

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Radiología y Medicina Física**



## **CÁNCER DE MAMA Y METÁSTASIS ÓSEAS**

**Memoria que presenta para aspirar al grado de Doctor en  
Medicina y Cirugía la licenciada CRISTINA DÁVILA ARIAS**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Cristina Dávila Arias  
D.L.: GR 117-2014  
ISBN: 978-84-9028-691-3



**Dña. MARIANA FÁTIMA FERNÁNDEZ CABRERA**, Doctora en Ciencias Químicas e Investigadora del Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada, del Laboratorio de Investigaciones Médicas del Hospital Universitario San Cecilio de Granada y Profesora Titular del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada.

**CERTIFICA:** Que **Dña. CRISTINA DÁVILA ARIAS**, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **CÁNCER DE MAMA Y METÁSTASIS ÓSEAS** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Granada, 29 de Abril de 2013



**D. NICOLÁS OLEA SERRANO**, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Radiología y Medicina Física del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

**CERTIFICA:** Que **Dña. CRISTINA DÁVILA ARIAS**, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **CÁNCER DE MAMA Y METÁSTASIS ÓSEAS** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Granada, 29 de Abril de 2013



**D. JOSÉ ANEIROS CACHAZA**, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Anatomía Patológica del Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad de Granada y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

**CERTIFICA:** Que **Dña. CRISTINA DÁVILA ARIAS**, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **CÁNCER DE MAMA Y METÁSTASIS ÓSEAS** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Granada, 29 de Abril de 2013





DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

**D. NICOLÁS OLEA SERRANO, Director del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada**

**CERTIFICA:** Que el presente trabajo ha sido realizado por la licenciada en Medicina y Cirugía **Dña. CRISTINA DÁVILA ARIAS** en el Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada. Y para que conste y surta efectos donde proceda, firmo el presente certificado.

Granada, 29 de Abril de 2013



El doctorando **CRISTINA DÁVILA ARIAS** y los directores de la tesis **Cáncer de mama y metástasis óseas** garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 30 de Abril de 2013

Doctorando

Fdo.: Cristina Dávila Arias

Directores de la Tesis

Fdo.: Mariana F. Fernández Cabrera

Fdo.: Nicolás Olea Serrano

Fdo.: José Aneiros Cachaza



La memoria de Tesis Doctoral que lleva por título **CÁNCER DE MAMA Y METÁSTASIS ÓSEAS**, ha sido presentada por la Lda. Cristina Dávila Arias para aspirar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía, habiendo sido dirigida por Dña. Mariana Fernández Cabrera, Profesora Titular del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, por D. Nicolás Olea Serrano, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y por D. José Aneiros Cachaza, Catedrático del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Fdo. Cristina Dávila Arias



Cristina Dávila Arias disfrutó durante el desarrollo de este trabajo de Tesis Doctoral de un **contrato ‘Río Hortega’** para profesionales que han finalizado la Formación Sanitaria Especializada, financiado por el Instituto de Salud Carlos III.





## Agradecimientos

Llegados a este punto, quisiera empezar por las raíces, porque soy lo que soy gracias a mi familia. Gracias al esfuerzo de mis padres, en los que he visto lo que es realmente la capacidad de sacrificio y el respeto por el trabajo en el día a día; gracias a la ilusión y a la confianza que me transmite mi hermana, Adri, paradigma del “más vale tarde que nunca”, qué sería de mí sin ti. Gracias también a Lalos, por ser tan especial en mi vida y por todo lo bueno que me transmite.

Cómo no, mi agradecimiento y un entrañable y emocionado recuerdo a todas las personas que quiero y que no pueden estar. A mis abuelos, que muchas veces han sido mi faro y mi guía, modelo de lo que quiero y espero algún día llegar a ser. Gracias a mis tíos, por ser como habéis sido, por enseñarme que los grandes momentos están en las pequeñas cosas que compartíamos todos juntos.

Jose, contigo el rumbo de mi vida viró 180° hacia el sur, y eso ha hecho posible que hoy esté aquí. Gracias a tu apoyo he podido superar “algunos” obstáculos, quizá no fueran tantos... aunque a veces parecían insalvables, y sobre todo gracias a ti hoy tengo lo que da más sentido a mi vida, mis hijos, Alba, Julia y Guille. Son el motor y la energía que me impulsa a seguir adelante. Esta pequeña gran familia que hemos creado cada día me enseña mucho de la vida y de mí misma, y sin duda lo que he crecido a vuestro lado me ha permitido alcanzar esta meta. Gracias a Amparo, mi suegra, por toda su ayuda y su apoyo, colaboradora necesaria en toda esta tarea.

Gracias a mi antiguo jefe, y sin embargo amigo, Juanjo. Gracias a Antonio, por ser un gran amigo y compañero, sin tu ayuda no habría podido meterme en esta odisea. Ovidio, Angus, Lourdes, Cristina, Carmen, Ana,... por creer en mí, a veces más que yo misma, y animarme a seguir adelante. Un recuerdo especial también para Lola, Natalia, Emi, Esteban. Gracias a mis amigos y compañeros residentes en el Servicio de Medicina Nuclear (Raquel, Javi, Sandra, Carmina, María Jesús, Adriana), porque el azar quiso que esa parte de la travesía la compartiera con grandes compañeros de viaje. Gracias por vuestro apoyo y por hacer que los años compartidos sean inolvidables.

Gracias a mis directores de Tesis, Nicolás, Marieta y José Aneiros.

Gracias a Nicolás, por confiar en mí y darme la oportunidad de entrar en el grupo y aportar mi granito de arena. Gracias, porque esto también me ha permitido conocer a

personas increíbles, grandes amigos, el alma del grupo. Gracias por escucharme y gracias por tu ejemplo.

Marieta. Sin tu ayuda no habría sido posible llegar aquí. La travesía ha sido dura, pero hemos llegado a puerto y el viaje ha merecido la pena. He aprendido mucho estando a tu lado, gracias.

Olga, mi predecesora en estas lides, gracias por abrirme tantas puertas y facilitarme las cosas tantas veces... hasta en la maternidad, Guille llegó de tu mano... muchas gracias, amiga. Gracias a mi Rosita, por esas conversaciones catárticas y por cómo eres, por todo el ánimo que me has dado. Rocío, he aprendido mucho de ti, de tu racionalidad, y he conocido mucho de mí estando a tu lado, gracias por ayudarme a ver el vaso medio lleno. Gracias a Irene, qué santa paciencia has tenido conmigo y con mi pen; has sido ejemplo para mí en muchas cosas, tu constancia y tu sentido de la responsabilidad. María, viéndote a ti tirando del carro con todo lo que llevas en él... me he sentido identificada, y eso alivia, cuesta mucho esfuerzo pero se puede con todo. Espe, me admira tu entereza, tu fuerza, la energía positiva que transmites. Chepe, gracias por escucharme. Jose, con esa visión tan especial de la vida, se aprende mucho de los que veis las cosas de otra manera. Macarena, Inma. Fran, gracias por el aire fresco que ha entrado contigo.

Qué puedo decir de Juanpe, buen compañero, buena persona, magnífico científico..., gracias con mayúsculas, por la generosidad que has tenido conmigo, y también la paciencia... que te he mareado un poquillo.

Gracias a todo el equipo del Registro de Cáncer de Granada. En primer lugar a María José, por abrirme la puerta de “su casa”, por colaborar conmigo en todo lo que he necesitado, por esa generosidad que ha sido fundamental en este trabajo. Gracias a Victoria, Elena, Yoe-Ling, Carmela, Carmen, Maribel, Esther, por su ayuda, por darme ánimo y por recibirme siempre con una sonrisa. No olvidaré mi paso por el Registro y todo lo que he aprendido con vosotras y de vosotras. Gracias también a Julia por toda su contribución a este trabajo de tesis.

Sin duda alguna, gracias a todas aquellas mujeres que con su historia personal han escrito cada uno de los renglones de esta tesis doctoral.

“Comienza haciendo lo que es necesario, después lo que es posible  
y de repente estarás haciendo lo imposible”.

San Francisco de Asís

“No te rindas... porque cada día es un comienzo nuevo, porque esta  
es la hora y el mejor momento, porque no estás solo, ...”.

Benedetti





A mis hijos, Alba, Julia y Guille





---

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b><u>1. Epidemiología.....</u></b>	<b>8</b>
<b>1.1. Incidencia y mortalidad.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Supervivencia.....</b>	<b>13</b>
<b>1.3. Años potenciales de vida perdidos (APVP) por cáncer de mama.....</b>	<b>14</b>
<b><u>2. Historia natural del cáncer de mama.....</u></b>	<b>14</b>
<b>2.1. Crecimiento Tumoral.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2. Diseminación.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2.1. Diseminación linfática.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2.2. Diseminación sanguínea.....</b>	<b>16</b>
<b><u>3. Factores de Riesgo.....</u></b>	<b>17</b>
<b>3.1. Factores de riesgo epidemiológicos.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.1. Sexo femenino.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.2. Edad.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.3. Raza, área geográfica y nivel socioeconómico.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2. Factores de riesgo reproductivos.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.1. Edad de menarquia y edad de menopausia.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.2. Edad al primer parto.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.3. Lactancia.....</b>	<b>21</b>
<b>3.3. Hormonas exógenas.....</b>	<b>21</b>
<b>3.3.1. Anticonceptivos Hormonales.....</b>	<b>21</b>
<b>3.3.2 Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS).....</b>	<b>22</b>



---

<b>3.4. Antecedentes.....</b>	<b>22</b>
<b>3.4.1. Antecedentes Personales de Patología Mamaria.....</b>	<b>22</b>
<b>3.4.2. Antecedentes Familiares de cáncer de mama.....</b>	<b>23</b>
<b>3.5. Estilo de vida.....</b>	<b>24</b>
<b>3.5.1. Índice de masa corporal (IMC).....</b>	<b>25</b>
<b>3.5.2. Dieta.....</b>	<b>26</b>
<b>3.5.3. Alcohol.....</b>	<b>27</b>
<b>3.5.6. Tabaco.....</b>	<b>27</b>
<b>3.5.7. Actividad física.....</b>	<b>28</b>
<b>3.6. Exposición a Radiación Ionizante.....</b>	<b>29</b>
<b>3.7. Xenoestrógenos.....</b>	<b>29</b>
<b><u>4. Factores Pronósticos.....</u></b>	<b>30</b>
<b>4.1. Clasificación de Factores Pronósticos.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2. Factores Pronósticos de Primera Generación ó Clásicos.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.1. Variables Clínicas.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.1.1. Edad.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.2. Variables Patológicas.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.2.1. Estado Ganglionar Axilar.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.2.2. Tamaño Tumoral.....</b>	<b>32</b>
<b>4.2.2.3. Grado Histológico.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2.2.4. Tipo Histológico.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2.2.5. Invasión vascular venosa o linfática peritumoral.....</b>	<b>33</b>

---

4.2.2.6. Necrosis Tumoral.....	34
4.2.2.7. Componente Intraductal Extenso.....	34
4.2.3. Variables Biológicas.....	34
4.2.3.1. Receptores Hormonales.....	34
4.2.3.2. HER-2.....	35
4.2.3.3. Perfiles de expresión génica.....	35
4.3. Marcadores de proliferación.....	39
4.3.1. Antígeno Ki67.....	39
4.3.2. Factores de Crecimiento y sus Receptores.....	40
4.3.3. Genes de Supresión Tumoral.....	40
<b><u>5. Diseminación del cáncer de mama.....</u></b>	<b>40</b>
<b><u>6. Enfermedad metastásica: pronóstico y supervivencia.....</u></b>	<b>42</b>
<b><u>7. Enfermedad metastásica ósea.....</u></b>	<b>44</b>
7.1. Enfermedad metastásica ósea: Fisiopatología.....	44
7.2. Enfermedad metastásica ósea: imagen ósea en cáncer de mama metastásico..	45
7.3. Enfermedad metastásica ósea: complicaciones.....	51
7.4. Enfermedad metastásica ósea: monitorización.....	54
7.5. Enfermedad metastásica ósea en cáncer de mama: factores predictivos y pronósticos.....	55
7.6. Enfermedad metastásica ósea: pronóstico y supervivencia.....	57
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>61</b>
1. Hipótesis.....	62

---

<b>2. Objetivos.....</b>	<b>62</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>65</b>
<b>1. Tipo de estudio.....</b>	<b>66</b>
<b>2. Criterios de inclusión y exclusión.....</b>	<b>70</b>
<b>3. Análisis de datos.....</b>	<b>71</b>
<b>3.1. Análisis de supervivencia.....</b>	<b>71</b>
<b>3.2. Análisis de regresión logística.....</b>	<b>74</b>
<b>4. Confidencialidad de datos.....</b>	<b>75</b>
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
<b><u>1. Análisis descriptivo de la población de estudio.....</u></b>	<b>78</b>
<b>1.1. Variables epidemiológicas.....</b>	<b>78</b>
<b>1.2. Características del tumor.....</b>	<b>79</b>
<b>1.2.1. Tipo histológico.....</b>	<b>79</b>
<b>1.2.2. Localización tumoral.....</b>	<b>80</b>
<b>1.2.3. Grado de diferenciación tumoral.....</b>	<b>81</b>
<b>1.2.4. Invasión vascular y/o linfática del lecho tumoral.....</b>	<b>82</b>
<b>1.2.5. p53, bcl2, E-Cadherina y Catepsina D.....</b>	<b>82</b>
<b>1.2.6. Expresión de receptores esteroideos de estrógenos y de progesterona.....</b>	<b>83</b>
<b>1.2.7. Expresión del receptor de crecimiento epidérmico Her2 o c-ErbB2.....</b>	<b>84</b>
<b>1.2.8. Subtipos moleculares.....</b>	<b>85</b>
<b>1.2.9. Expresión del factor de replicación tumoral Ki67.....</b>	<b>86</b>
<b>1.3. Extensión locorregional de la enfermedad.....</b>	<b>86</b>

---

1.3.1. Tamaño tumoral.....	87
1.3.2. Afectación ganglionar.....	89
1.4. Extensión sistémica de la enfermedad.....	90
1.4.1. Enfermedad metastásica inicial: Características.....	91
1.4.2. Enfermedad metastásica evolutiva: Características.....	92
1.4.3. Enfermedad metastásica global: características.....	97
1.4.4. Metástasis óseas.....	97
1.5. Supervivencia global.....	99
1.6. Supervivencia relativa.....	103
1.7. Supervivencia libre de enfermedad.....	106
1.8. Supervivencia postrecaída (SPR).....	108
<b><u>2. Factores pronósticos en cáncer de mama</u>.....</b>	<b>111</b>
2.1. Análisis de regresión logística binaria.....	111
2.1.1. Presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial.....	111
2.1.2. Desarrollo de recaídas y/o metástasis a lo largo de la evolución.....	117
2.1.3. Riesgo de desarrollo de metástasis viscerales vs metástasis óseas.....	123
2.2. Análisis de regresión logística multivariante.....	128
2.2.1. Presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial.....	128
2.2.2. Desarrollo de recaídas y/o metástasis a lo largo de la evolución.....	131
2.3. Análisis de supervivencia.....	133
2.3.1. Supervivencia global.....	133

---

<b>2.3.1.1. Relación entre las características del tumor primario y la supervivencia global.....</b>	<b>133</b>
<b>2.3.1.2. Relación entre las características de la enfermedad metastásica y la supervivencia global.....</b>	<b>137</b>
<b>2.3.2. Supervivencia libre de enfermedad.....</b>	<b>140</b>
<b>2.3.2.1. Relación entre las características del tumor primario y la supervivencia libre de enfermedad.....</b>	<b>141</b>
<b>2.3.2.2. Relación entre las características de la enfermedad metastásica evolutiva y la supervivencia libre de enfermedad.....</b>	<b>143</b>
<b>2.3.3. Supervivencia post-recaída.....</b>	<b>145</b>
<b>2.3.3.1. Relación entre las características del tumor primario y la supervivencia post-recaída.....</b>	<b>145</b>
<b>2.3.3.2. Relación entre las características de la enfermedad metastásica con la supervivencia post-recaída.....</b>	<b>148</b>
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>149</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>177</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>183</b>
<b>VIII. ANEXO</b>	

# **Introducción**

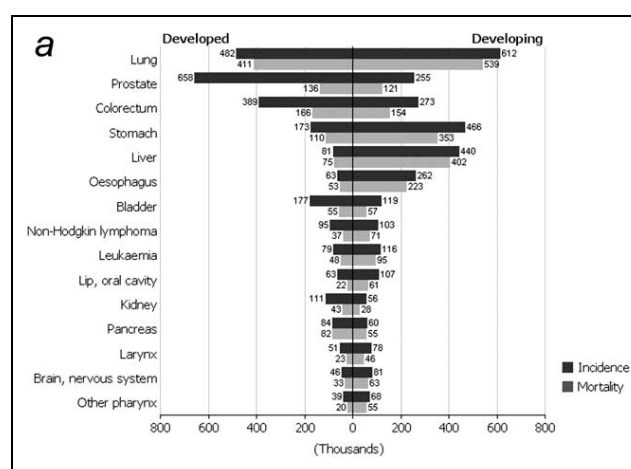
## 1. Epidemiología

### 1.1. Incidencia y mortalidad

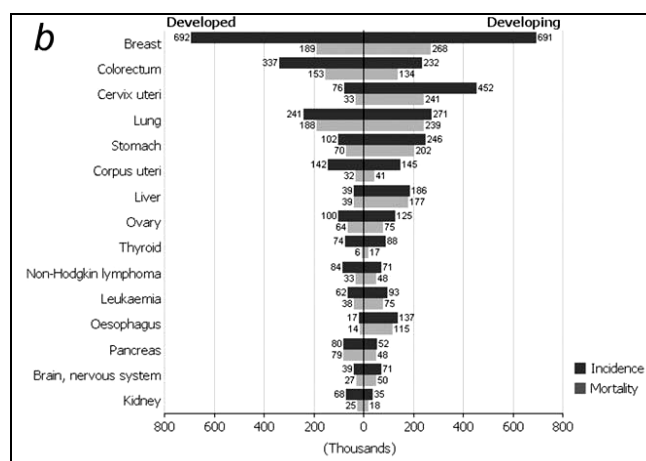
El cáncer representa la primera causa de muerte en países desarrollados y la segunda en países en desarrollo. Existe una tendencia al alza de esta patología, que se debe fundamentalmente, al cambio progresivo en los estilos de vida (tabaquismo, sedentarismo, dieta) y al envejecimiento de la población (Jemal et al, 2011).

**En todo el mundo**, según datos del proyecto GLOBOCAN desarrollado en el seno de la IARC-*International Agency for Research on Cancer*, en 2008 se detectaron 12,7 millones de casos incidentes de cáncer y 7,6 millones de muertes por esta causa. Los más frecuentes fueron los tumores localizados en pulmón (12,7%), mama (10,9%) y colon-recto (9,7%), y en cuanto a causas de mortalidad por cáncer, los principales responsables fueron los de origen pulmonar (18,2%), gástrico (9,7%) y hepático (9,2%). El 56% de los casos incidentes y el 63% de los fallecimientos tuvieron lugar en las regiones menos desarrolladas del mundo (Ferlay et al, 2010).

Para ambos sexos, el cáncer de mama es el segundo cáncer en frecuencia (10,9%), después del pulmonar, y la quinta causa de muerte por cáncer (6,1%). Entre la población femenina mundial es el tumor maligno de mayor incidencia (23%) y mortalidad (13,7%), tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, lo que lo convierte en un problema sanitario y social de primer orden.

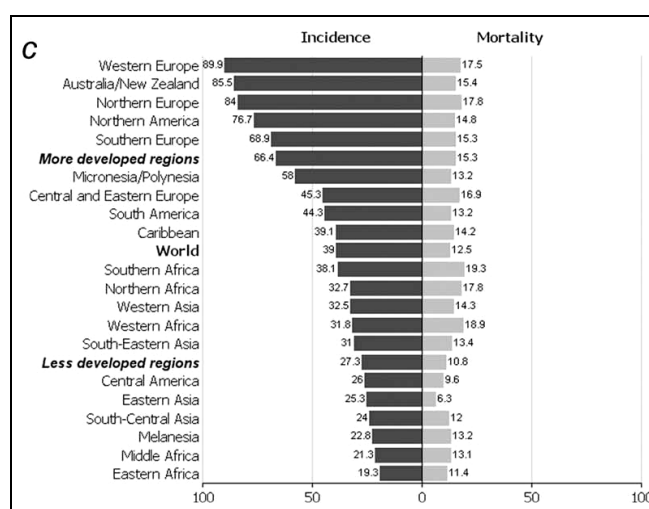


**Figura 1 (a).** Número estimado (miles) de nuevos casos (incidencia) y muertes (mortalidad) de cáncer en hombres en todos los países del mundo en 2008. Fuente: GLOBOCAN 2008 (Ferlay et al, 2010).



**Figura 1 (b).** Número estimado (miles) de nuevos casos (incidencia) y muertes (mortalidad) de cáncer en mujeres en todos los países del mundo en 2008. Fuente: GLOBOCAN 2008 (Ferlay et al, 2010).

Las mayores tasas de incidencia de cáncer de mama afectan al norte y oeste de Europa, Australia, Nueva Zelanda y América del Norte, mientras que las más bajas se localizan en África Subsahariana y Asia (Ferlay et al, 2010).

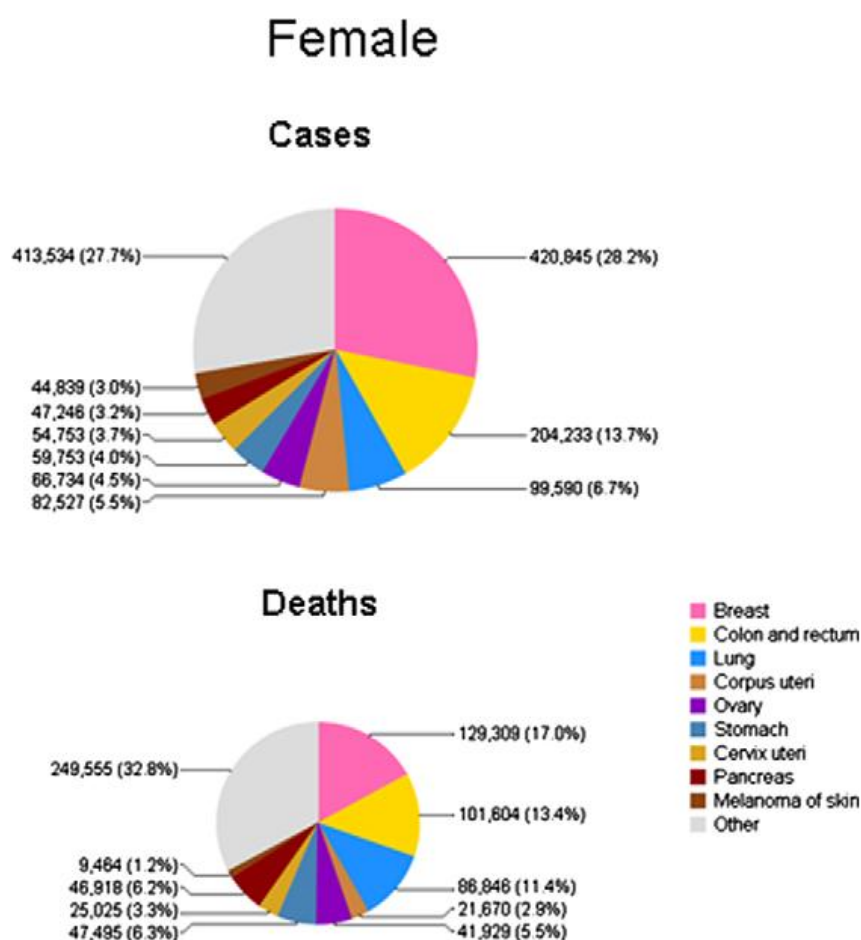


**Figura 1 (c).** Tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama estandarizadas por edad. Fuente: GLOBOCAN 2008 (Ferlay et al, 2010).

**En Europa,** en base a información procedente de estudios internacionales coordinados por la IARC, estadísticas publicadas por los registros de cáncer nacionales y la base de datos de mortalidad WHO, se estimaron 3,2 millones de casos incidentes de



cáncer (excluyendo piel-no melanoma) y 1,72 millones de muertes por cáncer en el año 2008. Entre los casos incidentes, el más frecuente fue el colorrectal (13,6%), seguido de los originados en mama (13,1%), pulmón (12,2%) y próstata (11,9%), mientras que como causa de muerte por cáncer destacaron el colorrectal (12,3%), mama (7,5%), y estómago (6,8%). Al estratificar por sexo, el principal cáncer femenino es el mamario, tanto en cuanto a incidencia (421.000 nuevos casos, 28,2% del total) como a mortalidad (129.000 fallecimientos por esta causa, 17%) (Ferlay et al, 2010).



**Figura 2.** Distribución de los casos estimados y muertes por los 10 principales tipos de cáncer en mujeres en Europa en 2008. Fuente: Ferlay et al, 2010.

**En EEUU,** el cáncer es responsable de uno de cada cuatro fallecimientos, lo que le convierte, al igual que en gran parte del mundo, en el principal problema de salud pública. Según datos de la American Cancer Society, la tasa de incidencia de cáncer en

mujeres americanas ha descendido a un ritmo de un 0,6% anual desde 1998-2007, cuestión que se relaciona con el menor uso de terapia hormonal sustitutiva que se viene aplicando en mujeres postmenopáusicas desde 2001. También se ha observado un descenso de la tasa de mortalidad global por cáncer en mujeres americanas desde 1991, a un ritmo de 0,8% anual en el periodo 1994-2002 y a un 1,5% anual en el periodo 2002-2007 (el descenso fue de un 13,9% entre 1990-2007), lo que traduce mejoras en la detección precoz y en los tratamientos (Siegel et al, 2011). Las estimaciones de cáncer de mama femenino para 2011 arrojaron cifras de 230.480 casos incidentes, el 30% del total de casos de cáncer en mujeres (por orden de frecuencia fueron mama, pulmón y colorrectal), y 39.520 fallecimientos por esta causa. La edad media en el momento del diagnóstico del cáncer de mama en mujeres es relativamente baja, y por ello este colectivo tiene una probabilidad de desarrollar cáncer antes de los 60 años ligeramente superior a la de los hombres (Siegel et al, 2011).

**En España**, al igual que en la mayoría de países desarrollados, el cáncer representa el principal problema de salud pública, aunque desde los años 90 se viene apreciando un significativo incremento de la supervivencia y descenso de la mortalidad relativas, con la menor tasa estimada de mortalidad por cáncer en mujeres europeas en 2005 (Cabanés et al, 2010).

El cáncer de mama posee un gran impacto sanitario, social y económico, por afectar fundamentalmente a mujeres entre 45 y 65 años y convertirse, en un tercio de los casos, en una enfermedad crónica, además de ser la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. Anualmente, se diagnostican unos 16.000 nuevos casos (Pollán et al, 2007), y la tasa de incidencia estandarizada ha pasado de ser de las más bajas de Europa a principios de los 80 (54,8 casos por 100.000 mujeres-año) a ocupar una posición intermedia entre los países europeos en 2006 (93,6 casos por 100.000 mujeres-año), según datos de la IARC.

El incremento de la tasa de incidencia desde el inicio de los 80, a un 2,9% anual, se ha relacionado con el descenso de la fertilidad y la mayor prevalencia de obesidad, consumo de alcohol y sedentarismo. En 2001 se produjo un cambio de tendencia, y desde entonces la incidencia disminuye anualmente un 3% (IC95% =1,8-4,1%), aunque de un modo no homogéneo entre los distintos grupos de edad: para las menores de 45 años no se observa cambio en la tendencia y mantienen un incremento estable en la

incidencia de 1,7% anual en todo el periodo 1980-2004 (IC 95%=1,4-2,1%) quizá en relación con los cambios producidos en el estilo de vida de las mujeres nacidas después de 1950. Las mujeres de 45-65 años sufrieron un descenso abrupto de incidencia en 2001 (pasando de ir aumentando un 3,4% anual, a descender un 2,4% anual) en relación con el efecto de saturación de los programas de screening, y la incidencia en mujeres mayores de 65 años se estabilizó en 1995 y ha permanecido así desde entonces (Pollán et al, 2010). El efecto de saturación de los programas de screening se traduce en un incremento brusco de la incidencia para mujeres de 45 años o más durante la fase de implementación, que comienza a declinar hasta un nivel basal estable una vez que se alcanza la cobertura total. No se cree que este descenso guarde relación con el menor uso de la terapia hormonal sustitutiva en postmenopáusicas, pues en España no tuvo gran aceptación, se utilizó durante periodos cortos, y además más del 50% de las usuarias recibieron exclusivamente estrógenos (Pollán et al, 2010).

Existen diferencias geográficas, con mayor incidencia en el norte que en el sur de España, que se han ido atenuando con el tiempo, como reflejo de una distribución cada vez más homogénea de los diferentes factores de riesgo: retraso en la edad del primer parto, disminución en el número de hijos, reducción de la lactancia materna, exposición a hormonas exógenas, obesidad, mayor ingesta calórica, sedentarismo o consumo de alcohol. También influyen la menarquia más temprana y la menopausia más tardía, que suponen una exposición más prolongada a estrógenos endógenos (Pollán et al, 2009 y 2010).

El cáncer de mama supuso la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en el periodo 1980-1984, y entre 2003-2007 pasó a compartir liderazgo con el cáncer colorrectal (Cabanes et al, 2010), con una tasa de mortalidad estandarizada de 18,6 por 100.000 mujeres-año en 2005 (5.703 mujeres fallecidas) (Díez et al, 2000; López-Abente et al, 2004; Pollán et al, 2007). Desde 1992, se ha observado un descenso anual del riesgo de muerte por cáncer de mama del 2%, fruto del diagnóstico más temprano y de la mayor disponibilidad y accesibilidad a herramientas terapéuticas más eficaces (Pollán et al., 2007; Cabanes et al, 2010), aunque persisten diferencias geográficas, con tasas más elevadas en Baleares, Canarias, la costa mediterránea de Cataluña y Comunidad valenciana, o municipios de la Rivera del Ebro. En mujeres mayores de 49 años, estas diferencias guardan relación con el nivel socioeconómico y/o con la ruralidad o la presencia en la zona de una mayor proporción de habitantes mayores de

64 años, que en conjunto traducen factores relativos al estilo de vida; aunque en mujeres menores de 50 años, la única variable relacionada es la ruralidad (Pollán et al, 2007). Estas diferencias territoriales también se perciben a nivel internacional, posiblemente en función de características geográficas, sociales y medioambientales específicas (Pollán et al, 2007).

**En Andalucía**, al igual que en el resto de Europa, el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, pero la principal causa de Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP), 30% en hombres y 42% en mujeres. Tanto en hombres como en mujeres, Andalucía es de las comunidades autónomas con las tasas brutas más bajas de mortalidad por cáncer (141,2 en mujeres y 258,7 en hombres), pero de las comunidades con tasas estandarizadas de mortalidad más elevadas en hombres y más bajas en mujeres (Plan Integral de Oncología de Andalucía 2002-2006).

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres, con 2500 casos incidentes en 2004 y 67 casos por cada 100.000 mujeres, y la principal causa de muerte por cáncer en este colectivo. La mortalidad relativa por cáncer de mama comenzó a experimentar un descenso a partir de 1993 gracias al avance en el conocimiento y la terapéutica de la enfermedad y a su diagnóstico más temprano, en el seno de las campañas de detección precoz iniciadas en la década de los 90, orientadas fundamentalmente a mujeres de entre 50-70 años (Canavesé et al, 1995; Marzo Castillejo, 2007; Ruiz-Ramos & Expósito-Hernández, 2007).

Concretamente en Granada, según datos del Registro del Cáncer, la tasa de incidencia bruta anual en 1996 fue de 64 por cada 100.000 mujeres, y la tasa estandarizada por la población mundial de 46,7 por cada 100.000 mujeres. Salvo que cambie la tendencia, el riesgo acumulado indica que 1 de cada 20 mujeres residentes en la provincia desarrollará un cáncer de mama antes de cumplir los 75 años.

