

Predictores histopatológicos de respuesta a tratamiento en pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos her2 negativo. Un estudio de centro único

Histopathological predictors of response to treatment in patients with hormone receptor positive her2 negative breast cancer. A single center study

Cristina Elisa Cabrera Mañay¹, Tannia Mariella Rivera Rivera²

1. Postgrado de Medicina Interna, Facultad de Postgrado, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Samborondón- Ecuador.
2. Servicio de Neumología, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Solca, Guayaquil, Ecuador.

*Correspondencia:

c.cabrera@uees.edu.ec

Dirección: V48M+MH Samborondón. Av. Samborondón 5, Samborondón. Guayaquil. CP: 092301. Edificio de posgrado. Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Teléfono [593] (04) 500-0950. Ext 1021.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 18 de Enero 2022

Aceptado: 9 de Julio, 2022

Publicado: 11 de Agosto, 2022

Editor: Dra. Evelyn Valencia Espinoza

Cita:

Cabrera C, Rivera T. Predictores histopatológicos de respuesta a tratamiento en pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos her2 negativo. Un estudio de centro único. Rev. Oncol. Ecu 2022;32(2):194-207.

DOI: <https://doi.org/10.33821/634>

 Copyright Cabrera C, et al. This article is distributed under the terms of [Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution citing the source and the original author.

Resumen

Introducción: Una de cada 18 mujeres desarrolla a lo largo de su vida cáncer de mama, siendo esta la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. El propósito del presente estudio fue establecer el valor predictivo de los factores histopatológicos presentes en tumores malignos de mama con receptores hormonales positivos Her2 negativo de un grupo de pacientes en un centro de referencia oncológico.

Metodología: Este estudio longitudinal se realizó en el Instituto Oncológico Nacional "Dr Juan Tanca Marengo", de Guayaquil - Ecuador. El período de inclusión del 2007 al 2009 con período de observación hasta diciembre del 2020. Con una muestra no probabilística, se incluyeron mujeres con cáncer de mama, hormonal positivo Her2 Neu negativo, que hayan recibido tratamiento adyuvante durante un período de seguimiento. Se midieron variables demográficas, clínicas, relacionadas al tumor, clasificación TNM y sobrevida. Se realiza un análisis univariado descriptivo de la muestra, un análisis bivariado, comparando el grupo de pacientes fallecidas con el grupo de pacientes vivas; un análisis de correlación entre variables en escala; un análisis de supervivencia y finalmente se presenta una regresión COX para predecir la supervivencia en base a las variables.

Resultados: Ingresaron al estudio 105 pacientes, de 54.1 ± 11.4 años. 58.1% de casos en etapa temprana y 41.9% en etapa localmente avanzada. La sobrevida global (SG) fue de 67.6% a 14 años y la sobrevida libre de progresión (SLP) del 59.05%. La terapia de bloqueo hormonal se asoció con la SLP ($R=0.544$, $P<0.01$) y con SG ($R=0.399$, $P<0.05$). El compromiso ganglionar en estadio N0 tuvo una SLP de 11.9 ± 0.4 años, en estadio N3 fue de 6.8 ± 1.6 años ($P<0.01$). El modelo de regresión de Cox para predecir el tiempo de vida libre de progresión o enfermedad fue estadísticamente significativo con la terapia de bloqueo hormonal ($R^2=0.607$, $P<0.001$).

Conclusión: La terapia de bloqueo hormonal mantenida por más de 5 años tiene un impacto positivo en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama hormonal positivo Her2 Neu negativo.

Palabras claves:

DeCS: Neoplasias de la Mama, Receptor ErbB-2, Análisis de Supervivencia, Análisis de Regresión, Tamoxifeno.

DOI: 10.33821/634

Abstract

Introduction: One in 18 women develops breast cancer throughout her life, this being the leading cause of death from cancer in women. The purpose of the present study was to establish the predictive value of the histopathological factors present in malignant breast tumors with positive hormone receptors Her2 negative in a group of patients in an oncology reference center.

Methodology: This longitudinal study was conducted at the "Dr. Juan Tanca Marengo" National Oncology Institute in Guayaquil - Ecuador. The inclusion period was from 2007 to 2009, with an observation period until December 2020. With a non-probabilistic sample, women with hormone-positive Her2 Neu negative breast cancer who had received adjuvant treatment during a follow-up period were included. Demographic, clinical, tumor-related, TNM classification and survival variables were measured. A descriptive univariate analysis of the sample is performed, a bivariate analysis comparing the group of deceased patients with the group of living patients; a correlation analysis between variables in scale; a survival analysis; and a COX regression is presented to predict survival based on the variables.

Results: 105 patients, 54.1 ± 11.4 years old, entered the study. 58.1% of cases are in the early stage, and 41.9% are in a locally advanced stage. Overall survival (OS) was 67.6% at 14 years, and progression-free survival (PFS) was 59.05%. Hormone blocking therapy was associated with PFS ($R=0.544, P<0.01$) and OS ($R=0.399, P<0.05$). Lymph node involvement in stage N0 had a PFS of 11.9 ± 0.4 years; stage N3 was 6.8 ± 1.6 years ($P<0.01$). The Cox regression model to predict progression-free or disease-free life was statistically significant with hormone blockade therapy ($R^2=0.607, P<0.001$).

Conclusion: Hormone blockade therapy maintained for more than five years positively impacts the survival of patients with hormone-positive Her2 Neu negative breast cancer.

Keywords:

MESH: Breast Neoplasms; Receptor, ErbB-2; Survival Analysis; Regression Analysis; Tamoxifen.

