,7	93
Fecha de la cirugía diferente al 2008	42,9	291
Estadios tempranos	19,6	133
Estados IV	9,7	66
No operada o sin seguimiento ni tratamiento en el INC	6,8	46
Otro diagnóstico diferente a cáncer de mama	5,3	36
Asociados a tumores metacrónicos	1,5	10
Otros	0,6	4
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>	<b>679</b>

Tabla 1.

Con respecto a las características demográficas de las pacientes evaluadas, se determinó que la edad promedio fue de 55,1 años, con un intervalo de 33 a 84 años. El 52% reside fuera de Bogotá y el régimen de seguridad social en salud más frecuente es el subsidiado con un total de 37%. (Tablas 2 y 3). Esa misma distribución observada globalmente con respecto a la seguridad social, se mantiene igual en el subgrupo de los pacientes que viven en Bogotá.

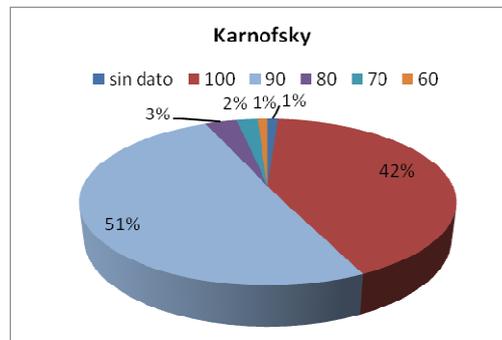
Lugar de Procedencia	Total
Bogotá	40
Fuera de Bogotá	48
Sin dato	5
Total general	93

Tabla 2.

Régimen de Seguridad Social	Total
Contributivo	33
Subsidiado	34
Vinculado	26
Total general	93

Tabla 3.

Se encontró que a consulta externa las pacientes acuden con una buena escala funcional, estando el 93% de la población evaluada con un Karnofsky mayor o igual al 90%. (Gráfica 1). Con una pequeña diferencia porcentual, la mama izquierda fue la más frecuentemente comprometida por el primario 51/93 (54%). (Tabla 4).



Gráfica 1.

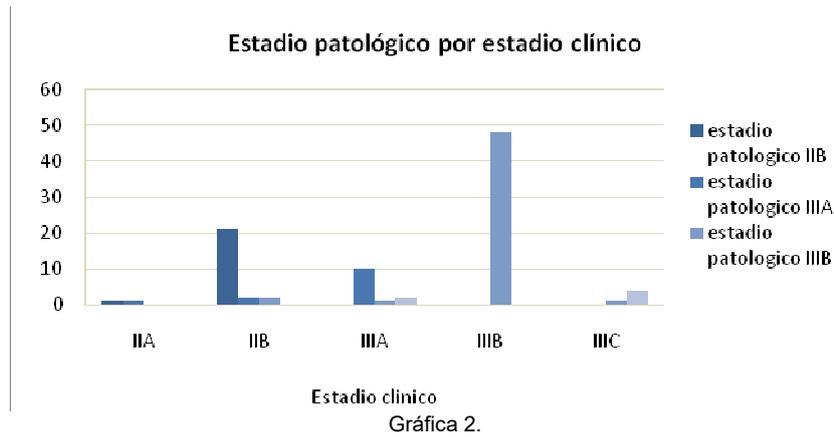
Mama afectada	Total
Derecha	42
Izquierda	51
Total general	93

Tabla 4.

La tabla de estadios se muestra a continuación, donde se hace hincapié en la concordancia que se encontró entre los estadios clínicos y patológicos. (datos sombreados de la tabla 5).

		Estadio clínico					Total general
		IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
estadio patológico	IIB	1	21				22
	IIIA	1	2	10			13
	IIIB		2	1	48	1	52
	IIIC			2		4	6
Total general		2	25	13	48	5	93

Tabla 5.



El tipo histológico más frecuente fue el ductal. (Tabla 6, gráfica 3).

Tipo Histológico	Total
Ductal	72
Lobulillar	2
Otros	19
<b>Total general</b>	<b>93</b>

Tabla 6.