## **1.2. Supervivencia**

En Estados Unidos, la supervivencia en cáncer de mama invasivo en el periodo 1999-2006 fue del 87,8% a los 5 años del diagnóstico y del 80,6% a los 10 años (Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2006). En cambio, en mujeres diagnosticadas durante el periodo 1995-

1999, los datos europeos arrojan una supervivencia relativa media estandarizada por edad y área a los 5 años de un 73.3% y una supervivencia relativa de un 81.6% (EUROCARE-4). En España, para el mismo intervalo diagnóstico, la tasa de supervivencia relativa ajustada por edad a los 5 años fue del 86% (IC 95% 85,3-86,7), superior a la descrita en Europa (alrededor del 80%) e inferior a la de Estados Unidos (alrededor del 90%) en el mismo periodo (Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2006; Sant et al, 2003; Parkin et al, 2005; Verdecchia et al, 2007; Chirlaque et al, 2010). Según el estudio epidemiológico “El Álamo”, desarrollado por el grupo GEICAM (Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama), la supervivencia global media de mujeres diagnosticadas en el periodo 1990-1997 fue de 8,68 años (IC 95% 8,50-8,85), y la supervivencia a los 5 años superó el 80% (Martín et al, 2006).

En Granada, según datos del Registro del Cáncer, la supervivencia relativa a los 5 años, para mujeres diagnosticadas entre 1991-1994, fue del 74% (similar a la descrita en España).

### **1.3. Años potenciales de vida perdidos (APVP) por cáncer de mama**

Esta variable (en inglés, *YLL-years of life lost*-) mide la mortalidad prematura de la población, indicando cuántos años se ha acortado la vida de una persona a consecuencia del cáncer, y junto con el promedio de años potenciales de vida perdidos (*AYLL-average years of life lost*-) entre las personas fallecidas por esa enfermedad, se proponen como indicadores de salud (del Valle et al, 1993; Le et al, 2010). Así se ponen en relevancia las muertes tempranas, y su incremento en la población general se relaciona con el riesgo de muerte prematura. Según Del Valle, en 1984, el porcentaje de APVP por cáncer de mama en España fue de un 9,44% (del Valle et al, 1993).

## **2. Historia Natural del Cáncer de Mama**

### **2.1. Crecimiento Tumoral**

En 1956 Collins describió un modelo de crecimiento exponencial según el cual una sola célula cancerosa puede convertirse en una lesión de 1 mm de diámetro en tan

sólo 20 divisiones, lo que suponía considerar que la división celular era constante en el tiempo (Collins et al, 1956). En cambio, según el modelo Gompertziano, descrito originalmente por Benjamin Gompertz en 1825, la constante de crecimiento disminuye de forma exponencial, de modo que a medida que va aumentando la masa tumoral, el tiempo necesario para doblar su tamaño también aumenta; quiere decir que los tumores preclínicos proliferan más rápidamente que los tumores clínicos, que alcanzan una meseta de crecimiento (Norton, 1988). No obstante, algunas lesiones preneoplásicas, como los carcinomas ductales in situ de la mama, pueden crecer de forma muy lenta manteniéndose en estas mesetas durante largos periodos (Gilewski & Norton, 1996).

## 2.2. Diseminación

Los tumores mamarios pueden diseminarse localmente por extensión directa, regionalmente por extensión linfática, o a distancia, por vía sanguínea.

Por **extensión local**, si el cáncer no es tratado, se produce infiltración del parénquima mamario, que puede dar lugar a la invasión directa de la piel suprayacente y/o de la fascia pectoral subyacente. La diseminación intraductal puede afectar a un segmento entero de la mama.

También existe la posibilidad de **diseminación linfática** hacia la cadena ganglionar axilar, cadena mamaria interna y/o ganglios supraclaviculares, o bien **diseminación sanguínea** con la consiguiente instauración de metástasis a distancia.

### 2.2.1. Diseminación linfática

Estourgie demostró la variabilidad en el patrón de drenaje linfático en función del cuadrante mamario en el que se localice la lesión, de forma que la localización en cuadrantes externos se asocia a un mayor drenaje hacia la axila y la localización en cuadrantes internos aumenta la probabilidad de drenaje hacia la cadena mamaria interna (Estourgie et al, 2004; Benítez et al, 2006).

En la axila se distinguen tres niveles, denominados niveles de Berg: el nivel I comprende los ganglios linfáticos laterales al borde externo de músculo pectoral mayor

que se extienden, distalmente, en el interior de la cola de la mama. Los ganglios del nivel II se encuentran por debajo del músculo pectoral menor, mientras que los del nivel III son superomediales a éste músculo (Fernandez-Cid, 2000).

La diseminación linfática hacia la axila aparece aproximadamente en un 50% de los casos de cáncer de mama palpable, manteniendo una relación directa con el tamaño tumoral, en coincidencia con los resultados obtenidos por el programa “Surveillance, Epidemiology and End Results” (SEER) del National Cancer Institute (NCI) de EE.UU, que examinó los datos de supervivencia a cinco años de 24.740 pacientes diagnosticadas entre 1977 y 1982, con al menos 8 ganglios axilares analizados (Carter et al, 1989). Otros estudios también establecen una relación entre la edad (menor de 40 años), el alto grado histológico y la recurrencia local previa con el riesgo de afectación linfática (Quétin et al, 2001) o con el efecto protector que ejerce la radioterapia (Grills et al, 2003).

El drenaje y afectación de los ganglios linfáticos supraclaviculares parece estar asociada con enfermedad ganglionar axilar extensa.

Según autores como Veronesi, la invasión de la cadena ganglionar mamaria interna es menos frecuente que la axilar (20% frente al 50%), y suele aparecer en casos en que existe afectación ganglionar axilar previa (35% frente al 8% de casos con indemnidad axilar) (Veronesi et al., 1985), o en tumores situados en cuadrantes internos que, tal como evidenció Estourgie, drenan a la cadena mamaria interna con mayor frecuencia que los situados en cuadrantes externos (Estourgie et al, 2004). Además, aunque son poco frecuentes, pueden encontrarse ganglios linfáticos intramamarios, fundamentalmente en la mitad lateral de la mama, y más concretamente en el cuadrante superoexterno (Fraile et al, 2005).

### **2.2.2. Diseminación sanguínea**

La diseminación sanguínea puede dar lugar a metástasis a distancia en diversas localizaciones, fundamentalmente en hueso, pulmón e hígado para el caso del cáncer de mama. El intervalo entre el diagnóstico inicial y el hallazgo de metástasis manifiestas puede superar los 10 años.

### 3. Factores de Riesgo

El estudio epidemiológico de los factores de riesgo tiene un gran interés por su implicación en la prevención y en la estimación del riesgo individual, aunque es importante señalar que la mayoría de las mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo identificables (Mahonei et al, 2008; IARC, 2008; Lacey et al, 2009), ya que éstos explican tan solo un 41% de los casos diagnosticados (Kortenkamp, 2006).

Entre los factores de riesgo en cáncer de mama podemos distinguir entre aquellos que son **no modificables** (factores genéticos, antecedentes familiares, edad, raza, edad de menarquia), frente a otros que son **modificables** (índice de masa corporal, historia reproductiva, dieta, ejercicio, hábito tabáquico, consumo de estrógenos exógenos, alcohol) o **potencialmente modificables** (edad al primer embarazo, lactancia, edad de menopausia) (Mahonei et al, 2008).

#### 3.1. Factores de riesgo epidemiológicos

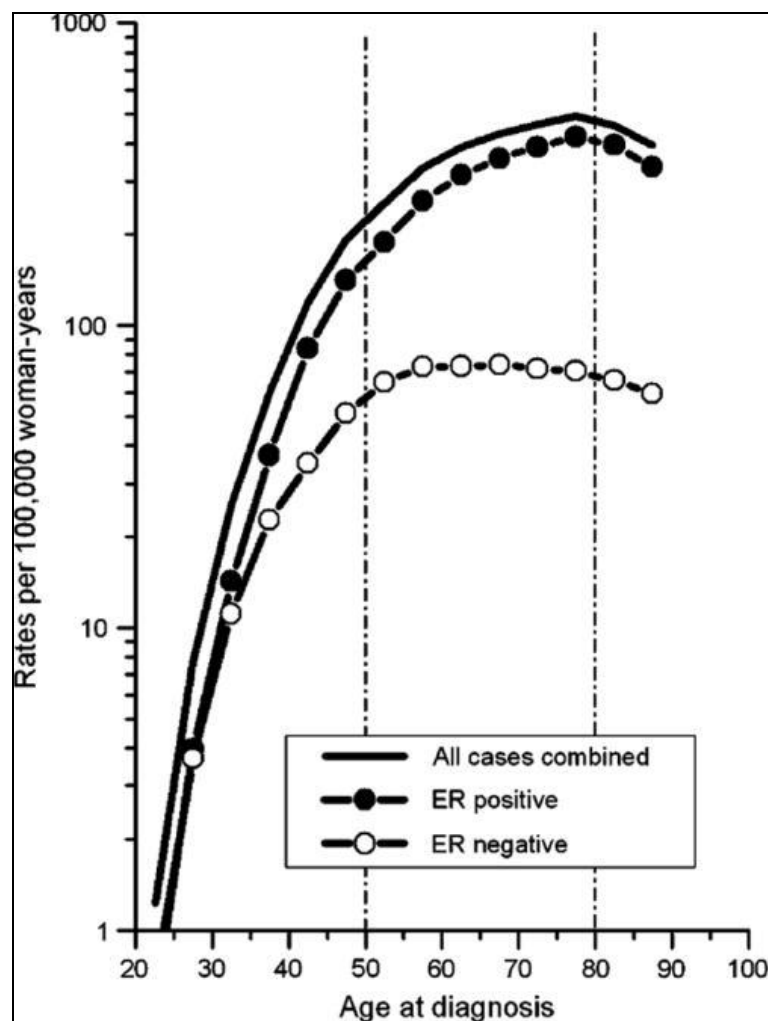
##### 3.1.1. Sexo femenino

El cáncer de mama es una patología poco frecuente en el varón, con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 100 que aparecen en mujeres (Jemal et al, 2004).

##### 3.1.2. Edad

La edad, junto con el sexo, es considerada el principal factor de riesgo de cáncer de mama (Figura 3) (Vogel et al, 2008). Hasta los 30 años, la incidencia de cáncer de mama es baja, pero a partir de entonces y hasta los 50 años sufre un incremento considerable, duplicándose cada 10 años hasta que se alcanza la menopausia. Desde este momento la incidencia aumenta de un modo más lento, quizá en relación con los cambios hormonales que se producen, como son el descenso de los niveles de estrógenos circulantes, hasta que alrededor de los 70 años se alcanzan las tasas de incidencia más altas (Vogel et al, 2008).





**Figura 3.** Tasas de incidencia de cáncer de mama invasivo por edad al diagnóstico. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER 13, 1998-2002). Fuente: Vogel et al, 2008.

Las diferencias en la incidencia de cáncer en relación con la edad pueden explicarse por la acumulación de factores a lo largo de la vida de la mujer o por estímulos oncogénicos que inician el proceso con mayor frecuencia en la mujer con edad avanzada (Vogel et al, 2008). Así por ejemplo, en mujeres jóvenes, el cáncer de mama tiende a ser más agresivo, a expresar menos receptores esteroideos (RE y PR) y más EGFR o receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, que en mujeres mayores (Pollán et al, 2009).

### 3.1.3. Raza, área geográfica y nivel socioeconómico

La incidencia ajustada por edad para cáncer de mama varía en función del país y de la etnia, cuya influencia parece estar relacionada con el estilo de vida y los factores ambientales propios de cada una. En este sentido, se han observado cambios en la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en mujeres que emigran desde zonas de baja prevalencia a países de alta prevalencia, como por ejemplo las mujeres japonesas, que originalmente tienen un bajo riesgo, y sin embargo, sus hijas nacidas en EEUU aproximan su riesgo al de las mujeres blancas nativas, quizá por la adopción de características propias de su estilo de vida (Boyle et al, 1998).

Las diferentes tasas de incidencia y mortalidad entre grupos raciales y étnicos son importantes. En EEUU los grupos de mayor incidencia y mortalidad por cáncer de mama son la población blanca (primera en incidencia) y afroamericana (primera en mortalidad), frente a población de origen asiático, indios americanos o hispanos. Estas diferencias se creen debidas a una combinación de factores: diferencias en el acceso a programas de screening de calidad (históricamente se ha detectado una prevalencia mayor en el uso de mamografías entre la población blanca), además de aspectos subyacentes que afectan a la ocurrencia de la enfermedad, como edad más tardía en el momento del primer embarazo a término y un mayor uso de terapia hormonal sustitutiva en población blanca. Además también existen diferencias raciales en cuanto al acceso a los cuidados de salud de calidad (tratamientos), o en las comorbilidades, que pueden afectar a la supervivencia: los afroamericanos tienden a ser diagnosticados en estadios más avanzados que la población blanca, cuando el tratamiento tiene menos posibilidades de éxito (Siegel et al, 2011).

El nivel educativo se utiliza como un marcador del nivel socioeconómico. En EEUU, en 2007, las tasas de mortalidad por cáncer fueron 2,6 veces superiores en los estratos sociales de menor nivel educacional respecto a los superiores. Si en EEUU no existieran diferencias raciales ni socioeconómicas, y toda la población tuviera las mismas tasas de mortalidad por cáncer que la población blanca no hispana, se estima que en 2007 se habrían evitado el 37% de las muertes prematuras por cáncer en adultos de 25-64 años (Siegel et al, 2011).

### **3.2. Factores de riesgo reproductivos**

Los estrógenos y progestágenos están implicados en el desarrollo y crecimiento de las neoplasias mamarias, actuando como promotores de la enfermedad a través de su acción estimuladora sobre el desarrollo, crecimiento y funcionalidad glandular mamaria (Toniolo et al, 1995). Esta influencia no sólo depende del nivel de exposición hormonal sino también del momento en que se produce, y de ahí la importancia de la exposición estrogénica perinatal, durante la adolescencia, la gestación o en la década previa a la menopausia, sobre la transformación celular mamaria. De hecho, muchos de los factores de riesgo establecidos reflejan una mayor exposición a estrógenos endógenos: menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, primer embarazo a edad avanzada, y la obesidad en mujeres postmenopáusicas (vom Saal, 1995; Titus-Ernstoff et al, 2002).

#### **3.2.1. Edad de menarquia y edad de menopausia**

El estímulo estrogénico y el mayor número de ciclos ovulatorios, que traduce la duración de la exposición a hormonas ováricas o del periodo fértil, se relacionan con un mayor riesgo de cáncer de mama.

Cada año que se retrasa la aparición de la menarquia, el riesgo de desarrollar cáncer de mama disminuye un 5%, y por el contrario, en mujeres que presentan menarquia precoz (antes de los 12 años) se han detectado niveles más altos de estradiol y menor concentración de hormonas sexuales unidas a proteínas (Travis et al, 2003), además de un mayor riesgo relativo (RR=1,3) para desarrollar la enfermedad (Singletary et al, 2003; Burstein et al, 2008).

En el otro extremo, por cada año que se retrasa la menopausia, el riesgo de desarrollar cáncer de mama se incrementa un 3% (Travis et al, 2003) y en caso de menopausia tardía (después de los 55) el RR está entre 1,2-1,5 (Singletary et al, 2003).

Por otra parte, mujeres sometidas a deprivación estrogénica prematura, por ejemplo mediante ooforectomía a los 35 años ven reducido su riesgo en un 40% (Narod, 2006; Burstein et al, 2008).

### **3.2.2. Edad al primer parto**

La nuliparidad y la edad tardía en el primer embarazo a término se asocian con un mayor RR de cáncer de mama (RR 1,7-1,9) (Singletary et al, 2003), así como el menor número de partos, el mayor intervalo entre los mismos, o el uso de anticonceptivos orales durante más de 5 años (estrógenos o combinaciones de estrógenos y progestágenos) (Rossouw et al, 2002; Beral et al, 2003). El riesgo estimado en primíparas mayores de 30 años duplica al estimado para primíparas menores de 20, pero el grupo de mayor riesgo lo conforman aquellas que superan los 35 años (McPherson et al, 2000).

### **3.2.3. Lactancia**

Se ha observado que la lactancia materna ejerce un efecto protector sobre el riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con su duración: por cada año acumulado de lactancia disminuye el riesgo un 4.3% (IC 95%: 2.9-5.8%) (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002).

## **3.3. Hormonas exógenas**

### **3.3.1. Anticonceptivos Hormonales**

Desde 2005, la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer (IARC), clasifica a los estrógenos sintéticos, utilizados en la formulación de anticonceptivos, como carcinógenos humanos (Marzo Castillejo, 2007). Actualmente, las compañías farmacéuticas tienden a que los preparados comerciales contengan la dosis mínima eficaz de estrógenos para conseguir el mismo efecto anticonceptivo sin aparente incremento en el riesgo de cáncer de mama (Casey et al, 2008).

Aunque, en general, los resultados de diferentes estudios son contradictorios, un metaanálisis realizado en 2006 por Kahlenborn y colaboradores (Kahlenborn et al, 2006), que incluye los datos de 34 estudios, concluyó que el consumo de anticonceptivos orales se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama antes de la menopausia (OR 1,19; IC 95%: 1,09-1,29), sobre todo en mujeres no

nulíparas que han seguido este tratamiento antes del primer embarazo a término.

### **3.3.2 Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS)**

La relación entre la terapia hormonal sustitutiva y el desarrollo de cáncer de mama ha sido muy controvertida, pero actualmente se acepta que esta terapia conlleva un incremento significativo del riesgo relativo de cáncer de mama, que parece aumentar con el uso combinado de estrógenos y gestágenos, de forma directamente proporcional a la duración del tratamiento (Beral et al, 2003). Así, si se prolonga por encima de los cinco años, se ha detectado un RR de 1,46 (Colditz et al, 1995), y para tratamientos superiores a diez años un incremento del riesgo superior al doble (OR 2,6; IC 95 %: 1,3-5,1) (Tavani et al, 1997; Beral et al, 2011).

Por otra parte, se ha observado que los tumores diagnosticados en pacientes sometidas a THS poseen mejores factores pronóstico, son de menor tamaño y se asocian con una menor afectación ganglionar (Becker et al, 2009), lo que podría explicarse en parte debido a la detección más precoz por el seguimiento más estrecho de estas mujeres, pero también a una menor agresividad biológica.

## **3.4. Antecedentes**

### **3.4.1. Antecedentes Personales de Patología Mamaria**

En el documento de consenso elaborado por la *American College of Pathologist* en los años noventa, se clasificaban las lesiones mamarias benignas con su correspondiente nivel de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama (Page & Dupont, 1990). En el caso de las lesiones proliferativas con atipia (hiperplasia lobulillar y ductal) se determinó un incremento del riesgo relativo de 4-5 veces, para el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) de entre 9-11 veces, mientras que el carcinoma ductal in situ (CDIS) podría considerarse una lesión premaligna invasiva. Las lesiones benignas sin un componente proliferativo, como quistes, ectasia ductal o hiperplasia leve, no parecen asociarse a mayor incidencia de cáncer de mama en ausencia de antecedentes familiares del mismo (Fitzgibbons et al, 1998; McLaren et al, 2006).

La existencia de antecedentes familiares de cáncer de mama hace que se incremente el RR de las lesiones, como la hiperplasia atípica que en este caso alcanza un valor de 11, o las lesiones proliferativas sin atipias que pasan de un RR de 1,5-1,9 a 2,4-2,7 (London et al, 1992; Connolly & Schnitt, 1993; Vogel et al, 1998).

En caso de antecedentes personales de cáncer de mama, el riesgo de desarrollar esta patología en la mama contralateral aumenta 10 veces (Berstein et al, 2008).

### *Patrón Mamográfico*

La clasificación más utilizada en los estudios de cáncer de mama es la estandarización propuesta por el Colegio Americano de Radiología (The American College of Radiology): Clasificación BIRADS de 1995. La densidad de la mama varía en función de la edad, de factores genéticos, de factores reproductivos, menopausia, utilización de hormonas, perfil lipídico y exposición a carcinógenos. Un aumento de densidad mamográfica es factor predictivo de riesgo de cáncer de mama, con una OR de 5,23 (IC 95% =1,70- 16,13) (Ursin et al, 2003).

### **3.4.2. Antecedentes Familiares de cáncer de mama**

Aunque la mayoría de los casos de cáncer de mama son de carácter espontáneo, y no presentan asociación familiar, la existencia de antecedentes familiares incrementa el riesgo individual en función del grado de parentesco (Conzen et al, 2008; Gómez et al, 2008). Los casos asociados a predisposición genética, generalmente autosómica dominante y de penetrancia limitada, suponen el 10% del total y el 30% de los diagnosticados antes de los 30 años (Veronesi et al, 2005).

Mujeres con antecedentes familiares en primer grado (madres y/o hermanas) tienen un RR de desarrollar cáncer de mama de 1,8 si el diagnóstico tuvo lugar después de la menopausia, o de 3,3 si tuvo lugar antes de la misma. En caso de mujeres con dos familiares afectos de primer grado el RR es de 3,6, y de 1,5 si los antecedentes son en segundo grado (Mahonei et al, 2008).

El 80% de los casos familiares se asocian con la mutación de dos genes de susceptibilidad con elevada penetrancia: el BRCA1 (localizado en 17q21) y el BRCA2 (localizado en 13q12), mientras que el 15-20% restante son de carácter multifactorial en un marco de agregación familiar. No obstante, ser portador de mutación en los genes BRCA no supone la certeza pero sí un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y/u ovario (Marzo Castillejo, 2007).

La prevalencia de mutaciones en los genes de supresión tumoral BRCA1 y/o BRCA2 está relacionada con la raza, y están presentes en el 1-2% de la población judía europea (Levy-Lahad & Friedman, 2007). En cambio, la prevalencia de mutaciones del gen BRCA1 en población blanca no hispana, sin antepasados judíos, se estima alrededor del 0,24%, y la del gen BRCA2 es incluso menor (Mahonei et al, 2008).

La mutación BRCA1 parece asociarse a un riesgo acumulado de cáncer de mama y de ovario a los 70 años de edad (mama: riesgo acumulado del 65%, IC 95%: 51-75%; ovario: 39%, IC 95%: 22-51%), con un pico máximo entre los 35-40 años; mientras que para BRCA2 el riesgo acumulado de cáncer de mama es del 45% (IC 95%: 33-54%) y del 11% (IC 95%: 4.1-18%) para cáncer de ovario (Antoniou et al, 2003; Llort et al, 2007). El riesgo no es igual entre los portadores y varía según la heterogeneidad alélica, la presencia de genes modificadores y otros cofactores hormonales y ambientales (Llort et al, 2007).

Los tumores asociados a mutaciones en BRCA1, tienen mayor período libre de enfermedad que las no portadoras de mutaciones. La mayoría de estos tumores familiares son insensibles a los estrógenos y por tanto no responden a la terapia hormonal (Osin et al, 1998; Robson et al, 1998). Además, ambos tipos de mutación se relacionan con un riesgo aumentado de desarrollo de cáncer de mama contralateral de aproximadamente el 3% (Llort et al, 2007).

### **3.5. Estilo de vida**

En 2008 se detectaron en Europa 3,2 millones de casos incidentes de cáncer y 1,7 millones de fallecimientos por este motivo. El 90-95% de los casos se debieron a factores ambientales relacionados con el estilo de vida (tabaco, dieta, alcohol, obesidad, sedentarismo, exposición solar), contaminantes o infecciones, frente a un 5-10% de

casos que tuvieron su origen en alteraciones genéticas.

El estudio de cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) fue diseñado específicamente para profundizar en el conocimiento de la relación entre el estilo de vida, la dieta, o factores ambientales y genéticos con el desarrollo de cáncer u otras enfermedades crónicas en Europa. En él participan 366.521 mujeres y 153.457 hombres de 10 países europeos, reclutados fundamentalmente entre 1992 y 1998 (González & Riboli, 2010).

### **3.5.1. Índice de masa corporal (IMC)**

Diversos estudios epidemiológicos defienden que un elevado IMC se asocia a mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Esta asociación se atribuye, en parte, a la influencia de la grasa corporal sobre los niveles de hormonas esteroideas, ya que las aromatasas del tejido adiposo transforman los andrógenos adrenales en estrógenos. Además, en caso de sobrepeso se detectan menores niveles de globulinas transportadoras de hormonas sexuales, y por tanto, mayor biodisponibilidad de estrógenos circulantes (Cleary et al, 1997; Huang et al, 1997). Según datos del estudio EPIC, esta asociación entre obesidad general y riesgo de cáncer de mama en postmenopáusicas, aparece específicamente en mujeres no tratadas con terapia hormonal sustitutiva (THS) (mujeres con  $IMC > 30$  tienen un exceso de riesgo del 31% en relación con aquellas con  $IMC < 25$ ), pues este tratamiento modifica la asociación talla corporal-cáncer de mama. Por otra parte, también se ha visto (en el seno de EPIC) que la circunferencia de la cadera es un fuerte predictor de cáncer de mama tras ajustar por el IMC en premenopáusicas, en las cuales el IMC es el único parámetro asociado significativamente con el RR. Por tanto, el sobrepeso es uno de los factores de riesgo modificables para el cáncer de mama (Lahmann et al, 2004).

Sin embargo, las mujeres con mayor IMC se ha dicho que poseen un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama antes de la menopausia, porque tienden a tener ciclos menstruales irregulares y alta tasa de infertilidad por ciclos anovulatorios, que suponen menor exposición acumulada a estrógenos y progesterona, pero los datos del estudio EPIC no han encontrado esta asociación en su población de estudio (Lahmann et al, 2004).



### 3.5.2 Dieta

Estudios realizados con animales de experimentación sugieren que el tejido mamario es especialmente sensible al efecto de los carcinógenos vehiculizados por la dieta durante determinados periodos, como el comprendido entre la menarquia y el primer embarazo. Además, la alimentación durante las primeras etapas de la vida parece influir sobre el peso corporal y la edad de la menarquia, variables que a su vez tienen relación con el riesgo de cáncer de mama (Mahonei et al, 2008).

El consumo de grasas saturadas se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama (RR=1,13; IC 95%: 1,00-1,27; p=0,038; para mujeres del quintil superior de ingesta en relación con las del menor quintil), más acentuado en mujeres postmenopáusicas que nunca han recibido terapia hormonal sustitutiva, tal como reflejan datos obtenidos del estudio EPIC. En cambio no se ha encontrado asociación con el consumo de grasas mono o poliinsaturadas. Su efecto se produciría a través del aumento de los niveles de estrógenos endógenos que ocasiona la ingesta de grasas, o el empeoramiento que ocasiona en la resistencia a la insulina (Sieri et al, 2008).

En contra de la creencia clásica de que el consumo de fruta y verdura protege frente al desarrollo de cáncer de mama, el estudio EPIC revela que después del seguimiento prospectivo (media 5,4 años) de 285.526 mujeres de edades comprendidas entre 25 y 70 años no se aprecian asociaciones significativas entre la ingesta total y específica de frutas y verduras con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, aunque el periodo de seguimiento era limitado cuando se publicaron estos resultados (Van Gils et al, 2005). En un análisis posterior, basado en mayor número de casos y mayor periodo de seguimiento, se ha observado la ausencia de asociación entre el consumo de antioxidantes, como  $\beta$ -carotenos y vitaminas C y E (pueden neutralizar radicales libres y proteger al DNA del daño oxidativo), con el riesgo de cáncer de mama tanto en pre como en postmenopáusicas. No obstante, se observa un débil efecto protector, estadísticamente significativo, para el consumo de  $\beta$ -carotenos en mujeres postmenopáusicas que ingieren grandes cantidades de alcohol, y para el elevado consumo de  $\beta$ -carotenos y vitamina C en postmenopáusicas que reciben hormonas exógenas (Nagel et al, 2010).

Algunos componentes de la dieta parecen proteger en cierta medida del desarrollo del cáncer de mama, como es el caso de la soja, cuyo efecto se relaciona con

su contenido de isoflavonas, que interfieren el efecto promotor de los estrógenos endógenos sobre el cáncer de mama (Trock et al, 2006). También se ha estudiado el papel protector del aceite de oliva frente al cáncer de mama (OR=0,66; IC 95%=0,46-0,97) (Martin-Moreno et al, 1994), o del ácido fólico en mujeres consumidoras de alcohol (Bertone-Johnson et al, 2005).

### **3.5.3. Alcohol**

El consumo habitual de alcohol a cualquier edad incrementa el riesgo de cáncer de mama, a un ritmo de un 3% por cada 10 gr diarios que aumente su ingesta (Tjonneland et al, 2007) y podría justificar, para ingestas superiores a 10-15 gr/día, alrededor del 5% de los casos detectados en Europa, según datos recientes procedentes del estudio EPIC (Schütze et al, 2011).

Los mecanismos biológicos más probables de esta asociación son el aumento de los niveles de estradiol en la fase periovulatoria (Vogel et al, 1998), el efecto carcinogénico directo de metabolitos como el acetaldehído o los radicales de oxígeno, la interferencia con el folato (Larson et al, 2007), o las deficiencias en micronutrientes que se producen en grandes consumidores (Mahonei et al, 2008). De hecho, el aporte adecuado de folato parece reducir o eliminar el exceso de riesgo debido al consumo de alcohol.

### **3.5.6. Tabaco**

Los estudios epidemiológicos que han evaluado la asociación del tabaco con el riesgo de cáncer de mama han dado resultados, en ocasiones contradictorios. Según algunos autores el hábito tabáquico se asocia con un incremento de riesgo, que llega a ser significativo en mujeres de más de 30 años de consumo habitual (OR: 1,6; IC 95%: 1,1-2,3) (Bennicke et al, 1995). Parece que este efecto aparece en mujeres que comenzaron con el hábito durante el periodo de desarrollo mamario, en los cinco años siguientes a la menarquía (Band et al, 2002).

### 3.5.7. Actividad física

El ejercicio físico se ha asociado con cierto efecto protector frente al desarrollo de cáncer de mama mediante la regulación de los ciclos ovulatorios, del metabolismo de hormonas endógenas (hormonas sexuales, insulina, factores de crecimiento análogos a la insulina), del IMC, de la composición de la grasa corporal, y de la inmunidad natural que esta actividad proporciona (Bianchini et al, 2002; Friedenreich & Orenstein, 2002).

Parece existir una relación inversamente proporcional entre el tiempo medio dedicado al ejercicio y el riesgo de cáncer de mama, con una OR de 0,42 (IC 95%: 0,27-0,64) para mujeres que practican al menos 3,8 horas de ejercicio semanal con respecto a mujeres sedentarias (Bernstein et al, 1994). No obstante, una revisión reciente concluye que si bien existe una reducción del riesgo en mujeres postmenopáusicas que practican deporte (rango 20-80%), en mujeres premenopáusicas la evidencia científica es limitada, aunque la reducción del riesgo podría oscilar del 15-20% (Monninkhof et al, 2007).

Según datos obtenidos en el seno del estudio EPIC, la actividad física ejerce un efecto protector sobre el riesgo de cáncer de mama, que disminuye un 29% en premenopáusicas (IC95% 0,55-0,90; p=0.003) y un 19% en postmenopáusicas (IC95% 0,70-0,93; p=0.001), en ambos casos para mujeres incluidas en el primer cuartil de actividad respecto a las del último cuartil (Lahmann et al, 2007).

El consumo de alcohol, el sobrepeso y el sedentarismo se relacionan con el 21% de las muertes mundiales por cáncer de mama. En los países de mayor renta per cápita, ese porcentaje alcanza el 27%, con el sobrepeso y la obesidad como principales factores de riesgo, frente al 18% en países más pobres, en los cuales el principal factor de riesgo es el sedentarismo (Danaei et al, 2005). Estas diferencias observadas, en función del nivel de desarrollo, se relacionan en parte, con la alimentación, la edad al primer parto, el número de embarazos y la duración de la lactancia (Peto et al, 2001), pero existe una tendencia a que se homogenicen globalmente los estilos de vida que hará que se vaya igualando la incidencia a nivel mundial. Por tanto, la actividad física moderada o importante, y el control del sobrepeso y la obesidad reducen el riesgo de desarrollar cáncer de mama (Pan et al, 2009).

### 3.6. Exposición a Radiación Ionizante

La glándula mamaria posee una elevada sensibilidad, dosis-dependiente al efecto carcinogénico de la radiación, especialmente a edades tempranas, durante el desarrollo de la glándula mamaria (Ronckers et al, 2005). En cambio, las exposiciones diagnósticas producidas tras la instauración de la menopausia se relacionan con un mínimo riesgo que se contrarresta con el potencial beneficio de una detección precoz de la enfermedad (Armstrong et al, 2009).

### 3.7. Xenoestrógenos

Existe la evidencia de que productos exógenos al organismo, denominados xenohormonas o disruptores endocrinos, actúan mimetizando o antagonizando la acción de ciertas hormonas, interfiriendo con su homeostasis (Olea et al, 1999). En el caso de los xenoestrógenos se trata de compuestos que alteran la producción y metabolismo de los estrógenos endógenos, pudiendo así participar en el desarrollo de tumores mamarios (Davis et al, 1993). Entre ellos se encuentran sustancias, como organoclorados, ftalatos, bifenilos policlorados (PCBs) y policromados (PBBs y PBDEs), derivados de los plásticos como el bisfenol A, detergentes como el nonilfenol, alquilfenoles y metales pesados. El carácter lipofílico de alguno de ellos favorece la bioacumulación en fluidos o tejidos humanos (Longnecker et al, 1997).

