

ARTICULO ORIGINAL

Características clínico- patológicas y evolución del cáncer de mama en pacientes asistidas en la Unidad de Mastología del Hospital de Clínicas.

Clinical-pathological characteristics and evolution of breast cancer in patients assisted in the Mastology Unit of the Hospital de Clínicas.

Características clínico-patológicas e evolução do câncer de mama em pacientes atendidas na Unidade de Mastologia do Hospital de Clínicas.

Natalia Camejo¹

Orcid: 0000-0002-8684-0291

Dahiana Amarillo²

Orcid: 0000-0002-8615-8639

Cecilia Castillo³

Orcid: 0000-0002-0417-0512

Matías Mengui⁴

Orcid: 0009-0006-7713-9459

Sabrina Miraglia⁵

Orcid: 0009-0009-1697-8226

Ignacio Siécola⁶

Orcid: 0009-0003-2983-1975

Victoria Mustafá⁷

Orcid: 0009-0003-2418-1395

Natalia Vila⁸

Orcid: 0009-0000-9612-8348

Maximiliano González⁹

Orcid: 0009-0003-7572-3596

Gabriel Krygier¹⁰

Orcid: 0000-0002-0518-1854

Resumen

Introducción: En Uruguay el cáncer de mama (CM) ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer, se trata de una enfermedad multifactorial que guarda relación con la herencia genética, historial hormonal estrogénico, estilo de vida, factores ambientales y culturales.

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

Metodología: se recolectaron datos relacionados con las características clínico-patológicas y la evolución de pacientes tratadas por CM en el período comprendido entre el 1° de enero del 2011 y 31 de diciembre de 2020 asistidas en la Unidad de Mastología del Hospital de Clínicas. Se calculó la SVG para todas las pacientes, globalmente, y según el subtipo biológico.

Resultados: se incluyeron 390 pacientes. Las características clínico-patológicas fueron: carcinoma ductal: 83%, estadio: in situ (1.8 %), I (27.7 %), II (29.7 %), III (23.6%), IV (12.6 %). Con respecto al perfil biológico: 235 tumores (60.3%) fueron RRHH+ HER 2-, 88 tumores (22.6%) fueron HER2 +, mientras que otros 41 tumores (10.5%) fueron clasificados como triple negativos (TN). La SVG para la totalidad de las pacientes tuvo una mediana de 92 meses. Las tasas de SVG a 2 y 5 años fueron para las luminales de 92% y 64%; en las TN la tasa de SVG a 24 meses fue de 69%, siendo a 5 años de 53.3% y en las HER2 + 76.6% y 67.3% respectivamente.

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

Palabras clave: Neoplasias de la mama. Características clínico patológicas. Sobrevida.

Abstract

Introduction: In Uruguay, breast cancer (BC) ranks first in incidence and mortality from cancer in women. It is a multifactorial disease that is related to genetic inheritance, estrogenic hormonal history, lifestyle, environmental and cultural factors.

Objectives: to investigate the clinicopathological characteristics of patients with BC diagnosed at the Hospital de Clínicas and to evaluate the overall overall survival (SVG) and according to the biological subtype.

^{1,2,3,10}Universidad de la República,
Facultad de Medicina, Hospital de
Clínicas.

^{4,5,6,7,8,9}Universidad de la República.
Facultad de Medicina.

Metodology: data related to the clinicopathological characteristics and the evolution of patients treated for BC in the period between January 1, 2011 and December 31, 2020 assisted in the Mastology Unit of the Hospital de Clínicas were collected. Overall survival (SVG) was calculated for all patients, globally, and according to biological subtype.

Results: 390 patients were included. The clinicopathological characteristics were: ductal carcinoma: 83%, stage: in situ (1.8%), I (27.7%), II (29.7%), III (23.6%), IV (12.6%). Regarding the biological profile: 235 tumors (60.3%) were HR+ HER 2-, 88 tumors (22.6%) were HER2 +, while another 41 tumors (10.5%) were classified as triple negative (TN). The SVG for all the patients had a median of 92 months. SVG rates at 2 and 5 years were 92% and 64% for luminals; in TN the 24-month survival rate was 69%, being 53.3% at 5 years and in HER2 + 76.6% and 67.3% respectively.

