



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

**“KI 67 COMO FACTOR PRONÓSTICO DE RECURRENCIA EN MUJERES CON CÁNCER DE
MAMA ETAPA TEMPRANA”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUBESPECIALIDAD
EN ONCOLOGÍA MÉDICA.**

ALUMNO

DRA. LUCIA TELLEZ CAMPOS

TUTOR

DR. MARIO ESCOBAR GÓMEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. MARIO ESCOBAR GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia por el amor y apoyo brindado en cada meta propuesta.

A mí madre sabiendo que jamás existirá una forma de agradecerte una vida de
lucha, sacrificio y esfuerzo constante.

A mi hermosa abue que siempre me apoyo, aunque físicamente no estés aquí, sé
que desde el cielo verás mi esfuerzo inspirado en ti y siempre vivirás en mi
corazón.

Gracias a mis profesores que fueron mis guías en la formación académica y
ejemplos del ejercicio ético de la profesión, les agradezco haber sido parte
fundamental de mi formación.

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 06 |
| 2. MARCO TEÓRICO..... | 08 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 30 |
| 4. JUSTIFICACIÓN..... | 30 |
| 5. HIPÓTESIS..... | 31 |
| 6. OBJETIVOS..... | 31 |
| 6.1 Objetivo general..... | 31 |
| 6.2 Objetivos específicos..... | 31 |
| 7. METODOLOGÍA..... | 32 |
| 7.1 Diseño de la investigación y tipo de estudio..... | 32 |
| 7.2 Población de estudio..... | 32 |
| 7.3 Método de muestreo..... | 32 |
| 7.4 Criterios de inclusión..... | 32 |
| 7.5 Criterios de exclusión..... | 33 |
| 7.6 Operacionalización de las variables..... | 34 |
| 8. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN..... | 38 |
| 9.RESULTADOS..... | 38 |
| 10. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS..... | 40 |
| 11. CONCLUSIONES..... | 45 |
| 12. RECOMENDACIONES..... | 46 |
| 13. BIBLIOGRAFÍA..... | 47 |
| 17. ANEXOS..... | 55 |

“KI 67 COMO FACTOR PRONÓSTICO DE RECURRENCIA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA ETAPA TEMPRANA”

RESUMEN

Introducción: En México el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres y la primera causa de muerte por cáncer. En diferentes publicaciones de la literatura internacional y nacional el índice de proliferación celular Ki-67 ha sido analizado como un marcador pronóstico y/o predictivo en cáncer de mama. La determinación del Ki 67 en cáncer de mama etapa temprana y su uso como factor pronóstico ha sido un tema debatido, debido, principalmente, a la variabilidad de la expresión de este biomarcador dentro del mismo tumor, su alta expresión ha representado un factor pronóstico importante para la recurrencia y supervivencia.

Justificación: En el servicio de Oncología Médica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, no se cuenta con un análisis estadístico de los diferentes biomarcadores biológicos, que podrían tener mayor utilidad que la clasificación histológica como factores pronósticos de recurrencia en cáncer de mama etapa temprana, con la posibilidad de identificar un grupo de pacientes que tendrán excelente pronóstico, en quienes la decisión a favor de la quimioterapia es cuestionable, considerando los factores predictivos de respuesta a los diferentes tratamientos, que resultaría en el uso más selectivo de la quimioterapia, con ventajas de reducir costos y toxicidades de esta población.

Objetivo: Establecer la relación del Ki-67 como factor pronóstico de recurrencia en cáncer de mama etapas tempranas, tratadas en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Metodología: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico, utilizando como fuente de información el expediente clínico de pacientes con cáncer de mama etapa clínica temprana I-II B, tratadas en el Servicio de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Resultados: Entre enero del 2007 a diciembre del 2012 se registraron en el servicio de oncología médica del Hospital General de México 327 casos de cáncer de mama

etapa temprana, de los cuales 145 fueron elegibles para el estudio, los casos fueron seguidos hasta última consulta registrada en expediente clínico con una mediana de seguimiento de 91.5 meses. Durante el seguimiento se registraron 19 (13.1%) casos con recurrencia. El sitio de recurrencia anatómico más frecuentemente afectado fue a nivel óseo (52.6%), seguido de recurrencia local (36.8%), pulmonar (21%) y hepática (21%) se presentó un caso de recurrencia retroperitoneal (5.2%).

El porcentaje del Ki-67 se determinaron los valores menores de 5% que correspondió al 40% de los casos, de 6 a 20% en 61(42%) casos y >20% en 26 (17.9%). Se determinó que la expresión de Ki-67 no es un factor pronóstico independiente para supervivencia libre de recurrencia, HR fue de 0.95 (IC 95%; 0.88-1.04) p 0.31, ya que no mostró significancia estadística. La supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue de 92% y a 10 años del 69%.

Conclusiones: En el presente estudio el índice de proliferación Ki-67 no es un factor pronóstico independiente de recurrencia en mujeres con cáncer de mama temprano, HR 0.95 (IC 95%; 0.88-1-04) p=0.31, por lo tanto, es un factor pronóstico independiente para SLE y SG en el cáncer de mama etapa temprano y puede ser una herramienta útil de información pronóstica adicional.

Palabras clave: Ki-67, cáncer de mama etapa temprana, factores pronósticos.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres en todo el mundo y la primera causa de muerte por cáncer. (1)

Se presentan 45% de los casos en países de bajos o de medianos recursos (765,000) y 55% del total de muertes por cáncer de mama ocurren en esos países (287,100). (1)

En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante tanto en su incidencia como mortalidad en las últimas tres décadas con una incidencia de 27,283, nuevos casos y 6.884 fallecen por esta causa. (1,2)

El cáncer de mama en su mayoría es esporádico (90%) y sólo alrededor de 10% tiene mutaciones genéticas hereditarias. El riesgo se incrementa proporcionalmente con la edad de las mujeres a partir de los 40 años y los factores de mayor impacto son el antecedente directo de cáncer de mama en la madre, hermana o hija, la presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2, el antecedente de haber presentado en biopsia de tejido mamario alguna lesión con atipias citológicas (hiperplasia ductal o lobulillar atípicas), haber recibido radioterapia al tórax en la infancia o adolescencia o tener un periodo de exposición hormonal prolongado (menarquía temprana y menopausia tardía) (3)

El cáncer de mama es una enfermedad cuyo tratamiento está en constante evolución, lo que ha mejorado el pronóstico de las pacientes y obligando hoy en día a hablar de la medicina personalizada, estableciendo escenarios donde todas las ramas de la oncología con sus distintos enfoques, confluyan para obtener el mejor resultado posible. En México el sistema de salud es heterogéneo y en muchos centros no se cuenta con los recursos necesarios para un tratamiento de vanguardia. Por lo anterior debe motivarse la implementación de equipos multidisciplinarios en todas las instituciones públicas o privadas, de manera de optimizar recursos y obtener los mejores resultados terapéuticos, tomando como base a los factores de la enfermedad, de la paciente, del tratamiento y de la institución. (2, 4)

Las características pronósticas del cáncer de mama se pueden dividir en dos categorías: anatómicas y biológicas. El indicador pronóstico anatómico más importante para cáncer de mama localizada es la afectación tumoral de los ganglios linfáticos axilares e intramamarios. El número de ganglios linfáticos axilares está relacionado con el riesgo de recurrencia sistémica y supervivencia específica de la enfermedad. (5)

El uso del análisis del genoma ha transformado el entendimiento de la identificación de los subtipos moleculares del cáncer de mama. Además de ser factor pronóstico de recurrencia para enfermedad sistémica, los subtipos intrínsecos están establecidos como indicadores pronósticos en términos de enfermedad local recurrente después de mastectomía o cirugía conservadora. (5)

En general, los subtipos moleculares incluyen receptores hormonales positivos 60%-70%, sobreexpresión de la proteína Her 2 del 15-20% y triple negativo 20-23%. ASCO, 43 y 44 colima. (6)

El ki 67 es un antígeno que se utiliza como marcador de proliferación celular, con una proliferación incrementada que se correlaciona con indicadores de pronóstico adverso, como el tamaño del tumor, afección ganglionar y grado histológico. (12)

La relación entre el Ki 67 y el pronóstico en el cáncer de mama temprano ha sido ampliamente estudiado, sin embargo, su uso como marcador pronóstico en la atención clínica es muy controvertido debido a la heterogeneidad en los estudios. (13)

2. MARCO TEÓRICO

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia y principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres, lo que representa el 25% de los casos y el 15% de mortalidad por cáncer (1). En México la incidencia es de 27,283 nuevos casos y 6.884 fallecen por esta causa (1).

La edad promedio al diagnóstico en mujeres mexicanas es de 50 años, lo que representa una década menor que en la población anglosajona y europea. En distintas series mexicanas se informa que el 50% de las mujeres con cáncer de mama tienen una edad < 50 años al diagnóstico en contraste con 22% en la población caucásica. (2)

Múltiples factores de riesgo están asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, pero la mayoría de estos factores transmiten un aumento de leve a moderado en el riesgo para cualquier mujer en particular. Al menos la mitad de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tiene un factor identificable más allá de la edad y sexo femenino. (3)

La clasificación del cáncer de mama por etapas proporciona información sobre el pronóstico y orienta al tratamiento. Se utiliza el sistema de estadiaje de neoplasias malignas TNM desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer). (4)

El cáncer de mama no metastásico se considera en general en dos categorías: etapa temprana y localmente avanzado. El cáncer de mama etapa temprana, se caracteriza por la presencia de tumores que son menores de 2 cm o de 2 a 5 cm, con ausencia de compromiso ganglionar o presentar micrometastasis ganglionar (aproximadamente 200 células, mayor de 0.2mm, pero menor de 2mm) o metástasis de 1 a 3 ganglios axilares y/o mamaros internos ipsilaterales, con estas características se incluyen los estadios IA, IB, IIA y IIB (T2 N1), establecido en la estadificación TNM de la octava edición de la AJCC. (4)

En general, las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana se someten a cirugía primaria (tumorectomía o mastectomía) en la mama y los ganglios regionales con o sin radioterapia (RT). (5)

Después del tratamiento local definitivo, se puede ofrecer una terapia sistémica adyuvante basada en las características primarias del tumor, como el tamaño, el grado, el número de ganglios linfáticos involucrados, el estado de los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR) y la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2).(6)

Sin embargo, algunas pacientes con cáncer de mama en etapa temprana (particularmente aquellas con enfermedad HER2 positiva o triple negativo) pueden ser tratadas primero con terapia neoadyuvante, seguida de cirugía. (6, 7)

La terapia de conservación de la mama (BCT) se compone de cirugía conservadora (BCS, es decir, tumorectomía) más RT. Los objetivos de BCT son proporcionar el equivalente de supervivencia de la mastectomía, una mama cosméticamente aceptable y una baja tasa de recurrencia en el seno tratado. BCT permite a las pacientes con cáncer de mama invasivo preservar su seno sin sacrificar el resultado oncológico. La BCT exitosa requiere la extirpación quirúrgica completa del tumor (con márgenes quirúrgicos negativos) seguido de una dosis moderada de RT para erradicar cualquier enfermedad residual. (7, 8)

Entre las mujeres con cáncer de mama operable, los ensayos aleatorios han demostrado una supervivencia libre de enfermedad y global equivalente entre la mastectomía y la terapia de conservación de la mama. Sin embargo, desde el momento en que se realizaron estos ensayos, se han realizado progresos en la terapia adyuvante, y los estudios de observación más recientes sugieren que la terapia de conservación de la mama se asocia con al menos una supervivencia comparable a la mastectomía e incluso con una mejor supervivencia en algunos estudios (9, 10)

Los criterios que impiden la cirugía conservadora incluyen:

- Enfermedad multicéntrica
- Gran tamaño tumoral en relación con la mama.
- Presencia de calcificaciones difusas de apariencia maligna en las imágenes (es decir, mamografía o resonancia magnética)
- Historia previa de RT de tórax (p. Ej., Radiación del manto para la enfermedad de Hodgkin)
- El embarazo
- Márgenes positivos persistentes a pesar de los intentos de re-escisión.

Para los pacientes que desean conservación de la mama, pero no son candidatos en el momento de la presentación, un enfoque alternativo es el uso de terapia neoadyuvante, que puede permitir cirugía conservadora sin comprometer los resultados de supervivencia. (10)

Una mastectomía está indicada para pacientes que no son candidatos para cirugía conservadora y aquellos que prefieren la mastectomía. (10)

La radioterapia posmastectomía (RT) está indicada para pacientes con alto riesgo de recurrencia local, como aquellos con cáncer que afecta los márgenes profundos y los ganglios linfáticos axilares patológicamente involucrados. (11)

Factores pronósticos

Los indicadores pronósticos se utilizan para determinar el riesgo de recurrencia a distancia. Además, la edad es una característica de pronóstico independiente en el sentido de que las mujeres menores de 35 años tienen una peor supervivencia global a 5 años en comparación con las mujeres de 35 a 69 años (74.7% vs 83.8-88.3%). 190. El umbral para ofrecer terapia adyuvante a menudo se reduce en este contexto. También se ha observado un aumento de la mortalidad por cáncer de mama en pacientes de edad avanzada (> 65 años) según los resultados de varios estudios basados en la población y ensayos aleatorios. (11,12)

Es de gran valor contar con factores pronósticos confiables que podrían ayudar a seleccionar a aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia. (12)

Los datos sugieren que las características biológicas de esta enfermedad ofrecen información considerable para ayudar en la toma de decisiones sobre las terapias sistémicas. (12)

Estado ganglionar:

El número de ganglios linfáticos regionales afectados, es el factor pronóstico más importante en etapas tempranas. Los ganglios linfáticos axilares involucrados están linealmente relacionados con el riesgo de recurrencia sistémica y supervivencia específica de la enfermedad. (13)

Tamaño:

Es el segundo factor pronóstico más importante, se refiere solo al tamaño del componente invasivo microscópicamente. El tamaño del carcinoma ductal in situ asociado no influye en el riesgo de enfermedad sistémica, pero puede contribuir al riesgo de recurrencia de cáncer ipsilateral después de la cirugía conservadora. Los tamaños más grandes de cáncer invasivo se asocian con una supervivencia libre de recurrencias más corta y una mortalidad específica por cáncer de mama más alta. (13)

