



Características clínico epidemiológicas de una población con cáncer de mama del hospital de clínicas. 2011-2020.

Ciclo de Metodología Científica II - 2022. Grupo 40.

Departamento de Oncología Clínica.
Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Autores:

Br. González, Maximiliano.
Br. Mengui, Matías.
Br. Miraglia, Sabrina.
Br. Mustafá, Victoria.
Br. Siécola, Ignacio.
Br. Vila, Natalia.

Orientadores:

Dra. Amarillo Dahiana.
Dra. Camejo Natalia.
Dra. Castillo Cecilia.

Índice

1. Resumen	pág. 4
2. Introducción	pág. 5
3. Objetivos	pág. 8
3.1 -Objetivo general	pág. 8
3.2 -Objetivos específicos	pág. 8
4. Metodología	pág. 8
5. Resultados	pág. 10
6. Discusión	pág. 14
7. Conclusiones y perspectivas	pág. 16
8. Referencias bibliográficas	pág. 17
9. Agradecimientos	pág. 20
10. Anexos	pág. 21

ÍNDICE DE FIGURAS.

**Figura 1. Curva de sobrevivencia por Kaplan Meier para todas las pacientes con seguimiento
pág.13**

**Figura 2. Test de Log Rank, SVG por subtipos biológicos
pág.13**

1. Resumen

Introducción: la muerte por cáncer de mama (CM) es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en Uruguay.

Es una enfermedad multifactorial que guarda relación con la herencia genética, historial hormonal estrogénico, estilo de vida, factores ambientales y culturales.

Objetivos: investigar las características clínico-epidemiológicas de pacientes con CM diagnosticadas en el Hospital de Clínicas y evaluar la sobrevida global total (SVG) y de acuerdo al subtipo biológico.

Material y método: Los datos recolectados fueron cargados en una hoja de cálculo de Excel® y posteriormente analizados utilizando el programa estadístico SPSS 25 .

Resultados: se incluyeron 390 pacientes. Las características clínico-patológicas fueron: carcinoma ductal: 83%, estadio: in situ (1,8 %), I (27,7 %), II (29,7 %), III (23,6%), IV (12,6 %). Con respecto al perfil biológico: 235 tumores (60,3%) fueron RRHH+ HER 2-, 88 tumores (22,6%) fueron HER2 +, mientras que otros 41 tumores (10,5%) fueron clasificados como triple negativos (TN). La SVG para la totalidad de las pacientes tuvo una mediana de 92 meses .

Las pacientes RRHH+ HER 2- y TN tuvieron una mediana de SVG de 92 y 68 meses respectivamente mientras que el grupo de pacientes HER2 + alcanzó una mediana de sobrevida de 154 meses.

Conclusiones: La mayoría de los tumores fueron diagnosticados en estadios precoces, siendo estos datos concordante con los reportados en estudios realizados a nivel nacional. La frecuencia de tumores RE/RP+ algo inferior a la reportada en estudios previos (70%) a nivel nacional, mientras que la de tumores HER 2 + TN fue similar a la reportada en estudios europeos, norteamericanos y en países de Latinoamérica donde se la prevalencia encontrada es igual o mayor a 20%

Palabras clave: CÁNCER DE MAMA, EPIDEMIOLOGÍA, HER2+, TRIPLE NEGATIVO.

Abstract:

Introduction: breast cancer (BC) is the leading cause of cancer death in women in Uruguay.

It is a multifactorial disease related to genetic inheritance, estrogenic hormonal history, lifestyle, environmental and cultural factors.

Objectives: to investigate the clinical-epidemiological characteristics of patients with BC diagnosed in the clinics hospital and to evaluate overall survival (OS) and according to biological subtype.

Method: The data collected were loaded into an Excel® spreadsheet and subsequently analyzed using SPSS 25 statistical software.

Results: 390 patients were included. The clinicopathological characteristics were: ductal carcinoma: 83%, stage: In situ (1.8%), I (27.7%), II (30.7%), III (23.6%), IV (12.6%). Regarding the biological profile: 235 tumors (60,2%) were RRHH+ HER 2-, 88 tumors (22,6%) were HER2 +, while 41 other tumors (10.5%) were classified as triple negative (TN). The SVG for all patients had a median of 92 months.

RRHH+ HER 2- and TN patients had a median SVG of 92 and 68 months respectively while the HER2 + group reached a median of 154 months.

Conclusions: Most of the tumors were diagnosed in early stages, being this data consistent with those reported in national studies, where it is evident that two thirds of the cases are diagnosed in early stages. This may be due to screening techniques and public policies (prevention campaigns). The frequency of ER/RP+ tumors was somewhat lower than that reported in previous studies (70%) at the national level, while that of HER 2 + TN tumors was similar to that reported in European and North American studies and in Latin American countries where the prevalence found is equal to or higher than 20%.