Conclusions: Most of the tumors were diagnosed in early stages, these data being consistent with those reported in studies carried out at the national level. The frequency of ER/RP+ tumors was somewhat lower than that reported in previous studies (70%) at the national level, while that of HER 2 + TN tumors was similar to that reported in European, North American and Latin American studies where the prevalence found is 20%

Keywords: Neoplasms of the breast; Clinicopathological features; Survived.

Resumo

Introdução: No Uruguai, o câncer de mama (CM) ocupa o primeiro lugar em incidência e mortalidade por câncer em mulheres. É uma doença multifatorial que está relacionada à herança genética, história hormonal estrogênica, estilo de vida, fatores ambientais e culturais.

Objetivos: investigar as características clinicopatológicas dos pacientes com CM diagnosticados no Hospital de Clínicas e avaliar a sobrevida global (OSV) e segundo o subtipo biológico.

Material e método: foram coletados dados referentes às características clínico-patológicas e à evolução dos pacientes atendidos por CM no período de 1º de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2020 atendidos na Unidade de Mastologia do Hospital de Clínicas. A sobrevida global (SVG) foi calculada para todos os pacientes, globalmente e de acordo com o subtipo biológico.

Resultados: 390 pacientes foram incluídos. As características clínico-patológicas foram: carcinoma ductal: 83%, estágio: in situ (1,8%), I (27,7%), II (29,7%), III (23,6%), IV (12,6%). Quanto ao perfil biológico: 235 tumores (60,3%) eram HR+ HER 2-, 88 tumores (22,6%) eram HER2+, enquanto outros 41 tumores (10,5%) foram classificados como triplo negativo (TN). O SVG para todos os pacientes teve uma mediana de 92 meses. As taxas de SVG aos 2 e 5 anos foram de 92% e 64% para luminais; em TN a sobrevida em 24 meses foi de 69%, sendo 53,3% em 5 anos e em HER2 + 76,6% e 67,3%, respectivamente.

Conclusões: A maioria dos tumores foi diagnosticada em estágios iniciais, sendo esses dados consistentes com os relatados em estudos realizados em nível nacional. A frequência de tumores ER/RP+ foi um pouco menor do que a relatada em estudos anteriores (70%) em nível nacional, enquanto a de tumores HER 2 + TN foi semelhante à relatada em estudos europeus, norte-americanos e latino-americanos, onde a prevalência encontrado é 20%

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Características clínico-patológicas; Sobreviveu.

Recibido: 22/03/2023 - **Aceptado:** 09/07/2023

Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia. E-mail: ncam3@yahoo.com

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Según datos del GLOBOCAN en el año 2020 se diagnosticaron cerca de 20 millones de nuevos casos y murieron más de 10 millones de personas por esta enfermedad.

El cáncer de mama (CM) ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad a nivel mundial, luego del cáncer de pulmón en ambos sexos combinados, y el primer lugar en las mujeres ⁽¹⁾. En Uruguay ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer, se diagnostican anualmente unos 1850 casos nuevos de cáncer y es la causa de muerte de más de 670 mujeres en igual período. Se estima que 1 de cada 11 mujeres uruguayas desarrollará CM en algún momento de su vida ⁽²⁾.

El CM es una enfermedad heterogénea, con comportamiento biológico, evolución y respuesta terapéutica diferente. La identificación de marcadores biológicos pronósticos y predictivos de la respuesta al tratamiento como la proteína HER2 codificada por el oncogén erbB2, el receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP) contribuyeron significativamente a ajustar el pronóstico y el tratamiento de las pacientes con CM.

La clasificación molecular ha permitido reconocer actualmente 4 subtipos moleculares "intrínsecos" con características clínicas, patológicas y moleculares distintas, diferente pronóstico y manejo terapéutico. Estos subtipos son: luminal-A (HER2-, RE/RP+ y Ki67 bajo); luminal-B (HER2-, RE/RP+ y Ki67 alto); HER2-símil (HER2+, RE/RP+ o RE/RP-) y basal símil (HER2+, RE-, RP-).

