

Artículo original

SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN SUBTIPO MOLECULAR INTRÍNSECO EN UNA COHORTE DE 2.200 PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO COLOMBIANO

Carlos Andrés Ossa Gómez¹, Luis Rodolfo Gómez Wolff², Johana Ascuntar Tello³, Héctor Iván García García⁴

1. Médico Cirujano Oncólogo de Mama, Mastólogo. Grupo de Investigación en Cáncer IDC, Instituto de Cancerología-Clínica Las Américas, Medellín.

2. Médico Oncólogo Clínico. Coordinador Grupo de Investigación en Cáncer IDC, Instituto de Cancerología-Clínica Las Américas, Profesor Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

3. Gerente en Sistemas de Información en Salud. Grupo de Investigación en Cáncer IDC, Instituto de Cancerología-Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

4. Médico, MSc en Salud Pública, MSc en Epidemiología. Grupo de Investigación en Cáncer IDC, Instituto de Cancerología-Clínica Las Américas y Grupo Académico de Epidemiología Clínica-GRAEPIC, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama varía según momento del diagnóstico, características biológicas del tumor y tratamientos administrados. No hay reportes colombianos sobre la supervivencia según subtipos moleculares. **Objetivo:** describir SG y SLE según subtipos por inmunohistoquímica y características clínicas de las pacientes. **Metodología:** estudio de supervivencia retrospectivo. Los casos se captaron del registro institucional que incluye mujeres con cáncer de mama, operadas en 2008-2012 y llamadas telefónicamente para corroborar estado vital y condición de salud. Se hizo análisis por grupos de edad y se calcularon la supervivencia hasta la recaída, muerte o último control. Se hicieron curvas de Kaplan Meier según variables y subtipos. **Resultados:** se trataron 2200 pacientes, edad promedio 56.4 (de=12.7) años, 66.5% mayores de 49 años. Estadios tempranos (I-IIA) el 48.1% y localmente avanzados (IIB-IIIC) el 38.7%. La distribución por subtipos fue: Luminal A 37.7%, Luminal B/HER2- 33.1%, Luminal B/HER2+ 15.7%, HER2+ 4.7% y Triple negativos 6.1%. mediana de seguimiento fue 41 meses, la SG fue 88.4% (IC_{95%}: 86.8-89.8) y la SLE fue 86.5% (IC_{95%}: 84.9 – 88.0). La SG por subtipos fue Luminal A 94.7%, Luminal B/HER2- 84.7%, Luminal B/HER2+ 88.1%, HER2+ 77.8% y Triple negativos 81.0%. **Conclusiones:** en nuestra población se encontraron altas tasas de SG y SLE similares a las reportadas en la literatura mundial, No se hallaron diferencias en el comportamiento biológico entre los subtipos moleculares en pacientes pre y pos menopáusicas. Se encontró una elevada frecuencia de tumores receptor hormonal positivo (85%) y baja

Recibido: 27 de junio de 2014

Aceptado: 15 de julio de 2015

Dirección de correspondencia: Colombia.info@drandresossa.com

de tumores triple negativo (8.9%), contrario a lo reportado en otros estudios, lo cual deberá ser evaluado en estudios prospectivos.

Palabras clave: cáncer de mama, subtipos moleculares, inmunohistoquímica, supervivencia, Colombia

OVERALL AND DISEASE-FREE SURVIVAL BASE ON THE INTRINSIC MOLECULAR SUBTYPE OF A COHORT OF 2,200 PATIENTS WITH BREAST CANCER – EXPERIENCE AT A COLOMBIAN COMPREHENSIVE CANCER CENTER

ABSTRACT

Introduction: the survival of patients with breast cancer varied depending on the timing of the diagnosis, the biological characteristics of the tumor, racial disparities and the therapies received. There are no Colombian reports on survival based on molecular subtypes. **Objective:** to describe the Overall Survival and Disease-Free Survival according to the immunohistochemistry subtypes and the clinical characteristics of the patients. **Methodology:** retrospective survival study. The cases were obtained from the institutional registry, including female breast cancer patients that underwent surgery between 2008 and 2012; the women were contacted by telephone to check on their vital condition and health status. The analysis was age-based, estimating survival up to the relapse of the disease, death or last control. Kaplan Meier curves were developed based on variables and subtypes. **Results:** 2,200 patients with an average age of 56.4 years (SD = 12.7) were treated; 66.5% were older than 49 years of age. 48.1% were early stages (I-IIA) and 38.7% were locally advanced disease (IIB-IIIC). The subtypes classification was as follows: Luminal A 37.7%, Luminal B/HER2- 33.1%, Luminal B/HER2+ 15.7%, HER2+ 4.7% and Triple negative 6.1%. The mean follow-up was 41 months, with an overall survival of 88.4% (CI_{95%}: 86.8-89.8), and a disease-free survival of 86.5% (CI_{95%}: 84.9 – 88.0). The overall survival based on subtypes was Luminal A 94.7%, Luminal B/HER2- 84.7%, Luminal B/HER2+ 88.1%, HER2+ 77.8% and Triple negative 81.0%. **Conclusions:** high rates of overall survival and disease-free survival are found among our population, similar to those reported in the world literature. There were no differences in the biological behavior between the molecular subtypes in pre and post-menopausal women. Contrary to other trials reported, the results showed a high frequency of positive hormone tumors (85%) and a low frequency of triple negative tumors (8.9%), a finding that deserves further evaluation with prospective studies.