La enfermedad multifocal (dos o más focos de enfermedad dentro de un cuadrante de la mama) o multicéntrica (dos o más focos de enfermedad en cuadrantes separados) ocurre en 10 a 30% de los casos y se asocia con una mayor frecuencia de ganglios linfáticos positivos y riesgo de recurrencia de ganglios linfáticos positivos y riesgo de recurrencia mamaria ipsilateral después de la terapia de conservación de la mama. (13, 14)

El tamaño del tumor contribuye al pronóstico de N0 y N1, mientras que el pronóstico está predominantemente gobernado por la participación nodal, una vez que 4 o más ganglios son positivos, sin terapia sistémica adyuvante las metástasis se desarrollará en más del 70% de los paciente con enfermedad N3, aproximadamente el 60% de los pacientes con enfermedad N2 y del 25 al 55% con

enfermedad N1, experimentará recaída, mientras que solo 20 al 35% de los pacientes sin afectación ganglionar lo experimentarán recaída en 20 años. (14)

Histología:

El 75% de los tumores mamarios invasivos son carcinomas ductales infiltrantes, el 10% son lobulillares infiltrantes o una combinación de ambos. En comparación con el ductna infiltrante el lobulillar se caracteriza por una detección mamográfica más difícil, mayor frecuencia de multifocalidad, edad avanzada al inició, mayor tamaño tumoral, menor grado y una mayor incidencia de afectación mamaria bilateral al momento del diagnóstico (15). Existe una ventaja temprana significativa en la supervivencia libre de enfermedad y general para pacientes con carcinoma lobulillar; sin embargo, esto es seguido por una ventaja tardía significativa para pacientes con carcinoma ductal invasor 10 años después del diagnóstico. Los subtipos más raros de carcinoma ductal incluyen tubular puro (1 a 4%), mucinoso, medular, papilar y adenoquístico. (15, 16)

Los subtipos tienen criterios patológicos distintos para la clasificación, y a menudo son asociado con un pronóstico más favorable; mientras que el subtipo carcinoma metaplásico tiene un pronóstico extremadamente desfavorable. (16)

Grado tumoral:

El sistema de clasificación histológica para el cáncer de mama es una evaluación semicuantitativa de las características morfológicas que consisten en el porcentaje de formación tubular, el grado de pleomorfismo nuclear y el recuento mitótico dentro de un área predefinida. En función de la calificación de estas características, tres grados reflejan la diferenciación del cáncer de mama: baja, intermedia y alta. (17)

Se han aceptado varios sistemas de clasificación para el cáncer de mama, a saber, el sistema Bloon-Richardson modificado y el sistema Nottingham. (17)

Estos sistemas demuestran una correlación entre la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica del cáncer de mama con el grado tumoral. (18)

El grado histológico es un indicador pronóstico independiente que está estrechamente relacionado a la biología molecular del cáncer de mama. (18)

Invasión linfovascular:

La presencia de émbolos tumorales dentro de los canales linfáticos o vasculares se asocian con un pronóstico menos favorable y más con recurrencia mamaria ipsilateral que con la sistémica; sin embargo, su presencia, no impide la conservación de las mamas. (19)

Un hallazgo incidental de afectación linfática dérmica, incluso en ausencia de otros criterios clínicos que definan el cáncer de mama inflamatorio, puede estar asociado con un mayor riesgo de recurrencia local de la enfermedad. (20)

Receptores hormonales:

Receptores de estrógenos y progesterona son indicadores de pronóstico débiles, pero son altamente predictivos a la terapia endocrina. (21)

El receptor de estrógeno funciona como un factor transcripcional dependiente de ligando que regula la expresión génica a través de la interacción con elementos de respuesta hormonal. Las dos isoformas de ER son ER-alfa y ER-beta. (21, 22)

El cáncer de mama con receptores hormonales positivos tiene una tendencia a un aumento más lento de riesgo de recurrencia y una disminución gradual, con solo la mitad de las recaídas que se producen dentro de los primeros 5 años después del diagnóstico. (23)

Las recurrencias sistémicas tardías (más de 10 años después del diagnóstico) pueden ocurrir en pacientes con receptores hormonales positivos a pesar de la terapia óptima. (24)

Her-2 neu:

Miembro de la familia de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que incluye cuatro proteínas del receptor transmembrana: EGFR-1, HER2, HER3 y HER4. (25)

La sobreexpresión de la proteína HER2 es una consecuencia de la amplificación genética, que ocurre en aproximadamente el 20% de todos los cánceres de mama.

El estado del HER2 es un indicador pronóstico independiente si un paciente no recibe terapia dirigida para HER2. (25)

Se correlaciona con un subtipo altamente proliferativo de cáncer de mama, demostrado por histología de alto grado y afectación de los ganglios linfáticos. (25)

Independientemente de otros indicadores pronósticos, incluidos el tamaño, la afectación de los ganglios linfáticos y el estado de los receptores hormonales, la enfermedad HER2 positiva que no se trata con la terapia anti-HER2 se asocia con una sobrevida libre de enfermedad y supervivencia específica más corta. (25, 26)

Sin embargo, el grado de positividad de HER2 no está asociado con el pronóstico y los niveles más altos de HER2 no predicen una mayor eficacia de la terapia dirigida a HER2. (26)

Proliferación celular:

La tasa de proliferación es un marcador pronóstico importante en el cáncer de mama. Sin embargo, no se ha establecido el mejor método de medición. (26)

En el pasado, la fracción S del ciclo celular y la citometría de flujo de ADN se usaban para evaluar la tasa de proliferación del cáncer de mama. (26, 27)

Uno de los métodos para evaluar la proliferación es la detección de antígenos específicos del ciclo celular mediante inmunohistoquímica. (27)

El Ki 67 es un antígeno que se utiliza como marcador de proliferación celular, una proliferación incrementada se correlaciona con indicadores de pronóstico adverso, como el tamaño del tumor, afectación ganglionar y grado histológico. La relación entre el Ki 67 y el pronóstico en el cáncer de mama temprano ha sido ampliamente estudiado, sin embargo, su uso como marcador pronóstico en la atención clínica es muy controvertido debido a la heterogeneidad e inconsistencia de algunos estudios. (27)

Ki-67 es una proteína nuclear que se expresa en las células que se encuentran en proliferación. Esta proteína puede detectarse mediante un anticuerpo monoclonal llamado MIB-1. La tinción más intensa para Ki-67 se encuentra en la fase G2/M. MIB-1 es un anticuerpo murino monoclonal preparado contra epítopes del antígeno Ki-67 recombinante. En contraste al anticuerpo Ki-67 convencional, MIB-1 pueden reconocer el antígeno en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina. En la actualidad se determina Ki-67 mediante inmunohistoquímica semicuantitativa; en el pasado se determinaba mediante citometría de flujo. Se expresa en valores porcentuales, normalmente se suele expresar el porcentaje de los núcleos positivos con respecto a la totalidad del tumor. El punto de corte suele ser entre 14% y 20%, según los centros. (29)

Los valores altos de Ki-67 se han asociado con tumores poco diferenciados, tumores de gran tamaño, recurrencia temprana y peor supervivencia. (30)

Varios meta-análisis han concluido que la expresión de Ki-67, se asociaba a un mayor riesgo de recaída y mortalidad en todas las pacientes, tanto en pacientes con ganglios negativos como con ganglios positivos. La crítica de estos meta-análisis es que el punto de corte de positividad o negatividad no fue el mismo en todos los estudios, y se asumió el que cada autor estableció. (30, 31)

Algunos estudios han utilizado 10% como el corte (valor arbitrario), mientras que otros han elegido media, la mediana, el valor óptimo de corte o valores arbitrarios, y estas diferencias podrían ser responsables de la dificultad de la determinación de un umbral estándar en la práctica diaria. Sin embargo, algunos autores han descrito que la elección del punto de corte para inmunohistoquímica (IHC) puede depender del objetivo clínico: si Ki-67 se utiliza para excluir a los pacientes con tumores de lenta proliferación de protocolos quimioterapéuticos, un punto de corte de 10% ayudará evitar un tratamiento excesivo. En contraste, si se usa Ki-67 para identificar a los pacientes sensibles a los protocolos de quimioterapia, es preferible establecer el punto de corte en 25% (Spyratos et al, 2002). En el contexto de algunos meta-análisis, se puede suponer que el aumento de Ki-67 conduce a un mayor riesgo de recaída y /o muerte, estimándose un aumento relativo, aunque el riesgo basal (el

riesgo en el grupo considerado Ki-67 negativo) no es la misma en todos los estudios. (31)

La expresión de Ki-67 varían en intensidad a lo largo del ciclo celular y esto ha aumentado la preocupación de que podría conducir a una clasificación errónea de las células en ciclo como en reposo. En general, la evidencia indica que los niveles de Ki-67 son bajos durante G1 y fase temprana S, aumentando progresivamente para alcanzar un máximo durante la mitosis. Una disminución rápida de la expresión comienza durante la anafase y telofase. Algunos autores han descubierto que el grado de expresión en G1 puede ser mínimo y puede representar una desventaja para la precisión de Ki-67 en la identificación de células en esta fase. Esta presencia irregular de Ki-67 en G1 se ha explicado como el resultado de las diferencias entre fase G1 en una célula previamente inactiva y G1 inmediatamente después del ciclo anterior o incluso como un marcador de diferentes condiciones de crecimiento. (31, 32)

La vida media de la proteína Ki-67 se estima alrededor de 60 a 90 minutos. Diferencias de expresión durante el ciclo celular no parecen deberse a la acumulación de proteína no degradada, más bien, parece reflejar en gran medida las síntesis variables de novo. (32)

La apariencia celular y la ubicación de la proteína Ki-67 en todo el ciclo celular no es homogénea. Durante el comienzo de G1, se encuentra generalmente con focos discretos que manchan débilmente en todo el citoplasma. Se condensa progresivamente durante G1 tardío en gránulos perinucleolares más grandes. Durante las fases S y G2, también se encuentra asociado principalmente con la región nucleolar en los focos más grandes, como con algunas regiones de heterocomatina. Cuando la membrana nuclear se interrumpe durante la mitosis temprana, Ki 67 muestra una expresión intensa asociada con la superficie de los cromosomas condensados en el citoplasma. Esta intensidad desaparece rápidamente en la anafase-telofase. A pesar de toda esta información sobre la naturaleza, la ubicación y secuencia de la proteína Ki-67, se sabe poco de su

funcionamiento más allá de ser una proteína fosforilada a través de serina y treonina con un papel crítico en la división celular. (32)

La expresión de Ki-67, generalmente se estima como el porcentaje de células tumorales teñidas positivamente por el anticuerpo, siendo la tinción nuclear el criterio más común de positividad. (32)

Ki-67 y otros marcadores de proliferación:

Muchos estudios han investigado la correlación entre Ki-67 y otros marcadores bien conocidos de proliferación. Se ha encontrado una fuerte correlación en la mayoría. Fracción de la fase S, medido por citometría de flujo, índice mitótico, tirosina quinasa y absorción in vivo de bromodeoxiuridina, cada uno reportado regularmente para correlacionar bien con Ki-67. (32)

Pocos estudios han reportado resultados para Ki-67 en el tejido mamario normal. En muestras de mama normal o en epitelio normal adyacente a fibroadenomas, se expresa a un nivel muy bajo (3% de las células). Una de las características más interesantes encontradas en estos estudios es la ausencia de positividad de Ki-67 en la población positiva para receptores de estrógenos (es decir, solo las células negativas para RE son proliferativas en la mama normal). Esta característica se pierde en el cáncer de mama, donde ambos marcadores están presentes en un mayor porcentaje de células y estas poblaciones se superponen. Parece haber un patrón que cambia progresivamente de tejido normal a canceroso, con un grado intermedio de coincidencia de ambos marcadores en lesiones precancerosas no invasivas. (32, 33)

La apoptosis proporciona la determinante principal de contrapeso del crecimiento tumoral a proliferación y se ha informado constantemente que se correlaciona positivamente con ki-67. Se ha desarrollado un índice basado en la relación Ki-67-apoptosis (índice de rotación o crecimiento celular) para aproximar la contribución que estos dos factores pueden hacer que crezca el tumor. Si bien está claro que esto puede reflejar con precisión la dinámica del crecimiento, puede tener utilidad

como un marcador temprano de respuesta al tratamiento en la terapia primaria del cáncer de mama, aunque esto queda por demostrar rigurosamente. (33, 34)

El oncogén p53 está frecuentemente mutado o sobreexpresado en el cáncer de mama y aquellos tumores que presentan estos cambios muestran tasas más altas de proliferación según lo medido por Ki-67. (34)

Varios estudios han abordado la relación entre Ki-67 y la expresión de Her 2 y aunque parece haber una correlación positiva, no siempre está bien definida. La relación con el factor de crecimiento epidérmico es igualmente conflictiva. El estado del receptor de estrógenos ha sido ampliamente reportado como inversamente correlacionado con ki-67, con las tasas más altas de positividad de receptores de estrógenos mostradas en los tumores menos proliferantes y solo unos pocos estudios lo han contradicho. (34, 35)

El tamaño del tumor no está constantemente relacionado con las puntuaciones de Ki-67 y algunos autores encuentran una relación positiva, pero otros no. (35)

El factor pronóstico más importante en cáncer de mama temprano, es el estado ganglionar, que se ha estudiado con su correlación con Ki-67 en un intento de encontrar un marcador fácil de compromiso ganglionar que evite la cirugía axilar innecesaria. En estudios con más de 200 pacientes, parece haber más evidencia a favor que contra una correlación positiva. (35)

El número de estudios más pequeños que favorecen la falta de correlación es grande. Esto puede reflejar el tamaño de los estudios y/o la debilidad relativa en la relación. (35)

La búsqueda de herramientas útiles para discriminar subgrupos de pronóstico en pacientes afectados por cáncer de mama temprano y, en particular, en ausencia de ganglios linfáticos positivos, ha dado lugar a un extenso estudio sobre Ki-67 en esta configuración. Se han analizado los datos de 40 estudios que incluyeron más de 11000 pacientes. Hay una fuerte evidencia de estos estudios a gran escala, de la capacidad de Ki-67 para discriminar entre grupos de buen y mal pronóstico en la población con ganglios linfáticos negativos cuando se considera como una sola

variable. En este grupo de ganglios negativos, la gran mayoría de los estudios no informan de un valor pronóstico significativo de Ki-67, ya que, son estudios retrospectivos e involucran una población altamente heterogénea. (36)

En general, parece que Ki-67 tiene una importancia pronóstica independiente de las características patológicas medidas rutinariamente, pero este es modesto en la evaluación del cáncer de mama primario. (36)

FACTORES PREDICTIVOS

Los factores que pueden permitir la personalización de las recomendaciones de tratamiento adyuvante son de suma importancia, ya que idealmente permitirían la selección de pacientes para una terapia en particular y al mismo tiempo evitarían a otros de terapias potencialmente ineficaces. Desafortunadamente, la identificación de marcadores predictivos clínicamente útiles no ha sido tan exitosa como la identificación de los pronósticos. Por ejemplo, los factores utilizados tradicionalmente por muchos médicos para la selección de la terapia adyuvante se analizaron en un meta-análisis que incluyó a más de 100,000 pacientes involucrados en 123 ensayos controlados aleatorios . El informe concluyó que el beneficio relativo de la quimioterapia adyuvante es independiente de la edad, el estado del receptor de estrógenos (ER), el grado, el tamaño del tumor, la afectación ganglionar y el uso de tamoxifeno adyuvante. (37)

Los marcadores predictivos mejor establecidos hasta ahora en el cáncer de mama temprano son los receptores hormonales (para la terapia endocrina) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (para la terapia dirigida a HER2. (37)

Respuesta de predicción de receptores de estrógenos a la terapia endocrina:

Además de su papel como marcador pronóstico, la expresión del receptor de estrógeno (ER) predice a los pacientes que se beneficiarán de la terapia endocrina. Aunque los pacientes con tumores positivos para el receptor de progesterona (PR) también tienen mejores resultados cuando se tratan con terapia endocrina, el estado de la respuesta depende en gran medida de la ER. Por lo tanto, no parece que los

receptores de progesterona tengan un valor predictivo independiente, especialmente cuando se conoce el estado de los receptores de estrógenos (38).