KEY WORDS: BREAST CANCER, EPIDEMIOLOGY, HER2+, TRIPLE NEGATIVE.

2. Introducción

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Según datos de la OMS-GLOBOCAN “en el año 2020 se diagnosticaron cerca de 20 millones de nuevos casos y murieron más de 10 millones de personas por esta enfermedad”. Se estima además que estas cifras se duplicarán en los próximos 15 años (1). El cáncer de mama (CM) ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad a nivel mundial, luego del cáncer de pulmón, y primero en las mujeres, aunque se describen variaciones regionales vinculadas a los estilos de vida (2). En Uruguay ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer, se diagnostican anualmente unos 1850 casos nuevos de cáncer y es la causa de muerte de más de 670 mujeres en igual período(3).

Se estima que 1 de cada 11 mujeres uruguayas desarrollará CM en algún momento de su vida. Es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico y biológico, y está causada por la progresiva acumulación de aberraciones genéticas y otras alteraciones que afectan a procesos fundamentales de la célula.

Los caracteres anatómo-patológicos estudiados con técnicas convencionales (inmunohistoquímica (IHQ)) que incluyen: tipo y grado histológico, tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos, grado de invasión vascular, estado de receptores hormonales y de la oncoproteína HER 2, tienen valor pronóstico y predictivo, siendo los parámetros actualmente utilizados para seleccionar diferentes estrategias terapéuticas.

Se ha podido integrar los subtipos intrínsecos con 4 grupos biológicos principales de diferente tratamiento y pronóstico: grupo RH+/HER2-, RH+/HER2+, RH-/HER2+, y RH- /HER2- (TN). De acuerdo a estudios previos realizados en nuestro medio y a nivel mundial, los CM HER2+ y TN tuvieron un mayor grado histológico y una peor SVLE, además los tumores TN se asociaron con menor edad al diagnóstico. Según este estudio en Uruguay la prevalencia de CM HER2+ es menor que en otros países.(4)

Actualmente la mortalidad por CM se encuentra en descenso gracias a la implementación de técnicas de tamizaje.

Es prevalente tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Más del 50% de las muertes por su causa ocurren en los países más pobres, donde el pronóstico depende de muchos factores. Entre estos, uno de los más importantes es el estadio al diagnóstico, siguiendo con la falta de coyuntura entre el proceso de detección, diagnóstico y medidas terapéuticas (5). Por otro lado, también existen factores de riesgo no modificables como el

sexo, edad, historial familiar de primero orden y lesiones mamarias precursoras con presencia de atipias .

En nuestro medio el 99% de los CM diagnosticados son en pacientes de sexo femenino mientras que el hallazgo de tumores malignos en la glandula mamaria del sexo masculino es muy poco frecuente, constituyendo apenas un 1% de los casos. En cuanto a la edad, los gráficos muestran una curva bimodal, cuyos picos de incidencia ocurren a los 45 y 60 años.

La base de los procedimientos de tamizaje es la mayor tasa de curación en las mujeres con CM de pequeño volumen ya que existen menores posibilidades de que se haya diseminado en forma de metástasis. Definir un diagnóstico temprano infiere en una reducción de la mortalidad, tratamientos menos agresivos, y mejoras en la calidad de vida en las personas con CM.

La tasa de sobrevida promedio a 5 años para las mujeres con CM invasivo no metastásico es del 90%. La tasa de sobrevida promedio a 10 años para las mujeres con CM invasivo no metastásico es del 84%. Si el CM invasivo se encuentra solo en la mama, la tasa de sobrevida a 5 años para mujeres con esta enfermedad es 99%, a 65% de mujeres con CM se le diagnostica en esta etapa.(6)

Lo que se conoce como CM incluye a los carcinomas mamarios, y dentro de ellos cerca de un 80% son Carcinomas Ductales Infiltrantes (CDI) y un 10-15% Carcinomas Lobulillares Infiltrantes (CLI). De los CDI, la amplia mayoría (85%), son tipo NOS o sin especificar, constituyendo el resto subtipos especiales, la mayoría de mejor pronóstico (7). La impresión clínica acerca de la heterogeneidad del CM va más allá de estas diferencias histológicas, y ha podido ser confirmada, al menos en parte, también a nivel molecular.

En primer lugar, se determinaron distintos subgrupos a través de la técnica de los microarreglos de ADN determinando subtipos moleculares y luego se vio que en realidad existía una correlación con parámetros de Inmunohistoquímica (IHQ) con estos distintos subgrupos, lo cual podía determinarse de forma más accesible para la clínica.