Keywords: breast cancer, molecular subtypes, immunohistochemistry, survival, Colombia

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente en el mundo para ambos sexos y el primero en las mujeres con un estimado de 1.670.000 casos nuevos en el año 2012, y su incidencia es variable en los 5 continentes con tasas bajas en África Central y Este de Asia (27 x 100000) y altas en Europa Occidental (96 x 100000) (1). En Colombia, el cáncer de mama representa el 21.5% de todos los cánceres femeninos, siendo el de mayor incidencia y es

la primera causa de muerte en ellas (2). La mortalidad se ha incrementado de manera significativa en las tres últimas décadas, al pasar de una tasa por 100000 mujeres de 3.5 en 1981 a 6.8 en el 2000 (3) y 10.3 en 2010 (4). En el departamento de Antioquia, en el 2012, la mortalidad por 100000 mujeres fue de 12.1 (386 casos) y en Medellín fue 16.8 (213 muertes) (5).

El incremento en el país de las tasas de mortalidad por cáncer de mama en los últimos años muestra la falta de programas de prevención y detección temprana bien

estructurados y por tanto el diagnóstico de las pacientes en estadios más avanzados. Los tumores localmente avanzados (IIB-IV) fueron el 61.8% en el estudio de Piñeros y cols (6), y 40.7% en el de Robledo y cols (7), diferencias atribuidas a que el primero fue en una institución pública y el segundo en una privada. Estas mismas diferencias se encuentran por régimen de afiliación a seguridad social, tal como lo reportan Velásquez y cols, donde el 72.8% de las pacientes de régimen subsidiado presentan tumores localmente avanzados a diferencias del régimen contributivo con un 62.2% (8). No existen datos publicados sobre Antioquia que permitan establecer los estadios en esta región y compararlos con los de otros departamentos o del país.

La supervivencia en cáncer de mama varía en todo el mundo, desde un 80% o más en Norteamérica, Suecia y Japón, un 60% en países de medianos ingresos y con cifras menores del 40% en países con ingresos bajos (9), se justifica un bajo porcentaje en este último debido al diagnóstico tardío en su gran mayoría, aunque también obedecen a factores de riesgo ya conocidos como el tamaño de tumor, el número de ganglios comprometidos, los receptores hormonales y los tratamientos complementarios recibidos en estas pacientes, todo esto como factores pronósticos que determinaran la supervivencia global y libre de enfermedad.

En Colombia, en una cohorte de 1328 pacientes se reportó una supervivencia libre de enfermedad a 5 cinco años en pacientes con estadios tempranos (I-IIA) del 95,4% y del 92.4% en estadios localmente avanzadas (IIB-IIIIB). La supervivencia global en pacientes con estadio I es de 94,4%, en pacientes con estadio IIA del 88.2%, para los estadios avanzados encontraron: estadio IIB un 85.1%, estadios IIIA-IIIIB un 63.1% y en los estadios IV un 33,4% (7).

En los últimos años en el mundo se han buscado nuevos marcadores pronósticos y predictores en el manejo de cáncer de mama, diferentes a los tradicionalmente conocidos (10); es así como se ha desarrollado una nueva clasificación molecular (11) que permite entender el comportamiento biológico y orientar del tratamiento, aunque no son empleados de rutina en nuestro medio debido a su alto costo. Por ello la mayoría de los diagnósticos se

realizan por técnicas de inmunohistoquímica, en las que se utilizan marcadores que se encuentran disponibles en los servicios de patología especializados, con resultados equivalentes a aquellos basados en la expresión de genes (12). De acuerdo con la literatura hay diferencias marcadas entre subtipos por inmunohistoquímica donde los carcinomas tipo luminal A y B presentan mayor supervivencia global y libre de enfermedad (12,13). En Colombia no hay reportes sobre la supervivencia según los subtipos moleculares.

El objetivo del presente estudio es describir la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) según subtipos por inmunohistoquímica y características clínicas de las pacientes con cáncer de mama que fueron llevadas a cirugía en el Instituto de Cancerología-Clínica Las Américas (IDC) de Medellín, Colombia durante el periodo de estudio.

METODOLOGÍA

Estudio de supervivencia, retrospectivo. Los casos se capturaron del Sistema de Información para el Seguimiento de Pacientes de Oncología del IDC, en el cual se registran variables demográficas, clínicas y de tratamiento, mediante la revisión de historias clínicas de las pacientes operadas durante el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2012.

Los tumores se clasificaron en 5 subtipos (13,14), teniendo en cuenta el grado histológico o el reporte del Ki67, cuando este estuviera disponible, de la siguiente forma:

- Luminal A: Receptor de Estrógeno (RE) positivo y/o Receptor de Progesterona (RP) positivo, HER2 negativo, grado 1-2, o Ki67 < 14.
- Luminal B/HER2 negativo: RE positivo y/o RP positivo, HER2 negativo, grado 3 o Ki67 ≥14.
- Luminal B/HER2 positivo: RE positivo y/o RP positivo, HER2 positivo, todos los grados o cualquier valor de Ki67.
- HER2 positivo (no luminales): RE negativo y RP negativo, HER2 positivo, todos los grados o cualquier valor de Ki67.

- Triple negativo: RE negativo, RP negativo, HER2 negativo, todos los grados o cualquier valor Ki67.

Se llamó telefónicamente a todas las pacientes para constatar el estado vital y la condición frente a la enfermedad. Se realizó análisis bivariado por grupos de edad (≤ 49 , ≥ 50 años), supervivencia global desde diagnóstico y libre de enfermedad (recaída) hasta la muerte o fecha del último control del paciente, se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier y se calculó el promedio de tiempo de supervivencia, utilizando el programa estadístico Stata v12.0.

RESULTADOS

Se intervinieron quirúrgicamente 2200 pacientes con cáncer de mama entre enero de 2008 y diciembre de 2012. El promedio de edad al diagnóstico fue 56.4 años (de: 12.7), el 59.1% residían en Medellín, según régimen de seguridad social 1869 (85%) de las pacientes pertenecían al régimen contributivo.