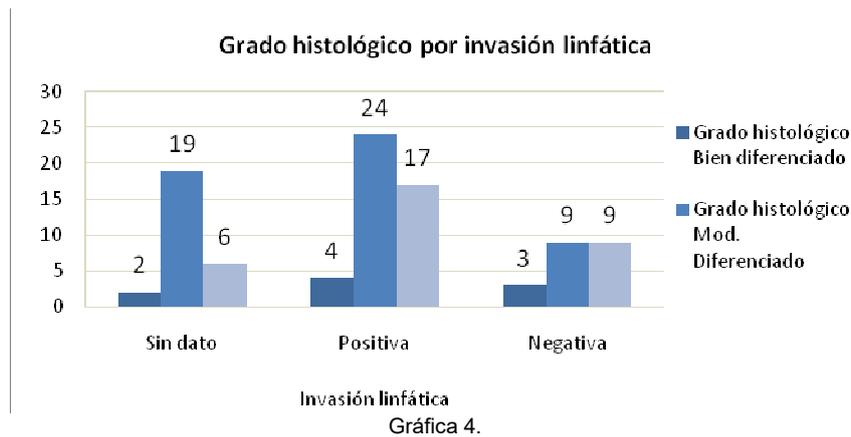


Gráfica 3.

A su vez, el grado histológico fue informado en la totalidad de las muestras. De ellos, el más frecuente fue el tumor moderadamente diferenciado (56%), seguido del mal diferenciado (34%). (Tabla 7, gráfica 4).

		Invasión linfática			Total general
		Sin dato	Positiva	Negativa	
Grado histológico	Bien diferenciado	2	4	3	9
	Mod. Diferenciado	19	24	9	52
	Mal diferenciado	6	17	9	32
Total general		27	45	21	93

Tabla 7.



Se utilizó inmunohistoquímica como técnica para determinar la presencia de los receptores hormonales y del ERB2. A continuación la tabla con los resultados de receptores. (Tabla 8, gráfica 5).

		Receptor progestágeno		
		Positivo	Negativo	Total general
Receptor estrógeno	Positivo	54	9	63
	Negativo	2	28	30
	Total general	56	37	93

Tabla 8.

Con respecto al receptor ERB2, se denominó negativo a una cruz (+), positivo a 3 cruces (+++) y equívoco a la presencia de 2 cruces (++) , el cual debía ser llevado a la técnica de FISH para corroborar su positividad. Sin embargo, en la mayoría de historias faltaba este último dato, por lo cual los autores se abstuvieron de incluirlo dentro de las variables en el análisis. Se encontró negatividad (66%), positividad (11%) y ERB2 equívoco en el (11%) de las pacientes. (Tabla 9).

Receptor ERB2 (Cruces)				
Sin dato	Negativo	Equívoco	Positivo	Total general
5	68	10	10	93

Tabla 9.

Se recopilaron, además, datos del tipo de tratamiento recibido por las pacientes y las respuestas logradas con el tratamiento neoadyuvante, los cuales se exponen en las tablas a continuación. El análisis se describe en el aparte de discusión.

		Recibió neoadyuvancia			
		Sin dato	Si	No	Total
Tipo de cirugía	Sin dato		23	5	28
	Cuadrantectomía		1	2	3
	MRM	1	50	11	62
	Total	1	74	18	93

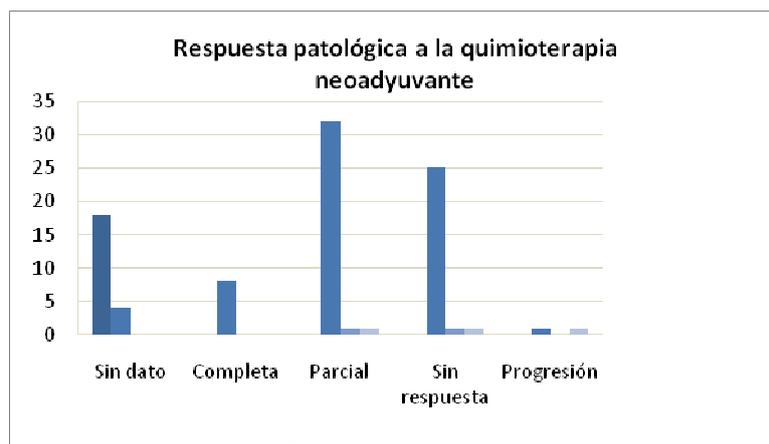
Tabla 10.