El valor predictivo de los receptores hormonales está claramente demostrado por meta-análisis de ensayos aleatorios de tamoxifeno adyuvante (38). En pacientes con enfermedad ER-positiva, el tamoxifeno redujo significativamente el riesgo de recurrencia en un 39 % (índice de tasa 0,61) y la muerte en un 30 % (índice de tasa 0,696) durante 15 años de seguimiento. El beneficio fue independiente del estado del receptor de progesterona (PR), la edad, el estado ganglionar o el uso de quimioterapia adyuvante. Por el contrario, el tamoxifeno no tuvo impacto en las recaídas o las tasas de supervivencia entre pacientes con cáncer de mama ER negativo. (38)

Si la supresión ovárica con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) mejora los resultados del cáncer de mama para las mujeres con cáncer de mama no está del todo claro, aunque hay un papel más establecido para su uso en subgrupos de pacientes con alto riesgo y receptor de hormonas positivo. Cualquier posible papel terapéutico para los agonistas de GnRH en el cáncer de mama con receptores hormonales negativos requiere mayor investigación. (39)

De acuerdo con las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), el análisis de los receptores hormonales debe realizarse de forma rutinaria en todos los cánceres de mama invasivos. Desafortunadamente, la reproducibilidad de las mediciones de inmunohistoquímica de ER es un problema, con informes de concordancia inter-observador moderada ($\kappa = 0,57$) y concordancia entre laboratorios ($\kappa = 0,4$) para tumores muy positivos, pero menor concordancia para tumores débilmente positivos para RE. (40)

Predicción de la respuesta a la terapia dirigida a HER2:

Después de la introducción de trastuzumab, el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) se utiliza principalmente como factor predictivo, identificando a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de los tratamientos dirigidos a HER2, tanto en la enfermedad adyuvante como metastásica. (41)

El valor predictivo de HER2 es evidente en todos los ensayos principales adyuvantes y metastásicos de las terapias dirigidas a HER2. (42)

Predicción de la respuesta a la quimioterapia:

La decisión de recomendar la quimioterapia adyuvante debe basarse en el pronóstico anatómico (estado ganglionar, tamaño del tumor) y la biología del tumor. En general, los pacientes con cánceres negativos a receptores hormonales y HER2 deben recibir quimioterapia adyuvante, especialmente si tienen ganglios linfáticos positivos o tumores > 1 cm. (42)

SUBTIPOS MOLECULARES INTRINSECOS

El uso del análisis del genoma completo ha transformado la comprensión de cáncer de mama mediante la identificación de subtipos moleculares, cada uno con expresiones genéticas específicas y características clínicas. Además de ser un pronóstico para la recurrencia de la enfermedad sistémica, actualmente los subtipos moleculares se establecen como indicadores de pronósticos en términos de recurrencia de la enfermedad local después de la conservación de la mama o mastectomía. (43. 44)

Los subtipos luminales incluyen los receptores hormonales positivos, principalmente el luminal A que es el subtipo más común, con una incidencia de 67% aproximadamente. (44)

Subtipo luminal A:

Expresa más genes relacionados con receptores de estrógenos (RE), a menudo son de bajo grado, se asocia con el mejor pronóstico en términos de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y recurrencia locorregional. (45)

Subtipos luminales B: Expresan más proliferación y genes relacionados con HER2 y menos genes relacionados con receptores hormonales, en comparación con los luminales A. Son a menudo de mayor grado y tienen un pronóstico general menos favorable que el luminal A. (45)

Sobreexpresión de la proteína HER2: Es una consecuencia de la amplificación génica, que ocurre en aproximadamente el 20% de todos los cánceres de mama.

El estado de HER2 es un factor predictivo fuerte para respuesta a la terapia dirigida a HER2 con anticuerpos monoclonales. (45)

No solo los subtipos moleculares individuales están asociados con el pronóstico, también proporcionan información predictiva sobre la eficacia de terapias específicas. (45)

Subtipos triples negativos: Se caracterizan por la ausencia de receptores hormonales y HER2. A menudo son más sensibles a los agentes quimioterapéuticos, también se asocian con mayor probabilidad de lograr respuestas patológicas completas después de la quimioterapia neoadyuvante, mientras que el luminal A, a menudo se tratan de manera efectiva con terapia endocrina sola. Los luminal B a menudo se benefician de la adición de quimioterapia al tratamiento endocrino. (46)

El cáncer de mama con receptores hormonales positivos tiene una tendencia a un aumento más lento de riesgo de recurrencia y una disminución gradual, con solo la mitad de las recaídas que se producen dentro de los primeros 5 años después del diagnóstico. (46)

Las recurrencias sistémicas tardías (más de 10 años después del diagnóstico) pueden ocurrir en pacientes con receptores hormonales positivos a pesar de la terapia óptima. (46)

ÍNDICES PRONÓSTICOS MULTIFACTORIALES

Existen varios índices que incorporan los múltiples indicadores pronósticos. Estos modelos se centran principalmente en características anatómicas e incluyen solo las variables moleculares tradicionales como el receptor hormonal y el estado de HER2. (46)

El índice pronóstico de Nottingham identifica tres grupos de pronóstico según el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos y el grado histológico. (47)

¡Adjuvant! Online, ha sido una calculadora de pronóstico basada en la web que utiliza los mismos indicadores que el índice de Nottinghamman, más la edad del paciente, las condiciones comórbidas, el estado de los ganglios linfáticos y el estado de los receptores hormonales, además proporcionó una estimación del beneficio de tratamiento con terapia endocrina y/o quimioterapia, sin embargo, no incluía el estado o la información de HER2 sobre los efectos de la terapia con trastuzumab en la enfermedad HER2 positivo. ¡Adjuvant! Online se desactivó en el 2015 para su modificación y a partir de Febrero del 2017 no está disponible, se remite a los usuarios a otro sitio web, llamado “Predict”, una herramienta que proporciona información pronóstico basada en las características del paciente y del tumor. Estos índices pronósticos multifactoriales proporcionan información pronóstica y predictiva mucho mejor que la que estaba disponible antes de su existencia, pero la información de expresión génica proporciona información pronóstica y predictiva adicional. (48)

Firmas de expresión génica

Las pruebas de perfiles genómicas se pueden utilizar como apoyo para conocer pronóstico y/o en la toma de decisiones para administrar terapia adyuvante sistémica en pacientes con tumores RE/RP positivos, HER-2 negativo. No deben utilizarse en pacientes con tumores triples negativos o HER-2 positivos. Las recomendaciones para el uso de las cuatro firmas moleculares disponibles en México (Oncotype DX, MammaPrint, Endopredict y PAM50) son las siguientes: (49)

Oncotype DX: Prueba de 21 genes con valor pronóstico y predictivo, con una amplia validación en el que se genera un puntaje de recurrencia de acuerdo a la expresión de cada uno de los genes. Se recomienda en tumores receptores hormonales positivos, HER-2 negativo, de 1.1 a 5 cm (o de 0.5 a 1 cm y alguna característica desfavorable: moderada o pobremente diferenciado o invasión linfovascular) y ganglios linfáticos axilares negativos. En caso de puntuación de recurrencia < 26 se recomienda sólo terapia endócrina; de 26 a 30 terapia endócrina +/- quimioterapia adyuvante; y > 31 terapia endócrina + quimioterapia adyuvante. En mujeres < 50

años con puntuación de 16 a 25 considerar agregar quimioterapia adyuvante por beneficio en recurrencia a distancia. (50, 51)

MammaPrint: Prueba de 70 genes que tiene utilidad pronóstica en la que se genera un resultado como bajo o alto riesgo genómico. Se recomienda en pacientes con tumores con receptores hormonales (RH) positivos, HER-2 negativo, menores de 5 cm, ganglios linfáticos axilares negativos y riesgo clínico alto (> 3 cm; > 2 cm moderadamente o pobremente diferenciados; > 1 cm pobremente diferenciados). En las pacientes con resultado de bajo riesgo genómico se recomienda terapia endócrina sin quimioterapia. Puede utilizarse en pacientes con receptores hormonales positivos, de 1 a 3 ganglios positivos y riesgo clínico alto (> 2 cm; o moderadamente/pobremente diferenciados). En pacientes con ganglios positivos y bajo riesgo genómico el beneficio de quimioterapia adyuvante en sobrevida libre de metástasis es limitado. (51)

EndoPredict: Prueba de 12 genes que se puede utilizar en pacientes con tumores RH positivos, HER-2 negativo T1 o T2 y ganglios negativos. Los pacientes con baja puntuación de riesgo (< 3.3287) tienen un pronóstico similar a T1a-T1b N0 M0, con una recurrencia a distancia de 4% a 10 años. Los pacientes con 1-2 ganglios positivos y baja puntuación de riesgo tienen una posibilidad de recurrencia a distancia de 5.6% a 10 años. (52)

PAM50 (Prosigna): Se puede utilizar en pacientes con tumores RH positivos, HER-2 negativo, T1 o T2, ganglios negativos. Los pacientes con baja puntuación de recurrencia tienen pronóstico similar a T1a-T1b N0 M0. En pacientes con 1-3 ganglios positivos y baja puntuación de recurrencia tienen un riesgo de recurrencia a distancia menor de 3.5% a 10 años si son tratados únicamente con terapia endócrina. (52)

El riesgo de recurrencia de la enfermedad local y sistémica entre los cánceres de mama con un pronóstico más favorable. Todavía no han agregado información sustancial sobre el pronóstico para los subtipos de mayor riesgo, como los cánceres de seno HER2 positivos o receptores de hormonas negativos. (51, 52)

La expresión de genes en cáncer de mama validado por perfiles genómicos puede usarse para obtener información sobre el pronóstico y factor predictivo adicional para complementar la evaluación del estudio histopatológico y ayudar en la toma de decisiones del tratamiento adyuvante. (53)

TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un manejo quirúrgico. Sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas y aumentar la supervivencia global. (54)

El tratamiento sistémico adyuvante debe comenzar preferiblemente dentro de 3-6 semanas después de la cirugía. (54)

La decisión sobre el tratamiento sistémico adyuvante debería basarse en la sensibilidad a tipos particulares de tratamiento, el beneficio de su uso y de riesgo de recurrencia. La decisión final debe incorporar también los efectos tóxicos del tratamiento a corto y largo plazo, la edad biológica del paciente, el estado de salud general, las comorbilidades y preferencias. (54, 55)

La terapia sistémica adyuvante debe iniciarse sin retrasos después de la cirugía, como datos muestran una disminución importante en eficacia cuando se administra >12 semanas después de la cirugía. (55)

Todas las pacientes con ganglios positivos deberán recibir tratamiento sistémico adyuvante (quimioterapia ± hormonoterapia ± trastuzumab) sin importar el número de ganglios afectados, debido al alto riesgo de recaída en este grupo. CONSENSO En pacientes con ganglios negativos, se recomienda la administración de tratamiento adyuvante sistémico (quimioterapia ± terapia endocrina ± trastuzumab) cuando exista alguna de las siguientes condiciones: (56, 57)

- Tumor > 1 cm (más de 3 cm para histologías favorables como cáncer tubular y mucinoso) con receptores hormonales positivos y HER negativo (terapia endocrina ± quimioterapia).
- Tumor triple negativo > 5 mm (quimioterapia).

- Tumor > 5 mm con sobreexpresión del oncogén HER-2 neu (quimioterapia + trastuzumab ± terapia endocrina).

- Firma genómica de alto riesgo de recurrencia en los casos en que esté disponible (quimioterapia + terapia endocrina). (56)

Considerar también tratamiento sistémico (quimioterapia ± terapia endocrina ± trastuzumab) si alguna de las siguientes características está presente:

- Tumor de alto grado.

- Presencia de invasión linfovascular.

- Oncotype DX con puntuación >25 o menores de 50 años con puntuación de 16 a 25.6

- Edad < de 35 años. (57)

La terapia endocrina se debe utilizar en todos los cánceres luminales. Las indicaciones para quimioterapia adyuvante dentro de este subtipo dependen de riesgo del individuo de la recaída, teniendo en cuenta la carga tumoral y características que sugieren agresividad biológica (grado, la proliferación, la invasión vascular), capacidad de respuesta a la terapia endocrina y las preferencias del paciente. (57)

Las características asociadas con una menor capacidad de respuesta endocrina incluyen la expresión del receptor de estrógenos bajo, falta de expresión receptor de progestágenos, alto grado tumoral y alta expresión de marcadores de proliferación. (57)

La mayoría de los cánceres luminal A, no requieren quimioterapia, excepto aquellos con alta carga de morbilidad.