Se ha estudiado profundamente la relación existente entre el riesgo de cáncer de mama y la exposición a xenoestrogenos (Pike et al, 1993) como bifenilos policlorados y metabolitos del DDT en la grasa mamaria (Falk et al, 1992; Aschengrau et al, 1998), o la asociación con niveles sanguíneos de DDE (principal metabolito del DDT) para niveles plasmáticos de DDE situados en el percentil 90 el riesgo era 4 veces superior que para el percentil 10 (Wolff et al, 1993). Estos hallazgos indican que la exposición ambiental a compuestos con actividad estrogénica puede ser un factor etiológico añadido en cáncer de mama, aunque se requiere un mejor conocimiento para poder establecer medidas preventivas, sin obviar las posibles interacciones aditivas, sinérgicas o antagonistas que se producen entre estas sustancias (Fernández et al, 2004).

## 4. Factores Pronósticos

Los factores pronósticos son parámetros, conocidos en el momento del diagnóstico o tras la cirugía, que se relacionan con la supervivencia global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento adyuvante (Clark, 1994; Domínguez et al, 2001), mientras que los factores predictivos son aquellos que informan sobre la posible respuesta al tratamiento específico (Domínguez et al, 2001). En 1896 George Beatson publicó el primer estudio sobre factores pronósticos en cáncer de mama y desde entonces se ha invertido un gran esfuerzo en ampliar este campo de conocimiento, puesto que ayuda a predecir, en cierta medida, la posible evolución clínica del paciente, como por ejemplo, delimitar qué grupo de pacientes tiene mayor o menor riesgo de recaída, o qué pacientes podrían beneficiarse de un determinado tratamiento adyuvante, y por tanto contribuyen en la toma de decisiones en el manejo y tratamiento de la enfermedad (Clark, 1994).

Se consideran factores pronósticos validados (Domínguez et al, 2001; Cianfrocca & Goldstein, 2004):

- Características de la enfermedad: tipo y grado histológico, tamaño tumoral y estado ganglionar.
- Características del paciente, independientes de la enfermedad: edad.
- Biomarcadores detectables y medibles en fluidos, células y tejidos: expresión de receptores esteroideos, tanto de estrógenos como de progesterona. También se ha hecho mucho hincapié en la sobreexpresión de c-erbB2, la mutación p53, la invasión vascular y la angiogénesis en el lecho tumoral.

### 4.1. Clasificación de Factores Pronósticos

Cada uno de los factores pronósticos ha de ser estandarizable, reproducible y aplicable a todos los subgrupos de pacientes. El sistema de clasificación por estadios se basa en la identificación de características objetivas del huésped y del tumor, fundamentalmente características patológicas del tumor primario y de los ganglios linfáticos locorreionales, que permiten predecir la progresión del cáncer y la respuesta al tratamiento.

Los factores pronósticos por excelencia son los que configuran la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer: tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos, existencia o no de metástasis, además del tipo histológico, grado histológico y receptores hormonales. Con el desarrollo de la biología celular y molecular, han surgido otros como por ejemplo, diferentes indicadores de la proliferación (índice mitótico, fase S, Ki-67), c-erbB2, p53, angiogénesis por inmunohistoquímica, o invasión vascular por histología. Estos factores pronósticos se conocen como de segunda generación y los anteriores, como clásicos o de primera generación (Ojeda et al, 1997).

## **4.2. Factores Pronósticos de Primera Generación ó Clásicos**

### **4.2.1. Variables Clínicas**

#### **4.2.1.1. Edad**

La edad es la única variable pronóstica clínica validada (Goldhirsch et al, 2005). Aunque una edad superior al diagnóstico se relaciona con un estadio clínico más avanzado, también parece asociarse a mayor supervivencia (Han et al, 2004; Callies et al, 1997) quizá en relación con la prevalencia de factores favorables como bajo grado histológico, positividad de receptores esteroideos, menor tamaño o grado de afectación ganglionar, e incluso un menor índice de recurrencia que el de pacientes menores de 35 años (Veronesi et al, 1983; De la Rochefordiere et al, 1993; Lyman et al, 1996). Además, el cáncer de mama precoz se asocia a un riesgo familiar incrementado, especialmente entre portadoras de la mutación del gen BRCA1 (Anders et al, 2009).

### **4.2.2. Variables Patológicas**

#### **4.2.2.1. Estado Ganglionar Axilar**

Actualmente, el grado de afectación ganglionar es el factor pronóstico más importante en cáncer de mama (Michaelson et al, 2009). Guarda relación con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (Fischer et al, 1983; Veronesi et al, 1993; Lonning et al, 2007), así como con una mayor tasa de recaídas

(regional, esquelética o visceral) entre las pacientes que inicialmente presentaban afectación axilar ( $p=0,001$ ) (Impake et al, 2007).

La afectación ganglionar se correlaciona con el tamaño tumoral, de manera que el RR de presentar compromiso ganglionar es del 20% en tumores menores de 10 mm, del 30% en tumores de 10 a 20 mm, y del 70% para los mayores de 50 mm (Velanovich, 1998). En caso de que los ganglios linfáticos sean negativos, el tamaño tumoral se convierte en el factor pronóstico más potente.

Veronesi se refiere a la invasión ganglionar, tanto de la cadena axilar como de la mamaria interna, como un indicador de la diseminación a distancia, por lo que su presencia implica la necesidad de administrar un tratamiento oncológico sistémico (Veronesi, 1999). De hecho, según estudios posteriores el número de ganglios axilares invadidos se correlaciona con aparición de metástasis: 25% de los casos que no presentan infiltración ganglionar, 65% de los casos con uno a tres ganglios positivos, y 86% de los casos con cuatro o más ganglios positivos (Martínez de la Osa et al, 1995 y 1997).

Clásicamente el estado de los ganglios se conocía a través de la linfadenectomía axilar, pero en la década de los noventa se introdujo la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), que permite un abordaje conservador de menor morbilidad, y que evita un gran número de vaciamientos axilares innecesarios (Purushotham et al, 2005; Piñeiro et al, 2007).

#### **4.2.2.2. Tamaño Tumoral**

Constituye uno de los principales factores pronósticos, de hecho es el más importante en ausencia de afectación ganglionar. A medida que aumenta, se incrementa la incidencia de afectación ganglionar, disminuyen la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE), empeora el pronóstico para diferentes factores del tumor primario (grado histológico, estado ganglionar, estado de los receptores hormonales, etc.) y aumenta el riesgo de recidiva (Jutta et al, 2003; Michaelson et al, 2003 y 2009).

Engel observó un incremento del 1% en la mortalidad por cada milímetro de incremento del tamaño tumoral (Engel et al, 2003).

#### 4.2.2.3. Grado Histológico

Se trata de un indicador de la agresividad tumoral. Los tumores de bajo grado (**Grado I**) son los más diferenciados y con menor actividad mitótica, por lo que son el grupo de mejor pronóstico, frente a los tumores de alto grado (**Grado III**), con mayor anaplasia y número de células en división, y por tanto, de peor pronóstico. El grupo intermedio lo representan los de **Grado II**.

Existe relación estadísticamente significativa entre el grado histológico y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) o la supervivencia global (SG) (Rauschecker et al, 1998). Ya en 1988, Fischer observó una mayor supervivencia a los 5 años entre los pacientes con menor grado histológico (Fischer et al, 1988).

#### 4.2.2.4. Tipo Histológico

Los más comunes son el carcinoma ductal infiltrante y el lobulillar infiltrante puros o en combinación predominante con otros tipos histológicos. Los pacientes con carcinoma ductal infiltrante generalmente se acompañan de mayor afectación axilar y peor evolución.

En general, los tumores no infiltrantes tienen mejor pronóstico que los infiltrantes, aunque dentro de los no infiltrantes existen subtipos con pronóstico especialmente desfavorable, como por ejemplo el carcinoma inflamatorio o el de células en anillo de sello.

Otros tipos anatomopatológicos especiales como carcinoma papilar, tubular, coloide y mucinosos puros, representan el 10% de los tumores de mama y tienen, en general, características más favorables (Cianfrocca & Goldstein, 2004).

#### 4.2.2.5. Invasión vascular venosa o linfática peritumoral

Aparece en las variedades infiltrantes del carcinoma ductal y lobulillar y se asocia fundamentalmente a tumores de tamaño superior a los 2 cm. Presenta influencia pronóstica significativa demostrada tanto sobre el riesgo de recidiva local como sistémica, por lo que representa un factor de mal pronóstico (Cianfranca & Goldstein,



2004). La invasión vascular linfática se relaciona significativamente con la afectación axilar (Barth et al, 1997).

#### **4.2.2.6. Necrosis Tumoral**

Es un fenómeno que se observa en tumores de alto grado, o poco diferenciados, y que confiere mal pronóstico, con una menor supervivencia a los 5 años (Shek et al, 1988)

#### **4.2.2.7. Componente Intraductal Extenso**

El componente Intraductal Extenso (CIE) se refiere a la presencia de carcinoma ductal in situ en más del 25% del área del tumor infiltrante y/o en la periferia de éste. Se asocia a una mayor frecuencia de márgenes afectos y recidivas locales (Paterson et al, 1992)

### **4.2.3. Variables Biológicas**

#### **4.2.3.1. Receptores Hormonales**

El estado de los receptores esteroideos, bien sea de estrógenos o progesterona, se utiliza en la toma de decisiones terapéuticas por tratarse de un factor predictivo de respuesta a tratamiento hormonal. Su positividad se asocia a mayor supervivencia global y libre de enfermedad y a menor riesgo de recurrencia y mortalidad (Cianfranca & Goldstein, 2004), incluso de forma independiente al tratamiento administrado (Cheangs et al, 2009; Bloows et al, 2010), pues es propia de tumores más diferenciados y menos agresivos, mientras que su negatividad es característica de tumores de alto grado histológico y mayor agresividad (Kaufmann, 1996; Ravaioli et al, 1998; Ferno, 1998).

Existen estudios que relacionan el estado de los receptores hormonales del tumor primario con diferentes patrones de extensión metastásica. Así, en el caso de negatividad para los receptores de estrógenos y progesterona, la diseminación ósea es

menos característica que en los casos de positividad para ambos receptores, que a su vez parecen extenderse con menos frecuencia al sistema nervioso central (SNC) (Maki & Grossman, 2000). Otros estudios, han relacionado la supervivencia posterior al desarrollo de metástasis óseas con el estado de los receptores de progesterona, además de con la coexistencia de metástasis en órganos importantes (Oka et al, 2006).

Todos estos datos podrían tener aplicación en la planificación de los protocolos de seguimiento de pacientes con antecedentes de cáncer de mama.

#### **4.2.3.2. Her-2**

El protooncogén Her-2/neu o C-erbB2 es un biomarcador del cáncer de mama que pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): c-erbB-1, c-erbB-2 o Her2-neu, c-erbB-3 y c-erbB-4. Según la literatura se encuentra amplificado y sobreexpresado en el 20-30% de los tumores mamarios y está asociado a una regulación positiva de VEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular) *in vitro* (Burstein, 2008). Su activación pone en marcha vías de señalización intracelular relacionadas con la diferenciación, crecimiento y supervivencia celular, de forma que la sobreexpresión de Her-2/neu se asocia a un fenotipo más agresivo con incremento de la expresión de VEGF una mayor progresión tumoral y metástasis, además de resistencia a diferentes fármacos. Todo ello le confiere valor pronóstico y predictivo, con reducción de la supervivencia global y libre de enfermedad (Trock et al, 2000).

La expresión de Her2 representa una diana terapéutica para terapias anti-Her2 como el Trastuzumab (Picart et al, 2001) o el Lapatinib (Harris et al, 2007) y su grado de positividad constituye un factor predictivo de respuesta a los mismos. No obstante, parece que su sobreexpresión es un factor independiente de mal pronóstico (Romond et al, 2005; Chia et al, 2008; Choi et al, 2009).

#### **4.2.3.3. Perfiles de expresión génica**

El cáncer de mama es una enfermedad con una gran heterogeneidad celular y molecular, con numerosos genes potencialmente implicados en controlar el crecimiento, diferenciación y muerte celular. La inmunohistoquímica (IHQ) y la genética molecular

han permitido la investigación de la expresión de miles de estos genes y sus alteraciones (Simpson, 2005), y establecer diversos perfiles de expresión génica relacionados con características fenotípicas específicas de los tumores mamarios, y definir una nueva clasificación molecular del cáncer de mama, más precisa que la histopatológica, como factor predictivo de evolución, de supervivencia (libre de enfermedad y global) (Perou et al, 2000; Sorlie et al, 2001) y de respuesta a los diferentes tratamientos (Rouzier et al, 2005), haciendo posible un uso más selectivo de los mismos. Es decir, la heterogeneidad clínica del cáncer de mama se fundamenta en la diversidad biológica del tumor reflejada a través de los diferentes patrones de expresión genética (Sorlie et al, 2001; van de Vljver et al, 2002).

Se identificaron cuatro subtipos tumorales principales (Perou et al, 2000):

### **I. Luminal A y B:**

Son los subtipos más frecuentes y de mejor pronóstico. El subtipo luminal A incluye tumores con RE y/o RP + y Her2-, y el subtipo luminal B, tumores con RE y/o RP + y Her2 positivo. Su expresión génica remeda a la de las células del epitelio luminal del tejido mamario sano, con expresión del gen del receptor estrogénico (ER) y otros genes relacionados con su activación (LIV1 y ciclina D1), así como citoqueratinas 8/18. Estos subtipos portan la mutación p53 en menos del 20% de los casos.

El conjunto de tumores con expresión de receptores estrogénicos no es homogéneo. El subtipo luminal A (67%) tiene elevada expresión de genes del cluster de RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular, mientras que el subtipo luminal B tiene menor expresión de los genes RE y es de más alto grado, por lo que presenta menor sensibilidad al tratamiento hormonal y peor pronóstico que el A. Los tumores de tipo luminal A pueden ser tratados sólo con terapia hormonal (HT), mientras que los luminales B, al tener más genes asociados a la proliferación, se benefician de la hormonoterapia asociada a quimioterapia (QT), aunque responden peor a la HT.

### **II. Subtipo Her2+:**

Agrupar tumores con baja expresión de RE y genes relacionados, y portadores de alteraciones en el gen Her2/neu (RE y RP negativos, y Her2+), con alta incidencia de

mutaciones en el p53 (40-80%), alto grado histológico o grado 3, y con frecuencia otros marcadores desfavorables (Pusztai et al, 2006). Estas características imprimen un pobre pronóstico, con alto riesgo de recaída temprana, pese a que inicialmente la quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos consigue un mayor porcentaje de respuesta completa que en el caso de los subtipos luminales (45% vs 6%:  $p < 0.001$ ). En este caso, la presencia de dianas moleculares hace posible la indicación de anticuerpos monoclonales anti-Her2 (trastuzumab).

### **III. Subtipo basal:**

Denominado también triple negativo porque no expresa receptores de estrógenos, receptores de progesterona ni Her2. Se caracteriza por un patrón de expresión similar al de las células epiteliales basales y a las células mioepiteliales normales del tejido mamario, es decir, falta de expresión de RE y genes relacionados, de receptores de progesterona (PR), baja expresión de Her2, intensa expresión de citoqueratinas 5, 6 y 17, y expresión de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y genes relacionados con la proliferación celular. Son tumores de alto grado, que frecuentemente tienen mutado el gen p53 y BRCA 1, y de comportamiento agresivo. En comparación con otros, este subtipo presenta una menor afectación ganglionar en relación con el tamaño tumoral, y pese al mayor índice de respuesta patológica completa inicial a la quimioterapia se asocia a peor pronóstico, quizá porque la triple negatividad los priva de sensibilidad a herramientas terapéuticas como la hormonoterapia o los anticuerpos monoclonales, unido a una mayor agresividad intrínseca (Simpson et al, 2005).

### **Subtipos moleculares: diferencias en la presentación tumoral**

Se han observado diferencias en la forma de presentación tumoral en función del subtipo, de manera que los casos que sobreexpresan Her-2, es decir los subtipos luminal B y Her2+, se asocian significativamente a mayor afectación ganglionar, mayor riesgo de multifocalidad, mayor incidencia de componente intraductal extenso y de invasión linfovascular. Los tumores con RE+ se asocian a mayor supervivencia, y dentro de éstos el subtipo luminal A tiene mejor pronóstico que el subtipo luminal B (Wiechmann et al, 2009).

### **Subtipos moleculares: valor pronóstico**

El perfil de expresión genética del cáncer de mama tiene implicaciones pronósticas relevantes, tal como se refleja en estudios realizados en el Netherlands Cancer Institute en los que se identificó como factor predictivo de recurrencia más sólido. También existen diferencias significativas ( $p < 0.0001$ ) en cuanto a la expresión del gen p53, cuya presencia predice peor respuesta al tratamiento sistémico y pobre pronóstico: luminal A (13%), Her2+ (71%), y basal (82%). En el mismo sentido, se ha observado que los subtipos basal y Her2+ se asocian a periodos más cortos de supervivencia, tanto global como libre de enfermedad (Sorlie et al, 2001).

Millar y colaboradores analizaron el valor predictivo de los subtipos moleculares en la recidiva local, la recaída locorregional, el periodo libre de enfermedad a distancia y la mortalidad específica por cáncer de mama. Encontraron un menor periodo libre de enfermedad en los subtipos más agresivos, es decir, subtipos basal y Her2 (Millar et al, 2009).

### **Subtipos moleculares: relación con el desarrollo de metástasis**

En relación con el perfil genético, se han apreciado diferencias en cuanto a la capacidad para metastatizar en distintos órganos, quizá en relación con la expresión de ciertos genes que permiten a las células adherirse, extravasarse, sobrevivir y proliferar en órganos específicos. Esto tiene una gran relevancia desde el punto de vista clínico y biológico. Así, las metástasis óseas aparecen con mayor frecuencia en los subtipos luminales, en clara relación con los receptores estrogénicos (Wei et al, 2008), y baja frecuencia en los basales, al contrario que las metástasis pulmonares y cerebrales. La expresión de genes en las metástasis óseas que se desarrollan en el subtipo Her2+ difiere de la encontrada en metástasis óseas derivadas de tumores luminales, por lo que se ha sugerido que ambos subtipos se diseminan a hueso mediante diferentes mecanismos (Smid et al, 2008).

### **Subtipos moleculares: relación con la indicación y respuesta al tratamiento**

El perfil genético es, también, una herramienta potente en la indicación de los tratamientos, útil en la predicción de respuesta a hormonoterapia y quimioterapia, con un valor predictivo superior al de los factores predictivos clásicos, que contribuye a optimizar los recursos terapéuticos, limitando su aplicación en pacientes que no van a

obtener un beneficio, reduciendo con ello la toxicidad innecesaria y mejorando la calidad de vida de los pacientes, y por tanto con grandes implicaciones económicas (Jansen et al, 2005; Rouzier et al, 2005).

Si el cáncer de mama es subcategorizado en función del estadio clínico, la morfología celular y el análisis inmunohistoquímico de un pequeño número de marcadores para determinar qué pacientes están en riesgo de desarrollar metástasis y cuáles se beneficiarían de quimioterapia adyuvante, el resultado es el sobretratamiento de pacientes sin beneficio en la supervivencia. Se trata de pacientes que podrían curarse sin quimioterapia o con hormonoterapia, o pacientes que desarrollarán una enfermedad metastásica pese al tratamiento citotóxico adyuvante (Cleator & Ashworth, 2004). En cambio, con la determinación del perfil genético se puede estudiar la expresión de genes individuales o combinaciones de genes cuyo nivel de expresión puede discriminar eficientemente entre diferentes subtipos de cáncer de mama clínicamente significativos, que requieren diferentes estrategias terapéuticas. Por ejemplo, podría precisar qué subtipo tiene mayor riesgo de desarrollar metástasis cerebrales, que podrían beneficiarse de la irradiación cerebral profiláctica para prevenir su desarrollo (Cleator & Ashworth, 2004).

### **4.3. Marcadores de proliferación**

Una tasa elevada de proliferación se correlaciona con peor pronóstico, por lo que estos marcadores tienen valor pronóstico y predictivo significativos (Baak et al, 2009).

#### **4.3.1. Antígeno Ki67**

El Ki 67 es un antígeno nuclear que está presente exclusivamente en las células que se están dividiendo (Harris et al, 2007) y por tanto, es un marcador del grado de proliferación celular o de actividad mitótica. Niveles de expresión elevados se asocian con tumores mamarios de mayor agresividad.

### 4.3.2. Factores de Crecimiento y sus Receptores

Existen nueve familias de receptores del factor de crecimiento tirosinquinasa. El tipo I incluye a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que contiene muchos polipéptidos que son expresados en las células mamarias y están implicados en el desarrollo del cáncer de mama. Miembros de esta familia son el EGFR (también conocido como c-erbB-1 o Her-1), Her-2/neu o c-erbB-2, Her-3 (c-erbB-3) y Her-4 (c-erbB-4).

El **Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)** es una glicoproteína transmembrana presente normalmente en las células de la mama y del hígado, pero que está sobreexpresado en el 35-60% de los tumores mamarios primarios, guardando una relación inversa con la expresión de los receptores de estrógenos. Se relaciona directamente con un peor grado tumoral y con índices de proliferación aumentados (Bouchet et al, 1998).

### 4.3.3. Genes de Supresión Tumoral

El gen supresor tumoral p53 es un importante factor en la regulación del ciclo celular que induce apoptosis tras un daño tóxico (Kröger et al, 2006). La sobreexpresión de p53 suele estar relacionado con el tamaño tumoral, con la ploidía y las medidas de proliferación, y en algunos estudios, con la ausencia de receptores esteroideos (Cervantes et al, 1995). La detección inmunohistoquímica de la proteína p53 es una forma indirecta de identificar la alteración del gen supresor tumoral p53, ya que la proteína “mutada” es más estable y de mayor vida media, lo que la hace detectable inmunohistoquímicamente (Pérez-Requena et al, 2002).

## 5. Diseminación del cáncer de mama

Durante el proceso de diseminación tumoral las células malignas se desplazan, por vía vascular (linfática o sanguínea) o por vía transcaavitaria, hacia localizaciones distantes en las que asientan y dan lugar a **metástasis**. Las metástasis determinan el curso de la enfermedad convirtiéndose en la principal causa de mortalidad en pacientes oncológicos (Suva et al, 2011). Este término, que hace referencia a los tejidos tumorales

secundarios, fue acuñado por primera vez por Joseph Claude Recamier en 1823.

En el proceso metastático es determinante el perfil génico tumoral, de modo que aquellas pacientes que sobreexpresan determinados genes, sobre todo relacionados con la angiogénesis, el ciclo celular, o la transducción intracelular, pueden tener un riesgo relativo de desarrollar metástasis a distancia 5,5 veces superior. En definitiva, a mayor contenido tumoral en células con elevada capacidad replicativa y/o angiogénica, aumenta el riesgo de desarrollar metástasis a distancia (Duran et al, 2007).

La diseminación hematológica de células tumorales es un proceso biológico complejo y secuencial: extravasación, circulación sanguínea, reconocimiento específico de un lecho favorable para su desarrollo, extravasación y, finalmente, crecimiento dentro del órgano huésped (Bidart et al, 2008).

En ocasiones el proceso metastático comienza antes de que tenga lugar el diagnóstico del tumor primario, y ambos se desarrollan en paralelo (Engel et al, 2003). De hecho, mediante técnicas de genética molecular se pueden detectar células tumorales circulantes desde estadios iniciales de la enfermedad, que en muchos casos se implantan dando lugar a micrometástasis que permanecerán quiescentes y sin trascendencia clínica. En cambio, a medida que aumentan el tamaño tumoral (T), el grado de afectación ganglionar (N) y el estadio clínico, existe mayor probabilidad de que estos grupúsculos celulares se desarrollen causando alteraciones funcionales en un menor plazo de tiempo (Hawes et al, 2003; Engel et al, 2003).

Para tamaños tumorales T1-T3, el riesgo de metástasis aumenta durante los tres primeros años de diagnóstico y a partir de entonces comienza a declinar, aunque tras largos periodos de seguimiento (15 años) tiende a igualarse la incidencia acumulada de metástasis en las diferentes categorías de tamaño tumoral (Engel et al, 2003).

La recaída local también supone un incremento del riesgo relativo de 3 para el desarrollo de metástasis a distancia, aunque con un periodo de latencia un año mayor (de media) que en los casos en que no existe recaída locorregional previa a las metástasis (Engel et al, 2003).

En base a diversos estudios autopsicos se sabe que los lugares más probables de implantación metastásica, desde un tumor primario de mama, son hueso, pulmón e



hígado, con porcentajes de afectación que rondan el 70%, 65% y 60% respectivamente (Viadana et al, 1973).

El perfil metastático además de guardar relación con las características moleculares y biológicas del tumor y de los tejidos diana, también lo hace con las vías vasculares y las características del flujo sanguíneo. Las metástasis óseas frecuentemente afectan al esqueleto axial, donde se sitúa la médula ósea en adultos, lo cual sugiere que las propiedades físicas de la circulación intramedular, como la estructura capilar y el flujo lento, contribuyen a la implantación de las metástasis.

Estudios como el de Kuru y colaboradores, han valorado el esquema de distribución de las primeras metástasis, describiendo un 17% de pacientes que debutan con metástasis esquelética solitaria, un 22% con metástasis esqueléticas múltiples, y un 61% con metástasis viscerales, sin que existan diferencias significativas en la media de edad entre grupos (Kuru et al, 2008). Otros autores defienden que el esqueleto es la primera localización metastásica hasta en el 50% de los casos (Hamaoka et al, 2004).

## **6. Enfermedad metastásica: pronóstico y supervivencia**

La supervivencia en cáncer de mama puede ser estratificada en dos fases: tiempo libre de enfermedad metastásica y tiempo de progresión tras la instauración de la enfermedad metastásica, que depende mínimamente del tamaño del tumor primario pero sí lo hace en cierta medida del intervalo libre de enfermedad (ILE), y es bastante homogéneo. En el caso de recaídas locales, experimentan mejor pronóstico las categorías menores de pT y aquellas con mayor ILE (Engel et al, 2003).

Se ha descrito que las pacientes con metástasis a distancia tienen una tasa de supervivencia a los 20 años del 0%, aunque existe un subgrupo con mejor pronóstico; pacientes con enfermedad metastásica limitada a un órgano sólido (oligometastásica), que representan el 5% del total de aquellas con enfermedad diseminada (Singletary et al, 2003; Tait et al, 2005).

Paradójicamente, aquellos pacientes que únicamente presentan metástasis a distancia tienen peor pronóstico que aquellos que además desarrollan recaída local (RL), posiblemente porque muchos de los pacientes con metástasis mueren antes de que tenga

lugar la RL, en cuyo caso, se ha descrito asociación con un peor grado histológico y expresión negativa de receptores hormonales. El subgrupo M1, es decir, los pacientes que presentan metástasis en el momento del diagnóstico inicial no es de especial peor pronóstico comparado con pacientes cuyas metástasis son diagnosticadas después de un intervalo libre de enfermedad de 48 meses. Sí se aprecia un efecto del seguimiento, puesto que hace que las metástasis se diagnostiquen antes que en aquellos pacientes que son sometidos a exploraciones únicamente en caso de presentar síntomas, y por tanto este tiempo a metástasis es menor a mayor T y también aumenta la frecuencia de las mismas. Asimismo, en la detección de las metástasis y en el intervalo de tiempo que transcurre hasta su diagnóstico ejerce cierta influencia la sensibilidad de los diferentes métodos diagnósticos aplicados (Engel et al, 2003).

Además de la edad, el intervalo libre de enfermedad y el grado histológico, también poseen un gran impacto sobre la supervivencia factores como la expresión de los receptores esteroideos, la localización de la primera metástasis y las sucesivas, o la cuantía de éstas (James et al, 2003).

Comparativamente, se evidencia mejor supervivencia para los casos de recaída local que para el grupo de pacientes con metástasis a distancia ( $p < 0.001$ ), y dentro de éstos para los metastáticos en hueso respecto a los viscerales (Impake et al., 2007). A los tres años del diagnóstico, el pronóstico empeora progresivamente desde pacientes con recaída local (SG-supervivencia global: 83%; SM-supervivencia media: 7 años), recaída regional (SG: 33%,  $p < 0.001$ ; SM 41-44 meses), recaída ósea (SG: 23%,  $p = 0.03$ ; SM 24-34 m), y con recaída a nivel visceral (SG: 13%,  $p = 0.004$ , SM: 11-16 m) (Impake et al, 2007).

A los 5 años se mantiene la tendencia, y tanto la supervivencia global a los 5 años (SG5) como la supervivencia media (SM) entre pacientes metastáticos, son superiores para el grupo con metástasis esqueléticas únicas (SG5: 73%; SM: 50 meses, IC 95%: 28.7-37.2) con respecto a aquellas con metástasis esqueléticas múltiples (SG5: 46%; SM: 25 meses, IC 95%: 20.8-29.1) o con metástasis viscerales (SG5: 22%; SM: 15 meses, IC95% 13.6-16.3) ( $p < 0.0001$ ) (Kuru et al, 2008). En general, se ha observado menor supervivencia e incidencia de enfermedad metastásica ósea única en los casos con invasión linfática inicial, estadio más avanzado, alto grado histológico, negatividad de receptores estrogénicos, menor periodo libre de enfermedad (también relacionado

con una peor supervivencia tras el desarrollo de la metástasis), y presencia de metástasis viscerales (Kuru et al, 2008).

## **7. Enfermedad metastásica ósea**

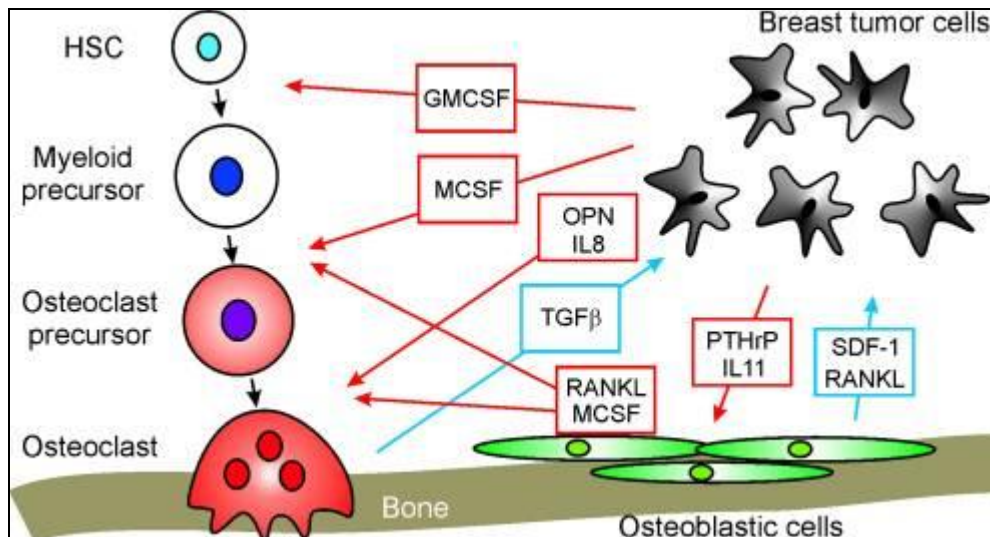
### **7.1. Enfermedad metastásica ósea: Fisiopatología**

Las metástasis óseas constituyen una complicación posible en cualquier tipo de cáncer, aunque son más características de tumores primarios de mama, próstata, pulmón, tiroides, riñón o mielomas. Su incidencia se estima entre el 14% al 70% de los casos de cáncer, alcanzando su máximo en pacientes con cáncer de próstata y/o de mama (Coleman, 2006). De hecho, en cáncer de mama, la localización metastásica más frecuente es la esquelética (Coleman et al, 2008; Yong et al, 2011; Lee et al, 2011). Aparece entre el 30-85% de los casos que desarrollan metástasis a lo largo de la enfermedad, es la primera localización metastásica en el 26-50% de ellos (Hamaoka et al, 2004), y además es la que asocia mayor morbilidad por el riesgo intrínseco de complicaciones esqueléticas, que ensombrecen su pronóstico (Coleman et al, 2008; Yong et al, 2011).