Se han podido integrar los subtipos intrínsecos a través de la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) con 4 grupos biológicos principales de diferente tratamiento y pronóstico: ^(3,4)

- grupo RH+/HER2-
- grupo RH+/HER2+
- grupo RH-/HER2+
- grupo RH- /HER2- (TN)

Previamente nuestro grupo reportó la prevalencia de los diferentes subtipos biológicos ⁽⁵⁾ y su supervivencia libre de enfermedad (SVLE) en pacientes uruguayas diagnosticadas de CM asistidas en la Unidad de Mastología del Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas ⁽⁶⁾. Creemos importante contar con un estudio que incluya un mayor número de pacientes, con un seguimiento más prolongado para confirmar estos resultados que pueden ser útiles para la mejor determinación del pronóstico de las pacientes uruguayas portadoras de CM.

El objetivo primario del estudio es describir las características clínicas y patológicas de las pacientes con CM asistidas en la Unidad de Mastología del Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas en el periodo comprendido del 2011-2021. Los objetivos específicos son: evaluar la frecuencia de los subtipos de CM definidos en base a la expresión tumoral de HER2, RE y RP evaluada mediante IHQ y determinar la SVG total y según el perfil biológico.

Metodología

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de corte longitudinal en el cual se seleccionaron pacientes diagnosticadas con CM en la Unidad de Mastología del Servicio de Oncología Hospital de Clínicas dentro del período 2011-2020.

Se revisaron las historias clínicas utilizando el número de registro de las pacientes para crear una base de datos anonimizada en donde se consideraron las siguientes variables de interés: edad de la paciente y estatus menopáusico al momento del diagnóstico; tipo y grado histológico; localización y tamaño tumoral; estado de los ganglios linfáticos axilares; estadio de acuerdo con la clasificación TNM; estatus de HER2, RE y RP; tratamientos realizados (cirugía, tratamiento radiante o sistémico).

Los estudios de IHQ para la determinación del estado del RE y RP se realizaron con anticuerpos monoclonales y el sistema de detección provisto por el fabricante, considerándose positivos aquellos con inmunotinción > 1% de RE y/o RP a nivel nuclear de las células tumorales.

El nivel de sobreexpresión de HER2 se determinó mediante Herceptest® (Dako, Carpintería, CA, USA). Los informes de los resultados de la inmunomarcación para HER2 se basaron en las recomendaciones vigentes en el período en que fueron estudiadas las pacientes, considerándose positivo el resultado con inmunotinción 3+ (tinción de membrana completa e intensa en más de

10% de las células cancerosas invasivas). En casos IHQ 2+ (tinción de membrana completa y débil en menos de 10% de las células cancerosas invasivas) se definió el estatus HER 2 mediante Fluorescent In Situ Hybridization (FISH).

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

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

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

Se calculó la supervivencia global (SVG) para la población total y para cada subtipo biológico desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de último seguimiento, o hasta que ocurriera uno de los siguientes eventos: pérdida en el seguimiento o muerte. Para la construcción de las curvas se utilizó el método de Kaplan-Meier y la diferencia de supervivencia entre los subtipos se evaluó mediante el test de log rank. Se usó un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

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

Resultados

El análisis incluyó 390 pacientes de sexo femenino diagnosticadas de CM en el Hospital de Clínicas durante el periodo 2011-2020. En la tabla 1 se presentan las características.

Variables	N	(%)
Edad al diagnóstico (años)		
≤ 35	13	3.3
36 - 49	82	21
50 - 59	97	24.9
≥ 60	198	50.8
Media/ Rango	60 / 31-90	
Estatus menopáusico		
Postmenopáusicas	260	66.7
Premenopáusicas	124	31.8
Perimenopáusicas	6	1.5
Tipo histológico		
Ductal infiltrante NOS	324	83
Lobulillar infiltrante	32	8.2
Papilar	5	1.3
Ductal tubular	7	1.8
Ductal mucinoso	5	1.3
Ductal In situ	7	1.8
Otros	10	2.6
Grado histológico final		
I	60	15.4