		Recibió adyuvancia			
		Sin dato	Si	No	Total
Tipo de cirugía	Sin dato	1	19	8	28
	Cuadrantectomía		2	1	3
	MRM	3	47	12	62
	Total	4	68	21	93

Tabla 11.

		Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante					Total
		Sin dato	Completa	Parcial	Enf. estable	Progresión	
Protocolo de neoadyuvancia	Sin dato	18					18
	AC	4	8	32	25	1	70
	CMF			1	1		2
	Otros			1	1	1	3
	Total	22	8	34	27	2	93

Tabla 12.



Gráfica 5.

Nuestro estudio también tuvo en cuenta el estado de la enfermedad al año de realizada la cirugía oncológica. A continuación se exponen en tablas sus resultados.

		Estadio patológico				Total
		IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
Estado al año de la cirugía oncológica	Sin dato	2	1	7	2	12
	Sin enfermedad	19	12	38	4	73
	Recaída local	1		1		2
	Recaída a distancia			4		4
	Recaída local y a distancia			2		2
	Total general	22	13	52	6	93

Tabla 13.

		Grado histológico			
		Bien diferenciado	Mod. Diferenciado	Mal diferenciado	Total
Estado al año de la cirugía oncológica	Sin dato	3	4	5	12
	Sin enfermedad	5	45	23	73
	Recaída local		1	1	2
	Recaída a distancia	1	2	1	4
	Recaída local y a distancia			2	2
	<b>Total general</b>	9	52	32	93

Tabla 14.

		Receptor de estrógeno		
		Positivo	Negativo	Total
Estado al año de la cirugía oncológica	Sin dato	8	4	12
	Sin enfermedad	50	23	73
	Recaída local	2		2
	Recaída a distancia	3	1	4
	Recaída local y a distancia		2	2
	<b>Total general</b>	63	30	93

Tabla 15.

		Receptor ERB2				
		Sin dato	Negativo	Equívoco	Positivo	Total
Estado al año de la cirugía oncológica	Sin dato	1	10	1		12
	Sin enfermedad	4	52	8	9	73
	Recaída local		2			2
	Recaída a distancia		3		1	4
	Recaída local y a distancia		1	1		2
	<b>Total general</b>	5	68	10	10	93

Tabla 16.

## DISCUSIÓN

La literatura internacional reporta que el cáncer de mama localmente avanzado es el estadio de mayor presentación en los países en vías de desarrollo, con incidencias para Colombia que pueden oscilar entre el 40 y el 60%<sup>3,4,5,16</sup>. A primera vista, nuestro estudio se saldría de esa constante, al reportar tan solo un 14% de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, del total de historias recopiladas del 2008, y que a la postre entrarían al análisis. (Tabla 1).

Sin embargo, estaríamos contando con que todas las historias excluidas que tenían la fecha de realización de la cirugía oncológica diferente al año 2008, son estadios tempranos o metastásicos; y eso es un error de interpretación. Si queremos determinar cuánto porcentaje verdadero de nuestras pacientes son localmente avanzado, lo correcto es tener en cuenta las pacientes que se excluyeron del estudio por ser estadios tempranos y metastásicos, y las que siendo localmente avanzado, no se tuvieron en cuenta en el análisis final porque el seguimiento fue extrainstitucional.

Con este marco de referencia, que sería nuestro universo, tenemos un total de pacientes correctamente estadificados así: tumores tempranos: 133, localmente avanzados 139 y metastásicos 66, para un total de 338 pacientes. Así, la cifra real de localmente avanzados en porcentaje, se acerca bastante a lo reportado en la literatura: 41%.