Las células originarias de un tumor mamario pueden alcanzar el tejido óseo por extensión directa desde el foco primario o secundario (ejemplo: adenopatía) o, fundamentalmente, a través de émbolos celulares que se desprenden del tejido tumoral (Garbayo et al, 2004). Según el clásico proceso metastásico, de una manera secuencial, las células tumorales regulan a la baja la expresión de la molécula de adhesión E-cadherina y adquieren un fenotipo celular móvil y con capacidad de segregar enzimas proteolíticas. Ello les permite invadir el estroma y la vasculatura circundante, acceder y sobrevivir en el torrente sanguíneo, y alcanzar localizaciones secundarias específicas en favor de un gradiente quimiotáctico y haptotáctico, o de unión activa a moléculas de superficie (Hussein & Komarova, 2011). En la detención de estas células en diferentes tejidos también intervienen las particularidades anatómicas locales (fundamentalmente en pulmón, hígado o médula ósea), procesos que aumentan la adherencia e inmovilización de las células tumorales (interacción con las células endoteliales, los trombos plaquetarios de fibrina y las citoquinas inflamatorias) y factores que favorecen el aumento de la movilidad de las células tumorales (factores quimiotácticos del tejido

huésped, factores de crecimiento, hialuronatos, algunos componentes de la matriz, entre otros) (Garbayo et al, 2004).

Las razones por las que el hueso es asiento frecuente de metástasis subyacen en que las células tumorales tienden a colonizar áreas esqueléticas muy vascularizadas, como la médula ósea roja, donde alteran la fisiología, la hematopoyesis y el sistema inmune locales (Chen et al, 2010; Suva et al, 2011). Además, las células de origen mamario presentan moléculas de adhesión (RANK o *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa b* y/o el receptor CXCR4) que se unen a ligandos específicos (RANKL o *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa b-Ligand* y SDF-1) ampliamente expresados por células del estroma medular óseo, como los osteoblastos (Hussein & Komarova, 2011; Suva et al, 2011). Una vez asentadas en el hueso, el microambiente medular contribuye a su desarrollo mediante factores angiogénicos que estimulan el propio aporte vascular del tumor y factores de resorción ósea que facilitan su crecimiento (Suva et al, 2011). Se genera un feedback en el que las células tumorales mamarias promueven la formación, supervivencia y función de los osteoclastos a través de mecanismos directos (produciendo IL-8 y MCSF) e indirectos, mediante la producción de PTHrP, IL-8, IL-6 y MCP-1, para modular el patrón de expresión de las moléculas reguladoras, como el RANKL y la PGE2. Esta activación de los osteoclastos conlleva un incremento de enzimas proteolíticas que reabsorben la matriz ósea y liberan factores de crecimiento almacenados como IGF o TGF- $\beta$ , que a su vez inducen una mayor liberación de PTHrP tumoral, y en consecuencia mayor expresión de RANKL, creando un círculo vicioso (Hussein & Komarova, 2011). Por tanto, el patrón metastásico de cada tipo de tumor, además de depender de las características biológicas y moleculares de las células tumorales y de los tejidos huésped, también depende de las características del sistema vascular y del flujo sanguíneo local.



**Figura 4.** Interacciones celulares durante el proceso de desarrollo de metástasis óseas en cáncer de mama. Tomado de Hussein and Komarova, 2011.

Las metástasis esqueléticas más comunes son las axiales, debido a la presencia de gran cantidad de médula ósea roja hematopoyéticamente activa (Scutellari et al, 2000) y a que la circulación de la cavidad medular ósea tiene estructura capilar y un flujo sanguíneo lento (Coleman, 2006). Fue Batson quien observó que el flujo venoso de mama y pelvis drena hacia la cava y también hacia el plexo venoso vertebral, que se extiende desde la pelvis, a través de las venas epidurales y perivertebrales, dentro de la pared toracoabdominal, cabeza y cuello. En este sistema de baja presión, la sangre está sujeta al arrastre continuo y a la inversión de la dirección del flujo con los cambios de presión intratorácicos y abdominales que ocurren durante los procesos fisiológicos normales, como los movimientos respiratorios, lo cual explica en parte la tendencia del cáncer de mama y próstata a producir metástasis en el esqueleto axial y en la raíz de los miembros (Coleman, 2006).

En cáncer de mama, predominan las lesiones esqueléticas múltiples sobre las bifocales o las solitarias (Afzal et al, 2009). Las áreas esqueléticas más frecuentemente afectadas son columna, especialmente toracolumbar, pelvis y costillas, seguida de metástasis en otras localizaciones como extremidades, calota, esternón, escápula, o clavícula (Solomayer et al, 2000; Afzal et al, 2009; Lee et al, 2011). En huesos periféricos la localización más frecuente es el extremo proximal del fémur, seguido del húmero (Afzal et al, 2009).

Los osteoclastos y osteoblastos conforman una unidad multicelular que somete al hueso normal a una remodelación (resorción-formación) continua y equilibrada, esencial para mantener la función mecánica. En el seno de las metástasis óseas existe aceleración de los procesos de formación y resorción ósea, pero dependiendo del tipo de actividad que predomine éstas pueden clasificarse en **osteoblásticas o escleróticas** (predomina la neoformación ósea), **osteolíticas** (en las que predomina la resorción ósea osteoclástica, con escasa formación ósea) o **mixtas**. Concretamente, las metástasis óseas de origen mamario presentan un amplio espectro de actividad, en el que los extremos, lítico y blástico, típicamente coexisten en distinta medida, y su acoplamiento determina la progresión tumoral. La actividad osteoblástica parece ser un mecanismo de reparación ósea directamente adyacente al tumor, menos eficiente y rápida que la actividad resorptiva (Suva et al, 2011), que depende en gran medida del balance entre osteoblastos y osteoclastos (Chen et al, 2010). Globalmente, la reabsorción ósea metastásica no está compensada con una formación ósea suficiente, por lo que se produce una osteolisis progresiva que va deteriorando las propiedades mecánicas del hueso (Garbayo et al, 2004).

## 7.2. Enfermedad metastásica ósea: imagen ósea en cáncer de mama metastásico

Existen diversos métodos de estudio por imagen que visualizan el tumor desde diferentes perspectivas: densidad, metabolismo, vascularización, o contenido acuoso. El hueso **cortical**, representa el 80% del volumen esquelético, es compacto y tiene canales que contienen vasos. Este rodea al hueso **trabecular o esponjoso**, que a su vez contiene a la **médula ósea** (la mayor parte de la médula roja se localiza en los huesos axiales, mientras que la médula grasa se encuentra en los huesos apendiculares). Existe un proceso de remodelado continuo, con un balance dinámico entre la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos, y por ello también las metástasis óseas pueden presentarse como imágenes **osteolíticas, osteoblásticas o mixtas**, dependiendo del tipo de actividad que predomine: resorción o formación ósea.

La localización más frecuente de las metástasis de origen mamario es a nivel vertebral y pelvis, quizá porque las vértebras están muy vascularizadas y contienen el 75% de la médula ósea roja total, seguidas de costillas, cráneo y fémur.

La estrategia más efectiva para el diagnóstico de metástasis óseas es el uso de las diferentes modalidades de estudios por imagen en la secuencia apropiada (Hamaoka et al, 2004).

### **Gammagrafía ósea (GO)**

La gammagrafía ósea se plantea como imagen de primera línea para la evaluación de pacientes en alto riesgo de desarrollar metástasis óseas, como el caso del cáncer de mama (Houssami & Costelloe, 2011). Detecta cambios en el flujo vascular esquelético e incrementos de la actividad osteoblástica que traducen reacciones metabólicas del hueso a diferentes procesos además de los tumorales, como traumatismos o procesos inflamatorios, y por ello deben emplearse otras técnicas complementarias (RX, TAC, RM) para confirmar los hallazgos (Hamaoka et al, 2004). Retrata las lesiones osteoblásticas y mixtas y la neoformación ósea reparadora en las lesiones líticas, pero carece de resolución anatómica (Houssami & Costelloe, 2011). Posee una sensibilidad entre el 62-100% y especificidad entre el 78-100%, dependiendo de las series, pero básicamente se considera una técnica sensible para la detección de metástasis óseas en estudios de cuerpo completo a un coste razonable, aunque tiene menor especificidad que los estudios con rayos X.

Presenta falsos negativos cuando subyacen puntos fríos: metástasis puramente osteolíticas que crecen rápidamente, cuando el *turnover* es lento o cuando la localización es avascular.

La gammagrafía ósea también puede valorar la respuesta al tratamiento como un descenso en la intensidad de captación de las lesiones, o bien, como un incremento de la misma o aparición de nuevos focos, aunque este último signo también aparece en casos de buena respuesta al tratamiento y se denomina fenómeno de llamarada o *flare*, en el que el incremento de actividad osteoblástica traduce un proceso de reparación de anteriores lesiones metastásicas (este fenómeno aparece en el 75% de los casos que responden parcialmente al tratamiento) que comienza a disminuir a los 6 meses.

No está claramente definido el intervalo con que deben realizarse los estudios. Así, con un nivel II de evidencia, la gammagrafía ósea detecta enfermedad metastásica ósea en el 2,4% de los pacientes con ganglios negativos, y el 1,1% de los estudios

inicialmente negativos en pacientes T1 se positivizan a lo largo de los dos primeros años y el 1,2% de aquellos que no tenían afectación ganglionar (N0). Estudios con nivel II y III de evidencia muestran una tasa de detección de enfermedad ósea metastásica para la gammagrafía ósea del 0,82% en pacientes en estadio I, del 2,55% en el estadio II, 16,75% en el estadio III, y del 40,52% en el estadio IV de la enfermedad. Estudios randomizados muestran que un estudio gammagráfico cada 6 meses detecta más metástasis óseas que el seguimiento clínico único, aunque no se ha evidenciado repercusión en las cifras de supervivencia (Hamaoka et al, 2004).

### **Rayos X (RX)**

Las metástasis óseas se hacen aparentes radiológicamente como áreas hipodensas (osteolíticas), como áreas de alteración de la estructura trabecular, o como áreas escleróticas (osteoblásticas). En cualquier caso, lo hacen de forma más tardía que gammagráficamente y por ello la radiología convencional no está indicada para realizar el screening de la enfermedad metastásica ósea (posee una sensibilidad del 44-50% para detectar metástasis óseas incipientes) sino para complementar la información de la gammagrafía, sobre todo cuando los hallazgos de ésta son atípicos o inespecíficos.

Las metástasis que asientan en el hueso trabecular se detectan radiológicamente con mayor dificultad que las que asientan en hueso cortical (Hamaoka et al, 2004).

### **TAC**

Ofrece un mayor detalle de la estructura esquelética en función de la diferencia de densidades. Su sensibilidad en el diagnóstico de metástasis óseas varía desde 71% hasta el 100%, pudiendo detectar metástasis medulares antes de que la destrucción ósea sea evidente. Supera a la gammagrafía ósea y a los RX en la detección de lesiones espinales y del cráneo, pero de momento sólo se aplica para el estudio de localizaciones anatómicas concretas y no en estudios de cuerpo completo (Hamaoka et al, 2004).



**RMN**

Ofrece imágenes detalladas del hueso y la médula ósea. Es útil en el seguimiento de las metástasis óseas con la ventaja de no someter al paciente al efecto de radiaciones ionizantes, pero su elevado coste no lo hace recomendable para los estudios de screening.

Posee al menos la misma sensibilidad y especificidad (82-100% y 73-100%, respectivamente) que la gammagrafía ósea, los rayos X y el TAC en la detección de metástasis óseas medulares y permite distinguir entre el origen benigno o maligno de la compresión medular o el aplastamiento vertebral; en cambio, posee menor capacidad que el TAC o los RX para detectar destrucción de la estructura ósea (Hamaoka et al, 2004).

**PET**

Puede ser aplicado para el estudio de la presencia de metástasis tanto en tejidos blandos como en hueso, aunque en el caso del cáncer de mama se produce un incremento del metabolismo de glucosa inferior a otros tumores. La sensibilidad del PET para la detección de lesiones primarias ocultas de mama es del 67-100%, para la valoración de afectación ganglionar axilar es del 50-100%, y para la detección de metástasis óseas y de otras localizaciones es del 84-100% (Hamaoka et al, 2004).

**SPECT**

La sensibilidad de esta técnica para la detección de metástasis óseas es del 87-92%, y su especificidad de 91-93%. Es útil para valorar áreas complejas rodeadas por tejidos blandos como la columna toracolumbar o la pelvis, para valorar la respuesta al tratamiento o también para aclarar la naturaleza de lesiones sospechosas que aparecen en otras pruebas de imagen. Posee un valor predictivo negativo del 98% en el estudio de lesiones calientes espinales detectadas mediante gammagrafía, por lo cual es útil para diferenciar lesiones benignas de las malignas (Hamaoka et al, 2004).

### 7.3. Enfermedad metastásica ósea: complicaciones

La diseminación ósea tumoral, en su evolución, ocasiona un perjuicio importante en la calidad de vida del sujeto a través de cuadros que restringen la movilidad y el sueño, además de perturbar su estado emocional. Entre las complicaciones de las metástasis óseas destaca el **dolor**, como síntoma más frecuente, relacionado con la alteración arquitectural ósea que ocasionan las metástasis (daño estructural, irritación perióstica, atrapamiento nervioso, e incluso, según algunos estudios, en relación con la resorción ósea) y por la sensibilización del sistema nervioso. En el tejido óseo los receptores sensitivos se localizan principalmente en el periostio, mientras que la médula ósea y la corteza son insensibles (Salas-Herrera & Huertas Gabert, 2004).

Los nociceptores, en condiciones normales detectan los estímulos perjudiciales y los convierten en señales electroquímicas que se transmiten a través de las fibras nerviosas aferentes mielínicas A-delta o de las fibras amielínicas C hacia la médula espinal y sistema nervioso central. En cambio, las células tumorales son capaces de liberar factores que sensibilizan directamente a las neuronas aferentes sensoriales primarias provocando la sensación de dolor en lo que se denomina **sensibilización periférica**, produciendo un incremento de la liberación de la sustancia P en los nociceptores, por muy leve que sea la estimulación. También existe **sensibilización central**, con amplificación anormal de las señales sensoriales recibidas en el asta dorsal de la médula espinal, lo que genera la alodinia, una actividad normalmente no dolorosa, como la tos o los movimientos suaves, que se percibe como dolorosa, y la hiperalgesia. Otros factores que pueden contribuir a la activación de las neuronas sensoriales, son el descenso del pH intracelular y extracelular de los tumores sólidos, o el atrapamiento y lesión nerviosa secundario al crecimiento tumoral, que ocasiona dolor neuropático (Criterios IAEA, 2008).

Normalmente, el dolor es el primer síntoma y el más frecuente en los casos de metástasis óseas, aunque está ausente en el 30-40% de los casos, que probablemente debutarán con una fractura patológica. Es de carácter insidioso, progresivo, constante, no cede con el reposo, se exagera con el descanso nocturno y responde mal a los analgésicos ordinarios. Su presencia o intensidad no depende del tipo de tumor, aunque en el caso de las lesiones líticas suele ser de carácter mecánico por la pérdida de hueso, y en el caso de las lesiones blásticas se trata de un dolor de carácter funcional ya que la

pérdida de la integridad estructural debilita el hueso. En su evolución, inicialmente es una sensación profunda de intensidad variable e intermitente, que progresa a un nivel continuo de baja intensidad con episodios de dolor intenso, frecuentemente nocturnos, que pueden aparecer espontáneamente o en relación con determinados movimientos o posturas, hasta convertirse en crónico.

Existen localizaciones metastásicas frecuentemente asociadas a dolor, como la base del cráneo (en relación con la afectación de pares craneales, neuralgias o dolor de cabeza), vértebras (dolor que puede asociar complicaciones secundarias a la extensión tumoral epidural e inestabilidad espinal), pelvis y fémur (con frecuencia asocian inestabilidad) (Coleman, 2006).

En función del mecanismo desencadenante, el dolor puede ser clasificado en: **dolor primario**, provocado por la resorción ósea que altera la arquitectura esquelética, originando microfracturas, distensión del periostio por la expansión tumoral, atrapamiento nervioso y colapso óseo, y **dolor secundario**, causado por la liberación de mediadores químicos algésicos, infiltración de las raíces nerviosas o compresión y espasmo muscular reactivo.

Para el manejo clínico del dolor contamos con una batería de herramientas terapéuticas tales como analgésicos, radioterapia, cirugía, quimioterapia, tratamiento hormonal, radioisótopos y bifosfonatos. Normalmente el primer escalón lo conforman los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), y en un escalón superior están los analgésicos opioides, con efectos secundarios tales como náuseas, sedación y/o estreñimiento.

La radioterapia externa local o la cirugía estarían indicadas en enfermedad metastásica localizada, pero cuando ésta está diseminada parece más apropiado el uso de radiofármacos con afinidad por el hueso, los cuales representan una herramienta de control del dolor muy prometedora.

La **fractura patológica** suele ser una complicación tardía de la afectación ósea metastásica, frecuente en cáncer de mama. El mecanismo de producción está relacionado con la destrucción del hueso cortical que reduce su capacidad de carga, lo que provoca la disrupción trabecular y microfracturas que ocasionan dolor y, ulteriormente, dan paso a la pérdida total de integridad ósea en relación con

traumatismos de baja energía o incluso sin antecedente traumático. Esta lesión independientemente que se vean claramente o no con técnicas radiológicas convencionales, hay que sospecharla siempre que un paciente oncológico presente una fractura. Incluso se interviene profilácticamente con medidas quirúrgicas, radioterapia o administración de bifosfonatos para prevenir su aparición. La localización más frecuente es en costillas y cuerpos vertebrales, aunque la mayor morbilidad es la producida por fractura de huesos largos (fémur (68%), húmero (28%)), o por afectación epidural (Coleman, 2006).

En los pacientes con afectación ósea metastásica es frecuente la elevación del calcio ionizado plasmático o **hipercalcemia**, que cuando supera los 3 mmol/l ocasiona una grave afección metabólica con clínica de dolor, náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento, trastornos mentales y confusión, arritmias cardíacas, y a nivel renal, hipercalciuria y poliuria, que pueden dar paso a la deshidratación, y con ello a una disfunción (mala perfusión renal, reducción de la filtración glomerular, escasa excreción de calcio) que desemboca en un nuevo incremento del calcio plasmático. La severidad de la clínica es directamente proporcional al nivel de calcemia y puede conducir a la muerte (Coleman, 2006).

Esta entidad es más característica de lesiones osteolíticas extensas en el seno de cáncer de pulmón, mama, riñón, mielomas o linfomas, y tiene su origen en diversos factores sistémicos generados por las células tumorales, como por ejemplo la PTHrP, que estimula el aumento del calcio a través de la resorción ósea osteoclástica y el aumento de la reabsorción tubular renal de calcio. En el caso del cáncer de mama, se ha observado cierta relación de esta complicación con la afectación hepática, quizá en relación con la mayor producción o el menor metabolismo de factores humorales como la PTHrP (Coleman, 2006).

La frecuencia de la hipercalcemia puede disminuir con la administración más generalizada de los bifosfonatos.

**Mielopatía y compresión medular:** la ubicación más frecuente de las metástasis óseas es la columna vertebral, por lo que tanto la inestabilidad espinal como el compromiso neurológico o la compresión medular son complicaciones relativamente frecuentes que deterioran considerablemente la calidad de vida del individuo. Los síntomas neurológicos se instauran de forma progresiva y a menudo insidiosa, con dolor

de espalda que se exagera con las maniobras que incrementan la presión intradural (tos, estornudos), debilidad de los miembros inferiores y disestesias. Este tipo de dolor empeora por la noche, al contrario que el de origen degenerativo. En la primera fase no son síntomas comunes la debilidad, la alteración de los esfínteres y la pérdida sensorial, pero aparecen a medida que el edema medular inicial es sustituido por compresión mecánica o en caso de que las lesiones asienten a nivel del cono medular, ocasionando disfunción autonómica temprana vesical, rectal y genital (Coleman, 2006).

Para que tenga lugar la recuperación neurológica es necesario que se resuelva la compresión medular en un plazo de 24 a 48 horas, mediante descompresión y estabilización espinal o radioterapia.

El análisis de 148 pacientes japonesas con cáncer de mama metastásico en hueso, mostró que en 121 de ellas las metástasis se localizaban a nivel espinal; en 17 casos se produjo compresión medular, sobre todo torácica, con un 70,6% de mortalidad en los 6 meses posteriores a la aparición de tal evento (compresión medular) (Oka et al, 2006). Otro análisis retrospectivo de 70 pacientes occidentales con compresión medular secundaria a cáncer de mama mostró que el 96% desarrolló debilidad motora, el 94% dolor, el 79% alteraciones sensoriales y el 61% problemas esfinterianos (Hill et al, 1993).

Según Coleman, el tiempo medio de aparición de la primera complicación esquelética en sujetos con cáncer de mama diseminado únicamente a hueso en el momento del diagnóstico es de 11 meses, en comparación con los 20 meses de pacientes con cáncer de mama y diseminación ósea y extraósea, o los 56 meses de aquellos sin afectación inicial de hueso (Coleman, 2006).

#### **7.4. Enfermedad metastásica ósea: monitorización**

Existen marcadores bioquímicos específicos de resorción ósea derivados de la rotura del colágeno de tipo I, que es la proteína ósea principal (Coleman, 2006). El riesgo de complicaciones esqueléticas, tanto en cáncer de mama como de próstata se relaciona estrechamente con el grado de resorción ósea, por lo que el uso de marcadores de resorción como la NTX (telopéptido-N del colágeno óseo tipo 1) y de marcadores de

formación ósea, como la fosfatasa alcalina ósea, son útiles en la identificación de pacientes en riesgo (Brown et al, 2005).

Los bifosfonatos, como el ácido zoledrónico, son potentes inhibidores de los osteoclastos, por lo que su uso reduce la morbilidad y las complicaciones en los casos de afectación ósea metastásica en diversos tipos de cáncer (Rosen et al, 2003; Hillner et al, 2003).

### **7.5. Enfermedad metastásica ósea en cáncer de mama: factores predictivos y pronósticos**

El grupo de pacientes con metástasis óseas representa el grupo más extenso de entre aquellas pacientes con cáncer de mama metastásico, por lo que merecen un estudio profundo y detallado de los factores predictivos y pronósticos con que se relacionan, que son sobre todo aquellos que indican un fenotipo tumoral menos agresivo (James et al, 2003). De hecho, más del 50% de los casos que progresan sistémicamente desarrollan su primera metástasis en hueso (Lee et al, 2011).

Se ha descrito una mayor incidencia de metástasis óseas en el grupo de pacientes con cuatro o más ganglios afectados en el momento del diagnóstico y en aquellas que han tenido una recaída después de un periodo libre de enfermedad, ya sea local, regional o a distancia, fundamentalmente a lo largo de los dos primeros años tras la recaída, según un estudio realizado por Colleoni y colaboradores. En las primeras existe una incidencia acumulada de metástasis óseas, como primera localización metastásica, del 12,2% a los dos años, y del 26,8% a los 10; mientras que la incidencia acumulada de metástasis óseas en cualquier momento de la evolución es de 14,9% a los 2 años y 40,8% a los 10. El segundo grupo de pacientes, aquellas con recurrencia extraósea, presentó una incidencia de metástasis óseas del 21,1% en los dos años siguientes a la recaída y de 36,7% a los 10 años. También se desarrollaron metástasis óseas en pacientes portadoras de factores de alto riesgo con ganglios negativos, aunque con menor frecuencia (Colleoni et al, 2000). La explicación podría estar en que los tumores bien diferenciados, que es con los que se asocian en mayor medida las metástasis óseas, no suelen metastatizar salvo que exista afectación ganglionar.

Tales conclusiones coinciden con las de otros estudios como el auspiciado por el “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project”, o el realizado por la Universidad de Tokio en 2006, que también determinan como factores de riesgo para el desarrollo de metástasis óseas el estadio del tumor primario, el estado ganglionar y la presencia de metástasis en otros órganos (Oka et al, 2006). Por su parte, James y colaboradores (James et al, 2003) encontraron una asociación estadísticamente significativa de mayor probabilidad de desarrollo de metástasis óseas (en comparación con otras localizaciones) en tumores primarios de bajo grado ( $X^2=7.90$ ,  $p=0.019$ ), con RE positivos ( $X^2=19.76$ ,  $p<0.0001$ ), con afectación linfática al diagnóstico ( $X^2=6.13$ ,  $p=0.047$ ); y sin embargo, no encontraron asociación con el tamaño del tumor primario ni con la edad de la paciente (James et al, 2003).

En un estudio realizado en 258 pacientes con cáncer de mama se comprobó la existencia de una relación estadísticamente significativa entre la expresión de receptores estrogénicos y de progesterona (éste último menos pronunciado) del tumor primario con el asentamiento de la primera metástasis. Así los tumores con RE positivos daban lugar a metástasis óseas con una frecuencia tres veces superior que aquellos con RE negativos, mientras que en los casos con receptores de progesterona positivos, las metástasis óseas eran dos veces más frecuentes que para los tumores con RP negativos. Por el contrario, las metástasis viscerales aparecen con una frecuencia un 50% mayor en los pacientes con receptores negativos. El análisis multivariante mostró que las diferencias observadas en el patrón metastático estaban relacionadas con el estatus de los receptores estrogénicos del tumor primario y no con otras variables como la edad, estado menstrual, estado ganglionar axilar, duración del intervalo libre de enfermedad, tratamiento postquirúrgico, o el estatus de los receptores progesterónicos del tumor primario (Koenders et al, 1991).

Colleoni y colaboradores confirmaron que los tumores negativos para receptores estrogénicos o con bajos niveles de los mismos tienen una incidencia más temprana de metástasis óseas que aquellos con RE positivos, pero éstos últimos tienen una mayor incidencia a largo plazo para este tipo de metástasis; quizá debido al mayor control de la enfermedad que se consigue con los tratamientos endocrinos en pacientes RE-positivos lo que facilita la aparición tardía de recaídas tumorales de crecimiento lento (Colleoni et al, 2000). Las conclusiones obtenidas en un estudio realizado con mujeres japonesas siguieron el mismo patrón que el descrito en los estudios anteriormente referidos. Se

describieron como factores de riesgo para el desarrollo de metástasis óseas la presencia de metástasis viscerales y el estado de los receptores de progesterona (Oka et al, 2006).

## **7.6. Enfermedad metastásica ósea en cáncer de mama: pronóstico y supervivencia**

La principal causa de mortalidad en pacientes oncológicos es el desarrollo de metástasis, cuya localización más frecuente y la que asocia mayor morbilidad es la esquelética (Coleman et al, 2008; Suva et al, 2011). Alrededor del 70% de las pacientes que fallecen por cáncer de mama han desarrollado metástasis óseas (Suva et al, 2011). Esto se traduce, además, en que la supervivencia a los 5 años oscila desde un 90% a un 10%, dependiendo de que el diagnóstico se realice en estadios precoces o avanzados de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama diseminado representan un grupo heterogéneo cuyo pronóstico y curso clínico depende de numerosos factores, entre los que se encuentran el número de focos metastásicos y su localización (visceral vs. no visceral) (Jung et al, 2011).

Las metástasis esqueléticas se asocian a un mejor pronóstico que las de otras localizaciones. Son menos frecuentes en tumores de crecimiento más agresivo, cuya rápida evolución posiblemente los priva de la oportunidad temporal de extenderse a hueso (Suva et al, 2011), y presentan mayor incidencia en tumores más diferenciados (menor grado, expresión de receptores de estrógenos) y con menor afectación ganglionar. Además existen terapias que enlentecen su curso: disminuyen el crecimiento tumoral, previenen su progresión y reducen la morbilidad asociada a sus complicaciones (Suva et al, 2009). En general, la clínica es inespecífica, y suele acompañarse de dolor (53,3%), fracturas patológicas (10,3%), disfunción (4,9%), y paraplejia (2,1%) (Xu et al, 2005).

En cuanto a la supervivencia posterior a la instauración de la enfermedad metastásica ósea de origen mamario, se han identificado diversos factores pronósticos. Entre ellos destacan la edad ( $p=0,0003$ ), el grado histológico ( $p=0,034$ ), la expresión de receptores esteroideos ( $p=0,0003$ ), el intervalo libre de enfermedad ( $p=0,0045$ ) (Koizumi et al, 2003; Suva et al, 2009; Lee et al, 2011), la localización de la primera recaída (Koizumi et al, 2003), y la coexistencia de metástasis extraóseas, fundamentalmente si son pulmonares o hepáticas ( $p=0,0004$ ) (James et al, 2003; Lee et



al, 2011). También son relevantes el tipo de lesión y el número de focos detectados en el estudio óseo gammagráfico ( $p=0,04$ ) (Koizumi et al, 2003; James et al, 2003), o los niveles de marcadores séricos CA 15.3 y CEA en el momento del diagnóstico ( $p=0,0026$  y  $0,017$  respectivamente) (James et al, 2003).

Dentro del subgrupo de pacientes con metástasis óseas exclusivas, se ha observado un peor pronóstico en aquellos que no expresan receptores estrogénicos o se acompañan de elevación del CA 15.3 en el momento del diagnóstico o un breve intervalo libre de enfermedad metastásica. En cambio no se ha visto relación con el tipo histológico, el tamaño tumoral, el estado ganglionar, o la apariencia radiológica de las metástasis óseas (James et al, 2003).

Como ya se ha comentado, más del 50% de los casos que sufren diseminación sistémica, desarrollan su primera metástasis a nivel esquelético (Lee, 2011). La primera recaída ósea, frente a la visceral, se correlaciona significativamente con tumores mamarios bien diferenciados (RE y RP+, GI/II y baja fracción en fase S) y representa una enfermedad más estable, con buena respuesta al tratamiento, una supervivencia prolongada (global y postrecaída) y un relativo buen pronóstico, especialmente si no asocian metástasis en otras localizaciones (Solomayer et al, 2000; Lee et al, 2011). Incluso entre los pacientes que en primer lugar desarrollan metástasis viscerales se ha detectado un mejor pronóstico cuando su segunda recaída se produce en hueso (Solomayer et al, 2000).

Dentro de los casos con afectación esquelética exclusiva, las metástasis óseas solitarias son un factor de buen pronóstico independiente, con mejor supervivencia que las múltiples ( $p<0.001$ ), quizá en relación con características biológicas tumorales menos agresivas, mayor sensibilidad a los tratamientos, o a la instauración más precoz de éstos (Koizumi et al, 2003; Lee et al, 2011). Según algunos autores, los casos que debutan con afectación ósea unifocal tienen características particulares respecto de las que lo hacen en forma de lesiones óseas múltiples, como tumores primarios de características histológicas menos agresivas (OR 1,5-1,84), diagnosticados en estadios tempranos y con un mayor intervalo libre de enfermedad. También se describen diferencias en cuanto a la distribución anatómica ( $p<0.001$ ), de manera que la afectación esternal es más frecuente entre las lesiones solitarias, y su vez, se asocia a menor riesgo de diseminación que lesiones óseas solitarias de otra localización

( $p < 0.001$ ). No obstante, la localización esternal, pese a su particular mecanismo de aparición por extensión directa desde el tumor primario o desde los ganglios linfáticos paraesternales, no parece afectar significativamente a la supervivencia ( $p = 0.871$ ) (Koizumi et al, 2003).

Los pacientes que tienen enfermedad metastásica confinada al esqueleto tienen mejor pronóstico que aquellos que tienen afectación visceral, y los factores que se han relacionado con la posibilidad de confinamiento a afectación ósea son: pacientes de mayor edad al diagnóstico, postmenopáusicas, carcinoma lobular y escasa o nula afectación ganglionar inicial. Es menos probable en tumores pobremente diferenciados, grado 3, y en carcinomas ductales (Coleman & Rubens, 1987).

Son factores de buen pronóstico para supervivencia después del desarrollo de metástasis óseas: un bajo grado histológico, RE positivos, enfermedad ósea en la presentación inicial, largo intervalo libre de enfermedad, y edad avanzada (Coleman & Rubens, 1987). Además según Oka y colaboradores la expresión de los receptores de progesterona en el tumor también estaría relacionado con en el pronóstico de la enfermedad (Oka et al, 2006).

En una serie de 258 pacientes con cáncer de mama avanzado a las que se siguió durante un periodo de 15 años, se estudió la supervivencia media después de la primera metástasis (SAM). El análisis estadístico estratificado según localización de la primera metástasis, estatus de los RE, estatus de los RP, tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, edad, estado menopáusico, e intervalo libre de enfermedad, mostró una asociación significativa entre la supervivencia y la localización de la primera metástasis, así como con la expresión de RE, RP y la afectación axilar. Cuando la primera metástasis es visceral la supervivencia fue menor que si ésta fuera esquelética o si hubiera aparecido en tejidos blandos (16 vs. 34 vs. 41 meses, respectivamente) ( $p < 0.001$ ). Cuando los RE son positivos la supervivencia media es de 34 meses, en el caso de positividad de los RP es de 33 meses, y si éstos fueran negativos (RE o RP) sería de 14 meses ( $p < 0.001$ ). Los casos con afectación ganglionar axilar al diagnóstico tienen menor SAM que aquellos con indemnidad en tal localización: 24 meses vs. 35 meses ( $p = 0.006$ ). El análisis multivariable mostró que el lugar de primera metástasis, RE, y N axilar estaban independientemente asociados a SAM (Koenders et al, 1992).