Los distintos patrones de expresión molecular se vio que presentaban diferentes pronósticos y diferente comportamiento, además de que representan un marcador predictivo de respuesta para muchas de las técnicas terapéuticas hoy en día utilizadas. La mayoría de estos subgrupos se han descrito dentro de los CDI NOS (8).

Los subtipos moleculares definidos por microarreglos, siendo los pioneros Sorlie y Perou, son luminal A, luminal B, normal breast like, basal type like y her 2-enriched. Posteriormente se describieron subtipos adicionales como el clowdin-low que está caracterizado por la pérdida de

moléculas de adhesión y la elevada expresión de genes relacionados con el estroma y que tiene una estrecha relación con el CM metaplásico, el molecular apocrino, entre otros minoritarios que aún están en estudio (9).

En la práctica clínica se utiliza la clasificación en subtipos biológicos basada en la IHQ, que utiliza la determinación de Receptores de estrógeno (ER), Receptores de Progesterona (RP) y determinación de HER2 dividiendo en los subtipos Luminal A (RH+/HER2- y baja expresión de Ki67 \leq 14%) , Luminal B (RH+/HER2+-) , HER 2 like (RH-/HER2+) y triple negativos son tumores sin sobreexpresión de RH ni sobreexpresión de HER2.

Para estadificar el CM se utiliza la clasificación TNM de la AJCC en su octava edición (10). El estadio tumoral, el grado histológico , el estatus de los receptores hormonales y el HER2 son los principales factores pronósticos de la enfermedad.

Consideramos CM precoz o localizado a los tumores que integran los estadios I y II : tumores \leq 5 cm sin compromiso de la piel ni de la pared torácica (T1-3) y sin compromiso axilar (N0) o con adenopatías axilares móviles ipsilaterales al tumor (N1). Bajo la denominación de CM locorregionalmente avanzado se incluye un grupo heterogéneo de pacientes con estadio III , portadoras de tumores grandes con compromiso variable de estructuras vecinas y regiones ganglionares. Su pronóstico es generalmente grave, pues la mayoría se diseminan tempranamente siendo también alto el riesgo de recaída local.

Las pacientes con enfermedad metastásica integran el estadio IV, en estas pacientes el tratamiento es paliativo y tiene como objetivo mantener o recuperar la calidad de vida y prolongar la sobrevida.

El pronóstico del CM depende de varios factores como el subtipo biológico, tamaño tumoral, afectación ganglionar y presencia o no de metástasis. De acuerdo a estudios previos realizados en nuestro medio, los CM HER2 + y TN tuvieron un mayor grado histológico y una peor SVLE, además los tumores TN se asociaron con menor edad al diagnóstico.(11)

Las metástasis más frecuentes son óseas, pulmonares y hepáticas. Los tumores HER2 + y los TN son los que presentan mayor afectación cerebral.0

Los luminales A y B son en general tumores hormonosensibles, en mayor medida los de tipo A, que presentan baja expresión de genes proliferativos y son de mejor pronóstico frente a los luminales B que presentan una elevada proliferación y menor hormonosensibilidad. (12)

En el presente trabajo analizaremos las características epidemiológicas y clínico-patológicas de las pacientes con CM diagnosticadas en la Unidad de Mastología del Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay en el periodo 2011-2021. Uno de los objetivos de

este tipo de trabajos epidemiológicos descriptivos es conocer las características de las pacientes de nuestros servicios, para poder identificar rasgos que permitan optimizar el trato al paciente.

3. Objetivos

3.1 -Objetivo general

Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con CM diagnosticadas en la Unidad de Mastología del Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas en el periodo comprendido del 2011-2021

3.2 -Objetivos específicos

3.2.1 Conocer y describir la edad media para el diagnóstico de CM en nuestra población.

3.2.2 Evaluar la frecuencia de los subtipos de CM definidos en base a la expresión tumoral de HER2, RE y RP evaluada mediante IHQ y comparar las características clínico-patológicas de los distintos subtipos.

3.2.3 Determinar la SVG total y según el perfil biológico.

4. Metodología

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de corte longitudinal en el cual se seleccionaron pacientes diagnosticadas con CM en la Unidad de Mastología del Servicio de Oncología Hospital de Clínicas dentro del período 2011-2020. No se tuvo en cuenta la población de sexo masculino para el análisis de las variables.

Se revisaron cuidadosamente las historias clínicas utilizando el número de registro de las pacientes para crear una base de datos anonimizada en donde se consideraron las siguientes variables de interés: edad de la paciente (libre inclusión) y estatus menopáusico al momento del diagnóstico; tipo y grado histológico; localización y tamaño tumoral; estado de los ganglios linfáticos axilares; estadio de acuerdo con la clasificación TNM; estatus de HER2, receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) estudiados mediante inmunohistoquímica (IHQ); tratamientos realizados (cirugía, tratamiento radiante o sistémico). Los estudios de inmunohistoquímica para determinación del estatus de HER2, RE y RP son parte del trabajo rutinario de los departamentos de anatomía patológica de las instituciones donde se asistieron las pacientes.