II	154	39.5
III	95	24.3
Sin datos	81	20.8
Tamaño tumoral		
pT0	7	1.8
pT1	139	35.6
pT2	146	37.4
pT3	34	8.7
pT4	36	9.2
Sin datos	28	7.2
Estatus ganglionar axilar		
0	161	41.3
1	118	30.2
2	60	15.4
3	23	5.9
Sin datos	28	7.2
Estadio		
In situ	7	1.8
I	108	27.7
II	116	29.7
III	92	23.6
IV	49	12.6
Sin datos	18	4.6

Tabla 1: Características clínico-patológicas de las pacientes en el estudio (n= 390)

La mayor parte de las pacientes eran postmenopáusicas al diagnóstico (260 pacientes, 66.7%). 205 pacientes (52.6%) tuvieron un único foco tumoral, mientras que 49 tumores (12,5%) fueron multifocales o multicéntricos. En lo referente al tipo histológico, el de mayor frecuencia fue por lejos el carcinoma ductal infiltrante (83%), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (8,2%). En lo que respecta al grado histológico final (GHF) la mayoría de los tumores fueron GHF II y III (154 pacientes, 39.5% y 95 pacientes, 24.3%).

La mayoría de los tumores se encontraban limitados a la mama y la axila al momento del diagnóstico: 139 pacientes tuvieron tumores T1 (35.6%); 146 pacientes tumores T2 (37.4%). Con respecto a la axila: 161 pacientes fueron N0 (41.3%) y 118 pacientes N1 (30.2%), representando el 71.5% de los tumores. La mayor parte de las pacientes no presentaron metástasis a distancia al momento del diagnóstico (341 pacientes 87.4%).

En la tabla 2 se presentan los hallazgos con respecto al perfil biológico

Subtipo	N	(%)
RRHH+/HER2 -	235	60,3
RRHH-/HER2-	41	10,5
HER2+	88	22,6
Sin datos	26	6,7

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

En cuanto al tipo de cirugía, en 145 de las pacientes (37.2%) se realizó cirugía conservadora, en 82 pacientes (21%) se llevó a cabo la mastectomía total. En lo referente al manejo axilar, 105 pacientes (26.9%) fueron sometidas a biopsia del ganglio centinela (BGC) seguida o no de vaciamiento ganglionar axilar (VAG) de estar indicado, las restantes pacientes fueron sometidas a VAG.

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

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

Se calculó la SVG total y por subtipo biológico con una mediana de seguimiento de 4.5 años. La mediana de SVG para todas las pacientes fue de 92.27 meses (gráfico 1). La tasa de SVG a 2 años fue de 80% y a 5 años de 61%.

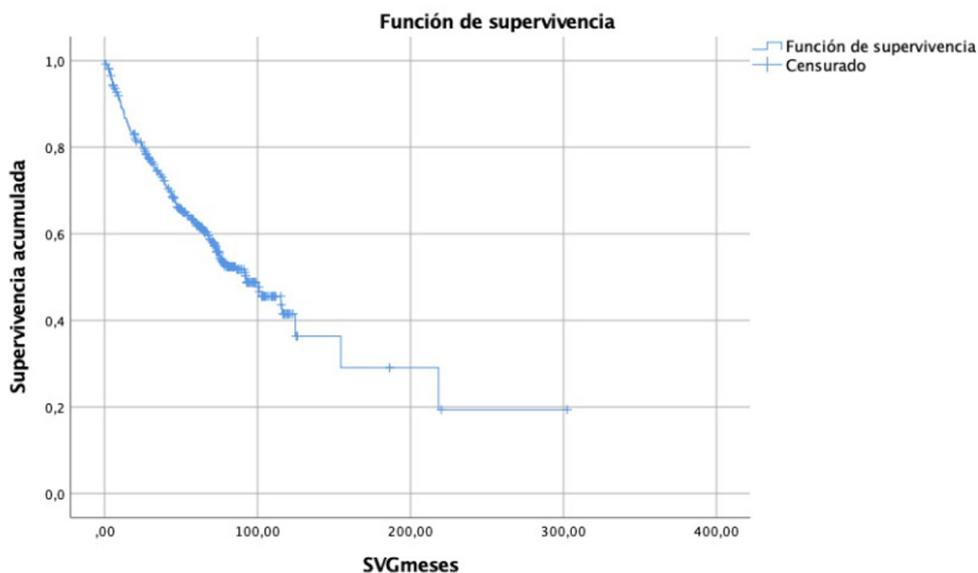


Gráfico 1: Curva de supervivencia por Kaplan Meier para todas las pacientes con seguimiento

La mediana de SVG para las pacientes RRHH+, HER2- fue de 92 meses, para las pacientes TN fue de 68 meses, mientras que para las pacientes HER2+ fue de 154 meses (gráfico 2).