Los tiempos de atención en el IDC y los estadios tumorales en este grupo de pacientes fue diferente según el régimen de afiliación a la Seguridad Social del país, con una mediana de 55 días en el régimen contributivo y de 118 días en el régimen subsidiado (tabla 1); según estadios el 62.8% del régimen subsidiado presentó estadios avanzados (IIB-IIIC) frente 34.5 % del régimen contributivo.

| TABLA 1. OPORTUNIDAD AL TRATAMIENTO SEGÚN TIPO DE SEGURIDAD SOCIAL | | | |
|--|-----------------|-----------------------------|---------------------|
| OPORTUNIDAD | TOTAL n=2200 | RÉGIMEN DE SEGURIDAD SOCIAL | |
| | | CONTRIBUTIVO n=1869 | SUBSIDIADO n=313 |
| Días entre el diagnóstico y la primera consulta | 20 (7-49) | 15 (6-41) | 54 (31-102) |
| Días entre primera consulta y primer tratamiento | 33 (20-56) | 31 (20-51) | 49 (27-80) |
| Días entre el diagnóstico y el primer tratamiento | 62 (36-108) | 55 (34-92) | 118 (77-187) |

Los valores son la mediana y el rango intercuartílico

De acuerdo con las características clínicas de las pacientes se encontró que el 89.7% de las pacientes presentaron carcinoma infiltrante, el 85.4% de las pacientes tienen un carcinoma de tipo ductal, el 49% de las pacientes ingresaron en estadios tempranos (I-IIA), en mujeres ≤ 49 años el 43.1% ingresan con estadios localmente avanzados (IIB-IIIC), caso contrario a las mujeres ≥ 50 años donde el 50.1% ingresan con estadios tempranos, siendo esta variable estadísticamente significativa; el 61.5% de las pacientes presentaron un tamaño del tumor ≥ 20 mm, el 15.5% presentaron invasión linfovascular y el 12.2% presentaron márgenes positivas.

De acuerdo con los tratamientos realizados el 52.5% de las pacientes se llevaron a cirugía conservadora, al 52.4% de las mujeres ≤ 49 años se les realizó mastectomía y al 55% de las mujeres ≥ 50 años les realizó cirugía conservadora; de 1045 pacientes con mastectomía al 29.8% se les realizó reconstrucción mamaria en su gran mayoría de tipo inmediato. Se practicó ganglio centinela a 1241 (56.4%) mujeres, de los cuales el 27.2% resultaron positivos para carcinoma infiltrante; se hizo vaciamiento axilar a 1187 (54%) pacientes (tabla 2).

El 27.7% de las pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante y se obtuvo respuesta patológica completa en el 10.7% de ellas; 1666 (75.7%) recibió terapia complementaria con radioterapia, 788 (35.8%) recibió quimioterapia adyuvante con mayor proporción en pacientes ≤ 49 años. Del total de mujeres, 1865 (84.7%) tenía receptores hormonales positivos y el 91.2% de ellas recibieron tamoxifeno como tratamiento hormonal, el grupo restante recibieron Inhibidor de aromatasas como terapia inicial (esquema Up-Front). Se encontraron 382 (20.3%) pacientes con HER2 positivo, de las cuales el 74.4% fueron tratadas con trastuzumab con mayor proporción en las pacientes ≤ 49 años.

Tuvieron recaída loco-regional 51 pacientes (19.9%) y 256 (11.6%) desarrollaron metástasis sistémica, teniendo como sitio de mayor compromiso el sistema óseo (tabla 3).

La mediana de seguimiento global de las pacientes fue de 40 meses (RIQ: 27-56), con una supervivencia global de 88.4% (IC_{95%}: 86.7-89.8), la supervivencia libre de enfermedad fue de 86.5% (IC_{95%}: 84.9-88.0) a 38 (RIQ: 24-54) meses de seguimiento (figura 1).