Los informes de los resultados de la inmunomarcación para HER2 se basaron en las recomendaciones vigentes en el período en que fueron estudiadas las pacientes, considerándose positivo el resultado con inmunotinción 3+. En casos IHQ 2+ se definió el estatus HER 2 mediante Fluorescent In Situ Hybridization (FISH).

Se definieron tres subtipos en base a la expresión tumoral positiva o negativa por IHQ y FISH en caso de ser necesario de HER2, RE y RP:

- 1) RRHH +, HER2-: RE+ y RP+, HER2-; RE-/RP+, HER2-; RE+/RP-,HER2-.
- 2) HER2+: RE/RP+ o -HER2+.
- 3) RE-, RP-, HER2- (triple negativo).

Los datos recolectados fueron cargados en una hoja de cálculo de Excel® y posteriormente analizados utilizando el programa estadístico SPSS 25.

Se calculó la sobrevida global (SVG) para la población total y para cada subtipo biológico desde el diagnóstico hasta el último seguimiento, o hasta que ocurriera uno de los siguientes eventos: pérdida en el seguimiento o muerte.

Para la construcción de las curvas se utilizó el método de Kaplan-Meier y la diferencia de sobrevida entre los subtipos se evaluó mediante el test de log rank.

Se usó un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

Aspectos éticos.

El presente estudio se registró en el MSP y cuenta con la aprobación del comité de ética de la institución participante.

Se hizo especial hincapié en preservar el anonimato y privacidad de las pacientes incluidas. Siguiendo los lineamientos de las normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas, el decreto Número 158/019 el cual remite en su fundamentación a la declaración de Helsinki del año 2000, a la Declaración Universal de Derechos Humanos, a los artículos 44 y 72 de la Constitución de la República, la Ley No 9202 del artículo 44 del Anexo del Decreto número 379/008, la Ley 18331, la Ley 18335 y el Artículo 339 de la Ley 18362.

Se contactaron telefónicamente a las pacientes con el fin de obtener su consentimiento informado y de esa manera acceder a los datos mencionados presentes en las historias clínicas. En los casos en los que las pacientes habían fallecido, se solicitó consentimiento informado a un familiar cercano llamando al teléfono que figura en los registros de datos.

Durante este proceso se les explicaron a las pacientes los objetivos de la investigación, la garantía de anonimato/confidencialidad de sus datos personales y el resto de información necesaria para que decidan si aceptan o no participar en el estudio la cual se ve detallada en la sección de anexos.

5. Resultados

El análisis incluyó 390 pacientes de sexo femenino diagnosticadas de CM en el Hospital de Clínicas durante el periodo 2011-2020.

La media de la edad al momento del diagnóstico fue de 60 años (rango 31 a 90 años). La distribución de edades se muestra en la tabla 1.

La mayor parte de las pacientes eran postmenopáusicas al diagnóstico (260 pacientes, 66,7%), el resto de los datos se muestra 1. La mayoría de las pacientes (205 pacientes, 52,6%) tuvieron un único foco tumoral, el tipo histológico ductal infiltrante fue el más frecuente (324 pacientes, 83%). Únicamente 49 tumores (12,5%) fueron multifocales o multicéntricos. En lo referente al grado histológico final (GHF) la mayoría de los tumores fueron GHF II (154 pacientes, 39,5%). El resto de los datos se muestran en la tabla 1.

La mayoría de los tumores se encontraban limitados a la mama y la axila al momento del diagnóstico: 139 pacientes tuvieron tumores T1 (35,6%); 146 pacientes tumores T2 (37,4%), representando el 73% de los tumores. Con respecto a la axila: 161 pacientes fueron N0 (41,3%) y 118 pacientes N1 (30,2%), representando el 71,5% de los tumores. La mayor parte de las pacientes no presentaron metástasis a distancia al momento del diagnóstico (341 pacientes 87,4%).

La distribución por estadio fue la siguiente: In Situ 7 pacientes, (1,8%); EI 108 pacientes (27,7%); EII 116 pacientes (29,7%); EIII 107 pacientes (23,6%), y EIV 51 pacientes (12,6%).

Con respecto al perfil biológico: 235 tumores (61,3%) fueron RRHH+ HER 2-, 88 (22,6%) fueron HER2 +, mientras que otros 41 tumores (10,5%) fueron clasificados como triple negativas.

Con respecto al tipo histológico, el de mayor frecuencia fue por lejos el carcinoma ductal infiltrante (83%), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (8,2%).