DOI: 10.33821/634

Introducción

Una de cada 18 mujeres desarrolla a lo largo de su vida cáncer de mama, siendo esta la principal causa de muerte por cáncer en mujeres [1]. Un 75 % de estas pacientes cuentan con positividad para los receptores hormonales [2]; con un pronóstico más favorable hasta los primeros 7 años posteriores al diagnóstico, luego de ese tiempo el riesgo de recaídas es mayor que el de subtipos cuyos receptores hormonales sean negativos [3]. La presencia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) le concede al tumor un comportamiento más agresivo [4].

El curso natural del cáncer de mama va más allá de la expresión de receptores hormonales e incluye una serie de marcadores moleculares que le confieren una amplia heterogeneidad tumoral que explicaría por qué existen diferencias en las tasas de recurrencia y supervivencia en pacientes dentro de un mismo grupo molecular [5], incluso se han reportado cambios de subtipo celular en una mismo tumor metastásico.

Los estudios longitudinales establecen el verdadero patrón de comportamiento en este subtipo celular en particular de pacientes con positividad para receptores hormonales (RH) y negatividad para el receptor Her2., lo que ha logrado cambiar el enfoque terapéutico en el cáncer de mama, en función de la probabilidad de beneficio de tratamientos individualizados, actualmente basado en firmas genéticas [6]. El reporte del estado de los receptores hormonales (RH) y del receptor Her2, ayuda a la subtipificación en grupos con resultados y tasas de respuesta terapéutica similares; sin embargo, otros parámetros patológicos tradicionales como el tipo histológico favorable, el tamaño, el estado de los ganglios linfáticos y el grado de Nottingham han mostrado relevancia clínica en cánceres en etapa inicial [7], lo cual es principalmente relevante para el subtipo más común de cáncer de mama que es el que cuenta con receptores de estrógeno positivos y HER2 negativo que pese a tener un mejor pronóstico presentan un constante riesgo de recurrencia tardía [8].

La terapia endócrina es de elección en pacientes receptores hormonales positivos, incluso en presencia de enfermedad metastásica, a menos que haya crisis visceral, con un nivel de evidencia I/A según la 5ta guía de consenso internacional ESO-ESMO para cáncer de mama avanzado [9]. Pero a pesar de la importante reducción en las tasas de recurrencia durante y después de la hormonoterapia, las recurrencias del cáncer de mama continúan ocurriendo de manera constante hasta 20 años después de su diagnóstico [10]. El riesgo acumulado para cáncer de mama contralateral posterior a ese mismo periodo de tiempo se ha estimado en 40% para las portadoras BRCA1 y 26% en BRCA2 [11]. En el cáncer de mama con RH positivos se han investigado una serie de paneles de expresión génica que proporcionen predicciones sobre el beneficio potencial de la quimioterapia más allá de las terapias endocrinas [12]. Sin embargo representa altos costos en comparación con la inmunohistoquímica tradicional.

El propósito del presente trabajo investigativo establecer el valor predictivo de los factores histopatológicos presentes en tumores malignos de mama con receptores hormonales positivos Her2 negativo en un grupo de pacientes atendidas en un centro de referencia regional.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Estudio de tipo descriptivo, de corte longitudinal y retrospectivo.

Área de estudio

El estudio se realizó en el departamento de oncología clínica, del Instituto Oncológico Nacional "Dr Juan Tanca Marengo", de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, SOLCA –Guayaquil en Ecuador. El período de inclusión de los pacientes fueron las pacientes diagnosticadas desde el 1ro de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre del 2009. El período de observación de la supervivencia fue del 1 de enero del 2010 a 31 de diciembre del 2020.

Universo y muestra

El universo fue conformado por los pacientes ingresados a hospitalización de la institución. El cálculo muestral fue no probabilístico, por conveniencia tipo censo, en el cual se incluyen todos los casos posibles analizables.

Participantes

Se incluyeron pacientes mayores de edad, con cáncer de mama, hormonal positivo Her2 Neu negativo con confirmación histopatológica, que hayan recibido tratamiento adyuvante durante un periodo de seguimiento. Se excluyeron casos en los cuales los datos fueron incompletos para el análisis. También se excluyeron pacientes que hayan presentado un diagnóstico de cáncer de mama previo, catalogándose la enfermedad actual como recidiva local, pacientes con antecedente de neoplasias malignas previas catalogándose la enfermedad actual como segundo primario, pacientes con antecedente de neoplasias malignas previas catalogándose la enfermedad actual como segundo primario, pacientes con presencia de neoplasias primarias malignas múltiples sincrónicas detectadas simultáneamente o hasta 6 meses después del tumor primario, pacientes con inmunohistoquímica con ausencia de receptores de estrógenos y progesterona, pacientes con inmunohistoquímica con positividad para el marcador her2-Neu (++ o +++), pacientes cuyo subtipo celular sea desconocido o triple negativo y pacientes que hayan recibido tratamiento de neoadyuvancia.

Variables

Se incluyen las siguientes variables: edad, menopausia, lateralidad, tamaño tumoral, tumor primario, número de ganglios, compromiso ganglionar, tipo histológico, grado histológico agrupado, infiltración, receptor de estrógeno, receptor de progesterona, KI67, estadio anatómico, estadio pronóstico, Cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, tiempo de hormonoterapia. Sobrevida libre de progresión, sobrevida global, progresión o muerte.

Procedimientos, técnicas e instrumentos.

Los datos fueron recogidos de la historia clínica en un formulario diseñado exclusivamente para ese propósito. Se usó el sistema electrónico institucional para la pesquisa de casos. La base de datos fue codificada con números seriales protegiendo así la confidencialidad de la información e identidad de las pacientes.