En la misma línea concluyó otro estudio de Solomayer, realizado con 648 pacientes con cáncer de mama metastático. Cuando la primera metástasis era esquelética la supervivencia global media fue de 71 meses frente a los 48 meses si ésta era visceral ( $p < 0.001$ ). La supervivencia tras la aparición de la metástasis también fue mayor para las de localización ósea: 24 meses vs. 12 meses ( $p < 0.001$ ). La localización ósea fue la primera en el 46% de los casos de metástasis, y el 71% de los pacientes que fallecieron con cáncer de mama tenían metástasis óseas. La presencia de metástasis óseas se correlacionó significativamente con RE y RP positivos, tumores de grado 1-2, y porcentaje de células en fase  $S < 5\%$ . El mejor pronóstico de los pacientes con metástasis óseas no estaba determinado exclusivamente por el estatus de los receptores. La enfermedad fue significativamente más estable en pacientes con primera metástasis ósea que en pacientes con primera metástasis visceral (Solomayer et al, 2000). La distribución de las metástasis óseas en este estudio fue del 53% de los pacientes con metástasis en columna dorsal, 50% en pelvis, 49% en columna lumbar, 39% en parrilla costal, seguidos de metástasis en extremidades (31% en fémur, 18% en húmero, 8% en tibia), en columna cervical (22%), calota (24%), esternón (18%), escápula (10%), y clavícula (8%). Se observó un patrón esquelético diseminado (afectación de más de seis áreas) en el 9% de los pacientes.

Según un estudio referido por Coleman en que se revisaron 367 pacientes con cáncer de mama metastático en hueso, la supervivencia variaba en función del desarrollo posterior de metástasis extraóseas, entre 1,6 años en comparación con 2,1 años si la enfermedad permanecía confinada a hueso ( $p < 0.001$ ). Esta última posibilidad es más frecuente en aquellas pacientes que en el momento del diagnóstico eran mayores, postmenopáusicas, con carcinoma lobular, escasa o nula afectación ganglionar, y G1 o G2. La supervivencia tras el desarrollo de metástasis óseas era mayor para los casos que las presentaban desde el momento del diagnóstico inicial del cáncer de mama, seguidas de las que tenían G1 o 2, RE+, periodo libre de enfermedad  $> 3$  años (mejor que si es  $< 3$  años) y estado premenopáusico (Coleman, 2001). Los valores de supervivencia también varían en función de la localización de la primera metástasis. Así, si ésta es esquelética ronda los 24 meses, y si es hepática está alrededor de los 3 meses ( $p < 0,00001$ ) (Coleman & Rubens, 1987).

## **II. Hipótesis y objetivos**

## 1. Hipótesis

Dado que el cáncer de mama es una enfermedad de gran heterogeneidad clínica y biológica, durante la última década se ha prestado especial atención al reconocimiento de factores de carácter individual que sean predictivos de la evolución de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Así por ejemplo, definir qué grupos de pacientes tienen un mayor riesgo de recaída, o qué pacientes pueden beneficiarse de un determinado tratamiento adyuvante, contribuye a la toma de decisiones en el manejo y tratamiento de las pacientes y permite un uso más racional e individualizado de los recursos.

Ciertas características del tumor primario se asocian con la evolución de la enfermedad, tanto en lo que se refiere al riesgo de diseminación como a la supervivencia. La supervivencia medida tanto en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia post-recaída (SPR), o supervivencia global o absoluta (SG), mantiene una estrecha relación con el riesgo de diseminación, y con los diferentes patrones en que ésta se desarrolle.

En el planteamiento de este trabajo de Tesis doctoral se parte de la opinión de que ciertas características de la enfermedad presentes en el momento del diagnóstico - tipo histológico, localización y tamaño tumoral, estado axilar, fenotipo de los receptores hormonales, y subtipos moleculares-, pueden asociarse al riesgo de recaída, a la mayor probabilidad de desarrollar metástasis óseas, o en definitiva a la mayor o menor supervivencia de las pacientes.

## 2. Objetivos

**Objetivo principal:** Investigar la asociación existente entre las características clínicas y los hallazgos histológicos del tumor mamario y la evolución de la enfermedad, especialmente en lo que se refiere a la presentación de enfermedad metastásica ósea.

Para lograr el objetivo general se proponen los **objetivos específicos** siguientes:

- Analizar la relación existente entre las características del tumor primario y el desarrollo de recaídas a lo largo de la evolución, bien sea recidiva local o metástasis, la

supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y la supervivencia post-recaída

- Caracterizar la enfermedad metastásica ósea en las pacientes que desarrollan este evento
- Analizar la relación existente entre las características del tumor primario y la diseminación metastásica ósea



### **III. Material y Método**



## **1. Tipo de estudio**

El presente trabajo de investigación es un estudio longitudinal observacional de carácter retrospectivo. Se seleccionaron las historias clínicas de 1356 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario San Cecilio (HUSC) de Granada en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2006.

El proceso de recopilación de información se realizó a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, recogiendo los siguientes datos:

### **A. Datos demográficos**

1. Fecha de nacimiento.
2. Edad en el momento del diagnóstico.
3. Sexo.

### **B. Antecedentes**

1. Antecedentes personales de patología tumoral mamaria.
2. Antecedentes personales de patología tumoral extramamaria.
3. Antecedentes familiares de cáncer de mama.

### **C. Información relativa al tumor**

1. Fecha del diagnóstico anatomopatológico del tumor.
2. Tipo histológico.
3. Subtipo histológico.
4. Localización tumoral.

- Mama afectada: lateralidad.
- Localización intramamaria: cuadrante.
- Multifocalidad / multicentricidad tumoral.

5. Grado histológico.

6. Invasión vascular o linfática del lecho tumoral.

7. Determinación IHQ (inmunohistoquímica) de mutación del gen de la proteína p53, mediante Ac monoclonales de ratón (clon DO7). La positividad o negatividad se establecieron de igual manera que para los receptores hormonales.

8. Expresión IHQ de Bcl2, mediante Ac monoclonales de ratón (clon 100/D5). Se considera:

- Positiva: si la tinción citoplasmática es intensamente positiva al menos en el 10% de las células neoplásicas.
- Negativa: si la tinción citoplasmática es poco intensa o se evidencia en menos del 10% de las células o no se observa inmunotinción.

9. Expresión IHQ de E-cadherina, mediante Ac monoclonales de ratón (clon EP700Y). La positividad o negatividad se establecieron de igual manera que para los receptores hormonales.

10. Expresión IHQ de catepsina D, mediante Ac monoclonales de conejo. La positividad o negatividad se establecieron de igual manera que para el Bcl2.

11. Expresión IHQ de receptores de estrógenos (RE), mediante Ac monoclonales de conejo (Clon SP1). Se consideran cuatro categorías en función de la positividad nuclear:

- Negativo: ausencia de positividad nuclear o tinción menor del 5%.
- Levemente positivo (+): 5-33%.
- Moderadamente positivo (++) : >33-60%.
- Intensamente positivos (+++) : >66-100%.

12. Expresión IHQ de receptores de progesterona (RP), mediante Ac monoclonales de conejo (Clon SP2). Al igual que para los RE se consideran las mismas cuatro categorías.

13. Expresión IHQ del receptor del factor de crecimiento epidérmico Her2, mediante Ac monoclonales de conejo (Clon SP3). También se consideran cuatro categorías por determinación inmunohistoquímica:

- Negativo: si se observa inmunoprecipitación en la membrana citoplasmática en menos del 10% de las células tumorales o si no existe inmunotinción.
- Levemente positivo (+): si la tinción de membrana es débil e incompleta en más del 10% de las células.
- Moderadamente positivo (++) : tinción completa de membrana, débil o moderada, en más del 10% de las células, o tinción completa e intensa en 10-30% de las células.
- Intensamente positivos (+++) : tinción de membrana completa e intensa en más del 30% de las células.

14. Subtipo molecular en función de la expresión de receptores de estrógenos y progesterona y del receptor del factor de crecimiento epidérmico Her2 por inmunohistoquímica:

- Luminal A (RE y/o RP al menos moderadamente positivos, Her2 negativo o levemente positivo).
- Luminal B (RE y/o RP al menos moderadamente positivos, Her2 positivo al menos moderadamente).
- Subtipo Her2+ o que sobreexpresa Her2 (RE y RP negativos o levemente positivos, Her2 positivo al menos moderadamente).
- Subtipo triple negativo (RE, RP y Her2 negativos o levemente positivos).

15. Expresión IHQ del factor de replicación Ki67, mediante Ac monoclonales de conejo (Clon SP6). Se consideran dos categorías de actividad proliferativa:

- Baja expresión o actividad: si la positividad compromete a menos del 20% de las células neoplásicas.
- Alta expresión: si compromete a más del 20% de las células.

#### **D. Información relativa a la extensión de la enfermedad**

1. Tamaño tumoral en centímetros.
2. Número de ganglios afectados del total de ganglios extirpados.
3. Existencia o no de metástasis en el momento del diagnóstico, así como su localización.
4. TNM y estadio según la 6ª edición del sistema de clasificación internacional de los tumores malignos (Green FL et al, 2003).

#### **E. Información relativa al tratamiento**

1. Tipo de cirugía y fecha en que se realiza la misma.
2. Tratamiento radioterápico.
3. Tratamiento sistémico:
  - Quimioterapia neoadyuvante.
  - Quimioterapia adyuvante.
  - Terapia hormonal.
  - Terapia biológica: anticuerpos monoclonales.

#### **F. Variables obtenidas en el seguimiento**

1. Aparición o no de recaídas locales, regionales, o sistémicas: fecha y localización.

2. Supervivencia libre de enfermedad, o porcentaje de casos que sobreviven libres de enfermedad a los 3, 5 y 10 años del diagnóstico.
3. Intervalo libre de enfermedad o intervalo de tiempo, en meses, transcurrido desde el diagnóstico del tumor primario hasta la aparición de la primera recaída.
4. Tiempo medio de seguimiento, obtenido por la diferencia entre las fechas de último contacto y de diagnóstico.
5. Estado vital de las pacientes al finalizar el periodo de seguimiento.
6. Fecha de fallecimiento o *exitus*, en caso de que este evento se haya producido.
7. Supervivencia global observada a los 3, 5 y 10 años o porcentaje de casos que continúan vivos al final de cada intervalo temporal concreto.
8. Supervivencia relativa a los 3, 5 y 10 años del diagnóstico.

La supervivencia observada de cáncer de mama indica la proporción de mujeres diagnosticadas de un cáncer de mama en un momento determinado que siguen vivas al final de un intervalo de tiempo definido. Esta tasa tiene en cuenta todas las defunciones, independientemente de su causa; constituye el reflejo verdadero de la mortalidad total en el grupo de mujeres estudiadas, no de la mortalidad atribuible exclusivamente al cáncer de mama. Por este motivo, se calcula la supervivencia relativa, que corrige las tasas observadas teniendo en cuenta el riesgo de las pacientes de morir por causas diferentes al cáncer de mama. Para la corrección se utilizan las tablas de vida de una población de características similares en cuanto a género, edad y periodo de observación, por lo que, generalmente, la supervivencia relativa es más elevada que la observada.

## **2. Criterios de inclusión y exclusión**

### **A. Criterios de inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico anatomopatológico confirmado de carcinoma infiltrante primario de mama.

2. Pacientes con determinación inmunohistoquímica, al menos, de receptores de estrógenos y de progesterona.
3. Pacientes con datos mínimos que permitan un estadiaje TNM correcto.
4. Pacientes diagnosticadas y seguidas a lo largo de su evolución en el HUSC.

## **B. Criterios de exclusión**

1. Pacientes varones (n=15; 1,11%)
2. Pacientes con neoplasias malignas mamarias no epiteliales, carcinomas intraductales o “in situ” de mama (n=99; 7,30%)
3. Pacientes con cáncer de mama bilateral (n=42; 3,10%)
4. Pacientes con patología tumoral previa o posterior al diagnóstico del cáncer de mama, salvo tumores cutáneos-no melanoma o recaídas sistémicas del tumor mamario primario (n=70; 5,16%)
5. Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión (n=131; 9,66%)

## **3. Análisis de datos**

El estudio descriptivo de las variables, dependientes e independientes, se realizó mediante un análisis de distribución de frecuencias (%) para las variables categóricas, y medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (mínimo, máximo y desviación estándar) para las variables cuantitativas. También se ha realizado el análisis de normalidad en la distribución de los valores de las variables continuas (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk).

Para el análisis bivalente entre variables categóricas se usaron la prueba exacta de Fisher, el test U-Mann Whitney y regresión logística simple.

- **Análisis de supervivencia**

Para el estudio de los factores que determinan la supervivencia de las pacientes incluidas en nuestra serie se consideraron tres variables dependientes:

1. Tiempo de supervivencia global (SG), o tiempo desde el diagnóstico del cáncer de mama hasta la muerte de la paciente
2. Tiempo de supervivencia libre de enfermedad (SLE), que incluye el tiempo comprendido desde el diagnóstico inicial hasta la aparición de metástasis y/o recidiva locorregional.
3. Tiempo de supervivencia post-recaída (SPR), que incluye el tiempo desde el diagnóstico de la primera recaída en evolución hasta el fallecimiento de la paciente

Con el propósito de estudiar el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor hasta el evento de interés que, en este caso, es la muerte de pacientes con cáncer de mama, se utilizan distintos métodos estadísticos de estimación de la supervivencia.

En primer lugar, se ha usado el método de Kaplan-Meier que consiste en el cálculo de la probabilidad de sobrevivir un tiempo determinado y se representa mostrando la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, que no es creciente, sino que decrece cuando se producen eventos o se mantiene constante cuando no los hay.

Para estudiar la supervivencia en dos o más grupos de pacientes, además de ajustar el modelo de Kaplan-Meier por la variable en cuestión, se puede efectuar un test estadístico que compare los grupos o categorías de dicha variable. En este caso, para ver la supervivencia en los distintos grupos de edad establecidos, se ha utilizado el test log-rank, cuya hipótesis nula establece la igualdad en la supervivencia de los diferentes grupos etarios. A partir de dicha hipótesis, y en cada momento en que se produce al menos un evento, se calculan los eventos esperados en cada uno de los grupos, de forma que, para cada momento de fallo, se tienen los eventos observados y esperados en cada uno de los grupos. Sumando ambos, para cada momento del tiempo, se obtiene una suma de eventos observados y esperados en cada grupo de comparación y, a partir de ellos, se construye el estadístico de contraste

$$\frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \dots + \frac{(O_k - E_k)^2}{E_k}$$

donde  $O_i$  y  $E_i$  representan las sumas de los valores observados y esperados, respectivamente, de cualquier grupo, y  $k$  es el número de grupos a comparar. Este estadístico sigue una chi-cuadrado con  $k - 1$  grados de libertad.

También se ha empleado el modelo de Cox o modelo de riesgos proporcionales, que es un método de regresión para análisis de supervivencia que permite no sólo la comparación entre grupos, función ya efectuada mediante el test log-rank, sino el cálculo de las razones de riesgos instantáneos entre cualquier pareja de grupos y/o individuos. Dicho modelo se formula como:

$$\lambda(t) = e^{\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p} \lambda_0(t)$$

donde  $\lambda(t)$  es el riesgo instantáneo (hazard) de ocurrencia del evento.

El modelo de Cox tiene dos componentes: la función  $\lambda_0(t)$ , llamada función de riesgo base (baseline hazard function), que depende del tiempo y no contiene ningún parámetro a estimar, y el componente  $e^{\beta X}$  donde están los parámetros  $\beta$  a estimar. Por tanto, este modelo es semi-paramétrico.

Los parámetros del modelo se estiman por un método de verosimilitud parcial y los coeficientes se interpretan en términos de logaritmo de cociente de riesgos instantáneos, por lo que las exponenciales de las estimaciones de los parámetros serán estimaciones de los cocientes de riesgos instantáneos.

La supervivencia tratada hasta ahora se denomina supervivencia absoluta, puesto que estudia el periodo de tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte de la paciente, sea cual sea el motivo de ésta. Ante el desconocimiento de la causa de muerte y con el objetivo de estimar la mortalidad debida exclusivamente al cáncer de mama, se ha



llevado a cabo la denominada supervivencia relativa que no es más que la supervivencia absoluta corregida por la mortalidad en la población de la que provienen las pacientes.

Para ello, previamente se han construido las tablas de vida necesarias, a partir de las poblaciones y defunciones de la región geográfica correspondiente en los años que abarca el estudio, es decir, desde el primer diagnóstico hasta la última fecha de seguimiento (muerte o último contacto). Una vez construidas y transformadas, se ha usado el modelo de Pohar-Perme, que calcula, para cada momento del tiempo en el que se produce al menos un evento, la probabilidad de sobrevivir a ese tiempo, de forma equivalente al modelo de Kaplan-Meier con la supervivencia absoluta.

Para comparar la supervivencia relativa en dos o más grupos de pacientes y calcular las razones de riesgos instantáneos entre cualquier pareja de grupos, se ha utilizado un modelo aditivo que nos proporciona ambas informaciones, como hiciera el modelo de Cox para la supervivencia absoluta.

En todos los casos se considera que existen diferencias estadísticamente significativas cuando se obtienen valores de  $p < 0,05$  y tendencia a la significación estadística para  $p \leq 0,1$ , como propone Greenland (Greenland, 1989).

El análisis y tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el paquete informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA) versión 20.0 para Windows, aunque también se efectuaron cálculos con el programa estadístico R, versión 2.15.1. Para el estudio de la supervivencia relativa, se ha utilizado el paquete relsurv.

- **Análisis de regresión logística**

Se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria para estimar las variables predictoras tanto de la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial del cáncer de mama como del desarrollo de recaídas a lo largo de la evolución.

El modelo matemático de regresión logística se construye en base a probabilidades, que se obtienen considerando la probabilidad de que ocurra un suceso determinado  $p(y)$  en relación con la dependencia de que dicha probabilidad no ocurra  $1 - p(y)$ .

La probabilidad proporciona predicciones consistentes de los resultados en términos de “Odds” del evento  $y=1$ .

$$\text{Odds } (y=1) = \frac{p(y)}{1-p(y)}$$

El modelo de regresión logística múltiple relaciona la probabilidad de que ocurra un determinado suceso en función de  $k$  variables independientes. Como los coeficientes del modelo logístico no tienen restricciones éstos son fácilmente interpretables en términos de independencia o asociación entre variables.

Una vez estimados los coeficientes del modelo, se tiene que verificar si éste predice de manera adecuada la variable dependiente. Para evaluar la bondad del modelo se utiliza el logaritmo del cociente de verosimilitud y la prueba de Hosmer-Lemeshow.

La interpretación de los resultados obtenidos se realiza a partir de los coeficientes del modelo. Para ello basta tener en cuenta que si el modelo es significativo, pero además se debe analizar el grado de asociación estadística que existen en sus parámetros. Si:

- $\beta_1 > 0$  el factor de riesgo será mayor que 1 y  $p(X_1, X_2, \dots, X_k; \beta)$  aumentará
- $\beta_1 < 0$  el factor de riesgo será menor que 1 y  $p(X_1, X_2, \dots, X_k; \beta)$  disminuirá
- $\beta_1 = 0$  la variable  $X_1$  no ejerce ningún efecto sobre la probabilidad de riesgo

Si el modelo de regresión logística es significativo y una de las variables independientes es dicotómica con valores 0 y 1, el número  $e^{\beta_i}$  es el número de veces que aumenta la probabilidad de que ocurra el suceso por cada unidad de aumento de la variable independiente.

Para controlar potenciales efectos confusores, los modelos fueron secuencialmente ajustados por edad, tamaño tumoral y afectación ganglionar.

#### **4. Confidencialidad de los datos**

Las personas que participan en este trabajo de investigación mantienen y respetan la confidencialidad inherente a toda relación médico-paciente, más allá del fallecimiento de éstos.

Las normas de confidencialidad siguen lo establecido en la Ley Orgánica 15/99 de 13/12/99 de Protección de datos de carácter personal y en la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica.

Este trabajo de investigación cuenta para su realización con la aprobación por parte del Comité Ético del HUSC.

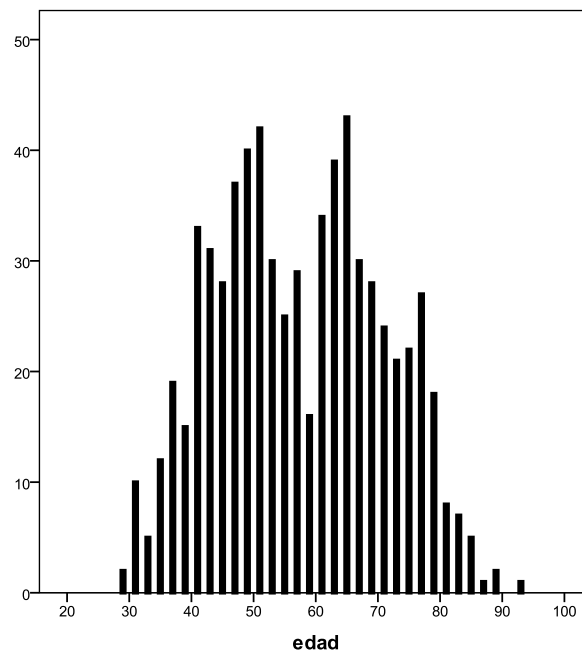
## **IV. Resultados**

## 1. Análisis descriptivo de la población de estudio

En este trabajo de Tesis Doctoral se ha recogido y analizado la información referida a una población de estudio formada, finalmente, por 684 mujeres con carcinoma infiltrante de mama, diagnosticadas en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2006, en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada, que reunían los criterios de inclusión y carecían de los criterios de exclusión establecidos en el estudio. Una vez identificados los casos, se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas, recogiendo datos referentes a edad de las pacientes a fecha de diagnóstico, el tipo anatomopatológico, la clasificación TNM, el estadio en el momento del diagnóstico, el grado histológico, el resultado de la determinación de los receptores tumorales hormonales esteroideos, HER2, el subtipo molecular, la expresión de bcl2, e-cadherina, p53, y otros datos de seguimiento, entre los que se encontraban fecha y tipo de recaída, estado vital al finalizar el periodo de seguimiento (julio de 2012), y fecha de último contacto o fecha de *exitus*, en caso de que éste se hubiese producido. Se presentan a continuación los resultados obtenidos en el análisis descriptivo de las variables de interés.

### 1.1. Variables epidemiológicas

La edad media de las mujeres en el momento del diagnóstico del cáncer de mama fue de  $56,91 \pm 13,43$  años (mediana= 56,00 años), en un rango que osciló desde los 29 a los 92 años. El histograma (Figura 5) indica la distribución de la edad de las pacientes de la población de estudio.



**Figura 5.** Distribución por edad de las pacientes incluidas en el estudio.

Como consideramos que el estado menstrual en el momento del diagnóstico es una variable de interés que podría estar relacionada con la evolución de la enfermedad pero carecíamos de esta información específica en la mayoría de los casos revisados, hemos tomado como edad arbitraria para determinar el estado menstrual de las pacientes los 50 años. Aquellas mujeres cuya edad era inferior a 50 años en el momento del diagnóstico fueron categorizadas como premenopáusicas ( $n= 232$ , 33,9%) y aquellas cuya edad era igual o superior a los 50 años se consideraron postmenopáusicas ( $n= 452$ , 66,1%), grupo que predominaba en nuestra población de estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Estado menstrual		
Variable	n	%
< 50 años	232	33,9
≥ 50 años	452	66,1
<b>Total</b>	<b>684</b>	<b>100</b>

## 1.2. Características del tumor

- **Tipo histológico**

El total de casos de carcinoma mamario infiltrante incluidos en el estudio pudo

ser catalogado en tres variedades histológicas (Tabla 2): **ductal**, variedad más frecuente (n= 598; 87,4%), seguida de la **lobulillar** (n= 54; 7,9%) y de la **mixta** (n= 30; 4,4%). No se pudo disponer de esta información en dos de los casos incluidos.

<b>Tabla 2. Tipo histológico</b>		
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ductal infiltrante</b>	598	87,4
<b>Lobulillar infiltrante</b>	54	7,9
<b>Mixto</b>	30	4,4
<b>Desconocido</b>	2	0,3
<b>Total</b>	684	100

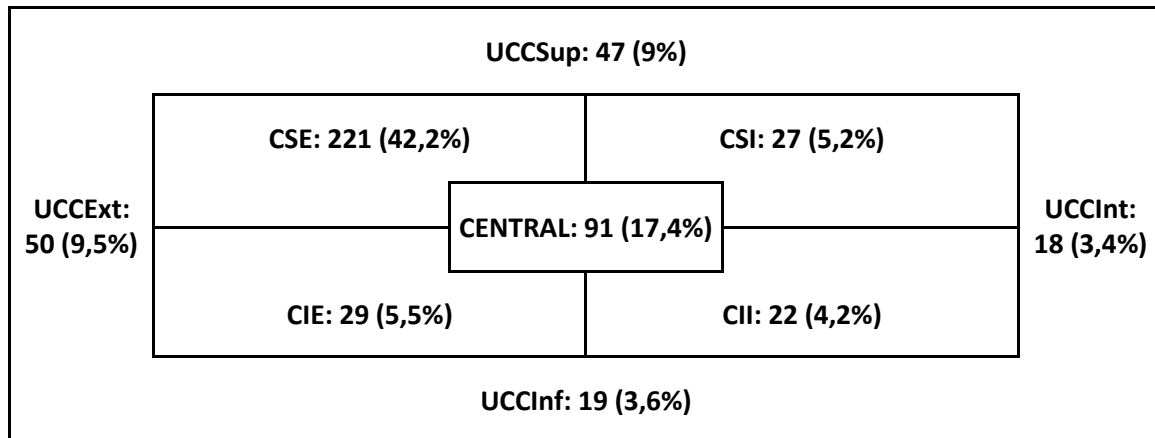
- **Localización tumoral**

En la población de estudio se observa un leve predominio de la lateralidad izquierda en la localización tumoral, con 347 casos (50,7%), frente a la localización en la mama derecha, con 321 casos (46,9%). En 16 casos (2,3%) no se pudo obtener esta información.

<b>Tabla 3. Lateralidad</b>		
<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Mama derecha</b>	321	46,9
<b>Mama izquierda</b>	347	50,7
<b>Desconocido</b>	16	2,3
<b>Total</b>	684	100

Respecto a la localización intramamaria del tumor, según cuadrantes, destaca la ubicación en cuadrante superior externo (CSE, n= 221, 42,2%), que indirectamente también se ve reflejada en los tumores que asientan en cuadrantes superiores (UCCSup, n= 47, 9%) y externos (UCCExt, n= 50, 9,5%), tal como se esquematiza en el siguiente diagrama. Las zonas de superposición de más de un cuadrante recogen la localización de aquellos tumores que bien por ubicación o por extensión no pueden adherirse a un cuadrante único.

En el 8,6% de los casos (n=59), los tumores eran multifocales y/o multicéntricos, es decir, que presentaban más de un foco tumoral en el mismo o diferente cuadrante.



**Figura 6.** Localización tumoral por cuadrantes. **CSE:** cuadrante superior externo. **CSI:** cuadrante superior interno. **CII:** cuadrante inferior interno. **CIE:** cuadrante inferior externo. **UCCSup:** unión de cuadrantes superiores. **UCCInt:** unión de cuadrantes internos. **UCCInf:** unión de cuadrantes inferiores. **UCCExt:** unión de cuadrantes externos.

- **Grado de diferenciación tumoral**

El grado histológico, uno de los factores pronósticos clásicos que hace referencia al grado de diferenciación celular, fue recogido en 557 casos (81,4%) de tumores ductales, entre los cuales el grado 2 resultó ser el más frecuente, con 392 casos (57,3%), seguido del grado 3, con 143 casos (20,9%) y del grado histológico 1, con 22 casos (3,2%). Para el análisis multivariante los tumores con grado histológico 1 y 2 se consideraron dentro de un mismo grupo.

El grado de diferenciación no se recogió para los tumores con componente lobulillar, ni para los 43 casos de tumores ductales para los que también se desconocía el grado histológico.

Tabla 4. Grado histológico		
Variable	N	%
Grado 1	22	3,2
Grado 2	392	57,3
Grado 3	143	20,9
Componente lobulillar	84	12,3
Desconocido	43	6,3
<b>Total</b>	<b>684</b>	<b>100</b>



- **Invasión vascular y/o linfática del lecho tumoral**

Otra de las variables recogidas en la revisión de las historias clínicas fue la presencia de invasión vascular y/o linfática del lecho tumoral, que se detectó en el 12,7% de las pacientes (n= 87) en el momento del diagnóstico.

- **p53, bcl2, E-Cadherina y Catepsina D**

También se recabó información de las historias clínicas referente a la presencia de mutaciones de la proteína supresora tumoral **p53**, que conlleva un bloqueo de su función y por tanto, una mayor facilidad en el desarrollo tumoral. De la misma manera se recogió información referente a la proteína **bcl2**, cuya sobreexpresión se correlaciona con bajo índice de proliferación y receptores esteroideos positivos, e información relativa a la expresión de la glucoproteína de superficie **E-cadherina**. Los datos se reflejan en las tablas siguientes.

**Tabla 5. Presencia de mutaciones de la proteína p53**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Negativo</b>	337	49,3
<b>Leve positivo</b>	60	8,8
<b>Moderado positivo</b>	44	6,4
<b>Intenso positivo</b>	30	4,4
<b>Desconocido</b>	213	31,1
<b>Total</b>	684	100

En el análisis estadístico de los datos referentes a la proteína supresora tumoral p53, los casos se agruparon en sólo dos categorías: negativo (49,3%, n= 337) y levemente positivo (8,8%, n= 60) en un grupo, y los de expresión moderada (6,4%, n= 44) y positividad intensa (4,4%, n= 30) en otro.

Entre los casos incluidos en este estudio de Tesis Doctoral, la expresión de bcl2 fue positiva en el 25,7% y negativa en el 10,7%. En cuanto a la expresión de la glucoproteína E-cadherina, la mayoría de los carcinomas incluidos para los que se disponía de esta información, eran de intensa positividad (11,3%). Para las comparaciones entre grupos, también se categorizaron los carcinomas en solo dos

grupos: aquellos con expresión de E-cadherina negativa o levemente positiva y los de positividad moderada o intensa.

**Tabla 6. Expresión de la proteína bcl2**

Variable	n	%
Negativo	73	10,7
Positivo	176	25,7
Desconocido	435	63,6
<b>Total</b>	<b>684</b>	<b>100</b>

**Tabla 7. E-Cadherina**

Variable	n	%
Negativo	13	1,9
Leve positivo	8	1,2
Moderado positivo	19	2,8
Intenso positivo	77	11,3
Desconocido	567	82,9
<b>Total</b>	<b>684</b>	<b>100</b>

Respecto a la proteína catepsina D, enzima que interviene en la proliferación y diseminación de los tumores mamarios, tan sólo se obtuvo información en 13 de las historias clínicas revisadas, entre las que se encontraron 2 casos negativos para esta proteína y 11 positivos.

- **Expresión de receptores esteroideos de estrógenos y de progesterona**

Otra de las variables recogidas en la revisión de las historias clínicas fue la expresión por el tumor mamario de receptores hormonales esteroideos, tanto de estrógenos (RE) como de progesterona (RP). Para estos receptores se establecen 4 categorías en función del grado de positividad de la expresión investigada: negativo, levemente positivo (+), moderadamente positivo (++) e intensamente positivo (+++). Como se ha indicado anteriormente, también en este caso una vez descritas las cuatro categorías encontradas, para el análisis estadístico posterior se han considerado, en ambos casos, sólo dos grupos, resultado de incluir en una misma categoría los tumores

receptor esteroideo (RE o RP) negativo y levemente positivo, y las categorías moderada e intensamente positiva, en otro. Tanto para la expresión de RE como para la de RP, se pudo obtener la información para el 100% de los carcinomas incluidos, distribuidos según se indica en las tablas siguientes.