El resto de las características clínico-patológicas se muestran en la tabla 1.

En cuanto al tipo de cirugía, en 145 de las pacientes (37,2%) se realizó cirugía conservadora, en 82 pacientes (21,0%) se llevó a cabo la mastectomía total. En lo referente al manejo axilar, 105

pacientes (26,9%) fueron sometidas a biopsia del ganglio centinela (BGC) seguida o no de vaciamiento ganglionar axilar (VAG) de estar indicado, las restantes pacientes fueron sometidas a VAG.

Respecto al tratamiento radiante adyuvante el 100% de las pacientes con MS recibieron tratamiento radiante sobre mama remanente. 117 pacientes (30%) no recibieron tratamiento radiante, en todas se había realizado mastectomía total más VAG.

En cuanto al tratamiento sistémico, 188 pacientes (48.2%) recibieron quimioterapia. No se recogieron datos específicos acerca de la oportunidad del tratamiento quimioterápico (neoadyuvante-adyuvante). Según los datos recogidos, el total de las pacientes con CM receptor de estrógeno (RE) o de progesterona (RP) positivos recibieron hormonoterapia.

Tabla 1. Características clínico-patológicas de las pacientes en el estudio (n= 390)		
<i>Variables</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
Edad al diagnóstico		
≤ 35	13	3,3
36-49	82	21,0
50-59	97	24,9
>60	198	50,8
Mediana	60	
Estatus menopáusico		
Postmenopáusicas	260	66,7
Premenopáusicas	124	31,8
Perimenopáusicas	6	1,5
Tipo histológico		
Ductal infiltrante NOS	324	83
Lobulillar infiltrante	32	8,2
Papilar	5	1,3
Ductal tubular	7	1,8
Ductal mucinoso	5	1,3
Ductal In situ	7	1,8
Otros	10	2,6

Grado histológico final		
I	60	15,4
II	154	39,5
III	95	24,3
SD	81	20,8
Tamaño tumoral		
pT0	7	1,8
pT1	139	35,6
pT2	146	37,4
pT3	34	8,7
pT4	36	9,2
SD	28	7,2
Estatus ganglionar axilar		
0	161	41,3
1	118	30,2
2	60	15,4
3	23	5,9
SD	28	7,2
Estadio		
In situ	7	1,8
I	108	27,7
II	116	29,7
III	92	23,6
IV	49	12,6
SD	18	4,6

Tabla 2. Frecuencia de los subtipos tumorales de acuerdo a la expresión HER2, RE Y RP las pacientes en el estudio (n= 390)

<i>Subtipo</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
RRHH+/HER2 -	235	60,3
RRHH-/HER2-	41	10,5
HER2+	88	22,6
SD	26	6,7

Figura 1. Curva de sobrevivida por Kaplan Meier para todas las pacientes con seguimiento.

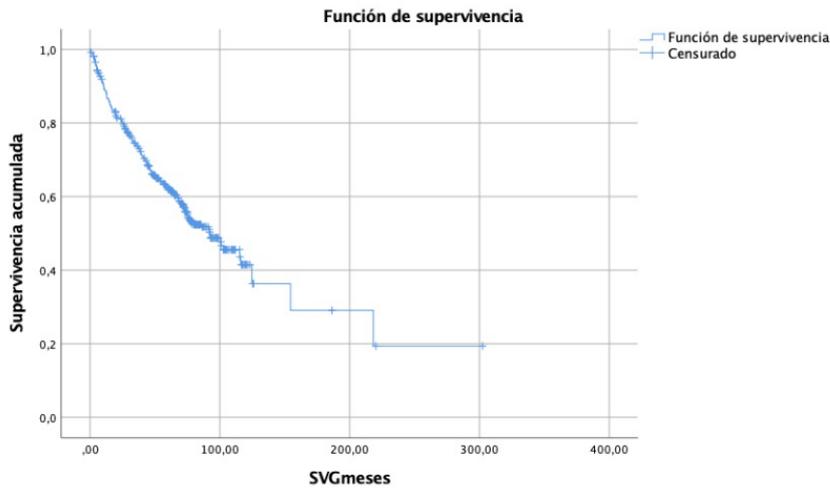
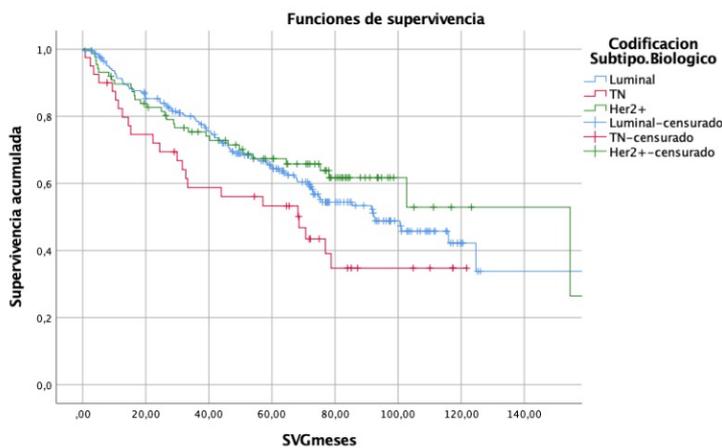


Figura 2. Test de Log Rank, SVG por subtipos biológicos.