Evitación de sesgos

Para garantizar la confiabilidad de la información los investigadores fueron entrenados sobre la recolección de los datos. Se usó una lista de doble chequeo para incluir todos los casos. Los datos fueron validados y curados por los investigadores: CECM y TMRR. Con el fin de evitar posibles sesgos de entrevistador, de información y de memoria, los datos fueron custodiados durante todo el tiempo por el investigador principal con una guía y registros apropiados. El sesgo de observación y selección fueron evitados con la aplicación de los criterios de selección de los participantes.

Análisis estadístico

Se realiza inicialmente un análisis univariado descriptivo de la muestra. Posteriormente se realiza un análisis bivariado, comparando el grupo de pacientes fallecidas con el grupo de pacientes vivas. Un segunda análisis de correlación entre variables en escala. Se presenta un análisis de supervivencia. Finalmente se presenta una regresión COX para predecir la supervivencia en base a las variables. El paquete estadístico utilizado fue SPSS versión 22.0 para PC (IBM, Armonk, EU.) con licencia para los investigadores.

Resultados

Participantes del estudio

En el estudio se incluyeron 105 casos analizables (Figura 1). La mayoría de casos excluidos son Her2+.

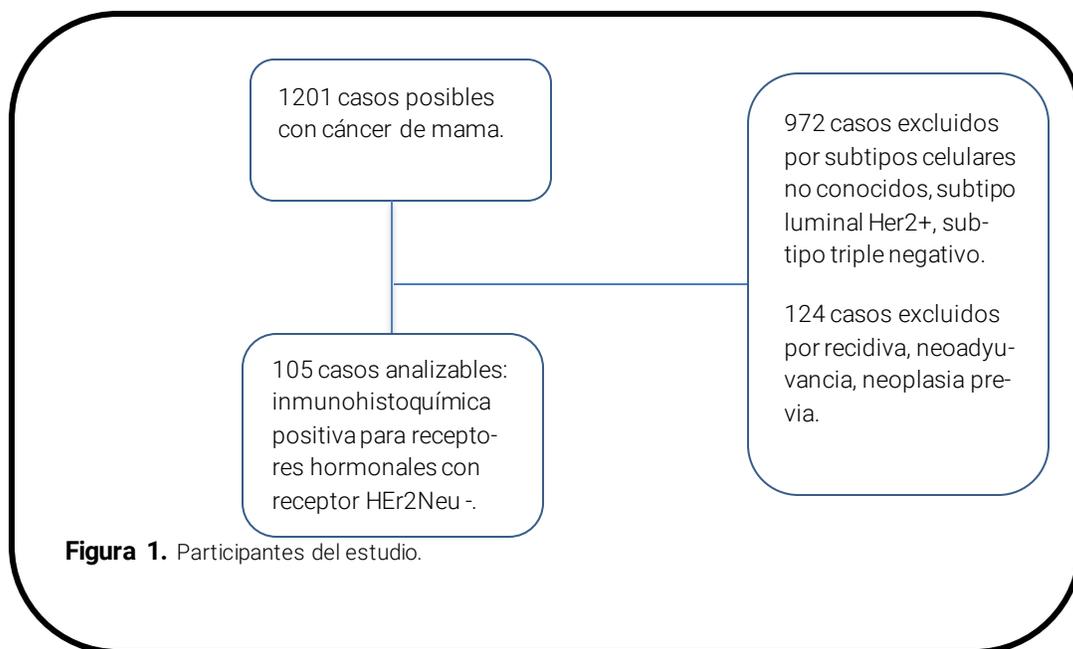


Figura 1. Participantes del estudio.

Caracterización de la muestra

El promedio de edad es 54.05 ± 11.35 años. El 31.4% de pacientes se encuentran en el rango de 45 a 54 años de edad; al momento del diagnóstico el 58.10% de las pacientes están en edad de menopausia. La medida del tumor fue de 3.02 ± 1.421 cm, con un rango de 20 a 50 mm (T2) en el 59% de los casos.

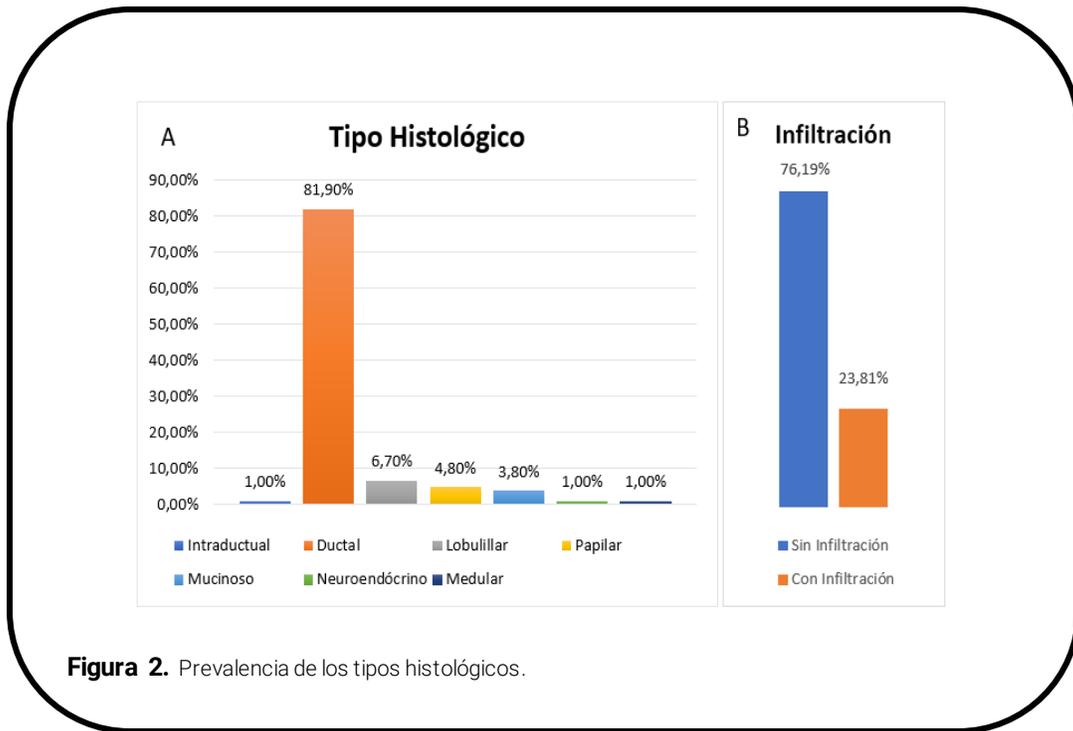


Figura 2. Prevalencia de los tipos histológicos.