Ahora bien, la razón de extraer casi la mitad de las pacientes (43%) por haber sido operadas en un año diferente al 2008, se planteó desde etapas iniciales del protocolo de investigación, ya que sabíamos que encontraríamos un grupo significativo de pacientes operadas antes del año 2000 o en su defecto, con cambios en la seguridad social, lo que implicaba pacientes con seguimientos o tratamientos en otros centros de atención, y por lo tanto, con serias dificultades para recolectar todos los datos de interés. Además, se decidió dejar de referencia el año 2008, ya que contábamos con por lo menos 1 año de seguimiento para determinar recaída de la enfermedad. Aún previendo esta situación, el 7% de las historias recolectadas no sirvieron en el análisis del estudio, por ser muy fragmentadas y tener de referencia otras instituciones de salud.

Cabe resaltar que el 5,3% de las historias consultadas tenían diagnósticos diferentes al cáncer de mama, dentro de los que podemos destacar patologías benignas del seno o tumores de otras localizaciones, como cérvix, linfoma o pulmón. Esto refleja algún grado de desconocimiento del listado de códigos por parte del personal de salud.

La edad promedio al diagnóstico patológico en nuestro estudio es muy similar a las reportadas por las grandes series<sup>7,10,13</sup>, aunque resaltamos que no tuvimos pacientes menores de 30 años ni mayores de 90.

Más de la mitad de las pacientes que consultan por cáncer de mama al INC residen fuera de Bogotá (52%), lo que corrobora su carácter de entidad de referencia en el tratamiento del cáncer a nivel nacional. Por otro lado, contrario a lo reportado por el anuario estadístico de dicha institución, donde el régimen de seguridad social en salud más frecuente durante el año 2008 fue el contributivo (34%)<sup>5</sup>, nuestro estudio mostró a las pacientes con régimen subsidiado como el más numeroso (34%). (Tabla 3). Una posible razón que explique este desfase, es que el 19,2% de los pacientes recopilados por el anuario del INC, están sin datos en la categoría de la seguridad social. Nosotros contamos con el 100% de esta información en los pacientes analizados, aunque es claro que nuestra población es mucho menor a la recopilada por el anuario estadístico.

Al igual que en las series de casos mundiales<sup>17</sup>, la mayoría de las pacientes analizadas consultaron con una buena escala funcional, y el compromiso tumoral inicial afectó por igual ambas mamas, siendo la mama izquierda sitio del primario en un 54% de los casos. (Tabla 4). Nuestro estudio no contempló la determinación del estado menopáusico, lo cual se debe describir y analizar en futuros reportes.

El estadio clínico inicial más diagnosticado fue el IIIB (52%), seguido del IIB (27%). De la misma forma y como era de esperarse, luego de realizada la cirugía oncológica, los estadios patológico más frecuentes fueron el IIIB (56%) y el IIB (24%). El tipo histológico más frecuente fue el ductal, con un total de casos del (72/93) 77%, seguido por el canalicular y el lobulillar. (Tabla 6, gráfica 3). Esta data se repite ampliamente en la literatura, donde es el estadio IIIB el más numeroso en las series

presentadas de cáncer de mama localmente avanzado<sup>5,7,16,17</sup>. Por otro lado, la concordancia entre estadio clínico y patológico fue del 89% (datos sombreados de la tabla 5). Dicho de otra forma, el 89% de los pacientes clasificados por el clínico, conservaron su estadificación patológica. A su vez, en total fueron 9/93 (10%) pacientes que estando clasificados clínicamente en un estadio, terminaron con una clasificación patológica mayor, y solo 1 caso en el que sucedió lo contrario. (Tabla 5, gráfica 2). Esto refleja un muy buen grado de certeza del clínico para estadificar la enfermedad en nuestro medio.

Cabe recalcar que no hubo discriminación de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio, lo cual debe corregirse en futuros trabajos, dado que su evolución y características biológicas son diferentes al resto de tumores avanzados<sup>18</sup>.