Los datos de estudios neoadyuvantes han demostrado que la sensibilidad quimioterapia depende del fenotipo intrínseca, el ser más alto para HER2 positivo (cuando se combina con terapia anti-HER2) y en cáncer de mama triple negativo. Sin embargo, incluso suponiendo que la relación beneficio sería similar, e beneficio absoluto derivado de quimioterapia adyuvante varía sustancialmente, dependiendo del riesgo individual de recaída, que se determina tanto por la biología y la carga de la enfermedad. Por ejemplo, el beneficio absoluto de la quimioterapia adyuvante

para una baja carga tumoral, como en el cáncer de mama subtipo luminal A es extremadamente pequeño, por lo tanto, las herramientas para la toma de decisiones, existen para ayudar a predecir el riesgo de recurrencia y el potencial beneficio de los tratamientos sistémicos. (58)

Tratamiento adyuvante con quimioterapia

Se recomienda el empleo de esquemas basados en antraciclinas debido al beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al compararlos con esquemas de primera generación como el CMF. Asimismo, la administración de taxanos ha demostrado beneficio clínico moderado independientemente de la expresión de receptores hormonales, el número de ganglios axilares afectados o la función ovárica. (59, 60)

En las pacientes con tumores triple negativos se recomienda utilizar los mismos esquemas ya mencionados, dado que hasta el momento no hay evidencia suficiente para indicar otros regímenes o medicamentos. (60)

La mayor evidencia de beneficio con quimioterapia adyuvante en pacientes HER-2 negativos se obtiene con los esquemas de tercera generación. Los esquemas de quimioterapia de dosis densas con AC bisemanal seguido de paclitaxel semanal más filgrastim logran una reducción de 26% en el riesgo de recurrencia y de 31% en la posibilidad de muerte. (60, 61)

Tratamiento adyuvante con terapia endocrina

Carcinoma in situ

Se recomienda tamoxifeno (20 mg/día) por 5 años como terapia reductora de riesgo de recurrencia en pacientes con cirugía conservadora de mama y receptores hormonales positivos. (62)

Para mujeres postmenopáusicas puede considerarse tratamiento con inhibidor de aromatasa por 5 años. (63)

Carcinoma invasor en Premenopáusicas

Para pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos con bajo riesgo (tumores menores a 2 cm, bajo grado, y ganglios negativos), se recomienda tamoxifeno 20 mg/día por una duración de 5 años. (64)

- Respecto a la terapia hormonal más ablación ovárica, (basado en los resultados de los estudios SOFT y TEXT), debe considerarse en mujeres premenopáusicas con algún factor de alto riesgo (menores de 35 años, tumores mayores de 2 cm, ganglios positivos y grado histológico. Se recomienda exemestane u otro inhibidor de aromatasa más ablación ovárica, o tamoxifeno más ablación ovárica. (65, 66)
- Se aconseja iniciar con ablación médica para valorar la tolerancia y los efectos adversos antes de recomendar un método ablativo permanente. (66)

Postmenopáusicas al diagnóstico

Se recomiendan inhibidores de aromatasa por 5 años o terapia secuencial con tamoxifeno por dos a tres años y continuar con un inhibidor de aromatasa por 2 a 3 años o viceversa. (66)

En caso de intolerancia, contraindicación o falta de acceso a inhibidores de aromatasa, puede indicarse tamoxifeno. (66)

Terapia endocrina adyuvante extendida

Los resultados de los estudios de tamoxifeno ATLAS, ATTOM, seis de inhibidores de aromatasa y la guía de ASCO 2018, justifican la terapia endocrina adyuvante extendida hasta por 10 años, en pacientes con ganglios positivos. (67)

En el caso de la paciente premenopáusicas, el tamoxifeno ha incrementado la tasa de supervivencia global y en el de la mujer postmenopáusicas, un inhibidor de aromatasa se asocia significativamente con menor riesgo de recurrencia del cáncer de mama y cáncer de mama contralateral en comparación con el placebo. (67)

De acuerdo con los resultados del estudio MA-17, para las mujeres premenopáusicas quienes al término de los 5 años de adyuvancia sean postmenopáusicas, se pueden considerar continuar con inhibidores de aromatasa por 5 años más.

Antes de considerar prescribir terapia extendida, es importante valorar la expectativa de vida, la presencia de factores clínico-patológicos de alto riesgo (ganglios positivos, tamaño mayor de 5 cm.), la tolerancia previa al tratamiento y las comorbilidades de cada paciente. (68)

Tratamiento adyuvante con terapias blanco (trastuzumab/pertuzumab)

En pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER-2 neu +++ por inmunohistoquímica o FISH +, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en combinación con la quimioterapia adyuvante ha permitido la obtención de beneficio tanto en la supervivencia libre de recaída (HR 0.62) como en la supervivencia global (HR 0.66). (69)

Se recomienda iniciar la adyuvancia de trastuzumab junto con la quimioterapia con taxanos posterior al uso de antraciclinas, debido a que ésta secuencia ha demostrado ser útil y segura. (69)

No se aconseja la administración simultánea de trastuzumab con antraciclinas dado que se incrementa la cardiotoxicidad. Se debe considerar el esquema TCH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab) por seis ciclos sin empleo de antraciclinas en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (antecedentes de disfunción cardíaca, edad mayor, hipertensión, obesidad o uso previo de antraciclinas). (69, 70)

Actualmente se aconseja que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab sea de 1 año, ya que aplicaciones por menos o más tiempo no han demostrado hasta el momento mejores resultados. (70)

En casos seleccionados con ganglios negativos y tumores pequeños (menores de 3 cm), el esquema con paclitaxel semanal + trastuzumab por 12 semanas seguido de trastuzumab cada 3 semanas hasta completar 1 año puede ser una opción. (70)

En la actualidad puede considerarse también la utilización de doble bloqueo anti HER-2 adyuvante (trastuzumab + pertuzumab) pero sólo en pacientes con ganglios positivos. (71)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres y la primera causa de muerte por cáncer. En diferentes publicaciones de la literatura internacional y nacional el Ki-67 ha sido analizado como un marcador pronóstico y/o predictivo en cáncer de mama. La determinación del Ki 67 en cáncer de mama y su uso como factor pronóstico ha sido un tema debatido, debido, principalmente, a la variabilidad de la expresión de este biomarcador dentro del mismo tumor, su alta expresión ha representado un factor pronóstico importante para la recurrencia y supervivencia. Sin embargo, en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, no se cuenta con una base de datos de estas características que influyen principalmente en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de las pacientes en etapa temprana.

4. JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Oncología Médica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se encontró un total de 327 expedientes con diagnóstico de cáncer de mama etapas temprana del 1ero de enero 2007 al 31 de diciembre de 2012, hasta el momento, no se ha realizado un análisis estadístico de los biomarcadores biológicos, que podrían tener mayor utilidad que la clasificación histológica como factores pronósticos de recurrencia con la posibilidad de identificar un grupo de pacientes que tendrán excelente pronóstico, en quienes la decisión a favor de la quimioterapia es cuestionable, considerando los factores predictivos de respuesta a los diferentes tratamientos, que resultaría en el uso más selectivo de la quimioterapia, con ventajas de reducir costos y toxicidades de esta población.

5. HIPOTÉISIS

El Ki-67 como factor pronóstico de recurrencia en cáncer de mama etapa temprana en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, son similares a lo documentado en estudios internacionales y nacionales.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

- Establecer la relación del Ki-67 como factor pronóstico de recurrencia en cáncer de mama etapas tempranas, tratadas en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

6.2 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia del cáncer de mama etapa temprana por edad.
- Establecer los estadios patológicas de presentación al diagnóstico.
- Evaluar la expresión del Ki 67 como factor de recurrencia en etapas tempranas IA, IB, IIA, IIB (T2N1).
- Identificar los sitios de recurrencia.
- Determinar el tiempo de sobrevida libre de enfermedad.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico, utilizando como fuente de información el expediente clínico de pacientes con cáncer de mama etapa clínica temprana I-IIb, tratadas en el Servicio de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, los casos atendidos fueron tratados entre el periodo comprendido del 1° de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2012, con la intención de analizar la expresión de la proliferación celular Ki-67 como factor pronóstico de recurrencia de la población de esta unidad, los resultados serán calculados mediante frecuencias simples. Se utilizarán curvas ROC para determinar el punto de corte del Ki-67 y para predecir recurrencia. Se realizará análisis univariado y multivariado para la expresión de Ki-67.

7.2 Población

El grupo de estudio está constituido por expedientes de pacientes tratadas en el Servicio de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en un período 5 años y posteriormente con un seguimiento de 5 a 10 años.

Las variables que serán sujetas al análisis, se obtendrán únicamente a través de la revisión de los expedientes clínicos de casos diagnosticados.

7.3 Método de muestreo

Se documentó un total de 327 expedientes con cáncer de mama etapa temprana atendidas en el periodo de enero del 2007 a diciembre 2012, tratadas con mastectomía radical modificada o cirugía conservadora, seguida o no por terapia adyuvante, se excluyeron 184 por no contar con inmunohistoquímica completa, logrando obtener una muestra de 145 pacientes.

7.4 Criterios de inclusión

- Expedientes clínicos con información completa de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

- Pacientes con cáncer de mama etapa temprana
- Tratadas con mastectomía radical modificada o cirugía conservadora.
- Pacientes con determinación de receptores hormonales, Her-2, Ki-67 por método de inmunohistoquímica

7.5 Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico definitivo de patología mamaria benigna
- Paciente sin perfil de inmunohistoquímica.
- Información incompleta de las variables a estudiar en el expediente clínico.
- Pacientes sin confirmación histopatológica de cáncer de mama por pérdida de seguimiento antes del diagnóstico definitivo.

7.6 Operacionalización de las variables

| Variable | Definición | Unidad de Medición | Tipo de variable | Escala |
|----------------------|---|--------------------------------------|------------------------|---|
| Edad | Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio. | Años cumplido al momento del estudio | Cuantitativa continuas | 20-34 35-49 50-65 > 65 |
| Tipo de tumor | Clasificación del tumor de acuerdo a las características histológicas | | Cualitativa discreta | Otro (mucinoso,papilar,micro papilar sarcoma) Invasivo ductal Invasivo lobular |

| | | | | |
|--|---|-------------------|------------------------------|---|
| <p>Tamaño tumoral inicial clínico (mm)</p> | <p>Tamaño y extensión tumoral principal documentado por estudios de imagen (mastografía, ultrasonido) o a la exploración física (Vernier)</p> | <p>Milímetros</p> | <p>Cuantitativa continua</p> | <p>Tx no se pueden valorar el tumor primario T0 no existe prueba de tumor primario Tis (carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ) Enf Paget: No está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma in situ en el parénquima mamario subyacente) T1 <20 mm T2: >20<50mm T3: > 50 mm T4a: extensión a la pared torácica T4b: ulceración de la piel o nódulo satélite y/ o edema T4c: T4a+T4b T4d: carcinoma inflamatorio</p> |
| <p>Tamaño ganglionar inicial (mm)</p> | <p>Se refiere a la extensión de cáncer que se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos</p> | <p>Milímetros</p> | <p>Cuantitativa continua</p> | <p>Nx: no se pueden evaluar el ganglio linfático regional N0 Sin ganglios linfáticos regionales palpables N1: metástasis palpable a 1 o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles N2a: metástasis ganglionares axilares fijos entre sí o a otras estructuras N2b: metástasis ganglionares clínicamente aparente en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares</p> |

| | | | | |
|-------------------------------|---|------------|--------------------------|--|
| | | | | N3a metástasis a ganglios infraclaviculares homolaterales y ganglios axilares N3b metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna o axilares homolaterales N3c metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales |
| Etapa clínica | Nomenclatura utilizada para determinar el estadio del tumor por medio de la valoración de características clínicas e imanenológicas | TNN | Cualitativa ordinal | IIB IIIA IIIB IIIC |
| Etapa Patológica | Nomenclatura utilizada para determinar el estadio del tumor por medio de histopatología | TNM | Cualitativa ordinal | p0 0. pIA 1. pIB 2. pIIA 3. pIIB 4. pIIIA 5. pIIIB 6. pIIIC 7. pIV |
| Diagnóstico anatomopatológico | Tipo Histológico del tumor según su morfología | OMS | Cualitativa | Ductal Lobullillar Mixto Otro |
| RE | Receptor (proteína) celular activado por la hormona denominada 17β-estradiol o estrógeno. | Porcentaje | Cuantitativa Continua | Positivo Negativo Indeterminado |
| RP | Receptor (proteína) intracelular activada por la hormona esteroidea progesterona. | Porcentaje | Cuantitativa Continua | Positivo Negativo Indeterminado |
| HER2 | Molécula de membrana celular perteneciente al factor de crecimiento epidérmico. | Cruces | Cuantitativa Ordinal | Positivo Negativo Dudoso |