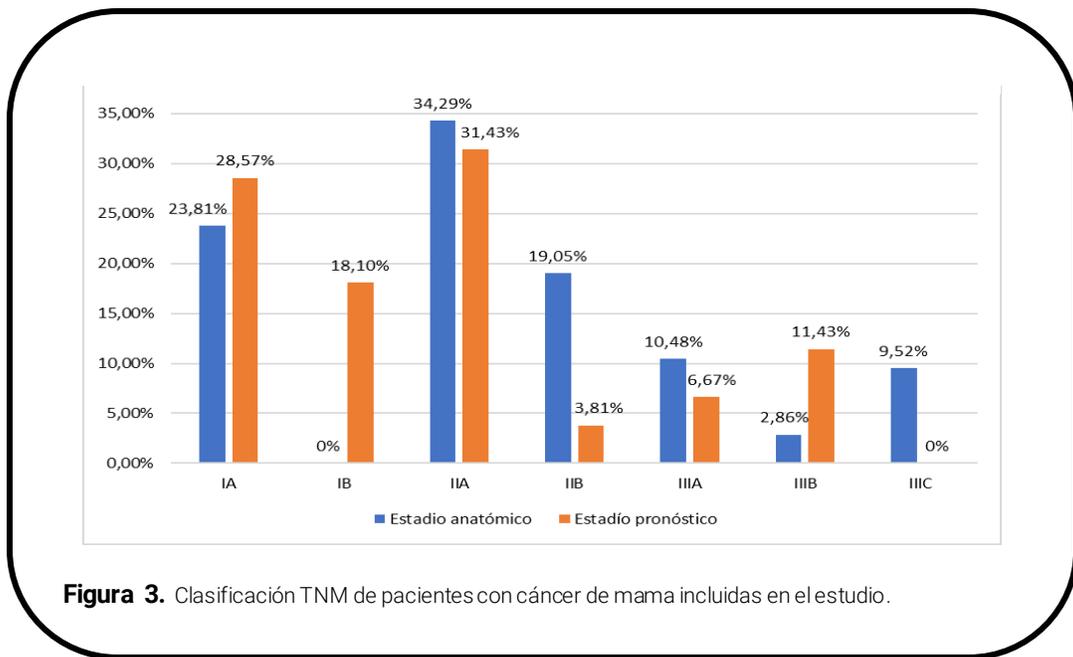


Figura 3. Clasificación TNM de pacientes con cáncer de mama incluidas en el estudio.

El 91% de los casos presentaron tumores menores de 5 cm al momento de su cirugía. 45.7% de los tumores se presentó en la mama izquierda. La mediana del número de ganglios comprometidos fue 3 (RIQ 0-40); la clasificación N0 fue en el 56.19% de los casos, N1 en el 23.81% de casos. En cuanto al tipo histológico el más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante. Se encontró infiltración vasculolinfática, a piel y a tejido adiposo en el 23.81% de las pacientes (Figura 2).

El 78.10% de los casos fueron positivos para el receptor de estrógenos, 86% para el receptor de progesterona, 27.62% para el marcador de proliferación Ki67. Por grado histológico, la mayoría corresponden al estadio IIA anatómico/ pronóstico (Figura 3).

La mastectomía radical modificada se realizó en 74.3% casos, la cirugía conservadora en 25.7% de los casos. Recibieron terapia adyuvante como quimioterapia en el 82.9% de los casos, 60% recibieron radioterapia. Un 62.9 % recibieron hormonoterapia adyuvante, hormonoterapia estándar fue del 44.8%, terapia hormonal extendida fue del 18.1% de las pacientes que completaron al menos 5 años de terapia de bloqueo hormonal esta se realizó con el modulador selectivo de los receptores de estrógenos tamoxifeno o con inhibidores de aromatasa (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis bivariado entre el desenlace (Vivo/fallecido) y variables clínico-demográficas.