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

| VARIABLE / CATEGORÍA | EDAD AL DIAGNÓSTICO | | TOTAL 2200 |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------|
| | ≤ 49 AÑOS 736 (33.5) | ≥ 50 AÑOS 1464 (66.5) | |
| | # (%) | # (%) | # (%) |
| Clasificación histológica | | | |
| Infiltrante | 673 (91.4) | 1300 (88.8) | 1973 (89.7) |
| No infiltrante | 63 (8.2) | 164 (11.2) | 227 (10.3) |
| Carcinoma infiltrante | | | |
| Ductal | 595 (88.4) | 1090 (83.8) | 1685 (85.4) |
| Lobular | 35 (5.2) | 78 (6.0) | 113 (5.7) |
| Mixto | 16 (2.4) | 41 (3.2) | 57 (2.9) |
| Otros | 27 (4.0) | 91 (7.0) | 118 (6.0) |
| Lado comprometido | | | |
| Derecho | 386 (52.4) | 731 (49.9) | 1117 (50.8) |
| Izquierdo | 342 (46.5) | 708 (48.4) | 1050 (47.7) |
| Bilateral | 8 (1.1) | 25 (1.7) | 33 (1.5) |
| Estadio de la enfermedad | | | |
| In Situ | 63 (8.6) | 164 (11.2) | 227 (10.3) |
| Temprano (I-IIA) | 345 (46.9) | 733 (50.1) | 1078 (49.0) |
| Localmente Avanzado (IIB - IIIC) | 317 (43.1) | 535 (36.6) | 852 (38.7) |
| Enfermedad Metastásica (IV) | 11 (1.5) | 31 (2.1) | 42 (1.9) |
| Tipo de Cirugía | | | |
| Conservadora | 350 (47.6) | 805 (55.0) | 1155 (52.5) |
| Mastectomía | 386 (52.4) | 659 (45.0) | 1045 (47.5) |
| Reconstrucción mamaria | | | |
| Inmediata | 198 (51.3) | 113 (17.1) | 311 (29.8) |
| Diferida | 130 (65.7) | 87 (77.0) | 217 (69.8) |
| | 68 (34.3) | 26 (23.0) | 94 (30.2) |
| Tamaño del tumor mm | | | |
| <10 | 15 (2.5) | 61 (5.8) | 76 (4.6) |
| 10-19 | 99 (16.4) | 185 (17.5) | 284 (17.1) |
| 20-49 | 293 (48.6) | 513 (48.4) | 806 (48.5) |
| ≥50 | 196 (32.5) | 301 (28.4) | 497 (29.9) |
| Invasión Linfovascular | 122 (16.6) | 220 (15.0) | 342 (15.5) |
| Márgenes positivas | 97 (13.6) | 162 (11.5) | 259 (12.2) |
| Ganglio Centinela realizado | | | |
| Comprometido | 393 (53.4) | 848 (57.9) | 1241 (56.4) |
| Libre de enfermedad | 110 (28.0) | 227 (26.8) | 337 (27.2) |
| | 283 (72.0) | 621 (73.2) | 904 (72.8) |
| Vaciamiento Axilar realizado | 420 (57.1) | 767 (52.4) | 1187 (54.0) |
| Número de Ganglios (n=2087) | | | |
| Negativos | 374 (53.3) | 793 (57.3) | 1167 (55.9) |
| 1-3 ganglios | 178 (25.4) | 351 (25.3) | 529 (25.3) |
| 4-9 ganglios | 92 (13.1) | 141 (10.2) | 233 (11.2) |
| ≥ 10 ganglios | 58 (8.3) | 100 (7.2) | 158 (7.6) |

La supervivencia global según la edad fue 88.4% (IC_{95%}: 85.5-90.8) en las mujeres menores de 50 años con una mediana de seguimiento de 41 meses en las mujeres menores de 50 años y 88.3% (IC_{95%}: 86.3-90.0) con una mediana de seguimiento de 40 meses en las mujeres de 50 y más años (figura 2).

La supervivencia global en los tumores In situ fue 97% (IC_{95%}: 92.8-98.7) con una mediana de seguimiento de 37 meses, en el cáncer invasor estadio Temprano (IA-IIA) fue 95.7% (IC_{95%}: 94-96.9) con una mediana de seguimiento de 40 meses, en el Localmente avanzado (IIB-IIIC) fue 79.9% (IC_{95%}: 76.8-82.7) con una mediana

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE TRATAMIENTO

| VARIABLE / CATEGORÍA | EDAD AL DIAGNÓSTICO | | TOTAL 2200 |
|--|-------------------------|--------------------------|---------------|
| | ≤ 49 Años 736 (33.5) | ≥ 50 Años 1464 (66.5) | |
| | # (%) | # (%) | # (%) |
| Neoadyuvancia | | | |
| Si | 257 (34.9) | 352 (24.0) | 609 (27.7) |
| Respuesta patológica completa | 30 (11.9) | 35 (10.5) | 65 (11.1) |
| No respuesta | 223 (88.1) | 300 (89.5) | 523 (88.9) |
| Radioterapia | 562 (76.3) | 1104 (75.4) | 1666 (75.7) |
| Quimioterapia adyuvante | 309 (41.9) | 479 (32.7) | 788 (35.8) |
| Receptores hormonales positivos | 632 (85.3) | 1233 (84.2) | 1865 (84.7) |
| Terapia Hormonal en RH+ | 546 (86.4) | 1026 (83.2) | 1 572 (84.3) |
| Tamoxifeno | 535 (97.9) | 899 (87.6) | 1434 (91.2) |
| Inhibidor de Aromatasa | 11 (2.1) | 127 (12.4) | 138 (8.8) |
| HER2 positivo (n=1884) | 148 (23.0) | 234 (18.9) | 382 (20.3) |
| Tratadas con Trastuzumab | 115 (77.7) | 170 (72.6) | 285 (74.6) |
| Recaída locoregional | 19 (2.5) | 32 (2.2) | 51 (2.3) |
| Metástasis sistémica (256) | 104 (14.1) | 152 (10.4) | 256 (11.6) |
| Ósea | 47 (45.1) | 84 (45.6) | 137 (53.5) |
| SNC | 16 (15.3) | 15 (8.1) | 31 (12.1) |
| Hepática | 12 (11.5) | 12 (6.5) | 24 (9.3) |
| Pulmonar | 16 (15.3) | 23 (12.5) | 39 (15.2) |
| Otros órganos | 7 (6.7) | 18 (9.7) | 25 (9.7) |
| Subtipos Moleculares (n=1853) | | | |
| Luminal A | 224 (35.6) | 474 (38.7) | 698 (37.7) |
| Luminal B HER2- | 212 (33.7) | 401 (32.8) | 613 (33.1) |
| Luminal B HER2+ | 113 (18.0) | 178 (14.5) | 291 (15.7) |
| HER2+ | 33 (5.2) | 54 (4.4) | 87 (4.7) |
| Triple negativo | 47 (7.5) | 117 (9.6) | 164 (8.9) |
| Estado Vital | | | |
| Vivo sin enfermedad | 465 (78.5) | 934 (77.6) | 1399 (77.9) |
| Vivo con enfermedad | 34 (5.7) | 73 (6.1) | 107 (6.0) |
| Fallecido | 93 (15.7) | 197 (16.4) | 290 (16.1) |

de seguimiento de 42 meses y para enfermedad Metastásica de 63.8% (IC₉₅%: 46.5-76.8) con una mediana de seguimiento de 34 meses (figura 3).