Se calculó la SVG total y por subtipo biológico con una mediana de seguimiento de 4,5 años. La mediana de SVG para todas las pacientes fue de 92,27 meses (figura 1). La tasa de SVG a 24 meses es de 80%, siendo a 5 años de 61%.

Para el grupo de las pacientes RRHH+, HER2- la mediana fue de 92 meses mientras que para las pacientes HER2-, RE/RP-, es decir triple negativas (TN) la mediana fue de 68 meses. El grupo de las pacientes HER2+ alcanzó una mediana de 154 meses. (Figura 2). Las tasas de SVG a 24 meses para las luminales fue de 92%, siendo a 5 años de 64%; en las TN la tasa de SVG a 24 meses fue de 69%, siendo a 5 años de 53,3% y en las HER2 + 76,6% y 67,3% respectivamente.

El resultado del análisis comparativo entre las curvas de SVG por subtipo biológico con un intervalo de confianza del 95% muestra que no existe evidencia estadística de que las curvas difieran significativamente entre sí ($p > 0.05$).

6. Discusión

Nuestros resultados respecto a la prevalencia de los subtipos biológicos en mujeres de todas las edades diagnosticadas en el Hospital de Clínicas durante el periodo 2011-2020 son similares a los reportados en otros estudios previamente realizados en nuestro medio. La frecuencia de tumores HER2 + fue de 22%, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura. En efecto, tanto en estudios europeos y norteamericanos como en estudios realizados en países de Latinoamérica, la prevalencia encontrada –con excepción de un estudio que reportó una frecuencia de 17%(24)– es igual o mayor a 20%. (13)

La edad al diagnóstico fue menor en las pacientes con el subtipo TN con una menor SVG y un peor pronóstico como se observa en la figura 1.

La probabilidad de presentar tumores de tipo tubular infiltrante y tumores probablemente diferenciados (es decir grado histológico final III) fue mayor en las pacientes con CM del subtipo TN o HER2 +, lo cual está de acuerdo con la mayor agresividad biológica de estos subtipos y es concordante con los hallazgos de estudios previos. (14).

En discordancia con lo reportado a nivel nacional e internacional, las pacientes con CM RRH+, HER2-, que habitualmente tiene el mejor pronóstico, presentaron una SVG a 4,5 años similar a las pacientes HER2 +, con curvas de supervivencia superpuestas.

Una de las hipótesis que podría explicar este comportamiento sería la presencia de una mayor proporción de pacientes de peor pronóstico dentro del subgrupo de pacientes con RRH+/HER2-, que correspondería a los tumores luminal B de la clasificación molecular, que se diferencian del luminal A por una mayor expresión de genes de proliferación, como el MK167 (que codifica Ki-67) y ciclina B1, y menor nivel de expresión de los RRH (15)

Si fuera posible confirmar esta hipótesis con la determinación del Ki-67 por IHQ a nivel tumoral (con valores $> 14\%$ en la mayor parte de este subgrupo) podría explicarse su similar evolución con el subtipo HER2+, que se caracteriza por ser un subtipo más agresivo y de peor pronóstico. Sin embargo, al momento de interpretar estos datos no debemos olvidar que todas las pacientes HER2 + con tumores mayores a 1 cm con axila positiva hayan recibido terapia

hormonal con Trastuzumab, lo que seguramente tenga un impacto beneficioso en la SVG de las pacientes.

Por otra parte sería importante realizar un análisis multivariable, evaluando qué impacto tiene el estadio, además de los tratamientos realizados, en la SVG.

A su vez, creemos que nuestro estudio presenta algunas limitaciones: se trata de un estudio retrospectivo y no hemos considerado un análisis multivariado, no se ha considerado si existió o no variabilidad en el tratamiento adyuvante administrado, además desconocemos la oportunidad del tratamiento quimioterápico sistémico (neoadyuvante-adyuvante).

Otra de las limitantes sería el tiempo mediano de seguimiento, ya que quizá un tiempo de seguimiento más prolongado podría ser necesario para mostrar mejor la relación entre los subtipos de CM y el pronóstico, sobre todo para pacientes con tumores RRHH+/HER2- cuyo riesgo de recaída se extiende más allá de los cinco años.