| | | | | |
|-------------------------------|--|---|-----------------------|---|
| Ki67 | Proteína (antígeno) nuclear asociado a proliferación celular. | Porcentaje | Cuantitativa Continua | <20% >20% |
| SBR (Scarff Bloom Richardson) | Graduación histológica de malignidad en carcinoma ductal infiltrante, en base a la formación de túbulos, grado nuclear y número de mitosis. | Grado 1(3 a 5 puntos) bajo Grado 2(6-7 puntos) intermedio Grado 3 (8-9 puntos) alto | Cualitativa ordinal | Bajo Intermedio Alto |
| Tipo Luminal A | Tipo molecular de tumor con presencia de estrógenos positivo, progesterona positivo > 20%, Her 2 negativo, Ki <20%, Grado histológico 1 o 2. Her 2 negativo. | Porcentaje | Cualitativa Nominal | Inmunohistoquímica |
| Tipo Luminal B | Tipo molecular de tumor con presencia de receptores estrógenos positivos y progesterona positivos <20%, Ki 67 >20%, Grado 3. Her 2 positivo Her 2 negativo | Porcentaje | Cualitativa Nominal | Inmunohistoquímica |
| Tipo Her 2 sobreexpresado. | Her 2 positivo Receptores hormonales negativos | Porcentaje | Cualitativa Nominal | Inmunohistoquímica |
| Triple negativo | Receptores hormonales negativos Her 2 negativo | Porcentaje | Cualitativa Nominal | |
| Cirugía de mama | Operación quirúrgica para extirpar el cáncer | | Cualitativa Nominal | Cirugía conservadora Mastectomía total |
| Tratamiento sistémico | Uso de medicamentos dirigidos contra el cáncer a través de la vía intravenosa u oral | Cálculo en relación a peso y talla | Ordinal | Neoadyuvante Adyuvante |
| Quimioterapia Neoadyuvante | Terapia sistémica para el cáncer de mama ante de la tratamiento quirúrgico definitivo | Respuesta patológica Completa Parcial Sin respuesta | Cualitativa ordinal | Sí No |
| Adyuvancia | A todo tratamiento antineoplásico | Quimioterapia Hormonoterapia | Cualitativa ordinal | Sí No |

| | | | | |
|---------------------------|---|--|------------------------|----------|
| | administrado después de manejo quirúrgico sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémica y prolongar la supervivencia global | Radioterapia | | |
| Esquemas de quimioterapia | Modalidades terapéuticas empleadas en el tratamiento del cáncer que engloban una gran variedad de fármacos | Esquemas basados en: Antraciclinas Taxanos Antraciclinas+taxanos Platinos Otros | | |
| Hormonoterapia | Es una forma de tratamiento médico de cáncer que utiliza fármacos que actúan modificando las hormonas (evitando su síntesis o alterando sus efectos sobre determinada célula) para frenar el crecimiento de ciertos tumores | Antagonista de los receptores de estrógenos Inhibidores de aromatasa Antagonista de GnRH | Cualitativa Ordinal | Sí No |

| | | | | |
|------------------------------------|---|---|--------------------------|--|
| Supervivencia libre enfermedad | El tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer | Meses | Cuantitativa continua | <12 meses 12 a 24 meses >24 meses |
| Supervivencia libre de recurrencia | Tiempo sin enfermedad detectable hasta recaída local o sistémica. Previa remisión completa | Meses | Cuantitativa continua | < 12 meses 12 a 24 meses >24 meses |
| Sitio de recurrencia | Lugar de nueva aparición, ya sea local o a distancia del cáncer, posterior de haberse sometida a una modalidad de tratamiento con curación definitiva | Local Regional Locorregional Distancia LR/distancia | Cualitativa Ordinal | Si No |
| Fecha de recurrencia | Fecha en la que se documenta la nueva aparición de la enfermedad por clínica, | Día/mes/ año | Cualitativa nominal | No aplica |

| | | | | | |
|--|----------------------------------|---|--|--|--|
| | imagenológica histopatológica | e | | | |
|--|----------------------------------|---|--|--|--|

8. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

La información obtenida se capturo en hoja del programa Excel (Microsoft Excel 2010), para establecer una base de datos, en la cual, se clasificarán los resultados entre las diferentes variables y se realizó un análisis de los datos obtenidos usando el programa SPSS 21 para estadísticas descriptiva y el análisis univariado y multivariado para la recurrencia con el modelo de Cox.

9.RESULTADOS

Entre enero del 2007 a diciembre del 2012 se registraron en el servicio de oncología médica del Hospital General de México 327 casos de cáncer de mama etapa temprana, de los cuales 145 fueron elegibles para el estudio, los casos fueron seguidos hasta última consulta registrada en expediente clínico.

La edad media al diagnóstico fue de 52.9 (± 12.1), con un grupo de pacientes menores de 35 años que representó el 3%, 35 a 49 años del 40%, 50 a 65 años de 41.3% y mayores de 65 años representando el 15.1%. (Tabla 1)

El tamaño tumoral medio fue de 24.3mm (± 10.3), siendo menores de 2 cm el 51% y >2 cm el 48.2%, con presencia de metástasis ganglionares el 39.3%. (Tabla 2)

El estadio patológico predominante fue IIA que representó el 50.3%, con estadio I del 29% y estadio IIB con un T2N1 del 18%. (Tabla 2)

La histología ductal representó el 80%, el lobulillar 9.6%, mixto del 8.2% y otros que comprendían mucinosos y medular representaron el 2%. (Tabla 2)

El subtipo molecular Luminal A representó el 43.4%, seguido del luminal B Her 2 negativo con el 23.4%, luminal B her 2 positivo del 7.5%, He 2 positivo del 7.5% y triple negativo del 18%. (Tabla 2)

El grado histológico predominante fue el intermedio, representando el 63.4%, seguido de grado alto con 17.9% y grado bajo del 16.5%. (Tabla 2)

La cirugía que se realizó en mayor porcentaje fue total representando el 62% y conservadora del 37.9%. (Tabla 2)

Respecto al tratamiento adyuvante, el 70.3% recibieron quimioterapia, que concluyeron de forma adecuada, las pacientes con subtipos moleculares luminal A o luminal B posterior a concluir quimioterapia continuaron con terapia endocrina. En total 75.1% recibieron adyuvancia con terapia endocrina a base de tamoxifeno o anastrozol dependiendo del estado pre o postmenopáusico.

Un total de 73 pacientes que correspondía al 50.3% recibieron radioterapia adyuvante. (Tabla 2)

Durante el seguimiento se registraron 19 casos con recurrencia, que correspondía al 13.1% de los casos. (Tabla 2)

El sitio anatómico de recurrencia, que se encontró más frecuentemente afectado fue a nivel óseo con 52.6%, seguido de recurrencia local con 36.8%, la recurrencia pulmonar y hepática se presentó en el mismo porcentaje (21%) y a nivel retroperitoneal se reportó un caso (5.2%) (Tabla 2)

La mayoría de los casos recurrentes se presentaron en un sitio anatómico con un total de 14 casos (73.6%) y 5 (26.3%) en dos sitios o más. (Tabla 2)

La expresión del Ki-67, fue < 5% en el 40% de los casos, de 6 a 20% en 61(42%) casos y >20% en 26 (17.9%). (Tabla 2)

La mediana de seguimiento fue de 91.5 meses, mínimo 16.1 y máximo de 147.2 meses, la supervivencia libre de recurrencia a 5 años es de 92% y a 10 años del 69%. (Tabla 3) (Figura 11)

Se utilizaron curvas ROC y se comparó el área bajo la curva para determinar el mejor punto de corte de Ki-67 para predecir recurrencia. Un Ki-67 de 50% brinda un área bajo la curva de 0.81 y es el mejor punto de corte. (Tabla 3) (Figura 12)

En el análisis univariado, Ki 67 mostró un HR de 1.02 (IC 95%, 1-1.04), p 0.013 y en el análisis multivariado el HR fue de 0.95 (IC 95%; 0.88-1.04) p 0.31. (Tabla 3) (Figura 12)

Por lo tanto, Ki67 no es un factor pronóstico independiente para supervivencia libre de recurrencia ya que en el análisis multivariado pierde su significancia.

10. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En el presente estudio se trató de determinar como factor pronóstico de recurrencia el índice de proliferación celular Ki 67 en mujeres con cáncer de mama etapa temprana.

En general, las pacientes con cáncer de mama etapa temprana se someten a cirugía primaria en mama y ganglios regionales con o sin radioterapia. Después del tratamiento local definitivo, se puede ofrecer una terapia sistémica adyuvante basada en las características primarias del tumor, grado histológico, número de ganglios linfáticos involucrados, estado de los receptores hormonales y la sobreexpresión de la proteína HER2.

En estudios de la población mexicana, la edad promedio al diagnóstico en las mujeres es de 50 años, lo que representa una década menor que en la población anglosajona y europea. En distintas series mexicanas se informa que el 50% de las mujeres con cáncer de mama tienen una edad < 50 años al diagnóstico en contraste con 22% en la población caucásica. (dra Villarreal). En los resultados del presente estudio se observa que la edad media de presentación fue de 52 años, sin embargo, el porcentaje de presentación fue similar entre las edades de 35 a 49 años y 50 a 65 años con un porcentaje de 40% y 41.3% respectivamente, por lo tanto, es coincidente con la literatura.

En relación al estado ganglionar, el 39.3% de la población estudiada presentó metástasis a ganglios regionales, siendo éste el factor pronóstico más importante establecido en cáncer de mama etapa temprana, ya que, está relacionado con el riesgo de recurrencia sistémica y supervivencia.

El tamaño tumoral, es el segundo indicador pronóstico más importante. En el presente estudio la media del tamaño fue de 24.3mm, considerándose una categoría de riesgo intermedio en cáncer etapa temprana al ser >2cm. El tamaño tumoral contribuye al pronóstico en ausencia de ganglios regionales afectados o con involucró de 1 a 3 ganglios.

En México se diagnostica la enfermedad en etapas tempranas en el 30.8%, la mayoría corresponde a etapas localmente avanzadas en 55.9% y con menor frecuencia metastásico. Los hallazgos del presente trabajo incluyeron estadios patológicos tempranos, que no recibieron tratamiento neoadyuvante, el estadio que predominó fue IIA en el 50.3%, seguido de estadio I en el 29% y con menor frecuencia etapa IIB (T2N1) en un 18% de los casos.

El 75 a 85% de los tumores mamarios invasivos son carcinomas infiltrantes ductales, mostrando frecuencia similar a la reportada en la literatura con 80% de los casos que correspondía a histología ductal.

El pronóstico del cáncer de mama temprano es heterogéneo desde el punto de vista molecular, los subtipos moleculares son indicadores de pronóstico en términos de recurrencia local después la cirugía conservadora o mastectomía.

El subtipo molecular más común en forma global es el luminal A que representa aproximadamente el 67%. En la población estudiada, el mayor porcentaje corresponde al luminal A, encontrándose en el 43,4% de los casos, seguido del luminal B, Her 2 negativo en el 23.4%. Sin embargo, los subtipos luminales B con sobreexpresión de Her 2 y Her 2 puro, se reportaron en el 7.5% de los casos, dicha información contrasta con lo reportado en la literatura, donde el porcentaje de presentación del subtipo Her 2 positivo es del 15 al 20%. El subtipo molecular triple negativo se reportó en el 18% de la población estudiada.

En la población estudiada se incluyeron a las pacientes candidatas a cirugía como primer tratamiento y posteriormente se determinó el tipo de tratamiento adyuvante con base a las características histológicas y moleculares.

Los objetivos del tratamiento adyuvante son prolongar el periodo libre de enfermedad (PLE), reducir las recurrencias locales, sistémica y aumentar la sobrevida global (SG).

En el presente estudio 70.3% de los casos recibieron quimioterapia adyuvante, el 75.1% terapia endocrina y el 50.3% radioterapia.

Respecto a las recurrencias en la población estudiada, 4 pacientes correspondían al subtipo luminal A, la expresión máxima del Ki 67 fue del 15% en este subgrupo, con un grado de diferenciación bajo a intermedio, la recurrencia local se reportó en dos pacientes (estadio I, IIB) y la recurrencia a distancia en dos etapas IIA.

En el subtipo luminal B las recurrencias se reportaron en 6 pacientes, el grado histológico predominante fue intermedio, solo una paciente de este subgrupo se reportó con expresión de la proteína Her 2. El porcentaje de Ki 67 en este subgrupo fue entre 6 a 20%, 3 pacientes tenían ganglios linfático regionales afectados y las recurrencias en todos los casos fueron a distancia.

En el subtipo molecular Her 2, dos pacientes con recurrencia a distancia, el grado de diferenciación fue intermedio, la expresión del Ki-67 que predominó fue menor del 10% y en un caso los ganglios linfáticos regionales estaban afectados.

El subtipo molecular con mayor recurrencia fue el triple negativo con 7 casos reportados, el grado histológico intermedio y alto, dos casos con presencia de ganglios linfáticos regionales involucrados, el porcentaje de Ki-67 mínimo fue de 27% y el máximo en este subgrupo fue de 85%, las recurrencias reportadas fueron locales y a distancia.

En forma global la expresión del índice de proliferación celular fue <5% en 40% de los casos, 6 a 20% en el 42% y > 20% en el 17.9%.

El sitio anatómico más frecuente de recurrencia fue óseo en el 52.6% y el 26.3% presentaron recurrencias en 2 o más sitios anatómicos.

Los resultados en este estudio determinan que la expresión de Ki67 no es un factor pronóstico independiente para supervivencia libre de recurrencia ya que en el análisis multivariado pierde su significancia con un HR de 0.95 (IC 95%; 0.88-1.04) p 0.31. La supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue de 92% y a 10 años del 69%.

Las recurrencias en el presente estudio podrían atribuirse a los diferentes factores pronósticos clínico-patológicos, principalmente el involucro de ganglios regionales, el grado histológico, el tamaño tumoral y el subtipo molecular, estos factores pronósticos independientemente de la expresión del Ki 67 pueden condicionar la recurrencia tanto local como a distancia, por lo tanto, la expresión del Ki-67 no es un factor independiente para la SLE en cáncer de mama etapa temprana, sin embargo, proporciona información adicional que modifica el pronóstico en este grupo de pacientes. Varios estudios han investigado su correlación con otros marcadores de proliferación celular. En varios estudios la expresión del Ki-67 ha mostrado ser útil como factor pronóstico de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con ganglios axilares negativos, además, este marcador puede ser un factor predictor de respuesta al tratamiento con quimioterapia en cáncer de mama localmente avanzado.

Respecto a los estudios realizados, So-Youn Jung, et al. evaluó el Ki-67 como un factor pronóstico útil en el cáncer de mama etapa temprana, en un total de 1080 pacientes, que se agruparon en riesgo bajo, intermedio y alto de acuerdo con la clasificación de St. Gallen 2007, al dividir los grupos en relación a la expresión del Ki 67 <10% y >10%, en el grupo de bajo riesgo se observó una SLE a 5 años de 97.7% y 93.3% (p=0.32), respectivamente, en riesgo intermedio la SLE a 5 años fue de 91.9% para Ki-67 <10% vs 86.3 para Ki-67 > 10% (p=0.01) y en el grupo de alto riesgo la SLE a 5 años fue de 82.5% para Ki 67 < 10% vs 61.4% con Ki 67 > 10% (p=0.01), concluyéndose que Ki 67 es un factor pronóstico independiente para SLE

y SG en el cáncer de mama etapa temprano y que puede proporcionar información pronóstica adicional, como se observó en la población del presente estudio.