Como se mencionó en el aparte de resultados, un número considerable de pacientes no tuvo el dato en la historia clínica de invasión linfovascular tumoral 27/93 (29%). Por lo que, si se toman solo las pacientes a las que se les informó dicha característica en el reporte de patología, tenemos que fue positiva en el (45/76) 59%. Diferente pasó con el grado histológico que fue informado en la totalidad de las muestras. De ellos, el más frecuente fue el tumor moderadamente diferenciado (56%), seguido del mal diferenciado (34%). Al cruzar ambas variables (grado histológico e invasión linfovascular), el grupo con mayor número de pacientes, es en el que el tumor comparte las características de moderadamente diferenciado con invasión linfovascular positiva (26%), lo cual tiene plausibilidad biológica, dado que son 2 características típicas y ampliamente descritas en los tumores invasivos<sup>18,19</sup>. A su vez, la combinación menos frecuente encontrada en nuestra serie, fue el tumor bien diferenciado sin dato en la invasión linfovascular (2%). (Tabla 7, gráfica 4).

Aproximadamente, el 15% de las células epiteliales normales de la mama expresan receptores de estrógeno<sup>10</sup>, lo cual se modifica durante la progresión tumoral, siendo estos encontrados hasta en un 30% de los casos de carcinoma *in situ* y hasta 60% en las formas metastásicas<sup>11</sup>. Por su parte, en la mayoría de series, el recuento de los receptores progestágenos positivos siempre es considerablemente inferior al de progestágenos<sup>13,20</sup>. En nuestra serie, los receptores fueron positivos en los siguientes porcentajes: estrógenos 63/93 (68%) y progestágenos 56/93 (60%), (Tabla 8), lo

cual está por encima de los valores descritos en la literatura. Valdría la pena evaluar si nuestra población en particular expresa de forma más predominante los receptores hormonales, dando así mayores posibilidades terapéuticas. La tabla 8 muestra además que se encontraron tumores con ambos receptores hormonales positivos en el 58% de los casos y ambos fueron negativos en el 30%.

Con respecto al receptor ERB2, encontramos negatividad (66%), positividad (11%) y ERB2 equívoco en el (11%) de las pacientes. (Tabla 9). En la literatura se describe positividad del EBR2 entre el 15 y 20% de los casos<sup>21,22</sup>. Consideramos que una falencia del estudio fue no contar con los datos de FISH para el receptor ERB2, lo cual podría explicar el dato inferior de postividad del mismo en comparación con las estadísticas mundiales<sup>22</sup>.

Sin embargo lo más interesante de estos datos, fue cruzar los resultados de las variables de los receptores hormonales de estrógeno (ER) y receptor ERB2, (Tabla 17). Aquí, se observa que el grupo más numeroso terminó siendo el que compartía las características ER positivo con ERB2 negativo (52%), el cual es de comportamiento menos invasivo que el resto de combinaciones<sup>22</sup>. En segundo lugar se ubican los tumores ER y ERB2 negativos con el (21%), los cuales no podemos categorizarlos del todo como triple negativo, ya que faltaría cruzar el dato adicional del receptor de progesterona; pero de todas maneras nos da una idea del porcentaje que ocuparía este grupo especial dentro de nuestros tumores de mama, el cual tiene una presentación en la literatura de aproximadamente 15% y es claramente más agresivo<sup>3,21</sup>.

		Receptor ERB2 (Cruces)				Total general
		0	1	2	3	
Receptor estrógeno	Positivo	4	48	5	6	63
	Negativo	1	20	5	4	30
	Total general	5	68	10	10	93

Tabla 17.

Otro cruce realizado por el grupo de investigación fue entre ERB2 y grado histológico, encontrando que el 66% de las pacientes se ubican dentro del grupo de ERB2 negativo asociado a tumor mal o moderadamente diferenciado. Ningún tumor bien diferenciado fue ERB2 positivo. (Tabla 18).

		Receptor ERB2				Total general
		Sin dato	1	2	3	
Grado histológico	Bien diferenciado	1	7	1	0	9
	Mod. Diferenciado	3	38	5	6	52
	Mal diferenciado	1	23	4	4	32
	Total general	5	68	10	10	93

Tabla 18.