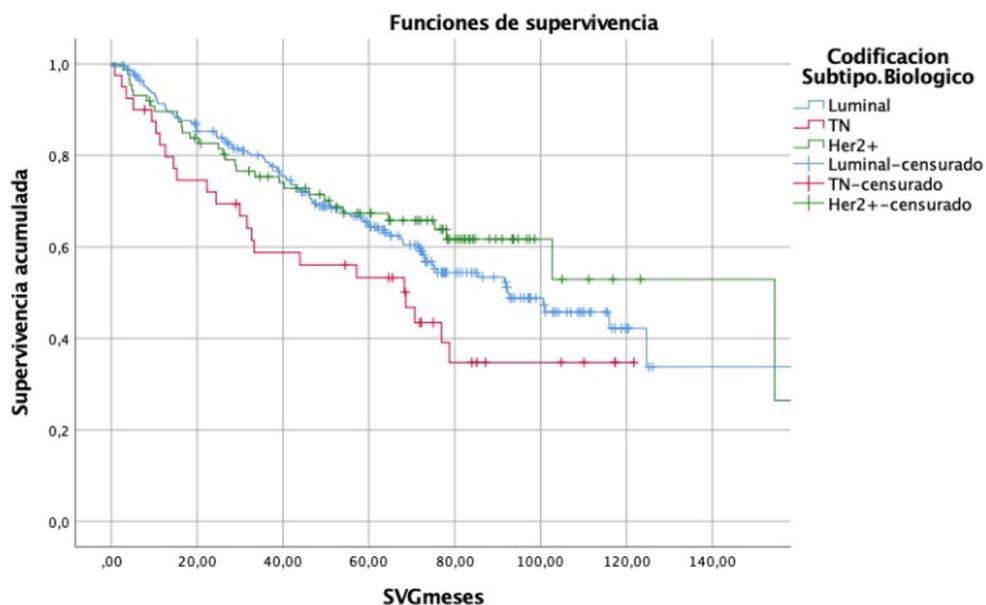


Gráfico 2: Test de Log Rank, supervivencia global total por subtipos biológicos.

La tasa de SVG a 2 y 5 años fue de 92 y 64% para las pacientes con tumores luminales, de 76.6 y 67.3% para aquellas con tumores HER2 positivos y de 69 y 53.3% para aquellas con tumores TN.

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

Discusión

El cáncer es un problema de significativa importancia en el tablero epidemiológico del Uruguay. De hecho, en el primer semestre del año 2021 tomando en cuenta ambos sexos en forma conjunta, el cáncer fue la tercera causa de muerte, siendo causante del 20% del total de los fallecimientos registrados en nuestro país ⁽⁷⁾. Se registran anualmente casi 16.179 casos nuevos y mueren más de 7.995 uruguayos por esta causa ⁽⁸⁾.

Al igual de lo que se observa a nivel mundial, el cáncer de mama (CM) en Uruguay es el más frecuente en el sexo femenino y también la principal causa de muerte por cáncer ⁽⁹⁾. La media de la edad al momento del diagnóstico fue de 60 años, lo cual es concordante con lo reportado tanto a nivel nacional ⁽⁹⁾, como a nivel internacional ⁽¹⁰⁾.