Variable	Sobrevida libre de progresión			Sobrevida global		Sig
	Viva/Sana	Falle-	Sig.	Viva	Muerte	
Tumor primario						
T1	22.7%	9.5%		24.8%	7.6%	
T2	33.3%	25.7%	0.087	38.1%	21.0%	0.038
T3	2.9%	2.9%		4.8%	1.0%	
T4	0%	2.9%		0%	2.9%	
Compromiso ganglionar						
N0	37.1%	19.1%		43.8%	12.4%	
N1	14.3%	9.5%	0.055	15.2%	8.6%	0.016
N2	5.7%	4.8%		5.7%	4.8%	
N3	1.9%	7.6%		2.9%	6.7%	
Grado Histológico						
Grado 1	11.4%	4.8%	0.291	14.3%	1.9%	0.047
Grado 2 o 3	47.6%	33.3%		53.3%	30.5%	
Infiltración						
Ausente	50.5%	25.7%	0.007	58.1%	18.1%	0.001
Presente	8.6%	15.2%		9.5%	14.3%	
Estadío anatómico						
IA	18.1%	5.7%		20.0%	3.8%	
IB	0%	0%		0%	0%	
IIA	21.0%	13.3%	0.065	23.8%	10.5%	0.045
IIB	10.5%	8.6%		13.3%	5.7%	
IIIA	6.7%	3.8%		6.7%	3.8%	
IIIB	1.0%	1.9%		1.0%	1.9%	
IIIC	1.9%	7.6%		2.9%	6.7%	
Estadío pronóstico						
IA	21.0%	7.6%		23.8%	4.8%	
IB	9.5%	8.6%		11.4%	6.7%	
IIA	20.0%	11.4%	0.107	21.0%	10.5%	0.031
IIB	1.9%	1.9%		3.8%	0%	
IIIA	3.8%	2.86%		3.8%	2.9%	
IIIB	2.9%	8.6%		3.8%	7.6%	
Hormonoterapia						
Ninguna	14.3%	22.9%		16.2%	21.0%	
Estándar	32.4%	12.4%	0.04	36.2%	8.6%	0.001
Extendida	13.4%	5.7%		15.2%	2.9%	
Tiempo de bloqueo hormonal						
<5 años	14.3%	22.9%	0.001	16.2%	21.0%	0.001
>5 años	44.8%	18.1%		51.4%	11.4%	

El análisis de correlación se presenta en tabla 2. Las variables más correlacionadas con la supervivencia global y libre de progresión es el uso de la terapia de bloqueo hormonal. Existe correlación inversa entre la radioterapia, número de ganglios comprometidos, infiltración, edad y la presencia de receptores de estrógenos con la supervivencia.

Tabla 2. Análisis de asociación entre la supervivencia y las variables del estudio.

Variable	Tiempo de supervivencia	
	Sobrevida libre de progresión	Sobrevida global
Terapia de bloqueo hormonal	0.544**	0.399*
Radioterapia	-0.256**	-0.278**
Número de ganglios comprometidos	-0.227*	-0.242*
Infiltración	-0.184	-0.328**
Grupo etario	-0.125	-0.251*
Receptor de estrógeno	-0.121	-0.221*
Rango medida del tumor	-0.092	0.008
Tumor primario	-0.098	-0.003
Tipo de cirugía	-0.096	0.025
Grado Histológico	-0.092	-0.097
Tipo histológico	0.063	-0.053
Receptor de progesterona	-0.079	-0.084
Estadio anatómico	-0.161	-0.142
Estadio pronóstico	-0.138	-0.056
Lateralidad	-0.079	-0.11
Quimioterapia	0.168	0.145
Estado de menopausia	-0.003	-0.106
KI67	0.078	0.171

** Valor P<0.01; *Valor P<0.05. Correlación no paramétrica de Spearman.

Análisis bivariado

No se encontró relación entre SLP y SG con las variables edad, estado de menopausia, estado de los receptores hormonales para estrógeno o progesterona, el receptor Ki67. Las variables que se asociaron estadísticamente se presentan en la tabla 1.

Análisis de supervivencia

La SG a 14 años de seguimiento fue 67.6%, sin llegar a completar la mediana de supervivencia al final del estudio. La SLP fue del 59.05%. La mediana del tiempo libre de progresión fue de 13.31 ± 0.75 años. Se presentaron 32 eventos (30.48%) de recurrencia local o a distancia, con una mediana del tiempo a la recurrencia de 13.2 años, con una tasa de recurrencia del 15% a los 5 años y del 25% a los 10 años. El tiempo a la recaída es mayor en los pacientes N0 sin compromiso ganglionar (Tabla 3 y Figura 4).

Tabla 3. Análisis de asociación entre la supervivencia y las variables del estudio.

Compromiso ganglionar	Tiempo de supervivencia	
	Sobrevida libre de progresión	IC 95 %
N0	11.847 \pm 0.395	11.074 -12.621
N1	11.497 \pm 0.893	9.748 -13.247
N2	8.633 \pm 1.572	5.552 -11.714
N3	6.830 \pm 1.561	3.771 - 9.889
Global	11.141 \pm 0.435	10.289 - 11.993

La estimación está limitada al tiempo de recurrencia más largo, si esta censurado. N0 vs N3 P=0.023

En cuanto a la clasificación por terapéutica de bloqueo hormonal, del total de 105 pacientes durante 14 años de seguimiento se registraron un total de 43 eventos de progresión o muerte de los cuales 24 ocurrieron en el grupo de pacientes que no recibieron hormonoterapia o cuya terapia de bloqueo hormonal fue inferior a 5 años y 19 eventos en el grupo de pacientes que completaron al menos 5 años con terapia de bloqueo hormonal. La mediana de supervivencia libre de progresión para pacientes que sin terapia de bloqueo hormonal o que no completaron el tiempo de 5 años fue de 6.3 años, para el grupo que completaron 5 años o más fue de 13.2 años (Figura 5).

Modelo de predicción para el tiempo de vida libre de progresión o enfermedad.

En la tabla 4 se presenta el modelo de regresión de Cox para predecir el tiempo de vida libre de progresión o enfermedad. El modelo es estadísticamente significativo ($R^2=0.607$, $P<0.001$); en el modelo se han eliminado las variables no significativas.