A su vez, al cruzar invasión linfática con receptor ERB2, encontramos que el grupo más numeroso fue el tumor que se caracterizaba por tener negatividad del receptor asociada con invasión linfovascular positiva (34%). El grupo más escaso fue ERB2 positivo con invasión negativa. (Tabla 19).

		Receptor ERB2				Total general
		Sin dato	1	2	3	
Invasión linfática	Sin dato	1	21	2	3	27
	Positiva	3	32	4	6	45
	Negativa	1	15	4	1	21
	Total general	5	68	10	10	93

Tabla 19.

Lo importante por mencionar en este punto del estudio, es que la utilidad de todos estos cruces de variables, deja al descubierto los subgrupos tumorales que comparten características de peor pronóstico y por ende más agresividad, lo cual ya está ampliamente tipificado alrededor del mundo<sup>19-22</sup>. Es así como estos pacientes (ER negativos, ERB2 negativos, tumores mal diferenciados y con invasión linfovascular), van a reflejar peores desenlaces en cuanto a recaídas, como lo vamos a comentar más adelante (tablas 13-16).

Dado que nuestros pacientes en su mayoría son estadio IIIB, la cirugía más frecuentemente realizada fue la MRM (67%), la cual fue precedida por terapia sistémica neoadyuvante en el 50/62 (80%) de los casos, y seguida de adyuvancia en el 47/62 (76%) de los casos. El procedimiento quirúrgico que sigue en orden de frecuencia, es la cuadrantectomía (3%), sin contarse ni un solo caso de mastectomía simple. (Tablas 10 y 11).

El 80% de las pacientes analizadas recibió quimioterapia neoadyuvante. El resto de historias, no contaba con información suficiente para aseverarlo. De estos, 42/75 (56%) de las pacientes

presentaron respuesta patológica global: completa (11%) y parcial (45%). El resto de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, se mantuvieron con enfermedad estable (36%) y progresaron 2/75 (3%) pacientes, (Tabla 12). Los estudios aleatorizados publicados en las 2 últimas décadas revelan respuestas patológicas completas luego de la neoadyuvancia hasta del 36%, siendo 13% la cifra en promedio aceptada<sup>18</sup>, sobretodo cuando se utilizan taxanos de forma secuencial luego de los esquemas con antraciclinas. Además, es de estos estudios que se desprende la hipótesis de tomar a la respuesta patológica completa como un subrogado de supervivencia global<sup>18,23</sup>. Sin embargo, en casi todos los estudios incluyen pacientes con tumores tempranos o en su defecto operables desde un principio, por lo que nuestros datos, a pesar de ser muy similares con los publicados, no son comparables. Un análisis post-hoc individual de cada uno de los pacientes que lograron respuesta patológica completa reveló que ninguno de ellos había recaído posterior al año de la cirugía oncológica.

El promedio de quimioterapia neoadyuvante administrada por paciente fue de 3,75 ciclos, siendo el protocolo de quimioterapia basado en doxorrubicina y ciclofosfamida (AC), el más administrado (75%), y con el único que se lograron respuestas completas. (Tabla 12, gráfico 6). A tres pacientes se les administró secuencialmente el protocolo AC seguido de taxanos. Uno de ellos tuvo respuesta parcial, otro permaneció en enfermedad estable y el último progresó durante el manejo con taxanos; este paciente tenía de biología tumoral triple negativo.

Con respecto a la quimioterapia adyuvante, la recibieron 68/93 (73%) pacientes, encontrando que el resto de historias no contaba con información suficiente para aseverarlo. El promedio de quimioterapia adyuvante administrada por paciente fue de 3,39 ciclos, siendo el protocolo de paclitaxel en monoterapia el que más se administró 46/68 (68%), seguido de AC 18/68 (26%).