Resultados meta-análisis respaldan el valor pronóstico de Ki-67. E de Azambuja et al. evaluó a través de un meta-análisis el impacto de KI 67/MIB-1 en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG). La positividad de Ki 67 se asoció con un mayor riesgo de recurrencia en todos los pacientes (HR 1.93 (IC 95%; 1.74-2.14; p=0.001), incluyendo con ganglios linfáticos negativos y positivos, además, se asoció con una peor sobrevida global. R. Stuart-Harris, et al. analizó la primera evaluación exhaustiva de datos publicado sobre Ki 67 y otros índices de proliferación celular de 43 publicaciones que incluyeron 15,790 pacientes, los tumores con expresión Ki-67 se asociaron con una SG más corta, HR combinado 1.73 (IC 95%; 1.37-2.17; p=0.001) para sobrevida global y 1.84 (IC 95%; 1.62-2.10; p=0.93) para sobrevida libre de enfermedad.

En México, Raquel Gerson-Cwilich, et al. Evaluó la asociación entre el Ki 67, recurrencia y supervivencia en cáncer de mama temprano, se analizaron 4 grupos en relación al porcentaje del Ki 67, la expresión > 5% se observó en 82%, además, la expresión de Ki 67 se asoció a mayor tamaño tumoral y expresión positiva de receptores de estrógenos, concluyéndose que la proliferación celular y la etapa clínica son factores con valor pronóstico independiente para la recurrencia de cáncer de mama temprano.

Actualmente, existe un considerable interés en el perfil de genes y el uso de firmas genéticas para estimar el pronóstico en cáncer de mama etapa temprana, predominantemente para definir qué pacientes requieren terapias adyuvantes sistémicas. Las firmas genéticas se recomiendan solo si los parámetros clínicos clásicos no ofrecen una base suficiente para la decisión terapéutica, sin embargo, en nuestra población es difícil el uso de estas herramientas, por el costo elevado, por lo tanto, es de gran valor contar con factores pronósticos confiables que podrían ayudar a seleccionar a aquellas pacientes con mayor riesgo de recurrencia.

11. CONCLUSIONES

En el presente estudio el índice de proliferación Ki-67 no es un factor pronóstico independiente de recurrencia en mujeres con cáncer de mama temprano, HR 0.95 (IC 95%; 0.88-1.04) $p=0.31$, por lo tanto, es un factor pronóstico independiente para SLE y SG en el cáncer de mama etapa temprano y puede ser una herramienta útil de información pronóstica adicional.

El mayor porcentaje de expresión del Ki-67 se observó en los subtipos moleculares triple negativo, que en este contexto, podría considerarse un factor predictivo de respuesta a tratamiento en terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzando, sin embargo, como factor pronóstico de recurrencia en etapas tempranas no se puede demostrar que un mayor porcentaje de expresión sea independiente al subtipo molecular triple negativo que por sí solo le confiere un pronóstico adverso.

Es importante contar con herramientas útiles y al alcance de la población estudiada, debido a que la decisión terapéutica debe basarse en la sensibilidad a tipos particulares de tratamiento, el beneficio de su uso y el riesgo de recurrencia, considerándose los efectos tóxicos del tratamiento.

Hay una fuerte evidencia de estos estudios a gran escala, de la capacidad de Ki-67 para discriminar entre grupos de buen y mal pronóstico en la población con ganglios linfáticos negativos cuando se considera como una sola variable, sin embargo, la gran mayoría no informan un valor pronóstico significativo, ya que, son estudios retrospectivos y la población es heterogénea.

12. RECOMENDACIONES

Al ser un estudio retrospectivo, no le confiere suficiente poder estadístico para establecer conclusiones definitivas, por lo tanto, los resultados deben ser analizados de manera crítica.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancer in 185 countries.
2. Cynthia Villarreal-Garza, Cáncer de mama en mujeres jóvenes. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología; Revista Mexicana de Mastología, Enero-Abril, 2015 / Volumen 5, Número 1 / pp 12-17.
3. VoduckKD, cheang MC, tyldesley S, et al. breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol 2010;28:1684-1691.
4. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 8th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2017;17:1471-1474.
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002;347(16):1227.
6. Blichert-Toft M, Nielsen M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. Acta Oncol. 2008;47(4):672-81.
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul;384(9938):164-72. Epub 2014 Feb 14.
8. Van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. Lancet Oncol. 2016;17(8):1158.
9. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):412-9. Epub 2012 Feb 27.

10. Agarwal S, Pappas L, et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2014 Mar;149(3):267-74.
11. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014 Jun;383(9935):2127-35. Epub 2014 Mar 19.
12. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, et al. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol.* 1996;14:3105–3111.
13. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569–575.
14. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2016;264:413–420.
15. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:3006–3014.
16. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer.* 2008;44:73–83.
17. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 1993;11:2090–2100.
18. Song Y, Liu X, Zhang G, et al. Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. *World J Surg Oncol.* 2013;11:129.

19. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:3153–3158.
20. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34:1134–1150.
21. Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;51:227–238.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378:771–784
23. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:1474–1481.
24. Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU, et al. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;78:105–118.
25. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:3997–4013.
26. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235:177–182.
27. ALBERT A. KESHGEGIAN, MD, et al. Proliferation Markers in Breast Carcinoma Mitotic Figure Count, S-Phase Fraction, Proliferating Cell Nuclear Antigen, Ki-67 and MIB-1.

28. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997;71:800–809.
29. Pinder SE, Wencyk P, Sibbering DM, Bell JA, Elston CW, Nicholson R, et al. Assessment of the new proliferation marker MIB1 in breast carcinoma using image analysis: associations with other prognostic factors and survival. *British journal of cancer*. 1995;71(1):146-9.
30. Brown RW, Allred CD, Clark GM, Osborne CK, Hilsenbeck SG. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1996;2(3):585-92.
31. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *British journal of cancer*. 2007;96(10):1504-13.
32. Ander Urruticoechea, Ian E. Smith, and Mitch Dowsett, Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer, *J Clin Oncol* 2005 23:7212-7220.
33. Shoker BS, Jarvis C, Clarke RB, et al: Estrogen receptor-positive proliferating cells in the normal and precancerous breast. *Am J Pathol* 155:1811-1815, 1999.
34. Harper-Wynne CL, Sacks NP, Shenton K, et al: Comparison of the systemic and intratumoral effects of tamoxifen and the aromatase inhibitor vorozole in postmenopausal Patients with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 20:1026-1035, 2002
35. Trihia H, Murray S, Price K, et al: Ki-67 expression in breast carcinoma: Its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors—a surrogate marker? *Cancer* 97:1321-1331, 2003.
36. Seshadri R, Leong AS, McCaul K, et al: Relationship between p53 gene abnormalities and other tumour characteristics in breast-cancer prognosis. *Int J Cancer* 69:135-141, 1996.

37. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432. Epub 2011 Dec 5.
38. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771. Epub 2011 Jul 28.
39. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*. 2007;369(9574):1711.
40. Wells CA, Sloane JP, Coleman D, et al. Consistency of staining and reporting of oestrogen receptor immunocytochemistry within the European Union--an inter-laboratory study. *Virchows Arch*. 2004 Aug;445(2):119-28. Epub 2004 Jun 24.
41. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659.
42. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Allison KH, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. *J Clin Oncol*. 2016 Jul;34(19):2303-11. Epub 2016 Mar 21.
43. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29:3885–3891
44. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:1684–1691.
45. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol*. 2005;23:7350–7360.

46. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27:1160–1167.
47. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, et al. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Co-operative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat*. 1994;32:281–290.
48. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:2716–2725.
49. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Octava Revisión. Colima 2019:05.
50. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21- Gene Expression Assay in Breast Cancer. *NEJM* 2018;379:111-121.
51. Geyer CE, Tang G, Mamounas EP et al. 21'Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2'negative breast cancer. *Npj Breast Cancer* 2018;4:37.
52. Sestak I, Buus R, Cuzick J, e tal. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 2018;4:545-553.
53. Michael Untch^{1*}, Christoph Thomssen^{2*}, Ingo Bauerfeind³, et al. Primary Therapy of Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus Spectrum of Opinion of German Specialists on the 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference (Vienna 2019).
54. 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 randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
55. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early

breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012;379:432-44.

56. Pérez EA, Romond E, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744-3752.
57. Lambertini M, Pondé NF, Solinas C; de Azambuja E. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Exp Rev Anticancer Ther* 2017;17(1):61-74.
58. Fernando IN, Bowden SJ, Brookes CL, et al. Synchronous chemo-radiation can reduce local recurrence in early stage breast cancer: results of the SECRAB trial. 2011 European Multi-Disciplinary Cancer Conference; Eur Multidisciplinary Cancer Conference, Stockholm, Sweden, 2011.
59. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD004421.
60. De Laurentiis M, Cancellato G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44-53.
61. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
62. Cuzick J, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-29.
63. Margolese RG, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women in ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSAB B-35): a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387:845.
64. Fisher B, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662.

65. Francis PA, et al.; SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. Suppression of Ovarian Function With Either Tamoxifen or Exemestane Compared With Tamoxifen Alone in Treating Premenopausal Women With Hormone Responsive Breast Cancer (SOFT). *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):436-446.
66. Mamounas EP, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial to evaluate extended adjuvant endocrine therapy (5 years of letrozole) in postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer who have completed previous adjuvant endocrine therapy: initial results of NRG oncology/NSABP- B42. *SABCS 2016*.
67. Gnant M SG, Greil R, et al: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy: Results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG 16 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX 2017*.
68. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018 Nov 19.
69. Zardavas D, Tryfonidis K, Goulioti T, Piccart M. Targeted adjuvant therapy in breast cancer. *Exp Rev Anticancer Ther* 2016;16(12):1263-1275.
70. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236-244.
71. Gunter von Minckwitz., Marion Procter, Evandro de Azambuja et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122-131.

14. ANEXOS

TABLA 1: Rango de edad de pacientes con cáncer de mama etapa temprana atendidas en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" (Figura 1)

| Edad | Frecuencia | % |
|-------|------------|--------|
| 20-34 | 4 | 3 % |
| 35-49 | 59 | 40 % |
| 50-65 | 60 | 41.3% |
| >65 | 22 | 15.1 % |
| Total | 174 | 100% |

| Variable | Pacientes, n=145 |
|---|--------------------|
| Edad, media en años (DE) | 52.9 (\pm 12.1) |
| Tamaño tumoral, media en mm (DE) | 24.3 (\pm 10.3) |
| Tamaño tumoral, n (%) (Figura 2) | |
| ≤2cm | 75 (51.7) |
| >2cm | 70 (48.2) |
| Metástasis ganglionares, n (%) (Figura 2) | 57 (39.3) |
| Estadio, n (%) (Figura 3) | |
| 0 | 4 (2.7) |
| I | 42 (29) |
| IIA | 73 (50.3) |
| IIB (T2N1) | 26(18) |
| Histología (Figura 4) | |
| Ductal | 116 (80) |
| Lobulillar | 14 (9.6) |
| Mixto | 12 (8.2) |
| Otros | 3 (2) |
| Subtipo, n (%) (Figura 5) | |
| Luminal A | 63 (43.4) |
| Luminal B HER2 (-) | 34 (23.4) |
| Luminal HER2 (+) | 11 (7.5) |
| HER2 Positivo | 11 (7.5) |
| Triple Negativo | 26 (18) |
| Grado Histológico, n (%) (Figura 6) | |
| Bajo | 24 (16.5) |
| Intermedio | 92 (63.4) |
| Alto | 26 (17.9) |
| Desconocido | 3 (2) |
| Cirugía (Figura 7) | |
| Conservadora | 55 (37.9) |
| Total | 90 (62) |
| Quimioterapia, n (%) (Figura 8) | 102 (70.3) |
| Hormonoterapia, n (%) | 109 (75.1) |
| Radioterapia, n (%) | 73 (50.3) |
| Pacientes con Recurrencia, n (%) (Figura 9) | 19 (13.1%) |
| Sitios de recurrencia, n(%) | |
| Local | 7 (36.8) |
| Ósea | 10 (52.6) |
| Pulmón | 4 (21) |
| Hígado | 4 (21) |

| | |
|-----------------------|-----------|
| Retroperitoneo | 1 (5.2) |
| Sitios de recurrencia | |
| 1 | 14 (73.6) |
| ≥2 | 5 (26.3) |
| KI 67 (Figura 10) | |
| <5% | 58 (40) |
| 6-20% | 61 (42) |
| >20% | 26 (17.9) |

TABLA 2. Características clínico-patológicas.