Similar a lo evidenciado a nivel nacional, donde el 69.5% de los casos se diagnostican en estadios tempranos (in situ, I, y II) la gran mayoría (59.2%) de los casos se diagnosticaron en estadios preoces ⁽⁹⁾. Tal porcentaje, relativamente elevado, traduce probablemente el impacto de las campañas de prevención realizadas con la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLC) y el MSP. Por lo tanto, debe considerarse una prioridad mantener los programas de detección oportuna del CM. Es de amplio conocimiento que las tasas de mortalidad por CM han descendido en los últimos años, debido al aumento de la detección temprana mediante el uso de mamografía de tamizaje. Hasta el momento la mamografía constituye el mejor método para el diagnóstico oportuno y ha demostrado reducir la mortalidad por esta enfermedad ⁽¹¹⁾. De acuerdo a las Guías de Práctica Clínica de Detección Temprana del Cáncer de Mama del Ministerio de Salud Pública (MSP), se recomienda realizar tamizaje mamográfico sistemático cada dos años a las mujeres con edad comprendida entre 50-69 años ⁽¹²⁾. Además, la ley 17.242 art. 2 otorga a las mujeres un día al año de licencia especial con goce de sueldo para realizársela, siendo el estudio, gratuito, en forma bianual (Ordenanza del MSP N.º 842) (13,14).

Es bien sabido que detectar el CM en estadios tempranos mejora el pronóstico de la enfermedad, aumentando la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global. También brinda a las pacientes una mayor probabilidad de recibir tratamientos quirúrgicos menos agresivos, lo que se traduce en una menor tasa de efectos adversos y un menor impacto en su calidad de vida.

En lo referente al subtipo histológico semejante a lo reportado a nivel nacional ⁽⁵⁾ e internacional ⁽¹⁵⁾ la mayoría de los tumores fueron ductales infiltrantes. El grado histológico es un factor pronóstico importante para conocer el comportamiento biológico y una herramienta de útil para definir de tratamiento adyuvante ^(16,17). En el departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas se emplea la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston y Ellis ^(18,19), también llamada clasificación histológica de Nottingham, que es una de las más empleadas y toma en consideración 3 características: la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y la actividad mitótica. En nuestro estudio trabajó el 63.8% de los tumores fueron GHF II y III, es conocido que aquellas pacientes con CM GHF III tienen un riesgo mayor al doble de morir por CM que aquellas con CM GHF I ⁽¹⁶⁾.

Si comparamos nuestros resultados respecto a estudios nacionales sobre frecuencia de subtipos biológicos para mujeres de todas las edades con CM, nuestras pacientes presentaron un menor porcentaje de tumores RRHH+/HER2-, (60 vs. 73%) y de tumores TN (10.5 vs.17%); en cuanto al porcentaje de tumores HER2 positivos, nuestros resultados fueron coincidentes con los resultados reportados a nivel nacional oscilan entre un 10% y 33%.

Nuestros resultados fueron similares a los reportados a nivel de América Latina donde se reportaron 63.4% de tumores RRHH+/HER2-, 20.6% de tumores HER 2 y 16% de tumores TN ⁽²⁰⁾.

Si bien no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SVG entre los diferentes subtipos biológicos: RRHH +, HER2-; HER2+ y triple negativo, la SVG tiende a ser más favorable en aquellas pacientes RRHH+/HER2-, y Her2 positivos (que reciben tratamiento específico anti-Her 2), mientras que las pacientes con tumores TN tienden a tener un peor pronóstico, lo que es coincidente con lo reportado en otras series internacionales ^(21,22). En nuestro estudio se evidenció una superposición entre las curvas de SVG de las pacientes con RRHH+/HER2- y

Her2 positivos. Esto es discordante con la reportado a nivel nacional e internacional, ya que las pacientes con CM RHH+/HER2- habitualmente tiene el mejor pronóstico.

Una de las hipótesis que podría explicar este comportamiento sería la presencia de una mayor proporción de pacientes de peor pronóstico dentro del subgrupo de pacientes con RRHH+/HER2-, que correspondería a los tumores luminal B de la clasificación molecular, que se diferencian del luminal A por una mayor expresión de genes de proliferación, como el MK167 (que codifica Ki-67) y ciclina B1, y menor nivel de expresión de los RRHH⁽²³⁾. Si fuera posible confirmar esta hipótesis con la determinación del Ki-67 por IHQ a nivel tumoral (con valores > 14% en la mayor parte de este subgrupo) podría explicarse su similar evolución con el subtipo HER2+, que se caracteriza por ser un subtipo más agresivo y de peor pronóstico.

Sin embargo, al momento de interpretar estos datos no debemos olvidar que todas las pacientes HER2 + con tumores mayores a 1 cm con axila positiva habían recibido tratamiento con trastuzumab, lo que seguramente tenga un impacto beneficioso en la SVG de las pacientes. Por otra parte sería importante realizar un análisis multivariable, evaluando qué impacto tiene el estadio, además de los tratamientos realizados, en la SVG.