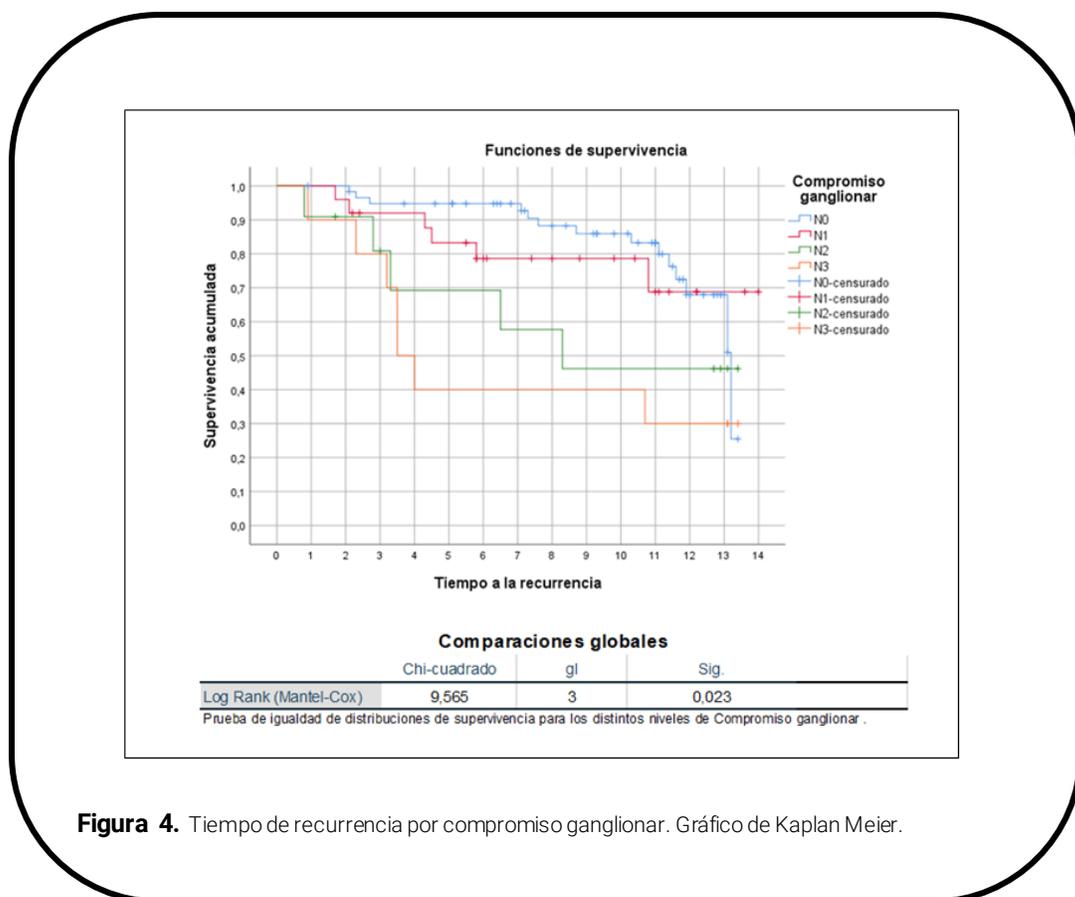


Figura 4. Tiempo de recurrencia por compromiso ganglionar. Gráfico de Kaplan Meier.

Tabla 4. Modelo de estimación del tiempo de supervivencia libre de progresión.

Compromiso ganglionar	Coficiente no estandarizado B	Coficiente estandarizado Beta	Peso relativo	t	Sig.
Constante	4.954			6.949	
IVL	-1.317	-0.168	-0.266	-1.385	0.174
TBH	3.185	0.607	0.640	5.01	0.001

IVL: infiltración vascular linfocítica a piel o tejido adiposo. TBH: terapia de bloqueo hormonal

Discusión

Dos estudios realizados en poblaciones con carcinoma de mama positivo para receptores hormonales y negativo para HER2 con un amplio número de participantes el primero con 5342 y una predominancia etaria en el 67% de >50 años [13] y el segundo estudio con 3198 y una mediana de edad de 56 años [14] presentaron un grado histológico 2 en 54% y 62% respectivamente y un estadio ganglionar N0 en un 58% en ambos. Con resultados similares a los obtenidos en la presente investigación donde la media de edad en la población fue de 54.05 ± 11.35, el grado histológico más común fue el grado 2 en un 62% y en cuanto al compromiso ganglionar el N0 número de ganglios 58.8% este trabajo en el que el carcinoma ductal comprendió un 81.9% y el lobulillar un 6.7%.

El subtipo histológico más común reportado en estudios previos es el carcinoma ductal en un 74% seguido del lobulillar en un 13% [13]; el tamaño tumoral al diagnóstico fue de 30 mm por encima de la mediana reportada por otros estudios en el que la media no supera los 20 mm [14, 15].

Un estudio en Reino Unido en pacientes de todos los subgrupos celulares demostró una fuerte asociación entre el grado histológico y la sobrevida libre de progresión, encontrando además una asociación positiva entre los grados tumorales bajos con tamaños menores del tumor primario y ausencia de ganglios comprometidos [16]. El presente estudio difiere de dichos resultados pues no logró demostrar que el grado histológico tuviera correlación o fuera un predictor independiente de la sobrevida libre de progresión ni de la sobrevida global y tampoco se evidencia asociación entre el grado histológico y otras características histopatológicas como el tamaño tumoral o el compromiso ganglionar. Otro estudio reporta que la formación de túbulos y la tasa mitótica que son valores incluidas dentro de la estimación del grado