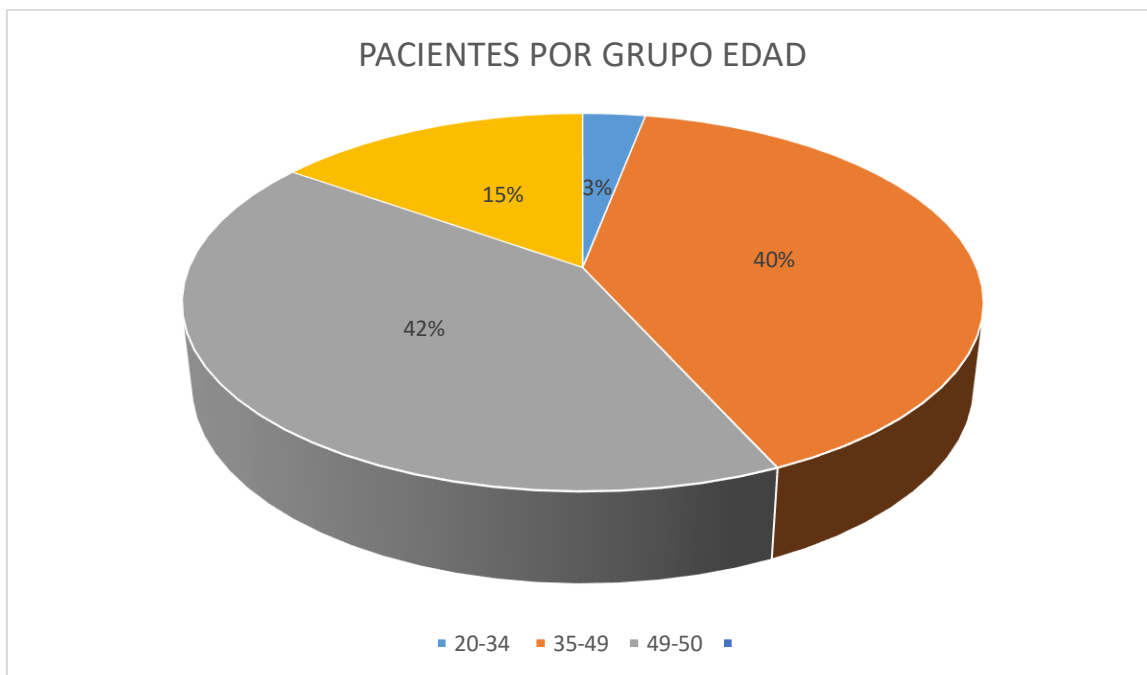
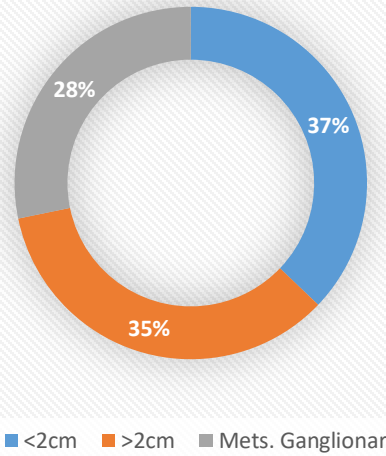


Figura 1: Distribución de la población por edad

Figura 2
TAMAÑO TUMORAL Y ESTADO GANGLIONAR



% POR ESTADIO

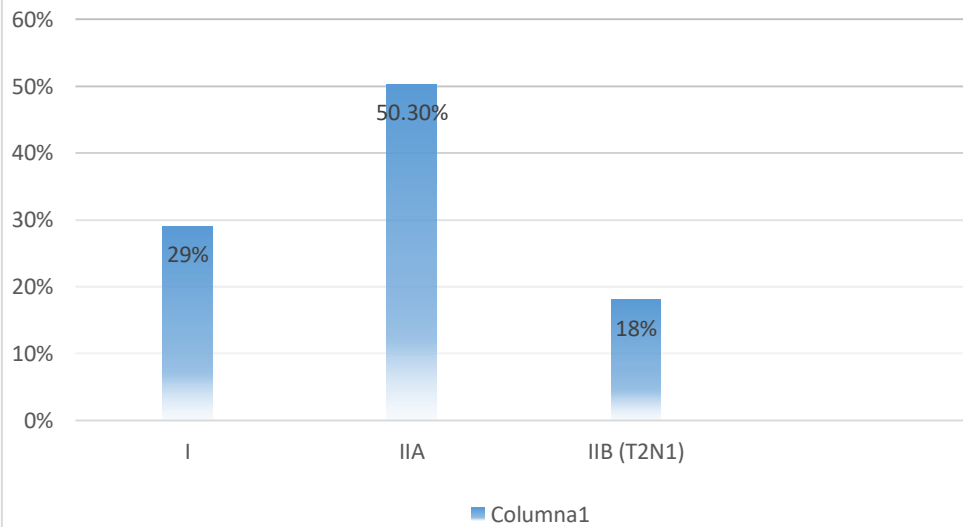


Figura 3.

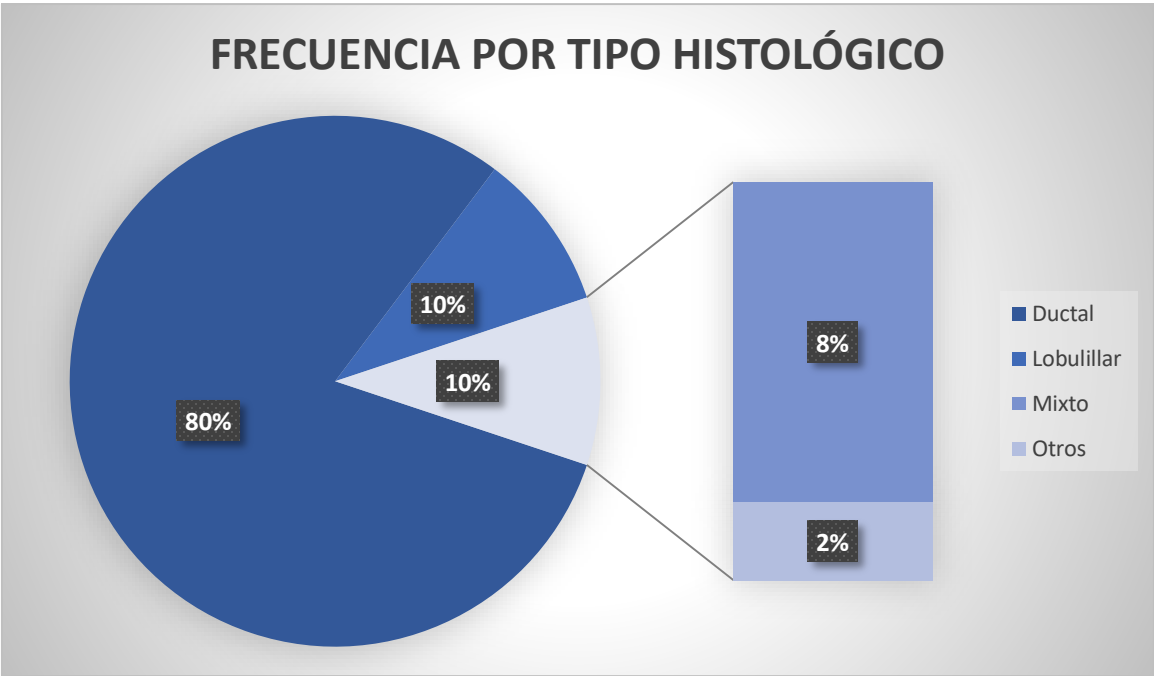
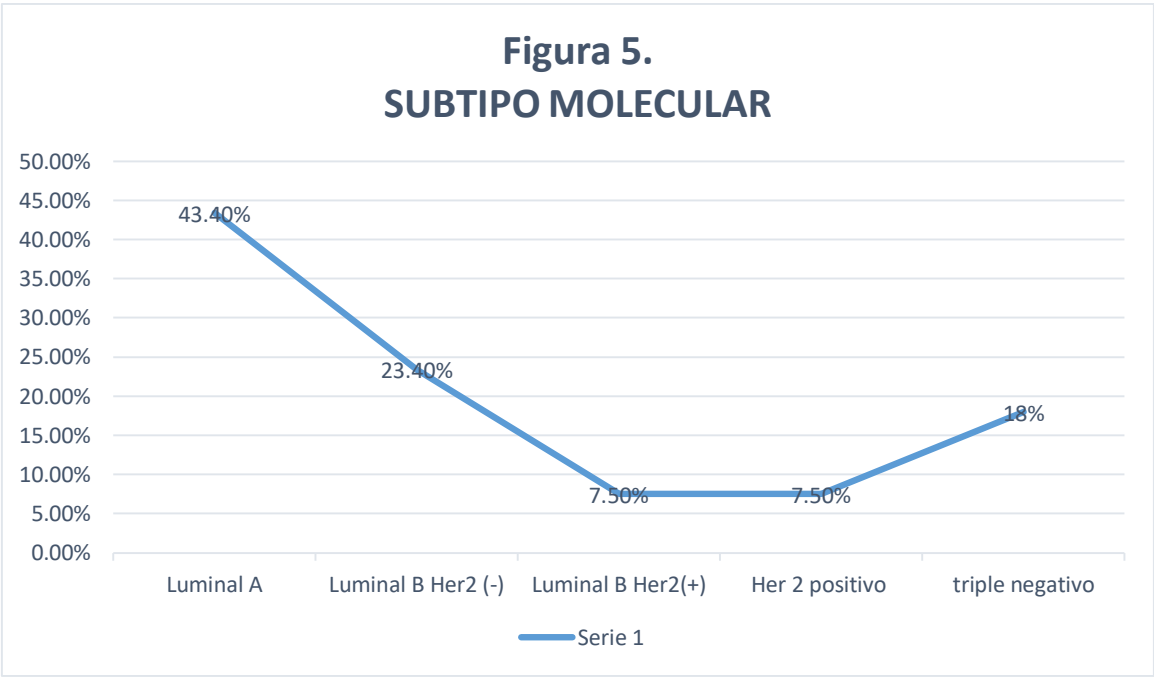


Figura 4.



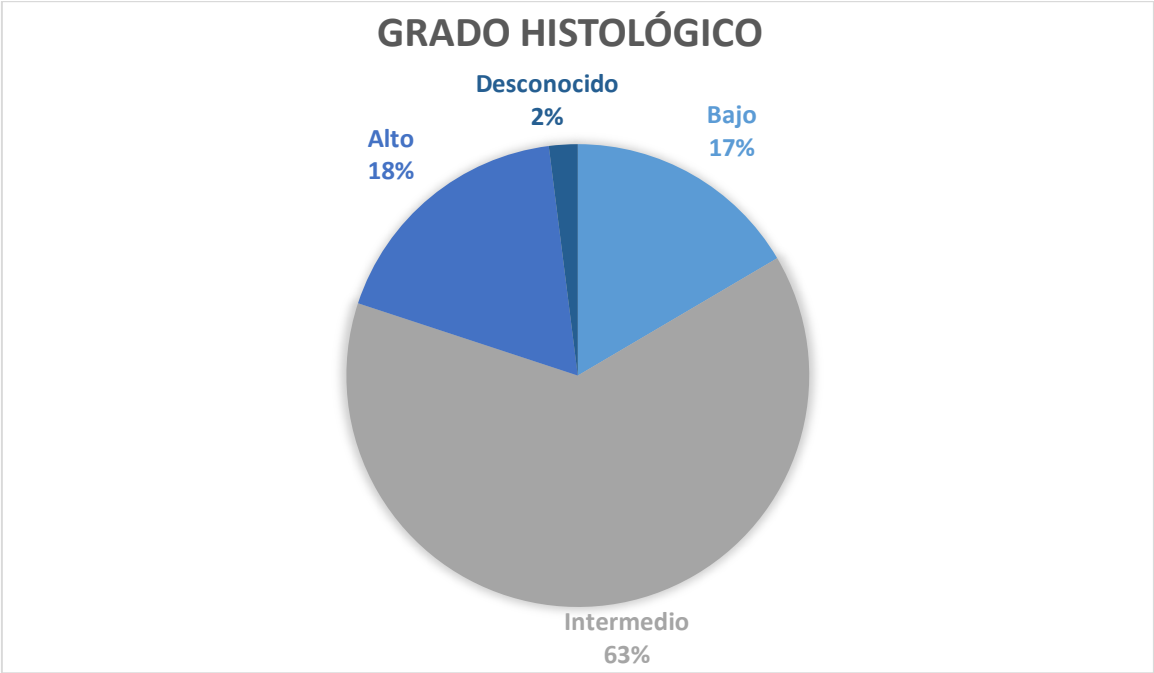


Figura 6.

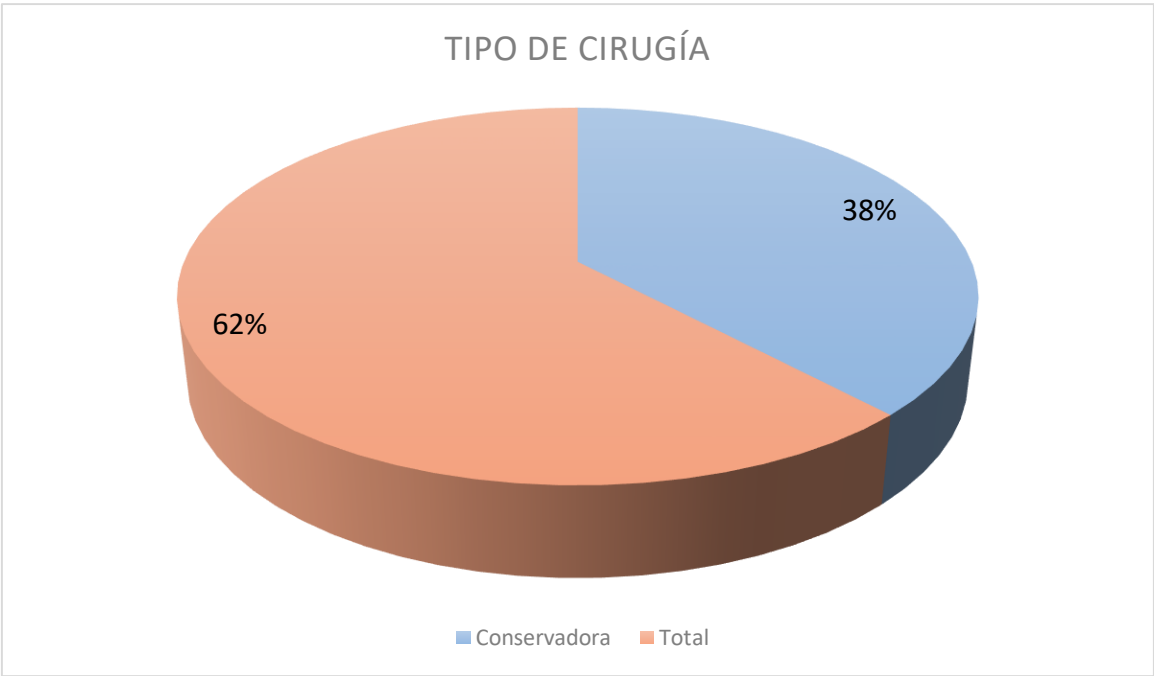


Figura 7.