Destacamos además, que 6 pacientes eran ERB2 positivo y 1 equívoco con FISH positivo; por lo cual todos ellos recibieron trastuzumab, (Tabla 20). Finalmente, a 4 pacientes se les administró la adyuvancia con 2 protocolos de forma secuencial, los cuales contenían inicialmente AC y luego paclitaxel en monoterapia.

		Receptor ERB2				
		Sin dato	Negativo	Equívoco	Positivo	Total
Protocolo de adyuvancia	Sin dato	1	23	1		24
	AC	2	11	2	1	16
	Paclitaxel	2	34	6	3	45
	Paclitaxel y trastuzumab			1	6	7
	Total general	5	68	10	10	93

Tabla 20.

El promedio de dosis de radioterapia adyuvante administrada por paciente fue de 5193cGy. Todos los pacientes tuvieron las dosis adecuadas de radioterapia según la cirugía oncológica practicada y el estadio inicial tumoral.

Nuestro estudio también tuvo en cuenta el estado de la enfermedad al año de realizada la cirugía oncológica. De los pacientes analizados, el (78%) se encontraban sin enfermedad, (4%) tenía recaída a distancia, (2%) local, y (2%) tanto local como a distancia. (Tabla 13). Se encontró que el estadio patológico IIIB fue el que más recaídas presentó luego de 1 año de seguimiento 7/52 (13%) casos, seguido del IIB, (Tabla 13). A su vez, el grado histológico mal diferenciado fue el de mayor número de recaídas tanto locales como a distancia 4/32 (13%) y el que menos fue el bien diferenciado. (Tabla 14).

Con respecto a los receptores estrogénicos, vale la pena detenerse en lo siguiente. En términos absolutos, presentaron más recaídas los tumores con receptores positivos (5 de 63 pacientes, es decir el 7,8%), pero proporcionalmente al número de pacientes cuantificados en cada subgrupo, fue más significativa la presencia de recaídas en los tumores con receptores estrogénicos negativo (3 de 30 pacientes, es decir el 10%). Por lo tanto, tuvieron más índice de recaída los tumores con receptores hormonales negativos.

Por su parte, los tumores ERB2 negativos fueron responsables del 6/68 (9%) de las recaídas, mientras que solo un paciente con ERB2 positivo estuvo dentro del grupo de recaída a distancia al año posterior a la cirugía oncológica (tabla 16). Sin embargo, otra manera de interpretar la tabla mencionada es diciendo que de los 73 pacientes sin enfermedad al año de la cirugía, 52 eran ERB2 negativo, es decir el (71%). La evidencia actual es clara en mencionar que, los receptores hormonales negativos, el ERB2 positivo, la mala diferenciación histológica, la invasión linfocelular

positiva y el estadio TNM, son factores pronósticos ampliamente conocidos que determinan tanto la progresión de la enfermedad como la mortalidad<sup>18-23</sup>.

Finalmente, el grupo de investigación reconoce que la limitación más importante de este estudio, es su carácter descriptivo, en el cual se usó información recopilada de historias clínicas que pueden tener sesgos de información.

## CONCLUSIONES

El cáncer de mama localmente avanzado en nuestro medio, tiene una presentación clínica y socio-demográfica muy similar a la reportada en otras latitudes. Así mismo, porcentualmente sigue siendo el estadio más diagnosticado en nuestras pacientes, lo que presupone errores o falencias en los métodos y políticas de detección temprana. Más de la mitad de las pacientes que consultan viven fuera de Bogotá, por lo que es INC sigue siendo centro de referencia nacional de atención del cáncer.

Existe un buen grado de certeza clínica para realizar estadificaciones de la enfermedad, lo cual es corroborado por los estudios patológicos posteriores. Sin embargo, en este estudio no se midieron los tiempos que se requieren para tener al paciente adecuadamente estadificado, lo que puede llegar a impactar en las supervivencias posteriores.

Con respecto a las características biológicas del tumor, predominan los moderadamente diferenciados, con invasión linfovascular positivas, receptores hormonales positivos y ERB2 negativo.