La supervivencia global según los subtipos tumorales fue en los Luminal A de 94.7% (IC₉₅%: 92.8-98.7) con una mediana de seguimiento de 46 meses, en los Luminal B HER2- fue 84.7% (IC₉₅%: 81.1-87.7) con una mediana de seguimiento de 38 meses, en los Luminal B HER2+ fue 88.1% (IC₉₅%: 83-91.8) con una mediana de seguimiento de 45 meses, en los HER2+ fue 77.8% (IC₉₅%: 66.1-85.9) con una mediana de seguimiento de 37 meses y en los Triple negativo fue 81% (IC₉₅%: 73.5-86.5) con una mediana de seguimiento de 34 meses (figura 4).

La supervivencia libre de enfermedad según los subtipos tumorales fue: en los Luminal A de 92.9% (IC₉₅%: 90.4-94.8) con una mediana de seguimiento de 45 meses, en los Luminal B HER2- fue 81.3% (IC₉₅%: 78.1-84.9) con una mediana de seguimiento de 34 meses, en los Luminal B HER2+ fue 83.5% (IC₉₅%: 78.3-87.6) con una mediana de seguimiento de 40 meses, en los HER2+ fue 77.4% (IC₉₅%: 55.7-77.6) con una mediana de seguimiento de 30 meses y en los Triple negativo fue 82.6% (IC₉₅%: 75.4-87.9) con una mediana de seguimiento de 32 meses (figura 5).

FIGURA 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

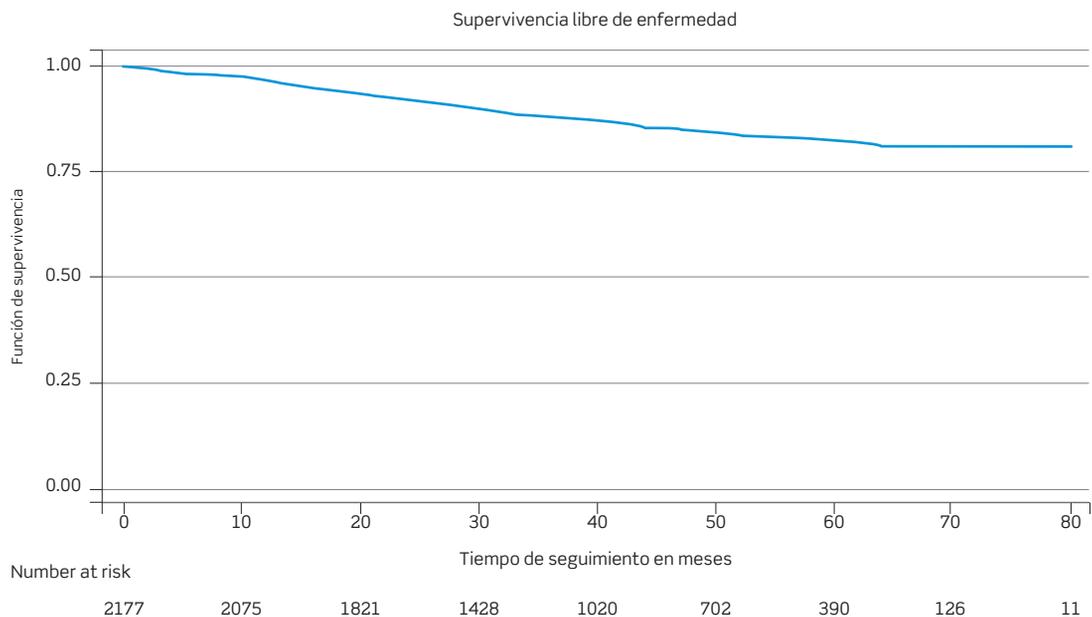
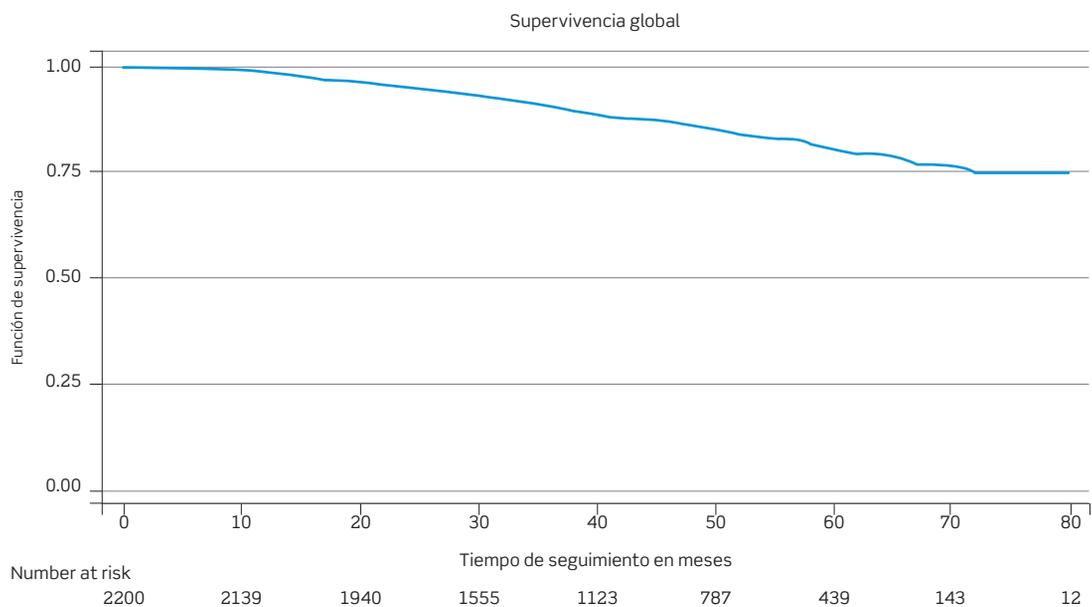