**Tabla 8. Receptores de estrógenos (RE)**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Negativo</b>	163	23,8
<b>Leve positivo</b>	64	9,4
<b>Moderado positivo</b>	188	27,5
<b>Intenso positivo</b>	269	39,3
<b>Total</b>	684	100

**Tabla 9. Receptores de progesterona (RP)**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Negativo</b>	200	29,2
<b>Leve positivo</b>	141	20,6
<b>Moderado positivo</b>	207	30,3
<b>Intenso positivo</b>	136	19,9
<b>Total</b>	684	100

- **Expresión del receptor de crecimiento epidérmico Her2 o c-ErbB2**

Otra de las variables recabadas en la revisión de las historias clínicas de las pacientes, en este trabajo de Tesis doctoral fue la clasificación de los tumores en función de la expresión del receptor Her2. Al igual que para RE y RP, se establecen 4 categorías en función del grado de positividad de la expresión investigada: negativo, levemente positivo (+), moderadamente positivo (++) e intensamente positivo (+++). Para el análisis estadístico posterior se han considerado sólo dos categorías: tumores receptor Her2 negativo o levemente positivo, y tumores receptor Her2 moderado o intensamente positivo. Los casos se distribuyen según se indica en la tabla siguiente:

<b>Tabla 10. Receptor Her2</b>		
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Negativo</b>	162	23,7
<b>Leve positivo</b>	114	16,7
<b>Moderado positivo</b>	169	24,7
<b>Intenso positivo</b>	124	18,1
<b>Desconocido</b>	115	16,8
<b>Total</b>	684	100

- **Subtipos moleculares**

De acuerdo a la hipótesis de trabajo planteada, y en base a la información obtenida referente a la expresión de receptor de estrógenos y progesterona y del receptor Her2, los tumores se clasifican en diferentes tipos y subtipos moleculares:

- **Luminal:** la expresión de receptores esteroideos de estrógenos (RE) y/o de progesterona (RP) es positivo, al menos moderadamente. En función del grado de positividad del receptor Her2 se determina el subtipo:
  - **Luminal A:** si la expresión de Her2 es negativa o levemente positiva.
  - **Luminal B:** si la expresión de Her2 es al menos moderadamente positiva.
- **No luminal:** la expresión de receptores esteroideos de estrógenos (RE) y/o de progesterona (RP) es negativa o levemente positiva en ambos casos. En función del grado de positividad del Her2 se determina el subtipo:
  - **Her2 enriquecido** (subtipo que sobreexpresa Her2): si Her2 al menos se expresa con una intensidad moderada.
  - **Basal:** si Her2 tiene una expresión negativa o levemente positiva.

En nuestra serie de pacientes, el mayor porcentaje de casos corresponde al tipo luminal, con 511 tumores (74,7%), frente al tipo no luminal con 173 casos de (25,3%). Dentro de los luminales el subtipo más frecuente fue el luminal B con 237 casos (46,4%), y dentro de los no luminales, el subtipo basal con 65 casos (37,6%), tal como refleja la siguiente tabla. Cabe destacar que para un grupo de pacientes no pudo

obtenerse la información relativa al receptor Her2 y por tanto no pueden adscribirse a ningún subtipo molecular concreto. A estos casos se les ha denominado subtipo desconocido, dentro del tipo luminal o no luminal que corresponda en base a la expresión de receptores esteroideos.

<b>Tabla 11. Subtipo molecular</b>				
<b>Subtipo</b>		<b>n</b>	<b>% relativo</b>	<b>% total</b>
<b>Luminal</b>	<b>A</b>	205	40,1	30
	<b>B</b>	237	46,4	34,6
	<b>Desconocido</b>	69	13,5	10,1
	<b>Total</b>	511	100	74,7
<b>No luminal</b>	<b>Her2+</b>	62	35,8	9,1
	<b>Basal</b>	65	37,6	9,5
	<b>Desconocido</b>	46	26,6	6,7
	<b>Total</b>	173	100	25,3
<b>Total</b>		684		100

- **Expresión del factor de replicación tumoral Ki67**

La actividad proliferativa, estimada mediante el factor de replicación tumoral Ki67, es un parámetro que hace referencia al nivel de agresividad de un tumor. En nuestra población de estudio fue informado como levemente positivo en el 63,6% (n= 435), y altamente positivo en el 23,5% de los tumores incluidos (n= 161). En 88 casos no se pudo obtener esta información.

<b>Tabla 12. Ki67</b>		
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Baja expresión (&lt;25%)</b>	409	63,6
<b>Alta expresión (&gt;25%)</b>	161	23,5
<b>Desconocido</b>	88	12,9
<b>Total</b>	684	100

### 1.3. Extensión locorregional de la enfermedad

Se describe a continuación la información relativa a la extensión local y regional de la enfermedad en base a las variables tamaño tumoral y afectación ganglionar, respectivamente.

- **Tamaño tumoral**

Tras la revisión de las historias clínicas de las pacientes incluidas en este trabajo de Tesis Doctoral se constata que la información relativa al tamaño tumoral puede ser recogida en forma cuantitativa (dimensión tumoral en centímetros) o bien, de forma categorizada (categoría T a la que pertenece el tumor según sus dimensiones). Los tumores se han incluido en cada categoría de T, en consonancia con el Sistema de Clasificación Internacional de los Tumores Malignos (TNM) 6ª Edición:

- **T1:** tumores de tamaño inferior o igual a 2 cm.
- **T2:** tumores de tamaño superior a 2 cm pero inferior o igual a 5 cm.
- **T3:** tumores de más de 5 cm.
- **T4:** tumores de cualquier tamaño pero que infiltran la piel o la pared torácica.

En función de que la información relativa a la categoría T provenga del análisis realizado por el patólogo en la pieza quirúrgica o de la información aportada por el clínico tras la exploración física o pruebas de imagen se denomina pT o cT respectivamente.

En la gran mayoría de casos (n=553), el tamaño tumoral recogido para la estadificación de las pacientes fue el medido por el patólogo en la pieza obtenida tras el acto quirúrgico previo a la administración de tratamiento sistémico (pT). El resto de las pacientes (n=131, 19,2%), con objeto de poder realizar una cirugía conservadora, recibieron tratamiento quimioterápico previo a la intervención, tratamiento neoadyuvante, y en estos casos, se recogió la información clínica relativa al tamaño tumoral previa al inicio del tratamiento y a la cirugía (cT) para poder realizar un estadiaje correcto para el momento del diagnóstico.

A efectos de describir el tamaño tumoral de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en nuestra serie, se han realizado los pasos siguientes. En primer lugar, se describen los tamaños tumorales medidos en las piezas quirúrgicas de todos los casos que tuvieran disponible esta información (n=621), independientemente del momento en que se hubiera realizado la intervención, previa o posteriormente a tratamiento sistémico. El tamaño tumoral medio fue de  $2,72 \pm 1,70$  cm, con una de mediana de 2,30 cm y un rango desde 0 a 18 cm. La distribución se ajusta al histograma que figura a

continuación.

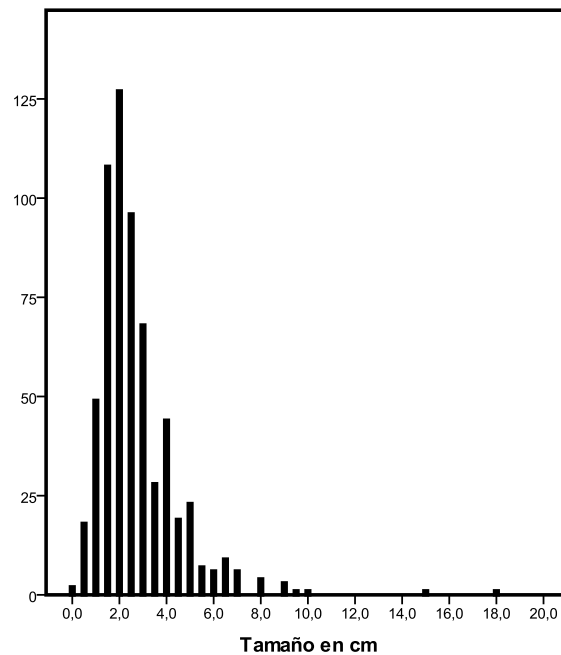


Figura 7. Tamaño tumoral en centímetros

Se ha analizado también el tamaño tumoral de forma independiente para los casos que no recibieron quimioterapia neoadyuvante y para aquellos que sí lo hicieron. El tamaño medio fue superior en el grupo de casos tratados con neoadyuvancia ( $3,54 \pm 2,28$  cm, mediana 2,7 cm) que en los no tratados ( $2,55 \pm 1,5$  cm, mediana 2,2 cm), lo que está en relación, precisamente, con el criterio de indicación de este tratamiento: un mayor tamaño tumoral que precisa tratamiento previo a la intervención quirúrgica para reducirlo y así posibilitar una cirugía conservadora.

No obstante, para evitar sesgos, las diferentes categorías de T (T1, T2, T3 y T4) se establecieron integrando la información patológica de los casos no tratados y la información clínica al diagnóstico, previa al tratamiento, en los casos tratados, y ésta será la información considerada válida para realizar el estadiaje inicial de la enfermedad. Para algunos casos no se pudo disponer del tamaño tumoral cuantitativo en la historia clínica, aunque sí la categoría T a la que pertenecía.

El 35,4% de las pacientes de nuestro estudio (n= 242) se incluyen en la categoría T1, el 45,3% (n= 310) en la T2, el 5,1% (n= 35) en la T3 y el 14,0% (n= 96) en la T4,

según refleja la tabla siguiente.

**Tabla 13. Tamaño tumoral categorizado**

	n	%
<b>T1 (<math>\leq 2</math>cm)</b>	242	35,4
<b>T2 (<math>&gt;2</math> y <math>\leq 5</math>cm)</b>	310	45,3
<b>T3 (<math>&gt; 5</math> cm)</b>	35	5,1
<b>T4</b>	96	14
<b>Desconocido</b>	1	0,1
<b>Total</b>	684	100

- **Afectación ganglionar**

Al igual que ocurre con el tamaño tumoral, la información relativa al grado de extensión tumoral a los ganglios linfáticos regionales (N) deriva del estudio realizado por el patólogo sobre la pieza quirúrgica (pN) o bien, de la información apuntada por el clínico (cN) en aquellos casos que recibieron tratamiento quimioterápico neoadyuvante. Según los casos, se ha tomado la información clínica o patológica, de forma similar a lo realizado con el tamaño tumoral, para un estadiaje correcto.

En nuestra serie, tal como refleja la tabla siguiente, en 553 casos que no recibieron quimioterapia neoadyuvante (80,85%) se pudo conocer el estado patológico de los ganglios linfáticos, que se clasificaron de acuerdo con el Sistema de Clasificación Internacional de los Tumores Malignos (TNM) 6ª Edición. En 285 existía indemnidad ganglionar, es decir, se catalogaron como N0; 152 eran N1 (27,49%), es decir presentan un máximo de tres ganglios afectados; 68 casos fueron N2 (13,6%), con un número de ganglios infiltrados que osciló entre 4 y 9, y en 40 casos (7,23%) la invasión tumoral superaba los 9 ganglios afectados, es decir eran N3.

**Tabla 14. Estado ganglionar en casos sin QT neoadyuvante (pN)**

	n	%
<b>N0</b>	285	51,54
<b>N1</b>	152	27,49
<b>N2</b>	68	12,3
<b>N3</b>	40	7,23
<b>Total</b>	553	100



En los 181 casos que recibieron quimioterapia neoadyuvante la categorización de la afectación ganglionar regional se hizo de acuerdo a la clasificación clínica ganglionar (cN) del Sistema de Clasificación Internacional de los Tumores Malignos (TNM) 6ª Edición, tal como se recoge en la siguiente tabla.

<b>Tabla 15. Estado ganglionar en casos con QT neoadyuvante (cN)</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>N0</b>	49	37,4
<b>N1</b>	43	32,82
<b>N2</b>	25	19,08
<b>N3</b>	14	10,68
<b>Total</b>	131	100

En 49 casos (37,40%) no hay evidencia clínica de metástasis ganglionares regionales (N0). En 43 casos (32,82%) se detectan adenopatías móviles en la axila homolateral (N1); 25 casos (19,08%) son clasificados como N2, es decir, que presentan adenopatías fijas en axila homolateral o en cadena mamaria interna homolateral, pero no en ambas localizaciones (para ello se ha utilizado información del examen físico o de pruebas de imagen entre las que no se incluye la detección selectiva del ganglio centinela). Los casos de mayor afectación son los N3 (n= 14, 10,68%), que incluyen:

- casos con metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares homolaterales, se acompañen o no de adenopatías axilares.
- casos con ganglios mamaros internos clínicamente evidentes acompañados de adenopatías axilares.
- casos con adenopatías supraclaviculares, se acompañen o no de adenopatías axilares o mamaras internas.

#### **1.4. Extensión sistémica de la enfermedad**

En el momento del diagnóstico de la enfermedad se realizó el estudio de extensión pertinente para conocer la existencia o no de diseminación sistémica.

Además, a lo largo del seguimiento se fueron realizando las pruebas oportunas para detectar la instauración de metástasis. Por ello, en este estudio se va a estratificar la enfermedad metastásica en dos categorías diferenciadas cronológicamente: enfermedad metastásica inicial y enfermedad metastásica evolutiva.

La información relativa al tamaño (T) y afectación ganglionar (N), junto con la referente a la extensión sistémica de la enfermedad (M) permite la estadificación de las pacientes, tal como se recoge en la siguiente tabla. En ella podemos observar que en el momento del diagnóstico el 24,7% de las pacientes tenían la enfermedad muy localizada, con tumores inferiores a los 2 cm y sin afectación ganglionar, mientras que en el extremo opuesto, el 7,2% de las pacientes (n= 49) presentaba metástasis a distancia.

<b>Tabla 16. Estadio clínico</b>			
<b>Estadio</b>	<b>n</b>	<b>% relativo</b>	<b>% total</b>
<b>I</b>	169		24,7
<b>II</b>			
<b>IIA</b>	182	60,9	
<b>IIB</b>	116	39,1	
<b>Total</b>	298	100	43,6
<b>III</b>			
<b>IIIA</b>	79	47	
<b>IIIB</b>	43	25,6	
<b>IIIC</b>	46	27,4	
<b>Total</b>	168	100	24,6
<b>IV</b>	49		7,2
<b>Total</b>	684		100

- **Enfermedad metastásica inicial: Características**

La edad media de las pacientes que presentaban enfermedad diseminada desde el diagnóstico fue de  $61,37 \pm 15,17$  años (mediana 64,00 años; IC95% 57,01-65,73 años), mientras que la edad media de aquellas que no presentaban metástasis inicialmente fue inferior, de  $56,56 \pm 13,24$  años, con una mediana de 56 e IC95% 55,53-57,59 años.

En el momento del estudio de extensión inicial, las metástasis más frecuentes fueron las óseas, que se presentaron en 40 casos (81,6%), bien de forma aislada (n= 30, 75%) o en combinación con metástasis en otras localizaciones extraóseas o viscerales (n= 10, 25%). De los 10 casos con metástasis óseas y extraóseas combinadas, en 5 de

ellos existían metástasis hepáticas, en 2 metástasis pulmonares, en 1 metástasis cerebrales, y en otros 2 se asociaban metástasis pulmonares y hepáticas.

El grupo minoritario, dentro de los que presentan diseminación metastásica inicial, lo constituye el de las pacientes con extensión exclusivamente extraesquelética o de localización no ósea. Globalmente son 9 casos (19,4%), de los que 5 asientan en pulmón, 1 en hígado, y otro a nivel cerebral; en otros dos casos coexistían metástasis pulmonares y hepáticas.

<b>Tabla 17. Enfermedad metastásica inicial. Localización</b>				
<b>Metástasis iniciales</b>		<b>n</b>	<b>% relativo</b>	<b>% total</b>
<b>Oseas</b>	<b>Aisladas</b>	30	75	
	<b>Combinadas con otras</b>	10	25	
	<b>Total</b>	40	100	81,6
<b>Extraóseas</b>	<b>Pulmón</b>	5	55,6	
	<b>Hígado</b>	1	11,1	
	<b>Cerebro</b>	1	11,1	
	<b>Combinadas</b>	2	22,2	
	<b>Total</b>	9	100	19,4
<b>Total</b>		49		100

- **Enfermedad metastásica evolutiva: Características**

La edad media al diagnóstico de las pacientes que no desarrollan metástasis a lo largo del seguimiento de este estudio fue de  $57,53 \pm 13,05$  años (mediana 57 años; IC95% 56,39-58,68 años). En cambio la edad media de aquellas que sí las desarrollan fue inferior, de  $52,96 \pm 13,37$  años, con una mediana de 51,00 e IC95% 50,69-55,24 años.

La edad de las pacientes que desarrollaron metástasis óseas como primera recaída fue de  $50,49 \pm 13,68$  años (mediana 47 años). En las pacientes que desarrollan metástasis mixtas fue de  $47,30 \pm 10,85$  años (mediana 47 años), y en las mujeres que metastatizan a nivel visceral fue de  $57,77 \pm 12,62$  años (mediana 60 años).

Entre las 635 pacientes que no presentaban metástasis en el momento del diagnóstico inicial, la incidencia de recaídas a lo largo de la evolución fue del 21,26% (n= 135), bien sea recaída locorregional o metástasis a distancia. Si analizamos este

grupo particular de pacientes en función del estadio inicial de la enfermedad observamos, tal como refleja la tabla siguiente, que desarrollan recaída a lo largo del periodo de seguimiento de este estudio el 10,1% de las mujeres (n= 17) diagnosticadas en estadio I, el 15,8% de los casos diagnosticados en estadio II (n= 47), y el 42,3% de los casos en estadio III al inicio (n= 71). Del total de casos que recaen a lo largo del seguimiento, el 12,6% fueron diagnosticados en estadio I, el 34,8% en estadio II, y el 52,59% en estadio III.

**Tabla 18. Incidencia de recaídas según Estadio clínico inicial**

		# incidentes/# total	% relativo	% total
<b>Estadio</b>	<b>I</b>	17/169	10,06	12,59
	<b>II</b>	47/298	15,82	34,82
	<b>III</b>	71/168	42,26	52,59
<b>Total</b>		135/635	21,26	100

Entre los casos que recaen a lo largo del seguimiento en nuestra serie (21,26%), observamos que la primera metástasis aparece con más frecuencia en el hueso (39 casos; 28,89%), seguida de la ubicación pulmonar (33 casos; 24,44%), y de las recaídas locorreregionales (n= 28, 20,74%).

**Tabla 19. Primera recaída en casos inicialmente M0**

Localización	n	% relativo	% total
<b>Hueso</b>	39	28,89	6,14
<b>Pulmón</b>	33	24,44	5,2
<b>Locorreional</b>	28	20,74	4,41
<b>Hígado</b>	9	6,67	1,42
<b>Cerebro</b>	6	4,44	0,94
<b>Múltiples</b>	17	12,6	2,68
<b>Otras</b>	3	2,22	0,47
<b>Total recaídas</b>	135	100	21,26
<b>No recaen</b>	500		78,74
<b>Total de casos M0</b>	635		100

Al analizar la ubicación de la primera metástasis o recaída a lo largo de la evolución (Tabla 20), observamos que entre los casos que fueron diagnosticados en estadio I predominan las recaídas locorregionales, seguidas de las metástasis pulmonares y óseas. Entre los diagnosticados en estadio II predominan las metástasis óseas, y en los que alcanzaban el estadio III destacan las metástasis óseas y pulmonares.

**Tabla 20. Estadio inicial y Localización de la primera recaída en evolución**

Tipo de recaída	I		II		III	
	n	%	n	%	n	%
Metástasis óseas (MO)	3	17,65	16	34,04	20	28,17
Metástasis hepáticas (MH)	1	5,88	4	8,51	4	5,63
Metástasis pulmonares (MP)	4	23,53	7	14,89	22	30,99
Metástasis cerebrales (MC)	1	5,88	0	0	5	7,04
Metástasis mixtas y otras	1	5,88	6	12,77	13	18,31
Recaída locorregional (LR)	7	41,18	14	29,79	7	9,86
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>47</b>	<b>100</b>	<b>71</b>	<b>100</b>

En este trabajo de Tesis Doctoral también nos interesó conocer si el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico inicial de la enfermedad hasta la aparición de la primera metástasis (en pacientes con enfermedad limitada locorregionalmente al inicio) variaba en función de la localización de la metástasis. Pudimos constatar que en los 28 casos que sufrieron una recaída locorregional a lo largo del seguimiento, el tiempo medio transcurrido fue de 51,34 meses. Entre las mujeres que recaen en hueso el tiempo medio transcurrido fue de 53,68 meses, si fue en hígado de 46,47 meses, en pulmón de 40,03 meses, y en cerebro de 30,98 meses. Según estos datos, las lesiones cerebrales son las más precoces, seguidas de pulmón e hígado, mientras que las metástasis óseas son las más tardías en este marco temporal.

**Tabla 21. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera recaída en evolución**

Localización	Tiempo medio	Media geométrica	IC 95%
Hueso (n=39)	53,68 meses	40,13	30,95 – 52,03
Locorregional (n=28)	51,34 meses	37,77	31,43 – 45,40
Pulmón (n=33)	40,03 meses	31,89	25,82 – 39,39
Hígado (n=9)	46,47 meses	37,93	30,56 – 47,09
Cerebro (n=6)	30,98 meses	21,87	16,85 – 28,39

Considerando globalmente la enfermedad metastásica en evolución, nos interesó conocer con qué frecuencia se diagnostican metástasis en cada localización, independientemente del orden en que aparezcan, y el tiempo medio a su detección. Hay que tener en cuenta que en los datos presentados en la Tabla 22, un mismo caso puede contabilizar en más de una localización a lo largo del seguimiento.

<b>Tabla 22. Total de recaídas a lo largo del seguimiento</b>				
<b>Localización</b>	<b>n (%)</b>	<b>Tiempo medio a diagnóstico</b>	<b>Media geométrica</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Hueso</b>	72 (27,17)	52,40 meses	40,82	32,41 – 51,40
<b>Locorregional</b>	42 (15,85)	53,27 meses	35,43	26,04 – 48,22
<b>Pulmón</b>	52 (19,62)	39,06 meses	32,62	26,80 – 39,71
<b>Hígado</b>	48 (18,11)	50,98 meses	40,24	31,95 – 50,69
<b>Cerebro</b>	27 (10,19)	39,90 meses	32,20	25,90 – 40,02
<b>Otras</b>	24 (9,06)	59,04 meses	43,24	33,29 – 56,16

A la vista de los resultados, observamos que las metástasis óseas son también las más frecuentes.

Las distintas tablas que se adjuntan a continuación, recogen diferentes parámetros relativos al tiempo transcurrido entre el diagnóstico del cáncer de mama y la aparición de metástasis en diferentes localizaciones, haciendo la comparación entre los casos en que ésta representa la primera recaída, con el total de casos que desarrollan metástasis en dicha localización, independientemente del orden de aparición dentro del proceso de diseminación de la enfermedad.

<b>Tabla 23. Tiempo a Metástasis óseas (MO)</b>		
<b>Tiempo (meses)</b>	<b>MO (total)</b>	<b>MO (1ª recaída)</b>
<b>Media</b>	52,4	53,68
<b>Mediana</b>	41,52	42,2
<b>Desviación estándar</b>	37,59	40,68
<b>Mínimo</b>	1,48	1,48
<b>Máximo</b>	172,43	172,43

Si atendemos a las metástasis de localización esquelética, cuando éstas aparecen en sujetos sin compromiso de otras áreas (es decir que las óseas representan la primera metástasis), tanto el tiempo medio a su aparición como el resto de medidas temporales se alargan ligeramente, al contrario de lo que sucede con las metástasis hepáticas, cerebrales y con la recaída locorregional.

**Tabla 24. Tiempo a Metástasis hepáticas (MH)**

Tiempo (meses)	MH (total)	MH (1ª recaída)
Media	50,98	46,47
Mediana	47	45,93
Desviación estándar	31,42	28,6
Mínimo	4,98	12,46
Máximo	116,89	89,08

**Tabla 25. Tiempo a Metástasis cerebrales (Mcbral)**

Tiempo (meses)	Mcbral (total)	Mcbral (1ª recaída)
Media	39,89	30,98
Mediana	36,72	24,66
Desviación estándar	24,1	29,82
Mínimo	7,38	8,56
Máximo	96	96

**Tabla 26. Tiempo a Recidiva locorregional (RLR)**

Tiempo (meses)	RLR (total)	RLR (1ª recaída)
Media	53,27	51,34
Mediana	47,38	43,36
Desviación estándar	43,47	39,26
Mínimo	2,79	2,79
Máximo	172,43	161,97

**Tabla 27. Metástasis pulmonares (MP)**

Tiempo (meses)	MP (total)	MP (1ª recaída)
Media	39,06	40,03
Mediana	31,8	26,52
Desviación estándar	25,57	27,32
Mínimo	5,11	10,16
Máximo	122,16	122,16

El comportamiento temporal de las metástasis pulmonares no se ajusta a un patrón claro en nuestra serie, en función de que sean o no la primera recaída.

- **Enfermedad metastásica global: características**

Si analizamos conjuntamente las pacientes metastásicas en el momento del diagnóstico inicial del cáncer de mama junto con aquellas pacientes que, aunque inicialmente tenían estudio de extensión negativo, posteriormente desarrollaron algún tipo de recaída, ya sea locorregional o a distancia, obtenemos un total de 184 casos metastásicos (26,9%) que se distribuyen de acuerdo a la tabla siguiente (Tabla 28). Se observa que la primera recaída continúa siendo más frecuente en hueso (n= 69; 37,5% de las recaídas, 10,1% del total de pacientes), seguido de la localización pulmonar (n= 39; 21,2% de las recaídas, 5,7% del total de pacientes) y a cierta distancia de las recaídas múltiples y locorregionales.

<b>Tabla 28. Localización de la 1ª recaída</b>			
<b>Localización</b>	<b>n</b>	<b>% relativo</b>	<b>% total</b>
<b>Hueso</b>	69	37,5	10,1
<b>Locorregional</b>	28	15,2	4,1
<b>Pulmón</b>	39	21,2	5,7
<b>Hígado</b>	10	5,4	1,4
<b>Cerebro</b>	8	4,4	1,2
<b>Múltiples</b>	30	16,3	4,4
<b>Total de casos metastásicos</b>	184	100	26,9
<b>Total</b>	684		100

- **Metástasis óseas**

En este Trabajo de Tesis Doctoral, nos ha interesado conocer cómo se distribuyen las metástasis óseas a nivel esquelético. Para ello hemos podido recoger información relativa a su localización en 75 pacientes que presentaban este evento, bien en el estudio de extensión inicial o bien a lo largo de la evolución.



**Tabla 29. Metástasis óseas: distribución (n=75)**

Localización	n	%	Tiempo medio	Mínimo	Máximo
<b>Extremidades Inferiores</b>	19	25,33	36,71 ± 28,91	1,83	112,33
<b>Extremidades superiores</b>	12	16	34,68 ± 34,79	0,43	119,23
<b>Calota</b>	17	22,67	24,28 ± 19,77	0,43	62,73
<b>Columna Cervical</b>	3	4	87,73 ± 52,04	51,70	147,40
<b>Columna Dorsal</b>	32	42,67	38,78 ± 35,79	0,43	147,40
<b>Columna Lumbar</b>	42	56	33,68 ± 33,11	0,43	147,40
<b>Pelvis</b>	29	38,67	40,05 ± 27,34	0,30	122,70
<b>Costillas</b>	23	30,67	31,12 ± 28,55	0,43	122,70
<b>Esternoclaviculares</b>	15	20	45,85 ± 17,78	22,53	64,83
<b>Diseminada</b>	26	34,67	32,77 ± 37,26	0,07	143,40

El 25,33% (n= 19) de las pacientes desarrollaron metástasis óseas en miembros inferiores (EEII) tras un tiempo de seguimiento medio de  $36,71 \pm 28,91$  meses, y un rango de 1,83-112,33 meses. El 16% (n= 12) lo hizo en miembros superiores (EESS) tras un tiempo de seguimiento medio de  $34,68 \pm 34,79$  meses, y un rango de 0,43-119,23 meses. En cambio, los 17 (22,67%) casos que desarrollaron metástasis en calota lo hicieron tras un tiempo medio de  $24,28 \pm 19,77$  meses, y en un rango que abarcó desde los 0,43 meses hasta los 62,73 meses.

Las metástasis óseas que se distribuyen a lo largo de la columna vertebral lo hicieron de la siguiente manera: 3 pacientes (4%), metastatizaron en columna cervical tras un tiempo medio de seguimiento de  $87,73 \pm 52,04$  meses y un rango de 51,70 – 147,40 meses. En cambio, el 42,67% de la población de estudio (n= 32) lo hizo en columna dorsal tras un tiempo medio de  $38,78 \pm 35,79$  meses, y un rango de 0,43 – 147,40 meses. El 56% (n= 42) desarrolló metástasis en columna lumbar, tras un tiempo de evolución mínimo de 0,43 meses y un máximo de 147,40 meses (tiempo medio:  $33,68 \text{ meses} \pm 33,11 \text{ meses}$ ).

Al cabo de un tiempo medio de  $40,05 \pm 27,34$  meses, 29 pacientes (38,67%) desarrollaron metástasis pélvicas, con un mínimo de tiempo de 0,3 meses y un máximo de 122,7 meses.

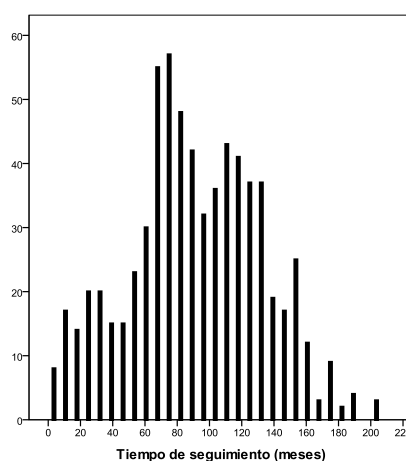
Fueron 23 las pacientes (30,67%) que desarrollaron metástasis costales en un tiempo medio de seguimiento de  $31,12 \text{ meses} \pm 28,55 \text{ meses}$ , con un mínimo de 0,43 meses y un máximo de 122,70 meses.

A nivel esternoclavicular se detectaron metástasis en el 20% de las pacientes (n= 15), aunque en ningún caso estaban presentes en el momento del diagnóstico de la enfermedad mamaria. El tiempo mínimo transcurrido hasta su detección fue de 22,53 meses y el máximo de 64,83 meses, con una media de  $45,85 \pm 17,78$  meses.

El 34,67% de las pacientes (n= 26) desarrolló enfermedad metastásica ósea diseminada, a lo largo de su evolución. En algunos casos, este hecho ya se constataba en el estudio de extensión inicial (tiempo mínimo de 0,07), y en otros se desarrolló con el tiempo, tras un máximo de 143,40 meses. El tiempo medio resultó ser  $32,77 \pm 37,26$  meses.

### 1.5. Supervivencia global

El tiempo de seguimiento define el periodo comprendido entre la fecha de diagnóstico del cáncer de mama y la fecha de último contacto con la paciente o la fecha de *exitus*, en caso de que éste se hubiera producido. El tiempo medio de seguimiento para nuestra serie fue de  $90,96 \pm 41,30$  meses (IC95%: 87,86– 94,06), con una mediana de 89,06 meses y un rango de 0,75 a 206,72 meses. La información relativa al estado vital de las pacientes al final del periodo de seguimiento establecido en nuestro estudio se obtuvo tanto de la revisión de las historias clínicas como de los datos aportados por el Registro del Cáncer de Granada (Escuela Andaluza de Salud Pública).