En el presente estudio no se tuvo en consideración la determinación del índice de proliferación Ki67% al momento de realizar la clasificación en subtipos biológicos, esto es debido a que la misma es objeto de discusión ya que presenta ciertas limitaciones y desafíos en su medición y aplicación clínica. En este sentido la medición de Ki67% está sujeta a una interpretación subjetiva por parte del patólogo, lo que puede provocar una discordancia entre los patólogos y entre diferentes laboratorios. Esto puede llevar a diferentes resultados y decisiones clínicas para una misma paciente.

Como limitante del estudio debemos mencionar que se trata de un estudio retrospectivo, que no hemos considerado un análisis multivariado, si existió o no variabilidad en el tratamiento adyuvante administrado y además desconocemos la oportunidad del tratamiento quimioterápico sistémico (neoadyuvante-adyuvante). Otra de las limitantes sería el tiempo mediano de seguimiento, ya que quizá un tiempo de seguimiento más prolongado podría ser necesario para mostrar mejor la relación entre los subtipos de CM y el pronóstico, sobre todo para pacientes con tumores RRHH+/HER2- cuyo riesgo de recaída se extiende más allá de los cinco años.

Dentro de las fortalezas del presente estudio, corresponde destacar el número de pacientes incluidas y la incorporación de todos los grupos etarios lo que permite obtener información más completa y representativa sobre la enfermedad. Si bien los datos fueron recabados en forma retrospectiva se utilizó una base a datos anónima y confiable, como es la Historia Clínica Electrónica Oncológica (HCEO).

Conclusiones

A pesar de que dadas las características de los resultados obtenidos, sólo nos es posible alcanzar conclusiones que permitan conocer mejor el perfil epidemiológico de las pacientes uruguayas incluidas; nuestro trabajo revela datos referentes a las características clínicas y patológicas del CM en mujeres uruguayas.

La mayoría de los CM fueron diagnosticados en estadios precoces, lo que seguramente sea consecuencia de las campañas de prevención realizadas por el MSP y la CHLC.

Si bien nuestros resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas en las curvas de SVG entre los tres subtipos biológicos definidos, esto puede deberse al número de las pacientes incluidas y al tiempo corto de seguimiento.

Consideramos que es necesario realizar un estudio con mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado. Además sería importante realizar la determinación del Ki-67 para profundizar en la investigación acerca de la biología tumoral a fin de conocer factores pronósticos y predictivos de respuesta a tratamientos adicionales.

Bibliografía

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313.
- 2- Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Registro Nacional de Cáncer: situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer[internet]. Montevideo: CHLCC; mayo 2022. [citado: 10 de marzo]

2023] Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Situacion-Epidemiologica-del-Uruguay-en-relacion-al-Cancer--2023-uc108>