FIGURA 2. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN GRUPOS DE EDAD

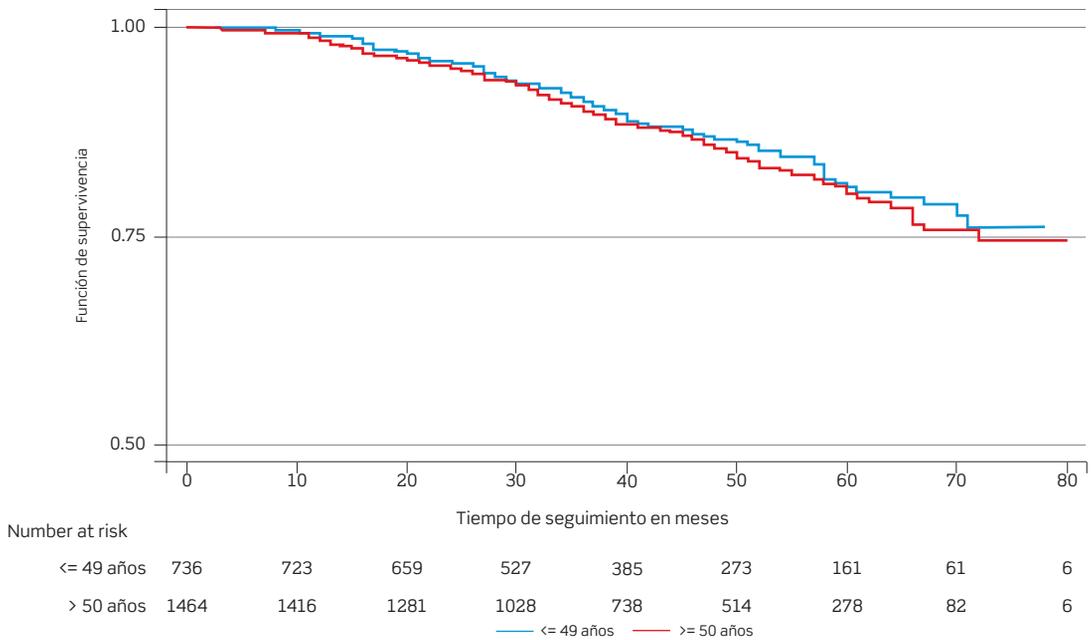


FIGURA 3. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

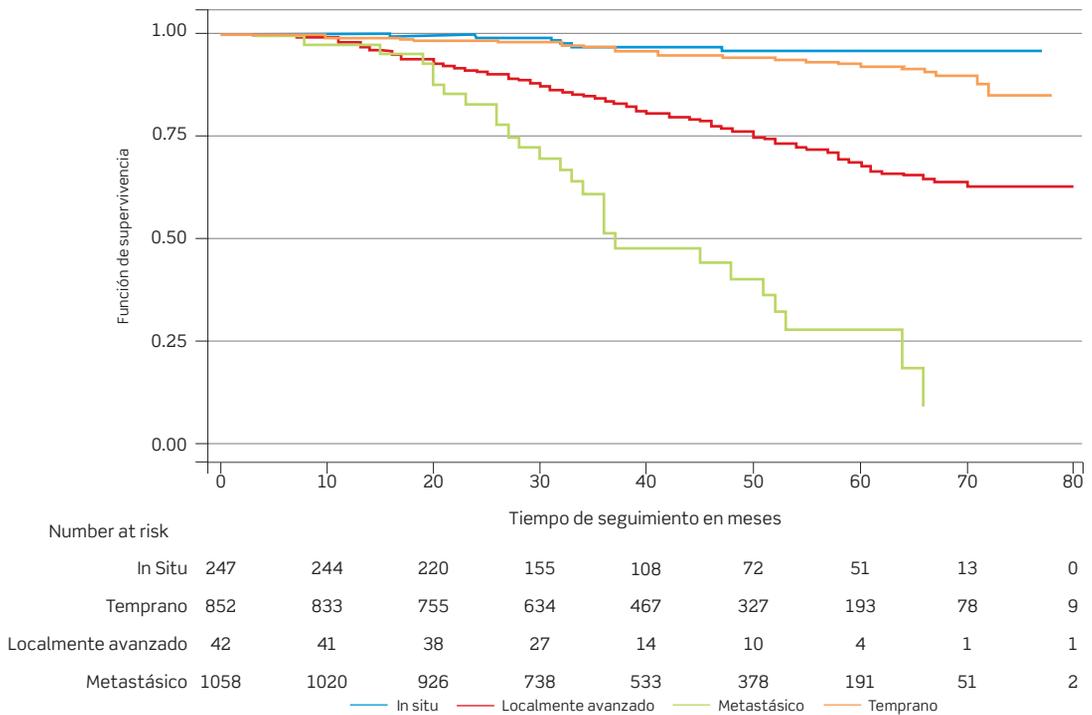


FIGURA 4. SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN SUBTIPOS POR INMUNOHISTOQUÍMICA

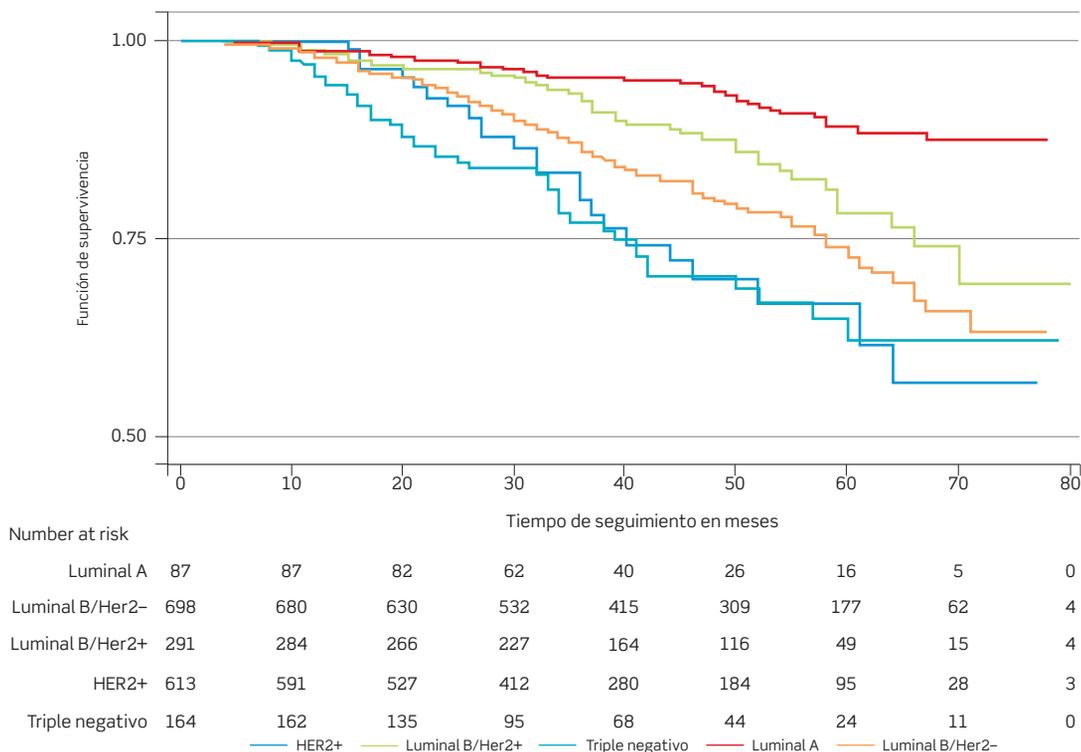
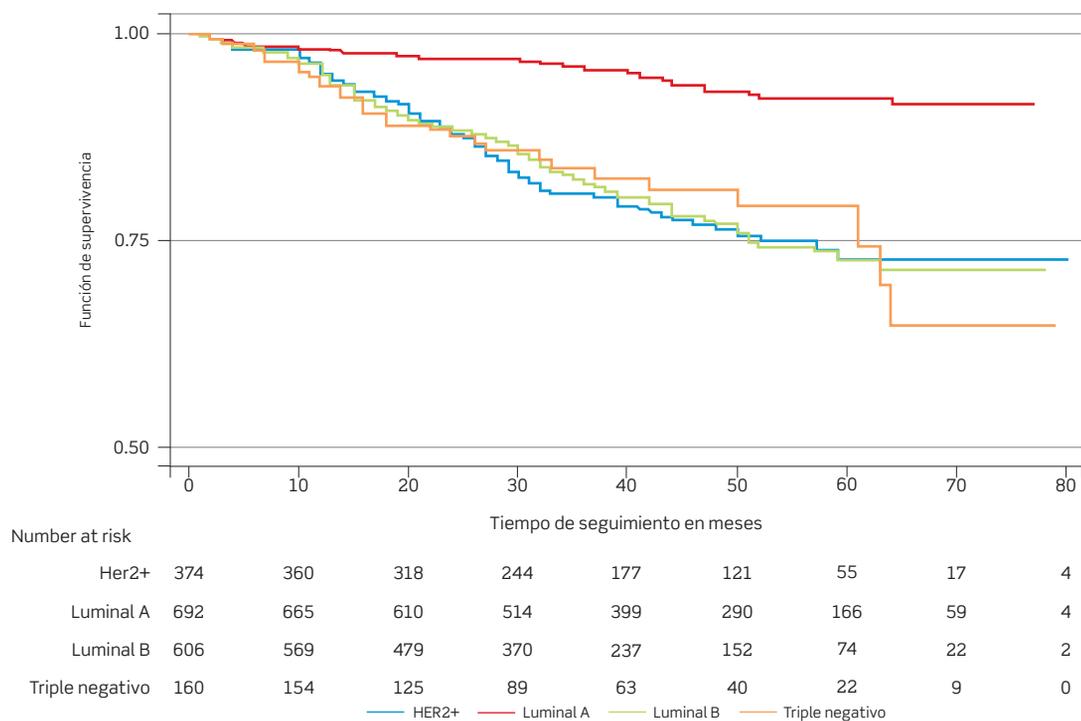


FIGURA 5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN SUBTIPOS POR INMUNOHISTOQUÍMICA



DISCUSIÓN

El presente estudio describe el comportamiento del cáncer de mama en una cohorte de pacientes atendidas en un centro oncológico de referencia del occidente del país y es el trabajo con mayor número de pacientes reportados en la literatura médica para Colombia al día de hoy. En contraste con lo reportado por los estudios de Piñeros y Robledo (6,7), la mediana de edad de las pacientes de nuestra institución es menor a la mediana reportada en otros estudios clínicos tanto del país como de la región. Los estadios clínicos los cuales impactan de manera positiva el pronóstico de las pacientes está en relación con lo reportado por el grupo de Robledo (7) teniendo en cuenta que la mayoría de nuestras pacientes pertenecen al régimen contributivo lo que podría explicar este hallazgo.