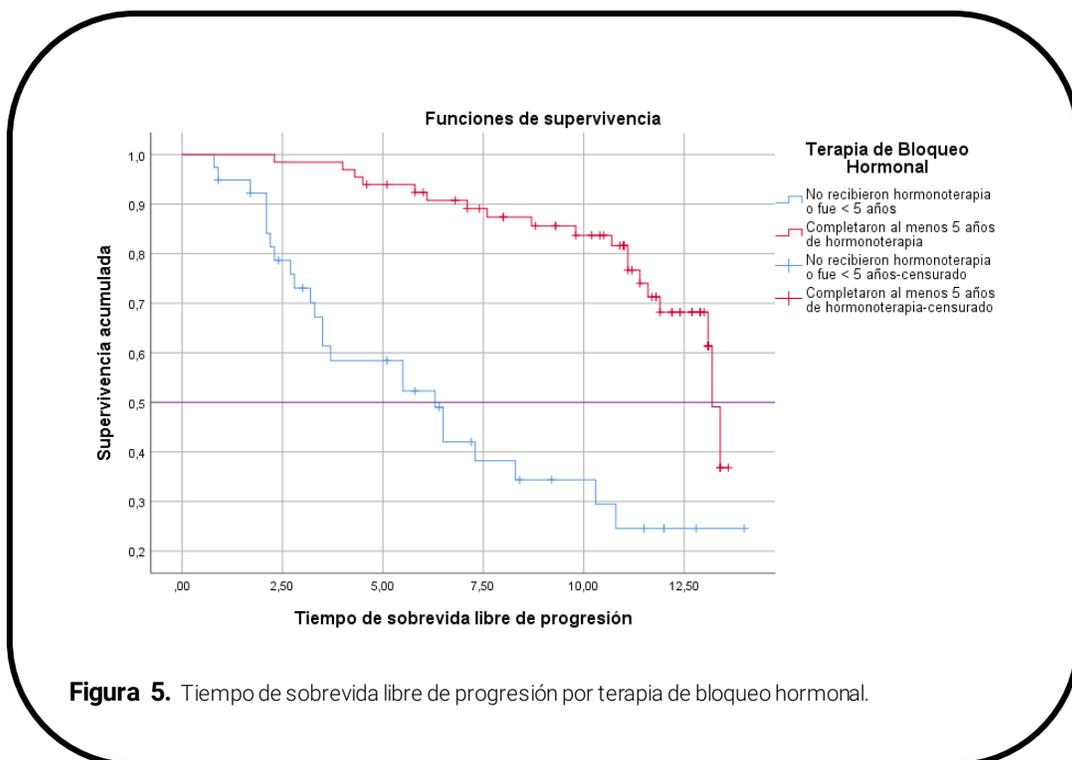


Figura 5. Tiempo de sobrevida libre de progresión por terapia de bloqueo hormonal.

histológico son predictores independientes de sobrevida específica por cáncer [17], sin embargo en la presente investigación no se consideraron dichos valores dado que no se reportaban en la anatomía patológica en el periodo de estudio.

Un metaanálisis llevado a cabo en 64,196 pacientes concluyó que el marcador histológico Ki-67 tiene un valor pronóstico independiente en términos de sobrevida global en pacientes con cáncer de mama, asociándolo con un mayor riesgo de muerte con un corte de positividad de > 25% se en comparación con tasas de expresión más bajas [18]. El presente estudio no logró demostrar correlación ni asociación con el marcador proliferativo Ki67 y las variables de sobrevida.

Un metaanálisis que incluyó 62,923 pacientes informó del constante riesgo de recurrencias del cáncer hasta 20 años después del diagnóstico a pesar de haber empleado de 5 años de terapia endocrina adyuvante, correlacionando dicho riesgo con el estado TN original, con riesgos que van del 10 al 41%, dependiendo del estado TN y del grado del tumor [10]. El seguimiento a 14 años en las pacientes del estudio permitió determinar que el riesgo de recidiva para pacientes que completaron 5 años de tratamiento permanece latente hasta la fecha de corte del estudio demostrando una mediana de sobrevida libre de progresión de 13.2 años en aquellas pacientes a diferencia de las que no la recibieron los 5 años de tratamiento quienes llegaron a una mediada de sobrevida libre de progresión de 6.3 años, y aunque se demostró correlación entre el riesgo de recidiva y el compromiso ganglionar a similitud del estudio antes mencionado, no se logró establecer la relación entre el riesgo de recidiva y el tamaño tumoral.

Un estudio chileno en 130 pacientes encontró en su análisis univariado que el tamaño del tumor, la proporción de ganglios linfáticos metastásicos a examinados y la ausencia de receptor hormonal fueron predictores significativos de respuesta patológica completa, pero estos hallazgos no se replicaron en los análisis multivariados, sin embargo respaldan el uso de biomarcadores clásicos y baratos como herramientas predictivas [19]. Al final del estudio una vez aplicados los modelos de predicción de sobrevida la única variable que mostró una alta significancia ($P=0.001$) fue la terapia con bloqueo hormonal que presentó una buena correlación con la SLP ($R=0.607$) y con la SG ($R=0.734$) no encontrándose poder predictivo en ninguno de los factores histopatológicos estudiados, sin embargo se puede concluir que existe una correlación entre las variables microscópicas infiltración linfática y el grado tumoral con la sobrevida de las pacientes así como entre las variables macroscópicas tumor primario y compromiso ganglionar y la sobrevida global.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Conclusiones

Las pacientes del estudio presentaron en más del 80% de los casos un carcinoma ductal infiltrante de mama, con una baja expresión de Ki67 en el 27.62%, en su mayoría 95.24% con grados histológico 1 y 2. Existe una asociación estadística entre la presencia de infiltración y la sobrevida libre de progresión. Así como el grado histológico y la infiltración con la sobrevida global. Se demostró que a mayor compromiso ganglionar mayor riesgo de recurrencia loco-regional o a distancia. El tiempo hasta la ocurrencia de dichos eventos fue de 13.2 años para las pacientes N0 y de 3.5 años para las pacientes N3. En los modelos de predicción de sobrevida, el uso de bloqueo hormonal y su tiempo de duración mayor a 5 años mostraron una buena correlación con la sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Abreviaturas

SLP: Sobrevida libre de progresión.