- 3- Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2009 Oct;19(4):204-10. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.05.004.
- 4- Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2009 Oct;19(4):204-10. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.05.004.
- 5- Delgado DL, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Camejo N, Ferrero L, et al. Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev Med Urug.* 2010; 26: 145-153.
- 6- Castillo C, Camejo N, Delgado DL, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Ferrero L, et al. Análisis de sobrevida según perfil biológico de pacientes uruguayas con cáncer de mama *Rev Méd Urug.* 2012; 28(4):241-249.
- 7- Uruguay. Ministerio de Salud Pública. División Estadística. Cifras preliminares de mortalidad según causa de muerte - Primer semestre 2021 [Internet]. [Fecha de acceso: 10 de marzo 2023] Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/tematica/estadisticas-vitales>
- 8- Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Registro Nacional de Cáncer. Situación Epidemiológica del Uruguay en relación al Cáncer, Montevideo: CHLCC, Mayo 2022. [Fecha de acceso: 10 de marzo 2023] Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Situacion-Epidemiologica-del-Uruguay-en-relacion-al-Cancer--Mayo-2022-uc108>
- 9- Barrios E, Garau M. Cáncer: Magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *An Fac Med.* 2017; 4: 9-46.
- 10- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al, ed. Revisión de estadísticas de cáncer SEER, 1975-2011 [Internet]. Bethesda: Instituto Nacional del Cáncer. 2013. [Fecha de acceso: 10 de marzo 2023]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011
- 11- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B.K. Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 151 (10): 727-37, W237-42, 2009
- 12- Basso J, Lustemberg C, Quian J, Rosa R, Echevarría A. Guía de Práctica Clínica de Detección Temprana del Cáncer de Mama. Minist Salud Pública República Orient del Uruguay [Internet]. 2015;9-27. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-practica-clinica-deteccion-cancer-mama>
- 13- Uruguay. Parlamento. Ley n° 17242: Ley de prevención de cánceres genito mamarios. Licencia especial para realización de papanicolau y/o radiografía mamaria [internet]. 2000 [Fecha de acceso: 10 de marzo 2023]. Disponible en : <https://www.impco.com.uy/bases/leyes/17242-2000>
- 14- Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Ordenanza N° 842/015 Exoneración de tasas moderadoras de mamografías en mujeres entre 50 y 69 años [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2021. [Fecha de acceso: 10 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-842015-exoneracion-tasas-moderadoras-mamografias-mujeres-entre>
- 15- Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005 Oct 31;93(9):1046-52. doi: 10.1038/sj.bjc.6602787.
- 16- Rosenberg JL, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89:47-54.
- 17- Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamathandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: A study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:1048-52.
- 18- Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer.* 1957;11:359-77.
- 19- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer I: The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *His- topathology.* 1991;19:403-40.
- 20- Llera AS, Abdelhay ESFW, Artagaveytia N, Daneri-Navarro A, Müller B, Velazquez C, et al. The Transcriptomic Portrait of Locally Advanced Breast Cancer and Its Prognostic Value in a Multi-

Country Cohort of Latin American Patients. *Front Oncol.* 2022 Mar 22;12:835626. doi: 10.3389/fonc.2022.835626.

- 21- Kast K, Link T, Friederich K, Petzold A, Niedostatek A, Schoffer O, et al. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150:621-9.
- 22- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Constantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164-72.
- 23- Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20;101(10):736-50. doi: 10.1093/jnci/djp082. Epub 2009 May 12. PMID: 19436038; PMCID: PMC2684553.

Aporte de cada autor al artículo

Natalia Camejo: Concepción y diseño del trabajo, redacción del manuscrito.

Dahiana Amarillo: Concepción y diseño del trabajo, redacción del manuscrito.

Cecilia Castillo: Revisión crítica del manuscrito.

Matías Mengui: Recolección de datos, análisis e interpretación de los resultados, análisis estadístico, redacción del manuscrito.

Sabrina Miraglia: Recolección de datos, análisis e interpretación de los resultados, análisis estadístico, redacción del manuscrito.

Ignacio Siécola: Recolección de datos, análisis e interpretación de los resultados, análisis estadístico, redacción del manuscrito.

Victoria Mustafá: Recolección de datos, análisis e interpretación de los resultados, análisis estadístico, redacción del manuscrito.

Natalia Vila: Recolección de datos, análisis e interpretación de los resultados, análisis estadístico, redacción del manuscrito.

Maximiliano González: Recolección de datos, análisis e interpretación de los resultados, análisis estadístico, redacción del manuscrito.

Gabriel Krygier: Concepción y diseño del trabajo, revisión crítica del manuscrito.

Notas

Natalia Camejo: Médico oncólogo. Profesor Adjunta Unidad Académica Oncología Clínica.

Dahiana Amarillo: Médico oncólogo. Asistente Unidad Académica Oncología Clínica.

Cecilia Castillo: Médico oncólogo. Profesor Agregado Unidad Académica Oncología Clínica.

Matías Mengui: Bachiller Facultad de Medicina.

Sabrina Miraglia: Bachiller Facultad de Medicina.

Ignacio Siécola: Bachiller Facultad de Medicina.

Victoria Mustafá: Bachiller Facultad de Medicina.

Natalia Vila: Bachiller Facultad de Medicina.

Maximiliano González: Bachiller Facultad de Medicina.

Gabriel Krygier: Médico Oncólogo. Profesor Director de la Unidad Académica Oncología Clínica.