Como ya fue mencionado, nuestros resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia global entre los tres subtipos biológicos definidos, creemos que este resultado puede estar relacionado con el número total de las pacientes incluidas en el estudio y al tiempo de seguimiento.

7. Conclusiones y perspectivas

Dadas las características de los resultados obtenidos, sólo nos es posible alcanzar conclusiones que permitan conocer mejor el perfil epidemiológico de las pacientes uruguayas incluidas en el presente estudio. El número de casos diagnosticados en estadios tempranos (in situ, I-II) fue del 59,2%, y localmente avanzados (III) fue del 23,6% encontrándose una diferencia entre la presentación de estadios tempranos en relación a los estadios localmente avanzados, es decir hay una tendencia a diagnosticarse el CM en etapas más precoces en este estudio. Siendo estos datos concordante con los reportados en estudios nacionales previamente realizados. (16)

Ya que en nuestra región aproximadamente dos tercios de los casos son diagnosticados en estadios tempranos.

Esto puede deberse gracias a las técnicas de tamizaje y políticas públicas (campañas de prevención). En Uruguay las tasas de incidencia son elevadas y comparables con el promedio de los países desarrollados pero con tasas de mortalidad más elevadas, sin embargo, la tasa de mortalidad por edad viene decreciendo lentamente en los últimos 25 años.

Consideramos que sería necesario contar con estudios que tengan un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado. Con determinación del Ki-67 y datos claros acerca de la oportunidad del tratamiento sistémico para confirmar resultados que pueden ser de mayor utilidad para profundizar en la investigación acerca de la biología tumoral a fin de conocer más factores pronósticos y predictivos de respuesta a tratamientos en vistas a mejorar la sobrevida de las pacientes uruguayas portadoras de CM.

8. Referencias bibliográficas

1. Cancer Today [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
2. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. Lancet Oncol. marzo de 2012;13(3):e95-102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381937/>
3. Registro Nacional de Cáncer [Internet]. [citado 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Institucional/Registro-Nacional-de-Cancer-uc201>
4. Delgado DL, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Camejo N, Ferrero L, et al. Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. 2010;26:9. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2301-12542017000100007
5. Viniegra M, Paolina M, Arrosi S, Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control; 2010. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/5527/2010-ARG-cancer-mama-argentina.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Cáncer de mama - Estadísticas [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estad%C3%ADsticas>
7. Angarita FA, Acuña SA, Torregrosa L, Tawil M, Ruiz ÁJ. Presentación inicial de las pacientes con diagnóstico de cáncer de seno en el Centro Javeriano de Oncología, Hospital

Universitario San Ignacio.

8. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* octubre de 2012;38(6):698-707. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22178455/>

9. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma: A 2015 Update. *Arch Pathol Lab Med.* 1 de agosto de 2016;140(8):806-14. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27472239/>

10. Estadificación del cáncer [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html>

11. Delgado DL, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Camejo N, Ferrero L, et al. Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. 2010;26:9. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2301-12542017000100007

12. M. Muñoz Mateu, B. Adamo, M. Vidal Losada, A. Prat Aparicio, J.J. Grau de Castro, N. Reguart Aransay, N. Viñolas Segarra, J. Maurel Santasusana, T. Saurí Nadal, B. Mellado González, A. Arance Fernández, L. Gaba García. Diagnóstico y tratamiento de los principales tumores. C. Rosman. F. Cardellach. Farreras-Rosman. *Medicina Interna.* XIX Edición/Volumen 1. Elsevier; España, año 2020, p. 1100-1103.

13. Delgado L, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Camejo N, Ferrero L, et al. Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. Rev Med Urug 2010; 26(3):145-53.

14. Delgado L, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Camejo N, Ferrero L, et al. Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. Rev Med Urug 2010; 26(3):145-53.

15. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(10):736-50.

16. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. Barrios E & Garau M. Epidemiología del cancer en uruguay y el mundo. An Facultad Med (Univ Repúb Urug). 2017;4(1):9-464. pág 23-24

9. Agradecimientos

Nos gustaría expresar nuestros agradecimientos a las Dras. Natalia Camejo y Dahiana Amarillo en su rol como tutoras de este proyecto, su paciente orientación y aporte de conocimientos fueron imprescindibles para llevar a cabo nuestro trabajo de investigación. Nuestra gratitud también se extiende a la Dra. Cecilia Castillo ya que la revisión sistemática de sus publicaciones fueron de gran utilidad y a la Dra. Guadalupe Herrera por sus aportes en el manejo del programa estadístico.

Gracias al resto del personal del departamento de oncología del hospital de clínicas por su disponibilidad y a la coordinadora del curso, Silvina Barthesaghi.