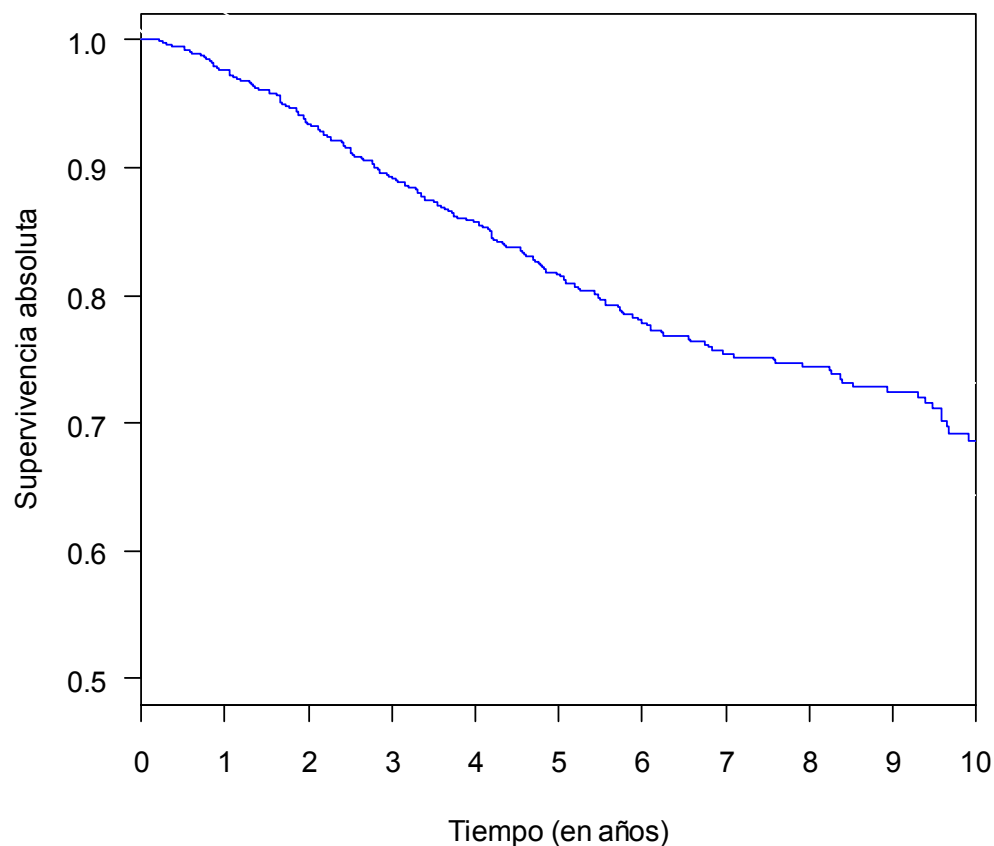
**Figura 8.** Tiempo de seguimiento en meses

El histograma muestra gráficamente la distribución del tiempo de seguimiento de nuestras pacientes de estudio en meses. El tiempo de seguimiento medio para grupos específicos de pacientes se recoge en la siguiente tabla (Tabla 30).

<b>Tabla 30. Tiempo medio (meses) de seguimiento en grupos específicos de pacientes</b>				
		<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>Tipo histológico</b>	<b>Ductal</b>	598	90,50	42,18
	<b>Lobulillar</b>	54	91,76	33,82
	<b>Mixto</b>	30	101,25	34,93
<b>Multifocalidad/multicentricidad</b>	<b>No</b>	625	92,19	40,94
	<b>Sí</b>	59	77,92	43,14
<b>Invasión vascular y/o linfática</b>	<b>No</b>	597	93,19	40,98
	<b>Sí</b>	85	76,31	40,52
<b>p53</b>	<b>negativa y/o levemente positiva</b>	400	84,06	31,84
	<b>moderada y/o intensamente positiva</b>	76	75,04	38,27
<b>Bcl2</b>	<b>negativo</b>	73	66,66	30,13
	<b>positivo</b>	176	74,33	23,16
<b>E-Cadherina</b>	<b>negativa y/o levemente positiva</b>	21	62,53	18,16
	<b>moderada y/o intensamente positiva</b>	96	62,36	20,35
<b>RE</b>	<b>negativa y/o levemente positiva</b>	227	87,11	49,38
	<b>moderada y/o intensamente positiva</b>	457	92,87	36,54
<b>RP</b>	<b>negativa y/o levemente positiva</b>	341	90,82	45,48
	<b>moderada y/o intensamente positiva</b>	343	91,09	36,74
<b>Her2</b>	<b>negativa y/o levemente positiva</b>	276	87,67	34,60
	<b>moderada y/o intensamente positiva</b>	293	83,69	35,38
<b>Subtipo molecular</b>	<b>no luminal</b>	173	86,20	50,85
	<b>luminal</b>	511	92,57	37,44
<b>Ki67</b>	<b>baja positividad</b>	435	91,31	35,52
	<b>alta positividad</b>	161	79,46	40,41
<b>T</b>	<b>1 + 2</b>	552	95,96	39,27
	<b>3 + 4</b>	131	70,38	43,06
<b>N</b>	<b>0</b>	333	100,31	34,98
	<b>1+2+3</b>	342	83,36	44,40
<b>Estadio</b>	<b>I</b>	169	99,50	31,04
	<b>II</b>	298	100,85	38,22
	<b>III</b>	168	81,71	43,01
	<b>IV</b>	49	33,06	28,94
<b>Metástasis al diagnóstico: tipo</b>	<b>Sólo MO</b>	30	36,05	29,95
	<b>No metástasis</b>	635	95,42	38,66
	<b>Mixtas</b>	10	28,64	30,52
	<b>Sólo viscerales</b>	9	28,00	25,29

Entendemos como supervivencia observada (SO), también denominada absoluta (SA) o global (SG), el porcentaje de casos que sobreviven un tiempo determinado desde el diagnóstico de la enfermedad, teniendo en cuenta todas las defunciones que se producen en ese periodo independientemente de su causa. Por tanto, la supervivencia observada refleja la mortalidad real en el grupo estudiado, pero no la mortalidad atribuible exclusivamente al cáncer de mama.

El análisis de supervivencia observada mostró unos valores del 97,7% (IC95% 96,5-98,8) al año de seguimiento, del 89,3% a los 3 años (IC 95% 87,0-91,6), del 81,7% a los 5 años (IC 95% 78,8-84,7), y del 68,7% de supervivencia a los 10 años (IC 95% 64,4-73,2) de seguimiento.



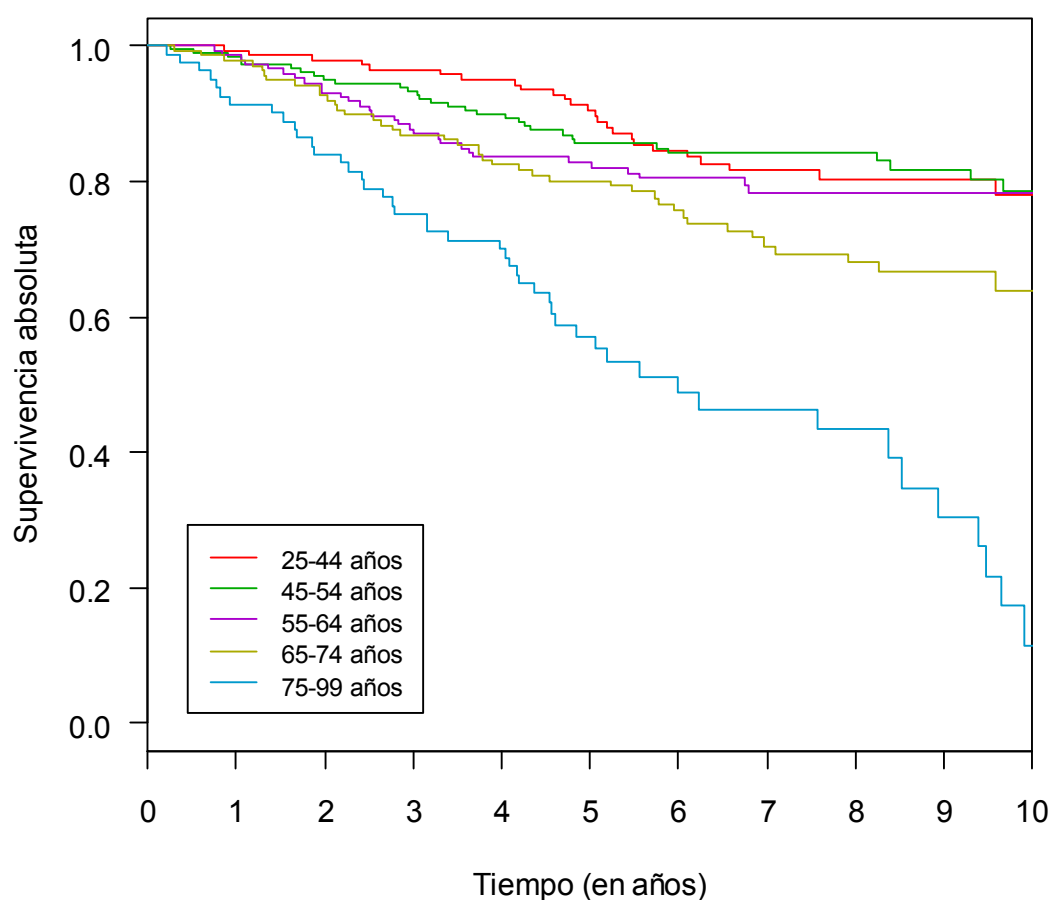
**Figura 9.** Supervivencia absoluta observada. Población de estudio (1994-2010)

Este mismo análisis de supervivencia absoluta se realizó de forma estratificada para diferentes grupos de edad, tal como se aprecia en la tabla siguiente.

**Tabla 31. Supervivencia absoluta de cáncer de mama por grupos de edad**

	25-44 años		45-54 años		55-64 años		65-74 años		75-99 años	
	SO	IC 95%	SO	IC 95%	SO	IC 95%	SO	IC 95%	SO	IC 95%
<b>1 año</b>	99.3	(97.9 – 100)	98.3	(96.4 – 100)	98.6	(96.8 – 100)	97.8	(95.4 – 100)	91.4	(85.4 – 97.7)
<b>3 años</b>	96.4	(93.4 – 99.6)	93.2	(89.6 – 97.0)	87.7	(82.5 – 93.2)	86.8	(81.3 – 92.7)	75.1	(66.2 – 85.2)
<b>5 años</b>	90.5	(85.7 – 95.5)	85.7	(80.6 – 91.0)	82.8	(76.9 – 89.2)	80.1	(73.7 – 87.1)	57.2	(46.9 – 69.6)
<b>10 años</b>	78.0	(70.1 – 86.8)	78.5	(71.3 – 86.4)	78.3	(71.6 – 85.6)	63.8	(54.6 – 74.7)	11.6	(3.4 – 36.3)

SO: supervivencia global observada



**Figura 10.** Supervivencia absoluta por grupos de edad. Población de estudio (1994-2010)

Como se aprecia tanto en la tabla 31 como en la figura 10, según el grupo de edad se observan diferencias en la supervivencia global absoluta. Así, tomando como referencia el grupo de mujeres con edades al diagnóstico comprendidas entre 25 y 44 años, el riesgo instantáneo de muerte para los otros grupos de edad es:

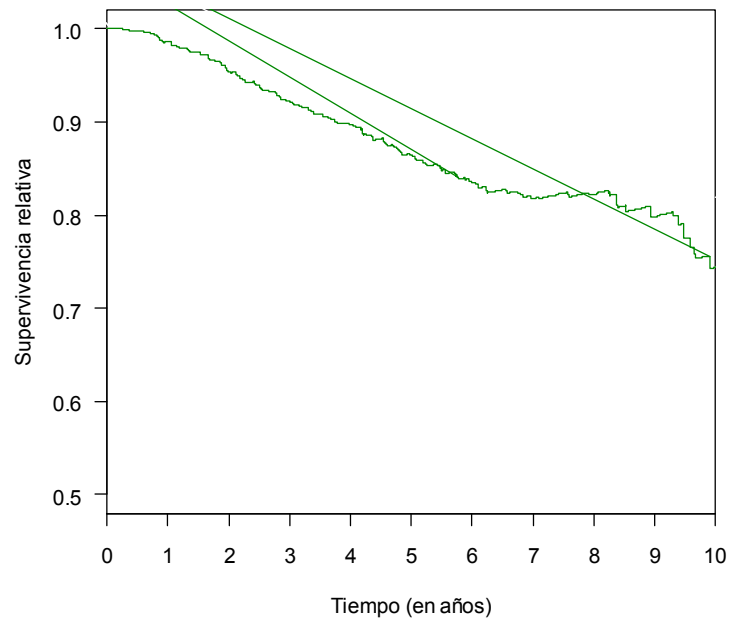
- 0,99 (IC95%: 0,59-1,66) para las pacientes con edad al diagnóstico comprendida entre 45 y 54 años. Este riesgo no es significativo, por lo que no podemos decir que haya diferencias de supervivencia observada entre los dos grupos.
- 1,22 (IC95%: 0,73-2,04) para las pacientes con edad al diagnóstico comprendida entre 55 y 64 años. Este riesgo tampoco es significativo.
- 1,94 (IC95% 1,19-3,14) para las pacientes con edad al diagnóstico comprendida entre 65 y 74 años. En este caso sí podemos decir que se aprecian diferencias significativas en la supervivencia observada para ambos grupos.
- 4,92 (IC95% 3,03-7,99) para las pacientes con edad al diagnóstico comprendida entre 75 y 99 años, con respecto a las que tienen entre 25 y 44. En este caso es donde apreciamos las mayores diferencias significativas en la supervivencia observada entre ambos grupos.

## 1.6. Supervivencia relativa

Definimos supervivencia relativa como el porcentaje de casos que sobreviven un tiempo determinado desde el diagnóstico de la enfermedad, utilizando como referencia las tablas de vida de la población general, y corrigiendo la supervivencia observada, al tener en cuenta el riesgo de la población de estudio de morir por causas diferentes, en este caso, al cáncer de mama. Por tanto, la supervivencia relativa es un estimador de la mortalidad atribuible a una causa específica y su valor es superior al de la supervivencia observada.

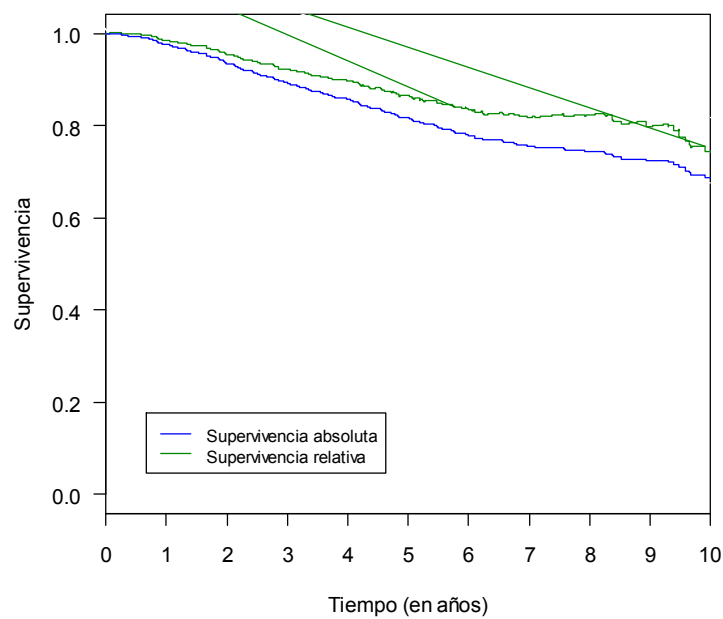
Se ha estimado la supervivencia relativa y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) al año, 3 años, 5 años y 10 años del diagnóstico.

- Supervivencia relativa al año: 98,5% (97,4-99,7)
- Supervivencia relativa a los 3 años: 92,2% (89,8-94,7)
- Supervivencia relativa a los 5 años: 86,4% (83,2-89,8)
- Supervivencia relativa a los 10 años: 74,3% (67,5-81,8)



**Figura 11:** Supervivencia relativa. Población de estudio (1994-2010)

A efectos de comparar la supervivencia global absoluta y la supervivencia relativa se han incluido ambas gráficas dentro de la figura siguiente.



**Figura 12.** Comparativa Supervivencia relativa y absoluta. Población de estudio (1994-2010)

El análisis de supervivencia relativa también se realizó de forma estratificada para diferentes grupos de edad, tal como se aprecia en la siguiente tabla.

Tabla 32. Supervivencia relativa de cáncer de mama										
	25-44 años		45-54 años		55-64 años		65-74 años		75-99 años	
	SR	IC 95%	SR	IC 95%	SR	IC 95%	SR	IC 95%	SR	IC 95%
<b>1 año</b>	99.4	(98.0 – 100)	98.5	(96.6 – 100)	99.0	(97.2 – 100)	98.8	(96.4 – 100)	95.8	(89.6 – 100)
<b>3 años</b>	96.7	(93.6 – 99.8)	93.8	(90.2 – 97.6)	89.1	(83.8 – 94.6)	90.3	(84.6 – 96.3)	88.9	(78.4 – 100)
<b>5 años</b>	90.9	(86.1 – 96.0)	86.6	(81.5 – 92.0)	85.1	(79.1 – 91.6)	85.8	(79.0 – 93.2)	79.2	(64.2 – 97.6)
<b>10 años</b>	79.0	(71.1 – 87.8)	80.6	(73.3 – 88.6)	81.8	(74.8 – 89.4)	76.7	(65.2 – 90.4)	25.1	(7.5 – 84.7)

SR: supervivencia relativa

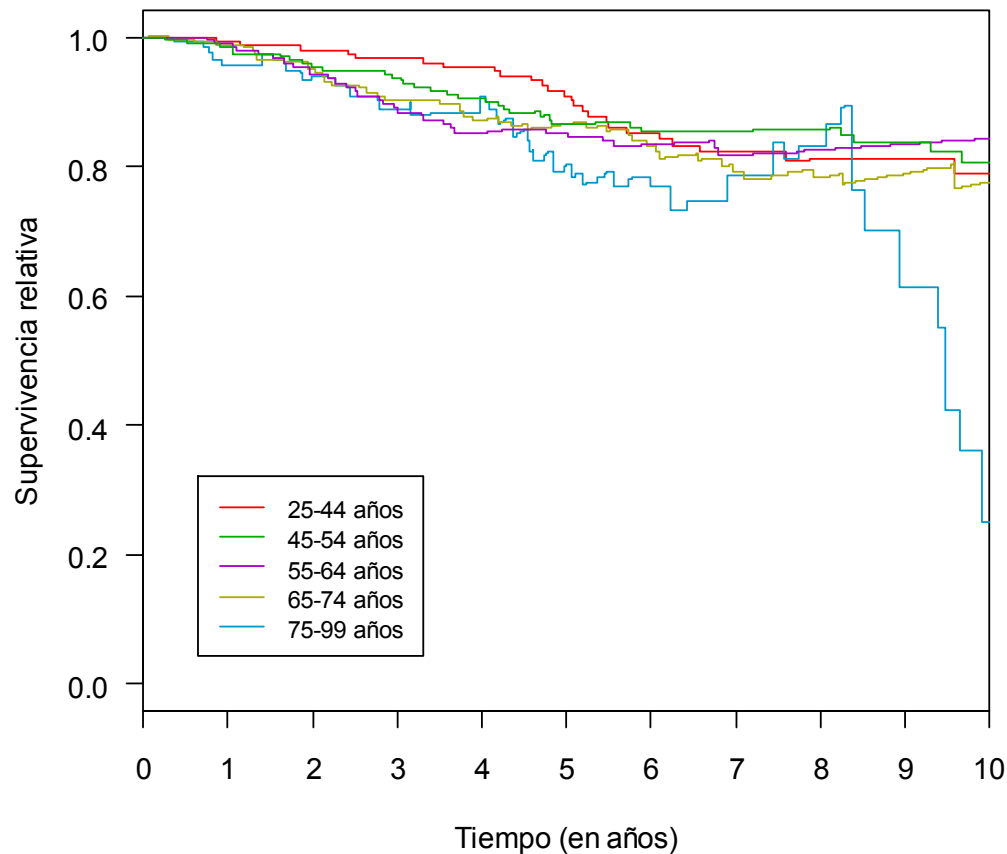


Figura 13. Supervivencia relativa por grupos de edad. Granada, 1994-2010.

Encontramos pequeñas diferencias en la supervivencia relativa de las pacientes al comparar los distintos los grupos de edad, especialmente entre los dos grupos más extremos. Tomando como referencia el grupo de mujeres con edades al diagnóstico

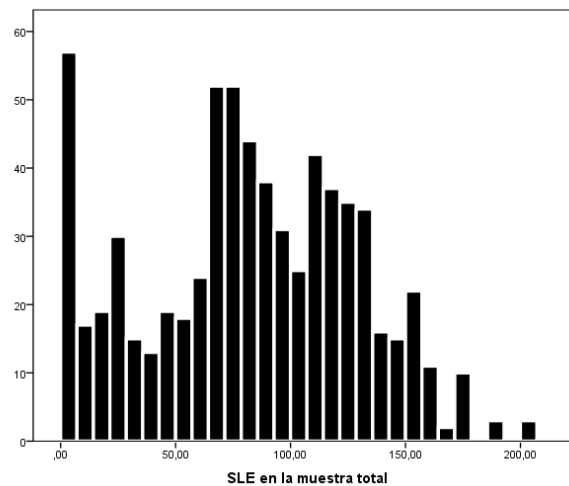


comprendidas entre 25 y 44 años, el riesgo instantáneo de muerte para los otros grupos de edad es:

- 0,92 (IC95%: 0,53-1,61) para las pacientes entre 45 y 54 años. El riesgo no es significativo, por lo que no podemos decir que se aprecien evidencias de diferencia de supervivencia relativa entre ambos grupos.
- 0,96 (IC95%: 0,53-1,76) para las pacientes entre 55 y 64 años. Este riesgo no es significativo, así que tampoco podemos decir que se aprecien evidencias de diferencia en la supervivencia de los dos grupos.
- 1,21 (IC95%: 0,65-2,25) para las pacientes entre 65 y 74 años. El riesgo no es significativo, así que no podemos decir que se aprecien evidencias de diferencia en la supervivencia.
- El riesgo instantáneo de muerte de las pacientes entre 75 y 99 años, con respecto a las que tienen entre 25 y 44 es 2,22 (IC95%: 1,07-4,64) es significativo. Se aprecian diferencias significativas en la supervivencia relativa de ambos grupos.

### **1.7. Supervivencia libre de enfermedad**

La supervivencia libre de enfermedad (SLE), se entiende como el periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico de la enfermedad tumoral y la aparición de la primera recaída y/o metástasis, medida en meses. En nuestro estudio el tiempo medio libre de enfermedad fue de  $82,27 \pm 46,77$  meses (IC95%: 78,76 – 85,78), con una mediana de 82,28 meses, y un rango de 0,00 a 206,72 meses. El histograma muestra gráficamente la distribución del tiempo de supervivencia libre de enfermedad en meses.



**Figura 14.** Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

Si el análisis de SLE lo limitamos al grupo de pacientes que no tenían enfermedad sistémica inicial, encontramos que el tiempo medio de intervalo libre de enfermedad asciende a  $88,62 \pm 42,34$  meses (IC95%: 85,32 – 91,92), con una mediana de 86,39 meses, y un rango de 1,48 a 206,72 meses.

Cuando analizamos la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de seguimiento, tras el diagnóstico del cáncer de mama, evaluando el estado de la enfermedad en 634 casos de las 635 mujeres que al diagnóstico no presentaban metástasis (49 casos no se tuvieron en cuenta por presentar enfermedad diseminada desde el inicio, y 1 caso perdido en el seguimiento) encontramos que el 80,5% alcanzaron los 5 años de periodo libre de enfermedad sin presentar recidivas o metástasis, mientras que el 16,5% sufrió algún tipo de recaída. Este porcentaje desciende al 74,7% si incluimos los casos inicialmente metastásicos.

También nos interesó conocer la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años de seguimiento tras el diagnóstico de cáncer de mama. En nuestra población de estudio observamos una supervivencia libre de enfermedad a los 10 años del 66,2% para los casos sin metástasis iniciales y del 58,9% si tenemos en cuenta los casos M1.

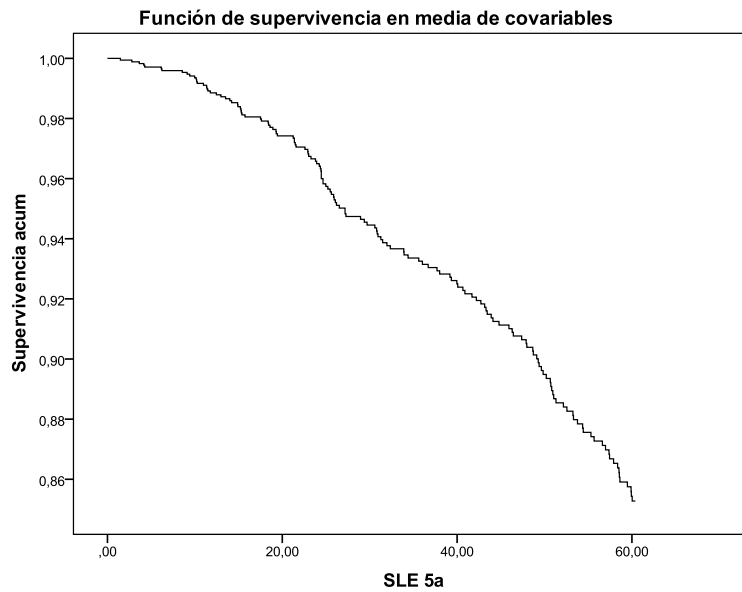


Figura 15. Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años

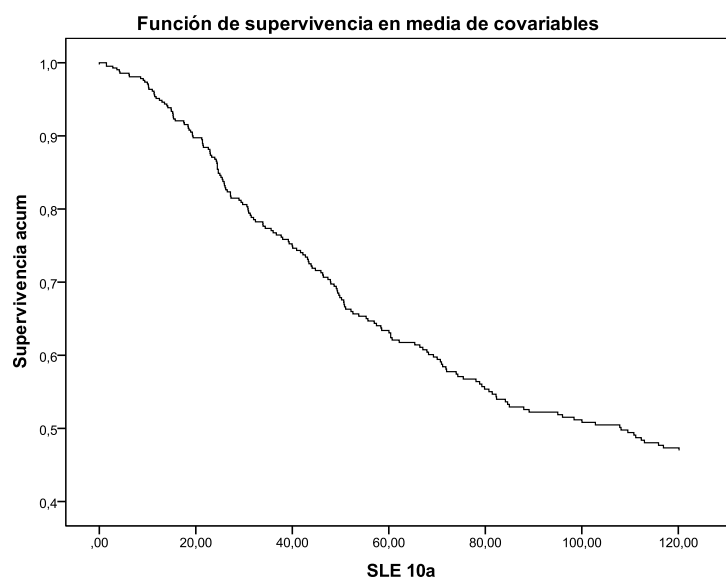


Figura 16. Supervivencia libre de enfermedad a los 10 años

### 1.8. Supervivencia post-recaída (SPR)

La supervivencia post-recaída (SPR) hace referencia al periodo de supervivencia comprendido entre el diagnóstico de la primera recaída y la fecha de último contacto con la paciente o la fecha de *exitus*, en caso de que éste se hubiera producido, medido en meses. El tiempo medio de SPR en nuestra serie fue de  $29,79 \pm 28,79$  meses (IC95%: 25,61 – 33,98), con una mediana de 20,69 meses, y un rango de 0,13 - 144,43 meses.

En el histograma siguiente se muestra gráficamente la distribución del tiempo de supervivencia post-recaída en meses.

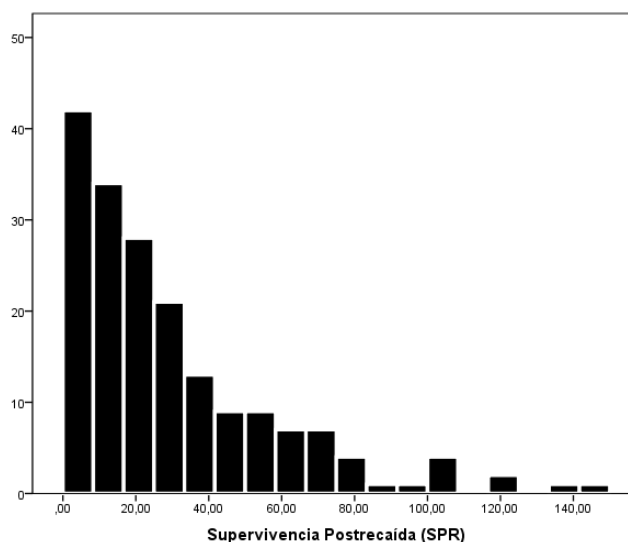


Figura 17. Supervivencia postrecaída (SPR)

Tabla 33. Supervivencia Post-Recaída (SPR)								
	Global	M1 inicial	Hueso	Mixtas	Hígado	Pulmón	Cerebro	LR
<b>n</b>	184	49	39	20	9	33	6	28
<b>Media</b>	29,79	33,05	36,15	14,44	29,66	13,62	8,03	49,97
<b>DE</b>	28,79	28,94	27,22	14,46	24,14	16,58	7,53	36,47
<b>Mediana</b>	20,69	22,56	29,02	10,18	23,11	9,25	6,11	41,345
<b>Mínimo</b>	0,13	0,75	0,85	0,13	1,97	0,16	0,4	2,46
<b>Máximo</b>	144,43	139,18	104,82	50,33	74,82	92,39	17,12	144,43

En la tabla anterior se aprecia cómo en función de la localización de la primera recaída se observan diferentes tiempos de supervivencia. En nuestra serie, las recaídas que comprometen a más corto plazo la vida de las pacientes son, en primer lugar las cerebrales, seguidas de las pulmonares y mixtas, y las que se asocian a mayor tiempo de supervivencia son las locorreregionales, seguidas de las metástasis óseas.

Al realizar el cálculo de la supervivencia post-recaída media en las diferentes localizaciones de metástasis óseas encontramos datos más favorables en las localizadas a nivel esternoclavicular, y menor supervivencia media para las localizadas a nivel de columna cervical, calota y en metástasis óseas diseminadas.

**Tabla 34. Metástasis óseas: SPR (n=75)**

<b>Localización</b>	<b>Media</b>
<b>Extremidades Inferiores</b>	34,02 ± 45,16
<b>Extremidades superiores</b>	26,66 ± 31,00
<b>Calota</b>	15,91 ± 19,57
<b>Columna Cervical</b>	16,00 ± 10,15
<b>Columna Dorsal</b>	32,57 ± 24,83
<b>Columna Lumbar</b>	33,50 ± 38,85
<b>Pelvis</b>	34,52 ± 46,23
<b>Costillas</b>	20,53 ± 11,60
<b>Esternoclaviculares</b>	42,25 ± 51,41
<b>Diseminada</b>	16,51 ± 11,19

## **2. Factores pronósticos en cáncer de mama**

Una vez descritas las diferentes variables recogidas en este trabajo de Tesis Doctoral, nos planteamos analizar la relación existente entre determinadas características de la paciente (edad) y del tumor primario (tamaño, afectación ganglionar, multifocalidad-multicentricidad, invasión vascular y/o linfática del lecho tumoral, p53, bcl2, e-cadherina, ER, PR, Her2, subtipo molecular, Ki67), con la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial del cáncer de mama, con el desarrollo de recaídas (recidivas locales o metástasis) en algún momento de la evolución de la enfermedad, y con la mayor o menor afinidad por localizaciones metastásicas concretas, fundamentalmente óseas. Por ende, analizamos si alguna de las variables independientes podría condicionar diferencias en el devenir sistémico de la enfermedad.

Para ello realizamos primero un análisis bivariante entre cada una de las variables independientes disponibles, y la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, el desarrollo de recaídas a lo largo de la evolución, y la probabilidad de que la primera metástasis sea en localización visceral u ósea. Posteriormente procedimos al análisis multivariante, tomando como variables de ajuste la edad en el momento del diagnóstico, el tamaño tumoral y el grado de afectación ganglionar, al tener estas variables una relación directa con el efecto o las variables dependientes seleccionadas, aunque en el caso de la edad este papel es controvertido.

### **2.1. Análisis de regresión logística binaria**

#### **2.1.1. Presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial**

Para analizar si la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial tiene relación con alguna de las características del tumor primario, hemos tomado como grupo de estudio la muestra total de pacientes (n= 684), 49 de las cuales presenta metástasis al diagnóstico. El n en cada caso, expresa el número de sujetos con cada característica concreta (variable independiente) que presenta metástasis inicialmente sobre el total de casos de la muestra que presentaba esa característica.

- **Edad**

La edad media de las pacientes que presentaban enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico fue de  $61,37 \pm 15,17$  años, con un IC 95% = 57,01-65,73 y una mediana de 64,00 años; mientras que la edad media de aquellas que no presentaban metástasis inicialmente fue inferior, de  $56,56 \pm 13,24$  años, con un IC 95% = 55,53-57,59 y una mediana de 56 años. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,018$ ). El análisis de regresión logística bivariante, tomando como variable independiente la edad, permitió el cálculo de la Odds Ratio (OR) para la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial del cáncer de mama.

**Tabla 35. Edad y presencia de metástasis al diagnóstico**

	OR	IC 95%	p
<b>Edad (años)</b>	1,03	1,01-1,05	0,017

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza

Los resultados de la tabla anterior muestran que por cada año de aumento en la edad de las pacientes, el riesgo de presentar metástasis inicialmente se multiplica por 1,03. De forma inversa, por cada año que desciende la edad, el riesgo disminuye en la misma medida ( $p = 0,017$ ).