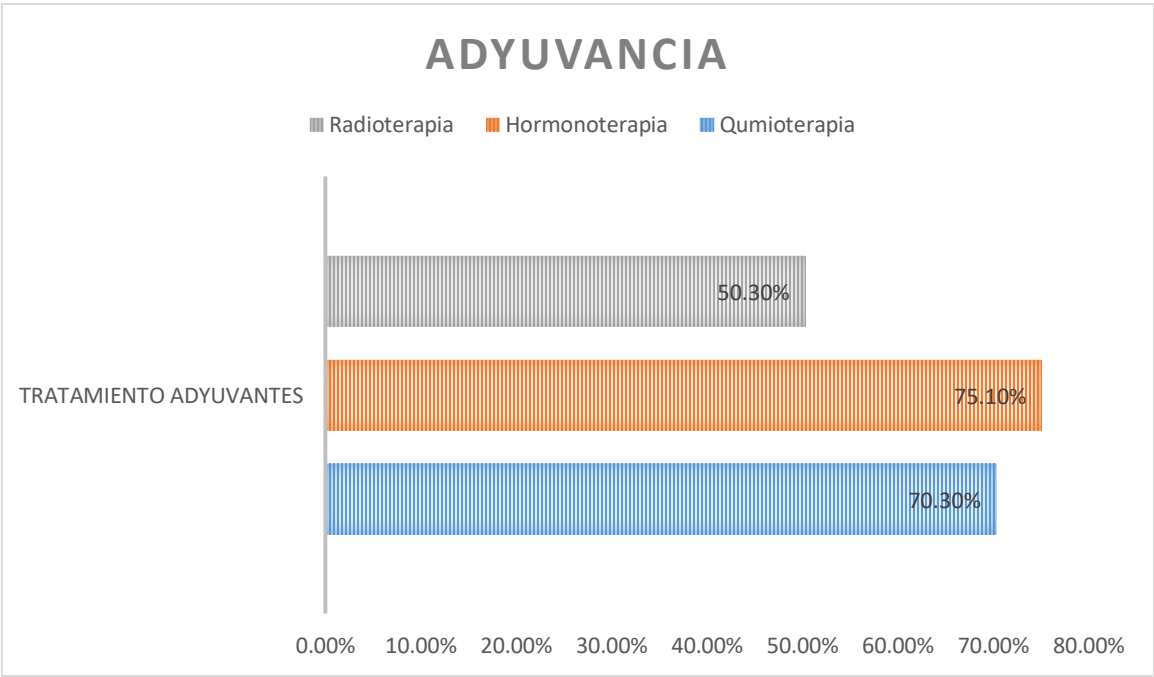


Figura 8.

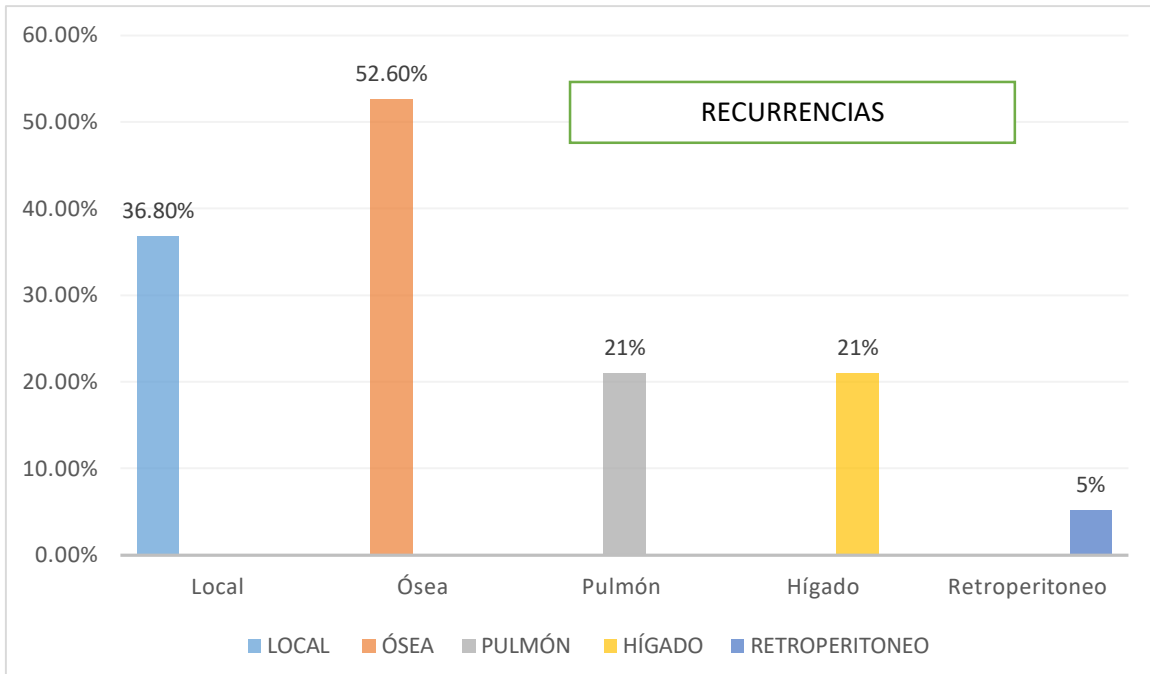


Figura 9.

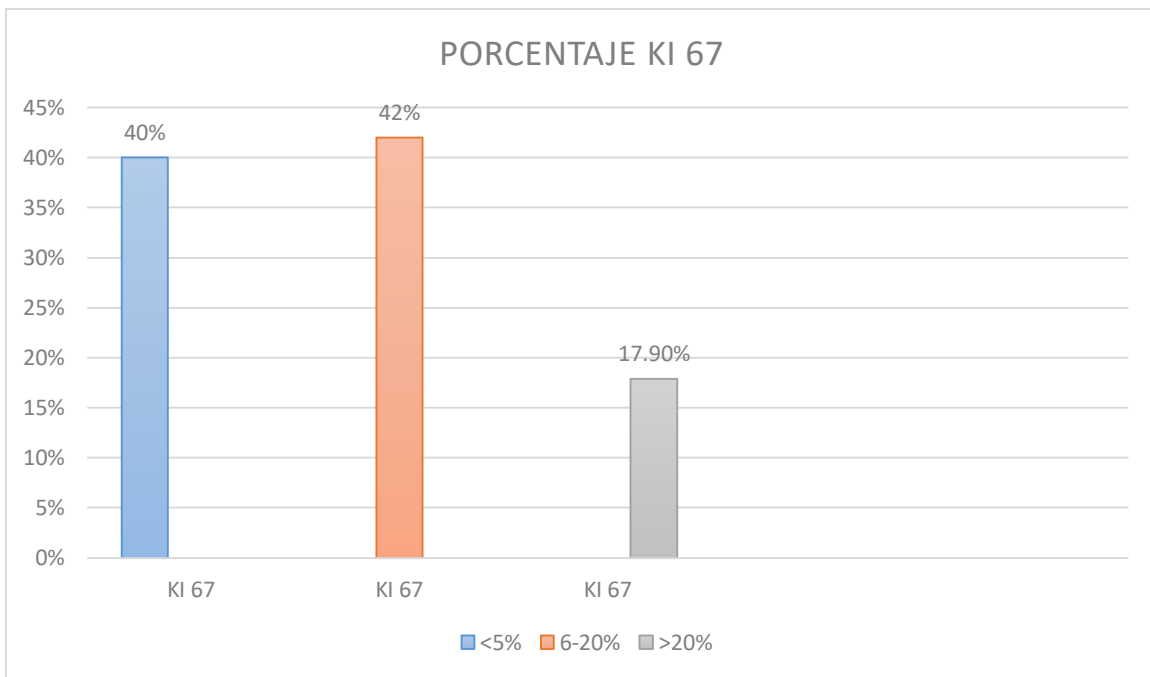


Figura 10.

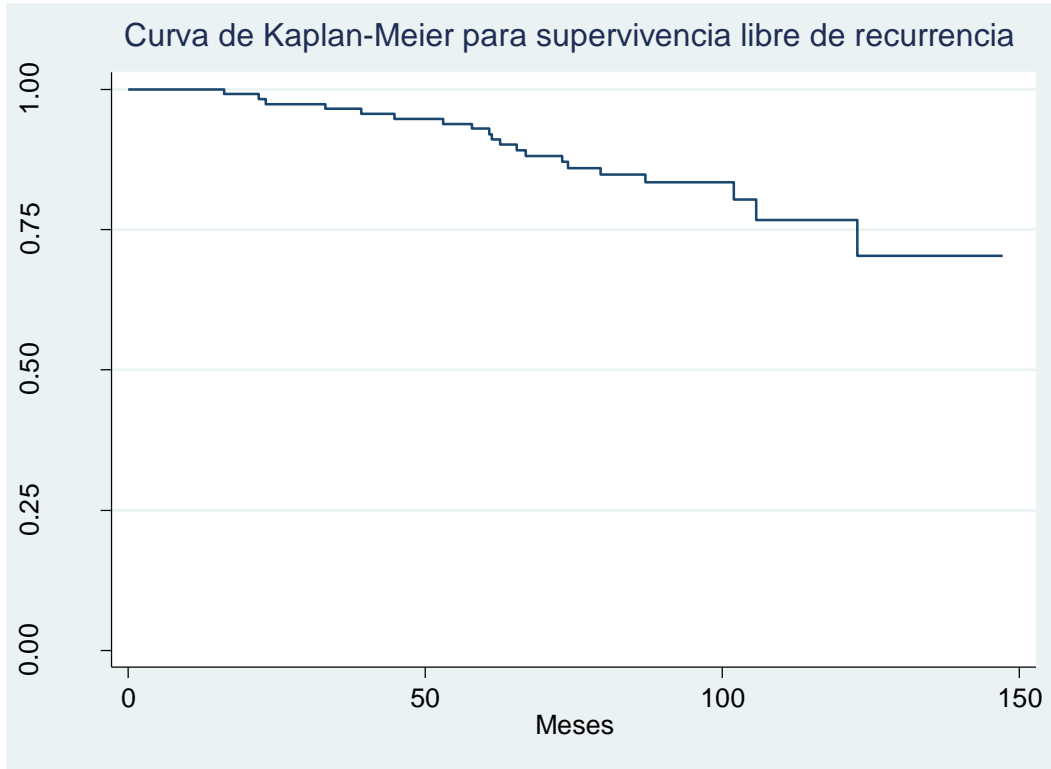


Figura 11. La mediana de seguimiento fue de 91.5 meses, mínimo 16.1 y máximo de 147.2 meses, la supervivencia libre de recurrencia a 5 años es de 92% a 10 años del 69%.

| Variable | Univariado | | | Multivariado | | |
|----------------------------|------------|-----------|-------|--------------|------------|-------|
| | HR | IC 95% | p | HR | IC 95% | P |
| Edad | 0.99 | 0.95-1.03 | 0.793 | 0.98 | 0.91-1.07 | 0.770 |
| Tamaño tumoral (continuo) | 1.06 | 1.01-1.12 | 0.040 | 1.11 | 1.00-1.22 | 0.040 |
| Receptores de estrógenos | 0.99 | 0.98-1.00 | 0.131 | 0.98 | 0.95-1.01 | 0.153 |
| Receptores de progesterona | 0.99 | 0.97-1.01 | 0.399 | 1.02 | 0.99-1.05 | 0.170 |
| HER2 | 1.11 | 0.32-3.87 | 0.874 | 1.49 | 0.12-19.00 | 0.755 |
| Ki67 | 1.02 | 1.00-1.04 | 0.013 | 0.95 | 0.88-1.04 | 0.313 |

Tabla 3. Modelo de Cox para recurrencia.

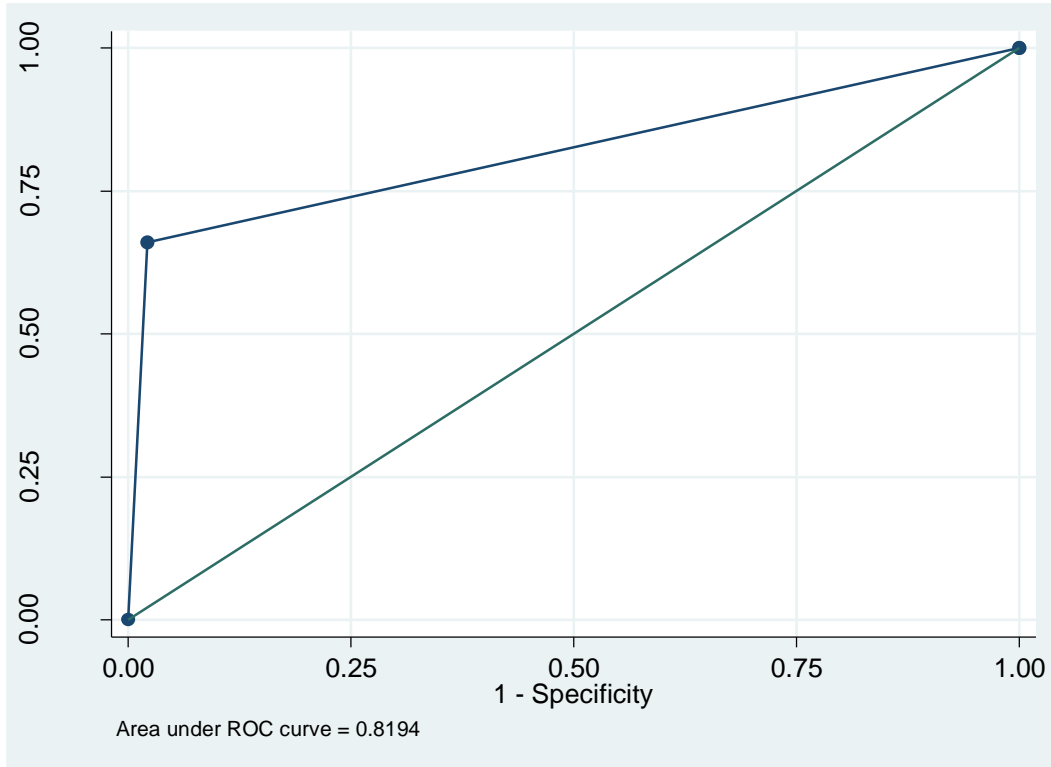


Figura 12. Se utilizaron curvas ROC y se comparó el área bajo la curva para determinar el mejor punto de corte de ki67 para predecir recurrencia, un Ki67 de 50% brinda un área bajo la curva de 0.81 y es el mejor punto de corte.

Ki67 no es un factor pronostico independiente para supervivencia libre de recurrencia ya que en el análisis multivariado pierde su significancia.