10. Anexos

10.1 Consentimiento informado telefónico:

Hola, mi nombre es (nombre y apellido del miembro del grupo que realiza la solicitud) y soy estudiante de 6to año de la carrera Doctor en Medicina. La estoy contactando desde el Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas.

Actualmente me encuentro realizando un trabajo de investigación científica junto a otros compañeros de carrera y docentes supervisoras: Dra Natalia Camejo, Dr. Dahiana Amarillo y Dra. Cecilia Castillo.

Nuestro trabajo tiene como objetivo evaluar las características clínico-epidemiológicas de pacientes con CM diagnosticadas en el hospital de clínicas en el periodo comprendido entre los años 2011-2020.

El motivo de esta llamada, es que para poder realizarlo es necesario acceder al historial clínico y hacer uso de los datos de pacientes que, como usted, fueron diagnosticadas de CM y fueron asistidas en la Unidad dentro de ese periodo de tiempo. Para ello, es necesario recibir de forma previa su autorización.

En primer lugar, sepa que puede negarse y en ese caso sus datos no serán utilizados, sin ningún tipo de consecuencia para usted.

Si usted está de acuerdo y decide participar, sepa que toda la información recogida será confidencial y todos los datos identificatorios como su nombre, apellido, cédula de identidad, domicilio y número de contacto, no serán incluidos. También sepa que puede cambiar de opinión y retirarse del estudio en cualquier momento si usted así lo desea sin ningún tipo de consecuencia para usted.

Es pertinente aclarar que nuestro fin es exclusivamente académico y no obtendremos beneficio económico y en cuanto a usted, su participación es voluntaria por lo cual tampoco recibirá remuneración, ni compensación económica.

¿Usted está dispuesta a participar en esta investigación?

SI

NO

10.2 Consentimiento informado de Familiar de primer grado:

Hola, mi nombre es (nombre y apellido del miembro del grupo que realiza la solicitud) y soy estudiante de 6to año de la carrera Doctor en Medicina. La/lo estoy contactando desde el Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas.

Actualmente me encuentro realizando un trabajo de investigación científica junto a otros compañeros de carrera y docentes supervisoras: Dra Natalia Camejo, Dr. Dahiana Amarillo y Dra. Cecilia Castillo.

Nuestro trabajo tiene como objetivo evaluar las características clínico-epidemiológicas de pacientes con CM diagnosticadas en el hospital de clínicas en el periodo comprendido entre los años 2011-2021.

Para poder realizarlo es necesario realizar una revisión del historial clínico y utilizar los datos de interés. Para ello es necesario la autorización previa de la paciente.

El motivo de esta llamada es que en casos como este, donde lamentablemente la paciente ya ha fallecido, debemos contactar a un familiar de primer grado, como usted, para recibir su consentimiento.

En primer lugar, sepa que puede negarse y en ese caso sus datos no serán utilizados, sin ningún tipo de consecuencia para usted.

Si usted está de acuerdo, sepa que toda la información recogida será confidencial y todos los datos identificatorios como el nombre, apellido, cédula de identidad y domicilio de la paciente no serán incluidos. También sepa que puede cambiar de opinión y derogar el consentimiento en cualquier momento si usted así lo desea sin ningún tipo de consecuencia para usted.

Es pertinente aclarar que nuestro fin es exclusivamente académico y no obtendremos beneficio económico. Usted tampoco recibirá remuneración ni compensación económica.

Consentimiento informado hacía paciente participante del estudio:

Hola, mi nombre es (nombre y apellido del miembro del grupo que realiza la solicitud) y soy estudiante de 6to año de la carrera Doctor en Medicina. La/lo estoy contactando desde el Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas.

Actualmente me encuentro realizando un trabajo de investigación científica junto a otros compañeros de carrera y docentes supervisoras: Dra Natalia Camejo, Dr. Dahiana Amarillo y Dra. Cecilia Castillo.

Nuestro trabajo tiene como objetivo evaluar las características clínico-epidemiológicas de pacientes con CM diagnosticadas en el hospital de clínicas en el periodo comprendido entre los años 2011-2021.

Para poder realizarlo es necesario realizar una revisión del historial clínico y utilizar los datos de interés. Nos preguntamos si usted está de acuerdo en participar del estudio, donde su información personal no será divulgada y será utilizada únicamente con fines de trascendencia científica. Puede negarse de no querer participar en el mismo. No obtendremos ningún beneficio remuneratorio.

Usted tampoco recibirá remuneración ni compensación económica.

¿Usted está dispuesta a participar en esta investigación?

SI

NO

Nombre del familiar:

Nombre del estudiante/investigador que recaba el consentimiento:

Firma del estudiante/investigador que recaba el consentimiento: Locación y fecha:

Montevideo, de..... del 2022