Por régimen de afiliación al sistema de seguridad social, el tiempo medio de atención (tiempo desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento realizado) en nuestra institución (55 días en el régimen contributivo y 118 en el subsidiado) fue sustancialmente menor al reportado para el país según los datos del estudio ACMI de la Asociación Colombiana de Mastología (datos en publicación), en el cual fueron de 188 días para el contributivo y 260 días para el subsidiado.

En el estudio no se encontraron diferencias según los subtipos moleculares ni los estadios clínicos entre las pacientes pre y pos menopáusicas, hallazgo interesante si se tiene en cuenta que la literatura mundial reporta diferencias significativas por edad y subtipo molecular.

El tipo de cirugía oncológica ofrecida a este grupo de pacientes mostró una diferencia significativa a favor de realizar mayor número de mastectomías con reconstrucción inmediata hallazgo que podría estar justificado en la alta frecuencia de tumores localmente avanzados de la presente cohorte y en la baja proporción de respuesta patológica completa con la neo-adyuvancia (11.1%)

Como hallazgo interesante podemos reportar una alta frecuencia de tumores con receptor hormonal positivo (85%) mayor a la reportada en la literatura mundial en otros grupos y otras poblaciones (13,15,16) lo cual impacta de manera positiva al poder ofrecer a este grupo de pacientes tratamiento sistémico (hormonoterapia). De la misma manera este grupo de pacientes receptor

hormonal positivo tiene un mejor pronóstico oncológico en cuanto a tasas de recaída y menor progresión sistémica, hallazgo que debemos corroborar en nuestro grupo de pacientes con un tiempo de seguimiento mayor y en otros estudios realizados en el país. De acuerdo con esto, encontramos una proporción de tumores Triple negativo (Receptor hormonal negativo/HER2 negativo) menor a la reportada en la literatura mundial y que coincide con la publicada por García y cols (17).

A pesar de lo limitado de la mediana de seguimiento del presente estudio podemos reportar altas tasas de supervivencia de las pacientes con los subtipos Luminales.

La frecuencia de recaída loco-regional en las pacientes con cirugía conservadora en nuestra cohorte son bajas (2.1%) con una mediana de seguimiento de 41 Meses. comparadas con otros grupos (18,19) y similar a las reportada por Robledo JF y col (7) en población colombiana y con un grupo poblacional parecido al nuestro en estadios y régimen de seguridad social.

CONCLUSIONES

A pesar de lo limitado del tiempo de seguimiento de las pacientes, se encontraron altas tasas de SG y SLE similares a las reportadas en la literatura mundial, diferencia que persistió en los análisis por subtipos moleculares por inmunohistoquímica.

No se hallaron diferencias en el comportamiento biológico entre los subtipos moleculares en pacientes pre y pos menopáusicas.

Se encontró una elevada frecuencia de tumores receptor hormonal positivo (85%) y baja de tumores triple negativo (8.9%), contrario a lo reportado en otros estudios, lo cual deberá ser evaluado en estudios prospectivos.

FINANCIACIÓN

Recursos propios del Instituto de Cancerología-Clinica Las Américas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno declarado

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 09/03/2014.
2. Piñeros M, Gamboa O, Hernández-Suárez G, Pardo C, Bray F. Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984-2008. *Cancer Epidemiol.* 2013 Jun;37(3):233-9.
3. Hernández G, Herrán S, Cantor LF. Análisis de las tendencias de mortalidad por cáncer de mama en Colombia y Bogotá, 1981-2000 Time Trends Analysis of Breast Cancer Mortality in Colombia. 2000;11(9):32-9.
4. Instituto Nacional de Cancerología. Mortalidad por cáncer según primeras causas y sexo, Colombia 2000-2010. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Mortalidad/Mortalidad%20nacional%20por%20tipo%20de%20c%3%A1ncer%202000-2010.pdf>. Acceso el 18-11-2013.
5. Secretaria Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. Mortalidad por cancer de mama según regiones y municipios, Antioquia 2000-2013. Disponible en: <http://www.dssa.gov.co/index.php/estadisticas/mortalidad>. Acceso el 18-11-2013.
6. Piñeros M., Sánchez R., Cendales R., Perry F, Ocampo R, García A. Características sociodemográficas, clínicas y de la atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá, *Rev Colomb Cancerol* 2008;12(4):181-190.
7. Robledo JF, Caicedo JJ, Deantonio R. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. *Rev Colomb Cir.* 2005;20:4-2.
8. Velásquez, L. C, Carrasquilla, G., Roca-garavito, S. Equidad en el acceso al tratamiento para el cáncer de mama en Colombia. *Revista Salud Pública de México* 2009;51(Suplemento 2): 246-253
9. Coleman M P, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The Lancet Oncology* 2008; 9(8):730-756.
10. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):966-78
11. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
12. Arrechea M. et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *Anales Sis San Navarra* 2011;34 (2): 219-233.
13. Park S, Koo JS., Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* 2012; 21(1): 50-7.
14. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J, Costa S, Eidtmann H, Fasching P, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15):1796-1804.
15. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010;7(5):e1000279.
16. Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, Mandjes IM, Koolen BB, Wessels LF, et al. Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(1):63-71.
17. García O, Ossa C, Beltrán MI, Cano M, Villamizar L, Arias AM. Descripción de una cohorte de pacientes con cáncer de mama triple-negativo subtipo basal-like, atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología y en el Hospital de San José durante el periodo 2006-2008. *Rev Colomb Cancerol* 2012;16(2):91-9.
18. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, Amos KD, Moore DT, Drobish A, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(10):2851-7.
19. Morrow M. Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes. *Breast* 2013;22 Suppl 2:S106-9.