SG: Sobrevida global.

Información administrativa

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de las Instituciones que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Contribuciones de los autores

1. Conceptualización: Cristina Elisa Cabrera Mañay, Tannia Mariella Rivera Rivera.
2. Análisis formal: Cristina Elisa Cabrera Mañay.
3. Investigación: Cristina Elisa Cabrera Mañay.
4. Metodología: Cristina Elisa Cabrera Mañay.
5. Administración del proyecto: Cristina Elisa Cabrera Mañay.
6. Supervisión: Tannia Mariella Rivera Rivera.
7. Validación: Tannia Mariella Rivera Rivera.
8. Visualización: Tannia Mariella Rivera Rivera.
9. Redacción - borrador original: Tannia Mariella Rivera Rivera.
10. Redacción - revisión y edición: Cristina Elisa Cabrera Mañay, Tannia Mariella Rivera Rivera.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los gastos incurridos en estudios, pruebas de laboratorio constituyen el gasto usual de pacientes ingresados en la institución y no constituyeron un gasto adicional a pacientes. Los autores subsidiaron los costos administrativos de la presente investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética

No aplica a estudios observacionales con revisión de bases de datos o historias clínicas.

Consentimiento para publicación

No aplica para estudios que no publican imágenes explícitas como tomografías, resonancias, imágenes de exámenes físicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que ellos no tienen ningún conflicto de competencia o interés.

Referencias

1. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019 Dec 1;5(12):1749-1768. PMID: [31560378](#); PMCID: PMC6777271.
2. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Nov;69(6):438-451. DOI: 10.3322/caac.21583. Epub 2019 Oct 2. PMID: [31577379](#).
3. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, Cardoso F. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer.* 2017 Apr;75:284-298. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.017. Epub 2017 Feb 28. PMID: [28259011](#).
4. Godoy-Ortiz A, Sanchez-Muñoz A, Chica Parrado MR, Álvarez M, Ribelles N, Rueda Dominguez A, Alba E. Deciphering HER2 Breast Cancer Disease: Biological and Clinical Implications. *Front Oncol.* 2019 Oct 29;9:1124. DOI: 10.3389/fonc.2019.01124. PMID: [31737566](#); PMCID: PMC6828840.
5. Mosly D, Turnbull A, Sims A, Ward C, Langdon S. Predictive markers of endocrine response in breast cancer. *World J Exp Med.* 2018 Aug 30;8(1):1-7. DOI: 10.5493/wjem.v8.i1.1. PMID: [30191138](#); PMCID: PMC6125140.
6. Goossens N, Nakagawa S, Sun X, Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. *Transl Cancer Res.* 2015 Jun;4(3):256-269. DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2015.06.04. PMID: [26213686](#); PMCID: PMC4511498.
7. Allison KH. Prognostic and predictive parameters in breast pathology: a pathologist's primer. *Mod Pathol.* 2021 Jan;34(Suppl 1):94-106. DOI: 10.1038/s41379-020-00704-7. Epub 2020 Nov 5. PMID: [33154551](#).

8. Nunnery SE, Mayer IA. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Hormone-Positive Breast Cancer. *Drugs*. 2020 Nov;80(16):1685-1697. DOI: 10.1007/s40265-020-01394-w. PMID: [32894420](#); PMCID: PMC7572750.
9. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1623-1649. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010. Epub 2020 Sep 23. PMID: [32979513](#); PMCID: PMC7510449.
10. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836-1846. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830. PMID: [29117498](#); PMCID: PMC5734609.
11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. DOI: 10.1001/jama.2017.7112. PMID: [28632866](#).
12. Hillyar C, Rizki H, Abbassi O, Miles-Dua S, Clayton G, Gandamihardja T, Smith S. Correlation Between Oncotype DX, PREDICT and the Nottingham Prognostic Index: Implications for the Management of Early Breast Cancer. *Cureus*. 2020 Apr 6;12(4):e7552. DOI: 10.7759/cureus.7552. PMID: [32382456](#); PMCID: PMC7202586.
13. Bertucci F, Finetti P, Goncalves A, Birnbaum D. The therapeutic response of ER+/HER2- breast cancers differs according to the molecular Basal or Luminal subtype. *NPJ Breast Cancer*. 2020 Mar 6;6:8. DOI: 10.1038/s41523-020-0151-5. PMID: [32195331](#); PMCID: PMC7060267.
14. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Oct;165(3):573-583. DOI: 10.1007/s10549-017-4358-6. Epub 2017 Jun 29. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan 10; PMID: [28664507](#); PMCID: PMC6336763.
15. [68] Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, Schnall M, Alavi A. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer*. 2008 Mar 1;112(5):995-1000. DOI: 10.1002/cncr.23226. PMID: [18098228](#).
16. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3153-8. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.5986. Epub 2008 May 19. PMID: [18490649](#).
17. Frkovic-Grazio S, Bracko M. Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1N0M0) breast carcinoma. *J Clin Pathol*. 2002 Feb;55(2):88-92. DOI: 10.1136/jcp.55.2.88. PMID: [11865000](#); PMCID: PMC1769590.
18. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Oct;153(3):477-91. DOI: 10.1007/s10549-015-3559-0. Epub 2015 Sep 4. PMID: [26341751](#).
19. Acevedo F, Camus M, Vial C, Panay S, Abarca M, Domínguez F, Sánchez C. Inmunohistoquímica convencional como predictor de respuesta y sobrevida en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia preoperatoria: experiencia de un centro [Predictive value of conventional immunohistochemical biomarkers in breast cancer]. *Rev Med Chil*. 2015 Jun;143(6):724-32. Spanish. DOI: 10.4067/S0034-98872015000600005. PMID: [26230555](#).