Encontramos respuesta patológicas completas posteriores a la quimioterapia adyuvante muy similares a las reportadas en la literatura, y todas fueron conseguidas con esquemas basados en antraciclinas, sin taxanos. Además, todos nuestros pacientes que lograron respuestas patológicas completas, estaban libres de enfermedad un año después de la cirugía oncológica.

Se documentaron más número de recaídas en los tumores estadio IIIB, mal diferenciados, con invasión linfovascular positiva, receptores hormonales negativos, y ERB2 negativo.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (June 2005). "World cancer Report". Retrieved on 2009-03-26.
2. World Health Organization (February 2006). "Fact sheet No. 297: Cancer". Retrieved on 2009-03-26.
3. Globocan 2010 database. Búsqueda Junio 2010. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>.
4. República de Colombia, Departamento Administrativo Nacional de Estadística. [Acceso: 10 de julio de 2010]. Defunciones por grupos de edad y sexo, según lista de causas agrupadas 6/67 CIE-10. Disponible en: [http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/defunciones/defun\\_2005/CUADRO5.xls](http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/defunciones/defun_2005/CUADRO5.xls).
5. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2008. Volumen 6. ISSN: 1909-8995.
6. American Cancer Society (2007). "Cancer Facts & Figures 2007" (PDF). Retrieved on 2007-04-2.
7. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National. Consultado en: [seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/), based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
8. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C. Relationship between c-erbB-2 and Other Tumor Characteristics in Breast Cancer Prognosis. Clin Cancer Res 2000 6: 4745-4754.
9. Ménard S, Balsari A, Tagliabue E. OMERO group Biology, prognosis and response to therapy of breast carcinomas according to HER2 score. Annals of Oncology Advance Access published on October 1, 2008, DOI 10.1093/annonc/mdn369. Ann Oncol 19: 1706-1712.
10. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, and On the behalf of BIG 1-98 Collaborative Group and International Breast Cancer Study Group, Berne, Switzerland. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Annals of Oncology Advance Access published on May 1, 2007, DOI 10.1093/annonc/mdm001. Ann Oncol 18: 859-867.
11. Simon R., Bianchini G., Zambetti M. Outcome prediction in estrogen-receptor positive, chemotherapy- and tamoxifen-treated patients with locally advanced breast cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008 26: 11104.

12. Barrios C, Sampaio C, Vinholes J, and Caponero R. What is the role of chemotherapy in estrogen receptor-positive, advanced breast cancer?. *Annals of Oncology Advance Access* published on February 16, 2009, DOI 10.1093/annonc/mdn756.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
14. Breast. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 171-180.
15. Karnofsky DA, Abelmann WH, Graver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinom." *CANCER* 1948; 1: 634-56.
16. Breast Health Global Initiative Systemic Therapy Focus Group. Locally advanced breast cancer: treatment guideline implementation with particular attention to low- and middle-income countries. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8 Suppl):2315-24.
17. Lorenzo A, Zimmerman J, Harvey G, De Mozzati A, Lev E, Contte P. Cáncer de mama localmente avanzado, experiencia en el departamento de oncología del hospital H. Vidal. *Congreso argentino de oncología clínica*. 2003.
18. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):778-85. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2793.
19. M. Colleoni , V. Bagnardi , N. Rotmensz. A risk score to predict disease-free survival in patients not achieving a pathological complete remission after preoperative chemotherapy for breast cancer. *Annals of Oncology Advance Access* published on February 13, 2009, DOI 10.1093/annonc/mdn747.
20. Simon R., Bianchini G., Zambetti M., et al. Outcome prediction in estrogen-receptor positive, chemotherapy- and tamoxifen-treated patients with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008 26: 11104.
21. Tohfe M. A., Chamseddine N., Ghandour F. Triple-negative phenotype of breast cancer and its association with poor prognostic factors. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008 26: 22134.

22. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C. Relationship between c-erbB-2 and Other Tumor Characteristics in Breast Cancer Prognosis. Clin Cancer Res 2000 6: 4745-4754.
23. Meta analysis of randomized trials. Taxanes as primary chemotherapy early breast cancer. Cancer July 15, 2008. Vol 113, number 2.