- **Tamaño tumoral**

La presencia inicial de metástasis se relaciona de manera estadísticamente significativa con la categoría T en la que se encuadren los tumores, con una mayor frecuencia de casos metastásicos en las categorías superiores de T, de forma que los tumores T3 y T4 ven sextuplicado el riesgo de metástasis (OR= 5,97) respecto a los de referencia, T1 y T2 ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 36. Tamaño tumoral y presencia inicial de metástasis**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>T 1 + 2</b>	22 / 552	3,99	1		
<b>T 3 + 4</b>	26 / 131	18,85	5,97	3,26-10,93	<0,001

T: Categoría de Tamaño tumoral; OR: Odds Ratio

- **Afectación ganglionar**

En la tabla 37 se observa cómo las metástasis en el momento del diagnóstico son significativamente más frecuentes en los casos con compromiso ganglionar. Tomando como referencia los casos N0, en aquellos con afectación ganglionar se multiplica por 10 el riesgo de metástasis al diagnóstico, de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

<b>Tabla 37. Afectación ganglionar y presencia inicial de metástasis</b>					
	<b>n / total</b>	<b>%</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>N 0</b>	4 / 333	1,2	1		
<b>N 1 + 2 + 3</b>	37 / 342	10,82	9,98	3,52-28,32	<b>&lt;0,001</b>

N: Categoría de Afectación ganglionar; OR: Odds ratio

- **Tipo histológico**

En nuestra población de estudio, el análisis de regresión logística, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre la presencia inicial de metástasis y el tipo histológico tumoral, probablemente debido al reducido tamaño muestral en los grupos de comparación.

<b>Tabla 38. Tipo histológico y presencia inicial de metástasis</b>					
	<b>n / total</b>	<b>%</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Ductal infiltrante</b>	46 / 598	7,69	1		
<b>Lobulillar infiltrante</b>	2 / 54	3,7	0,46	0,11-1,96	0,294
<b>Mixto</b>	1 / 30	3,33	0,41	0,06-3,11	0,391

OR: Odds Ratio

- **Grado histológico**

En nuestra serie, los casos de cáncer de mama con grado histológico 3 presentaban un mayor riesgo (OR= 2,56) y frecuencia de metástasis al diagnóstico, que los casos con grado histológico 1 o 2; siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,007$ ).



**Tabla 39. Grado histológico y presencia inicial de metástasis**

		n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Grado</b>	<b>1 + 2</b>	20 / 399	5,01	1		
	<b>3</b>	17 / 143	11,89	2,56	1,30-5,03	<b>0,007</b>

OR: Odds Ratio

- **Localización tumoral: multifocalidad-multicentricidad**

En nuestra población de estudio, 59 de los tumores eran multifocales y/o multicéntricos, es decir, que presentaban más de un foco tumoral en el mismo o diferente cuadrante. Cuando estudiamos mediante análisis de regresión logística bivariante si estos tumores específicos se diferenciaban de los más localizados en el riesgo de presentar metástasis en el momento del diagnóstico, no encontramos asociación estadísticamente significativa.

**Tabla 40. Multifocalidad-multicentricidad y presencia inicial de metástasis**

		n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Mfoc_mcco</b>	<b>No</b>	43 / 625	6,88	1		
	<b>Sí</b>	6 / 59	10,17	1,53	0,62-3,77	0,301

OR: Odds Ratio; mfoc\_mcco: multifocal y/o multicéntrico

- **Invasión vascular y/o linfática en el lecho tumoral**

Al analizar en nuestra población de estudio si la existencia de invasión vascular y/o linfática se relaciona con la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, observamos una relación próxima a la significación estadística ( $p= 0,085$ ), según se refleja en la tabla siguiente. Los casos con invasión vascular y/o linfática presentan mayor riesgo de metástasis al diagnóstico.

**Tabla 41. Invasión vascular y/o linfática y presencia inicial de metástasis**

		n / total	%	OR	IC95%	p
<b>inv vasc/linf</b>	<b>No</b>	39 / 597	6,53	1		
	<b>Sí</b>	10 / 85	11,76	1,91	0,91-3,98	<b>0,085</b>

OR: Odds Ratio; inv vasc/linf: invasión vascular o linfática del lecho tumoral

- **Expresión de la proteína p53**

La presencia de mutaciones de la proteína supresora tumoral p53, con moderada o intensa positividad, no se relacionó de manera estadísticamente significativa con la presentación de metástasis en el momento del diagnóstico en nuestra población de estudio.

**Tabla 42. Mutaciones p53 y presencia inicial de metástasis**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>p53 negativa-leve positividad</b>	31 / 400	7,75	1		
<b>moderada-intensa positividad</b>	7 / 76	9,21	1,21	0,51-2,85	0,646

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

- **Expresión de mutación en la proteína Bcl2**

El análisis de regresión bivariante otorga, a los casos incluidos en este trabajo de Tesis Doctoral con expresión Bcl2 positiva, un menor riesgo de presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, de manera estadísticamente significativa (OR= 0,25; p= 0,015).

**Tabla 43. Expresión de Bcl2 y presencia inicial de metástasis**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Bcl2 Negativa</b>	9 / 73	12,33	1		
<b>Positiva</b>	6 / 176	3,41	0,25	0,09-0,73	<b>0,015</b>

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

- **Expresión de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP)**

En nuestra serie, la expresión de receptores de estrógenos con moderada o intensa positividad se asocia a un menor riesgo de presentar metástasis al inicio del estudio (OR= 0,64) respecto a la expresión negativa y/o levemente positiva de estos receptores en el tumor, aunque no se alcanza la significación estadística. Sin embargo, la expresión de receptores de progesterona con moderada o intensa positividad sí se asocia, de manera estadísticamente significativa (p= 0,026), con un menor riesgo (OR= 0,50) de presencia de metástasis al diagnóstico.

**Tabla 44. Expresión RE y RP y presencia inicial de metástasis**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>RE</b> negativa-leve positividad	21 / 227	9,25	1		
moderada-intensa positividad	28 / 457	6,13	0,64	0,36-1,16	0,138
<b>RP</b> negativa-leve positividad	32 / 341	9,38	1		
moderada-intensa positividad	17 / 343	4,96	0,50	0,27-0,93	<b>0,026</b>

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

- **Expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico Her2**

En nuestra población de estudio no hemos encontrado asociación entre la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico Her2 y la presencia de metástasis al diagnóstico, según refleja la tabla siguiente:

**Tabla 45. Her2 y presencia inicial de metástasis**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Her2</b> negativa-leve positividad	17 / 276	6,16	1		
moderada-intensa positividad	23 / 293	7,85	1,30	0,68-2,49	0,512

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

- **Subtipos moleculares**

Los tumores clasificados dentro del subtipo luminal (n=511, 74,7%) presentaban menor riesgo de metástasis iniciales (OR= 0,51) que los tipificados con subtipo no luminal (n=173, 25,3%), de manera estadísticamente significativa (p= 0,027).

**Tabla 46. Subtipo molecular y presencia inicial de metástasis**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Subtipo molecular</b> No Luminal	19 / 173	10,98	1		
Luminal	30 / 511	5,87	0,51	0,28-0,92	<b>0,027</b>

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

- **Factor de replicación tumoral Ki67**

El análisis de regresión bivalente muestra que una elevada expresión del factor de replicación ki67 se asocia a un riesgo mayor de presentar metástasis en el estudio de

extensión inicial (OR= 1,83), respecto a tumores con una baja expresión en este factor de replicación. Las diferencias observadas se aproximan a la significación estadística ( $p= 0,057$ ).

**Tabla 47. Ki67 y presencia inicial de metástasis**

		n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Ki67</b>	<b>baja expresión</b>	28 / 435	6,44	1		
	<b>alta expresión</b>	18 / 161	11,18	1,83	0,98-3,41	<b>0,057</b>

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

### 2.1.2. Desarrollo de recaídas y/o metástasis a lo largo de la evolución

También hemos analizado la relación entre las distintas variables independientes y el riesgo de desarrollar metástasis o recidivas a lo largo de la evolución de la enfermedad. En este caso, tomamos como población de estudio todos aquellos casos que no presentaban metástasis inicialmente ( $n= 635$ ), de los cuales 135 recaen bien por recidiva o por metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad. El n en cada caso, expresa el número de sujetos con cada característica concreta (variable independiente) que presenta recaídas a lo largo de la evolución sobre el total de casos de la muestra que presentaba esa característica, y por ello se expresa como un cociente.

- **Edad**

La edad media al diagnóstico de las pacientes que sufrieron algún tipo de recaída a lo largo de la evolución fue de  $52,96 \pm 13,37$  años (IC95%= 50,69-55,24 años; mediana= 51,00 años), mientras que la edad media de aquellas que no lo hicieron fue de  $57,53 \pm 13,05$  años (IC95%= 56,39-58,68 años; mediana= 57,00). Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p= 0,001$ ). El análisis de regresión logística bivariante, tomando como variable independiente la edad, permitió el cálculo de la Odds Ratio (OR) para la presencia de metástasis o recaída a lo largo de la evolución de la enfermedad. En el caso de las metástasis y recidivas evolutivas, la influencia de la edad juega un papel opuesto al que observábamos en el caso de las metástasis al diagnóstico; mientras que una mayor edad se relaciona con mayor riesgo de metástasis iniciales, parece prevenir del desarrollo de recaídas a lo largo de la evolución. Los resultados de

la tabla siguiente muestran que por cada año de aumento en la edad de las pacientes, el riesgo de recaer a lo largo de la evolución disminuye, se multiplica por 0,97 ( $p= 0,001$ ).

**Tabla 48. Edad y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas**

	OR	IC 95%	p
Edad (años)	0,97	0,96-0,99	<b>0,001</b>

Edad, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de Confianza

- **Tamaño**

El desarrollo de metástasis o recidivas se relaciona de manera estadísticamente significativa con la categoría T en la que se encuadren los tumores. Tomando como referencia los tumores T1 y T2, los tumores de más de 5 centímetros junto con los que infiltran la dermis o la pared torácica (T3 y T4) se relacionan con un mayor riesgo de recaídas en evolución (OR= 2,27;  $p< 0,001$ ).

**Tabla 49. Tamaño tumoral y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas**

	n / total	%	OR	IC95%	p
T 1 + 2	99 / 530	18,68	1		
T 3 + 4	36 / 105	34,29	2,27	1,44-3,59	<b>&lt;0,001</b>

T: Categoría de Tamaño tumoral; OR: Odds ratio

- **Afectación ganglionar**

El análisis de regresión logística indica que las recaídas son significativamente más frecuentes en los casos con compromiso ganglionar, en nuestra población de estudio. Tomando como referencia los casos con indemnidad ganglionar (N0), aquellos con afectación linfática multiplican por 3,74 el riesgo de metástasis y/o recaída. Las diferencias son estadísticamente significativas ( $p< 0,001$ ).

**Tabla 50. Afectación ganglionar y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas**

	n / total	%	OR	IC95%	p
N 0	37 / 329	11,25	1		
N 1 + 2 + 3	98 / 305	32,13	3,74	2,46-5,68	<b>&lt;0,001</b>

N: Categoría de Afectación ganglionar; OR: Odds ratio

- **Tipo histológico**

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas para el desarrollo de metástasis o recaídas en función del tipo histológico tumoral.

**Tabla 51. Tipo histológico y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Ductal infiltrante</b>	121 / 552	21,92	1		
<b>Lobulillar infiltrante</b>	11 / 52	21,15	0,98	0,49-1,96	0,946
<b>Mixto</b>	4 / 29	13,79	0,58	0,20-1,71	0,324

OR: Odds Ratio

- **Grado histológico**

En nuestra serie los casos de cáncer de mama con grado histológico 3 presentaban un mayor riesgo (OR= 1,76) de desarrollar metástasis o recidivas a lo largo de la evolución que los casos con grado histológico 1 o 2. La asociación observada en el análisis de regresión alcanza la significación estadística (p= 0,016).

**Tabla 52. Grado y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Grado 1 + 2</b>	75 / 379	19,79	1		
<b>3</b>	46 / 126	30,16	1,76	1,11-2,76	<b>0,016</b>

OR: Odds Ratio

- **Localización tumoral: multifocalidad-multicentricidad**

Cuando estudiamos mediante análisis de regresión si los tumores específicos multifocales y/o multicéntricos se diferenciaban de los más localizados en el riesgo de recaer a lo largo de la evolución de la enfermedad, encontramos una asociación estadísticamente significativa (p= 0,020).

**Tabla 53. Multifocalidad-multicentricidad y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>mfoc_mcco no</b>	117 / 582	20,1	1		
<b>sí</b>	18 / 53	33,96	2,04	1,12-3,74	<b>0,020</b>

OR: Odds Ratio; mfoc\_mcco: multifocal y/o multicéntrico

- **Invasión vascular y/o linfática en el lecho tumoral**

Si comparamos el grupo de pacientes con invasión vascular y/o linfática en el lecho tumoral con el resto de mujeres incluidas en nuestro estudio, observamos una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre la existencia de invasión vascular y/o linfática del lecho tumoral y el desarrollo de recaídas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

**Tabla 54. Invasión vascular y/o linfática y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas**

		n / total	%	OR	IC95%	p
inv vasc/linf	No	100 / 558	17,92	1		
	Sí	33 / 75	44	3,6	2,17-5,96	<0,001

OR: Odds Ratio; inv vasc/linf: invasión vascular o linfática del lecho tumoral

- **Expresión de mutación en la proteína p53**

El análisis de regresión muestra que la expresión moderada o intensa de mutación en la proteína p53, supone un mayor riesgo de presentar metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad en nuestra población de estudio, aunque no se alcanza plenamente la significación estadística ( $p = 0,084$ ).

**Tabla 55. Mutación p53 y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas**

		n / total	%	OR	IC95%	p
p53	negativa-leve positividad	68 / 369	18,43	1		
	moderada-intensa positividad	19 / 69	27,54	1,68	0,93-3,04	0,084

OR: Odds Ratio

- **Expresión de la proteína Bcl2**

Entre los casos incluidos donde la expresión de Bcl2 fue positiva ( $n = 170$ ), se observa un menor riesgo de desarrollo de metástasis a lo largo de la evolución ( $OR = 0,64$ ), aunque no de manera estadísticamente significativa ( $p = 0,264$ ).

Tabla 56. Bcl2 y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas

		n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Bcl2</b>	<b>Negativa</b>	12 / 64	18,75	1		
	<b>Positiva</b>	22 / 170	12,94	0,64	0,30-1,39	0,264

OR: Odds Ratio

- **Expresión de la proteína E-cadherina**

La expresión de la proteína E-cadherina no se asocia de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de metástasis a lo largo de la evolución, en nuestra población de estudio.

Tabla 57. E-cadherina y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas

		n / total	%	OR	IC95%	p
<b>E-cadherina</b>	<b>negativa-leve positividad</b>	4 / 21	19,05	1		
	<b>moderada-intensa positividad</b>	10 / 88	11,36	0,54	0,15-1,95	0,350

OR: Odds Ratio

- **Expresión de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP)**

En nuestra serie, la expresión de receptores de estrógenos con moderada o intensa positividad constituye un factor protector frente al desarrollo de metástasis durante la evolución, de forma estadísticamente significativa (OR= 0,46;  $p < 0,001$ ). Lo mismo ocurre con la expresión de receptores de progesterona, de manera que una mayor expresión en el tumor supone un menor riesgo de desarrollar metástasis o recaídas a lo largo de la evolución de la enfermedad ( $p < 0,001$ ).

Tabla 58. RE y RP y desarrollo evolutivo de metástasis o recidivas

		n / total	%	OR	IC95%	p
<b>RE</b>	<b>negativa-leve positividad</b>	63 / 206	30,58	1		
	<b>moderada-intensa positividad</b>	72 / 429	16,78	0,46	0,31-0,68	<0,001
<b>RP</b>	<b>negativa-leve positividad</b>	85 / 309	27,51	1		
	<b>moderada-intensa positividad</b>	50 / 326	15,34	0,48	0,32-0,71	<0,001

OR: Odds Ratio



- **Expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico Her2**

Al igual que cuando estudiamos la relación de esta variable con la presencia de metástasis al diagnóstico, tampoco en esta ocasión se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de metástasis o recaídas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

**Tabla 59. Her2 y desarrollo evolutivo de metástasis o recaídas**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Her2 negativa-leve positividad</b>	55 / 259	21,24	1		
<b>moderada-intensa positividad</b>	56 / 270	20,74	0,97	0,64-1,48	0,889

OR: Odds Ratio

- **Subtipos moleculares**

En nuestra población de estudio, los tumores clasificados como luminales se asocian de manera significativa a un menor riesgo de recaer a lo largo de la evolución, con respecto a los subtipos no luminales (OR= 0,42; p< 0,001).

**Tabla 60. Subtipo molecular y desarrollo evolutivo de metástasis o recaídas**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Subtipo molecular No Luminal</b>	51 / 154	33,12	1		
<b>Luminal</b>	84 / 481	17,46	0,42	0,28-0,64	<0,001

OR: Odds Ratio

- **Factor de replicación tumoral Ki67**

La expresión del factor de replicación ki67 no se relaciona en nuestra población de estudio con el desarrollo de metástasis o recaídas evolutivas, según refleja la tabla siguiente:

**Tabla 61. Ki67 y desarrollo evolutivo de metástasis o recaídas**

	n / total	%	OR	IC95%	p
<b>Ki67 baja expresión</b>	83 / 407	20,39	1		
<b>alta expresión</b>	29 / 143	20,28	0,99	0,62-1,60	0,977

OR: Odds Ratio

### 2.1.3. Riesgo de desarrollo de metástasis viscerales vs metástasis óseas

Para analizar si el patrón de diseminación metastásica, bien sea visceral o esquelético, tiene relación con alguna de las características del tumor primario, hemos tomado como grupo de estudio la muestra de pacientes que desarrollan metástasis únicamente a lo largo de la evolución, recayendo en primer lugar a nivel óseo o visceral: n=126, excluyendo por tanto los que presentan metástasis mixtas en el momento de su detección. Realizamos un análisis bivariante por regresión logística.

El n en cada caso indica, dentro del grupo de sujetos que expresan cada característica concreta o variable independiente, el número de casos que desarrollan su primera metástasis a nivel visceral (MV) / número total de casos que desarrollan su primera metástasis bien a nivel óseo (MO) o a nivel visceral (MV). Por ello se expresa como un cociente.

El número total de casos, no incluye aquellos sujetos que debutan con metástasis mixtas, y por tanto es inferior al número total de casos que desarrollan metástasis a lo largo de la evolución. Dicha variante de metástasis, las mixtas, no son analizadas de forma particular, pues al implicar simultáneamente una ubicación esquelética y visceral no aportan información que discrimine el riesgo de desarrollar metástasis viscerales frente a metástasis óseas.

- **Edad**

Aunque la variable edad parece asociarse con un mayor riesgo de desarrollar metástasis en localización visceral frente a la localización ósea por cada año que aumenta, no se ha visto que esta relación sea significativa estadísticamente.

**Tabla 62. Edad y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	1,02	0,99-1,04	0,177

M: metástasis, OR: Odds Ratio

- **Tamaño**

No se ha observado asociación significativa entre el tamaño y una mayor

afinidad por localizaciones metastásicas concretas.

**Tabla 63. Tamaño tumoral y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

		n MV / total MV+MO	OR	IC95%	p
Categoría T	T1 + 2	37 / 82	1		
	T3 + 4	19 / 43	0,96	0,46-2,02	0,920

M: metástasis, T: Categoría de Tamaño tumoral, OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Grado de afectación ganglionar**

Tampoco para las distintas categorías de grado de afectación ganglionar (N) se ha observado una relación significativa con la ubicación visceral u ósea de las metástasis.

**Tabla 64. Estado ganglionar (N) y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

		n MV / total MV+MO	OR	IC95%	p
Categoría N	N0	12 / 22	1		
	N1 + 2 + 3	43 / 97	0,66	0,26-1,68	0,387

M: metástasis, N: Categoría de afectación ganglionar, OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Tipo histológico**

Los tumores con componente lobulillar se relacionan, en nuestra serie, con un mayor riesgo de que las metástasis que desarrollan sean viscerales frente a óseas, aunque no se alcanza la significación. Lo mismo ocurre para los tumores mixtos.

**Tabla 65. Tipo histológico y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

	n MV / total MV+MO	OR	IC95%	p
Ductal	55 / 111	1		
Lobulillar	5 / 9	1,24	0,29-5,18	0,773
Mixto	3 / 5	1,24	0,17-9,08	0,835

M: metástasis; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Grado histológico**

Al investigar el papel de la variable grado en relación con una mayor

predilección por desarrollar metástasis viscerales con respecto a metástasis óseas, observamos que, de manera estadísticamente significativa ( $p= 0,038$ ), los casos de grado 3 se asocian a un exceso de riesgo ( $OR= 2,391$ ) de desarrollar metástasis viscerales frente a metástasis óseas que los casos de grado 1 y 2.

<b>Tabla 66. Grado y riesgo de M Viscerales vs M Óseas</b>					
		<b>n MV / total MV+MO</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Grado</b>	<b>1 y 2</b>	23 / 63	1		
	<b>3</b>	22 / 38	2,39	1,05-5,45	<b>0,038</b>

M: metástasis; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; total: MV+MO; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Localización tumoral: multifocalidad-multicentricidad**

Hemos observado que, en nuestra serie, la presencia de multifocalidad-multicentricidad tumoral se relaciona con una menor afinidad por las metástasis viscerales frente a las metástasis óseas ( $OR= 0,414$ ) que aquellos casos sin esta característica, aunque no de manera estadísticamente significativa.

<b>Tabla 67. Multifocalidad-multicentricidad y riesgo de M Viscerales vs M Óseas</b>					
		<b>n MV / total MV+MO</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>mfoc_mcco</b>	<b>no</b>	52 / 108	1		
	<b>sí</b>	5 / 18	0,41	0,14-1,24	0,116

M: metástasis; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; mfoc\_mcco: multifocal y/o multicéntrico; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Invasión vascular y/o linfática en el lecho tumoral**

La presencia de invasión vascular y/o linfática del lecho vascular parece relacionarse en nuestro estudio con una menor afinidad por las metástasis de localización visceral frente a la localización esquelética con respecto a aquellos casos en que no existe este tipo de invasión ( $OR= 0,533$ ;  $p= 0,151$ ), pero esta asociación no alcanza la significación estadística. Creemos que en caso de contar con un mayor tamaño muestral la asociación sería estadísticamente significativa.

**Tabla 68. Invasión vascular y/o linfática y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

	n MV / total MV+MO	OR	IC95%	p
inv vasc/linf no	46 / 95	1		
sí	10 / 30	0,53	0,23-1,26	0,151

M: metástasis; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Expresión de mutación en la proteína p53**

Encontramos que una mayor expresión de la mutación p53 se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar metástasis viscerales que óseas con respecto a los casos de menor expresión (OR= 2,531; p= 0,105), aunque no de forma estadísticamente significativa.

**Tabla 69. Mutación p53 y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

	n MV / total MV+MO	OR	IC95%	p
p53 negativa-leve positividad	27 / 68	1		
moderada-intensa positividad	10 / 16	2,53	0,82-7,78	0,105

M: metástasis; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Proteína Bcl2**

En esta ocasión, no se ha observado relación significativa entre la variable estudiada y la ubicación de las metástasis, aunque en las pacientes de nuestro estudio su expresión parece relacionarse con menor predilección por las metástasis viscerales.

**Tabla 70. Proteína Bcl2 y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

	n MV / total MV+MO	OR	IC95%	p
Bcl2 negativa	6 / 12	1		
positiva	7 / 16	0,78	0,19-3,28	0,732

M: metástasis; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Expresión de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP)**

La mayor expresión de receptores de estrógenos parece determinar una mayor afinidad por las metástasis óseas frente a las metástasis viscerales con respecto a aquellos casos con expresión leve o negativa, aunque no se alcanza una p

estadísticamente significativa.

En el caso de los receptores de progesterona, su expresión también orienta hacia una mayor afinidad por las metástasis óseas frente a las metástasis viscerales que los tumores que no expresan este tipo de receptores o lo hacen de una forma débil, y en este caso la asociación estadística se aproxima más a la significación que en el caso de los ER, aunque no la alcanza. Posiblemente, en caso de ampliar el tamaño muestral, alcanzaríamos la significación estadística.

**Tabla 71. Receptores de estrógenos y progesterona y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

	n MV / total MV+MO	OR	IC95%	p
<b>RE negativa-leve positividad</b>	29 / 58	1		
<b>moderada-intensa positividad</b>	28 / 68	0,70	0,35-1,42	0,322
<b>RP negativa-leve positividad</b>	41 / 83	1		
<b>moderada-intensa positividad</b>	16 / 43	0,61	0,29-1,29	0,194

M: metástasis; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; RE: receptores de estrógenos, RP: receptores de progesterona; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Expresión de Her2**

Nuevamente tampoco se ha encontrado un nivel de asociación estadísticamente significativa para esta variable como factor determinante de un patrón metastásico visceral o esquelético, aunque orienta hacia una mayor afinidad por las metástasis viscerales.

**Tabla 72. Her2 y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

	n MV / total MV+MO	OR	IC95%	p
<b>Her2 negativa-leve positividad</b>	23 / 52	1		
<b>moderada-intensa positividad</b>	27 / 52	1,36	0,63-2,95	0,433

M: metástasis; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Subtipo molecular**

En nuestra serie, pertenecer al subtipo luminal se relaciona con una menor afinidad por las metástasis viscerales que los subtipos no luminales (OR= 0,596), o lo que es lo mismo, por un riesgo mayor de que las metástasis que desarrollan este tipo de tumores sean óseas con respecto a los tumores no luminales. No obstante, no se alcanza

la significación estadística, posiblemente por bajo tamaño muestral.

**Tabla 73. Subtipo molecular y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

		n MV / total MV+MO	OR	IC 95%	p
Subtipo molecular	No Luminal	26 / 49	1		
	Luminal	31 / 77	0,60	0,29-1,23	0,161

M: metástasis; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

- **Factor de replicación tumoral Ki67**

No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre este factor y la variabilidad en la localización de las metástasis, aunque una alta positividad parece orientar hacia una mayor afinidad por las metástasis viscerales (frente a las esqueléticas) con respecto a los casos de baja expresión.

**Tabla 74. Expresión de Ki67 y riesgo de M Viscerales vs M Óseas**

		n MV / total MV+MO	OR	IC 95%	p
Ki67	baja expresión	33 / 76	1		
	alta expresión	17 / 29	1,68	0,73-3,85	0,225

M: metástasis; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; MV: metástasis viscerales; MO: metástasis óseas

## 2.2. Análisis de regresión logística multivariante

### 2.2.1. Presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial

Para analizar si la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial tiene relación con alguna de las características del tumor primario, hemos realizado un análisis de regresión logística binaria multivariante con la muestra total de pacientes, tomando como variables de ajuste la edad, el tamaño tumoral y el grado de afectación ganglionar.

En nuestra serie, los casos de cáncer de mama con grado histológico 3 presentaban un mayor riesgo (OR= 2,56) y frecuencia de metástasis al diagnóstico que los casos con grado histológico 1 o 2, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,007$ ); sin embargo después de ajustar por las variables de confusión

se pierde la significación estadística observada en el análisis bivariante.

Al analizar en nuestra población de estudio si la existencia de invasión vascular y/o linfática se relacionaba con la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, observamos una relación próxima a la significación estadística ( $p= 0,085$ ), según la cual los casos con invasión vascular y/o linfática presentaban mayor riesgo de metástasis al diagnóstico ( $OR= 1,91$ ). En cambio, tras ajustar por posibles confusores se pierde tal significación.

El análisis de regresión bivariante otorgó, a los casos con expresión bcl2 positiva, un menor riesgo de presencia de metástasis en el momento del diagnóstico ( $OR= 0,25$ ;  $p= 0,015$ ). Este papel protector se mantiene en el análisis multivariante de manera estadísticamente significativa ( $p= 0,036$ ), con una disminución del riesgo de aproximadamente el 75%.

En nuestra serie, la expresión de receptores de progesterona con moderada o intensa positividad se asoció con un menor riesgo estadísticamente significativo ( $OR= 0,50$ ;  $p= 0,026$ ) de presencia de metástasis al diagnóstico en el análisis bivariante. Esta asociación se mantiene próxima a la significación cuando ajustamos por las variables seleccionadas ( $p= 0,082$ ) en el análisis multivariante, de manera que la moderada o intensa positividad en la expresión de receptores de progesterona en el tumor se asocia con un menor riesgo ( $OR= 0,53$ ) de presencia de metástasis al diagnóstico.

Los tumores clasificados dentro del subtipo luminal presentaban menor riesgo de metástasis iniciales ( $OR= 0,51$ ;  $p= 0,027$ ) que los tipificados con subtipo no luminal. En el análisis multivariante los tumores del subtipo luminal presentan menor riesgo de metástasis iniciales ( $OR= 0,54$ ) pero disminuye la significación estadística ( $p= 0,074$ ).

El análisis de regresión bivariante mostró que una elevada expresión del factor de replicación ki67 se asociaba a un riesgo mayor de presentar metástasis en el estudio de extensión inicial ( $OR= 1,83$ ;  $p= 0,057$ ), respecto a tumores con una baja expresión en este factor de replicación. Esta relación se mantiene en el análisis multivariante ( $OR= 1,98$ ;  $p= 0,06$ ).



**Tabla 77: Análisis de regresión logística multivariante: Riesgo de presencia inicial de metástasis**

	n / total	OR*	IC 95%	p
<b>Tipo histológico</b>				
Ductal infiltrante	46 / 598	1		
Lobulillar infiltrante	2 / 54	0,39	0,09-1,74	0,217
Mixto	1 / 30	--	---	0,998
<b>Grado</b>				
1 + 2	20 / 399	1		
3	17 / 143	1,83	0,85-3,94	0,122
<b>Mfoc_mcco</b>				
No	43 / 625	1		
Sí	6 / 59	1,34	0,51-3,55	0,558
<b>Inv vasc/linf</b>				
No	39 / 597	1		
Sí	10 / 85	0,97	0,42-2,25	0,943
<b>p53</b>				
Negativa-leve positividad	31 / 400	1		
Moderada-intensa positividad	7 / 76	1,41	0,55-3,65	0,477
<b>bcl2</b>				
Negativa	9 / 73	1		
Positiva	6 / 176	0,25	0,07-0,92	<b>0,036</b>
<b>RE</b>				
Negativa-leve positividad	21 / 227	1		
Moderada-intensa positividad	28 / 457	0,61	0,31-1,18	0,141
<b>RP</b>				
Negativa-leve positividad	32 / 341	1		
Moderada-intensa positividad	17 / 343	0,53	0,26-1,08	<b>0,082</b>
<b>Her2</b>				
Negativa-leve positividad	17 / 276	1		
Moderada-intensa positividad	23 / 293	0,68	0,32-1,48	0,334
<b>Subtipo molecular</b>				
No Luminal	19 / 173	1		
Luminal	30 / 511	0,54	0,27-1,06	<b>0,074</b>
<b>Ki67</b>				
Baja expresión	28 / 435	1		
Alta expresión	18 / 161	1,98	0,98-4,02	<b>0,06</b>

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; \* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

mfoc\_mcco: multifocalidad-multicentricidad; RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona

inv vasc/linf: Invasión vascular y/o linfática

### 2.2.2. Desarrollo de recaídas y/o metástasis a lo largo de la evolución

También se ha estudiado mediante análisis multivariante de regresión logística binaria el grado de asociación entre las distintas variables independientes con la variable dependiente “desarrollo de recaídas y/o metástasis a lo largo de la evolución”. Para ello hemos tomado como grupo de estudio el conjunto total de pacientes que no tuvieran metástasis inicialmente (635 casos), y en cada apartado el n expresa el número de sujetos con esa característica concreta que recaen a lo largo de la evolución sobre el total de casos de la muestra que presentaba inicialmente esa característica o variable independiente, y por ello se expresa como un cociente.

Tomamos como variables de ajuste, las mismas que para el análisis anterior: edad en el momento del diagnóstico, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar.

Los resultados de los análisis se describen a continuación.

En nuestra serie los casos de cáncer de mama con grado histológico 3 presentaban un mayor riesgo (OR= 1,76) de desarrollar metástasis a lo largo de la evolución que los casos con grado histológico 1 o 2, en el análisis bivariante ( $p= 0,016$ ). Sin embargo, esta asociación se pierde en el análisis multivariante, tras ajustar por edad en el momento del diagnóstico, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar.

Cuando estudiamos mediante análisis de regresión si los tumores específicos (multifocales y/o multicéntricos) se diferenciaban de los más localizados en el riesgo de presentar metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad, encontrábamos una asociación estadísticamente significativa ( $p= 0,020$ ). También en este caso, la significación desaparece al ajustar por las variables de confusión seleccionadas.

Al comparar el grupo de pacientes con invasión vascular y/o linfática en el lecho tumoral con el resto de mujeres incluidas en nuestro estudio, observábamos una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre esta característica y el desarrollo de metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad. Esta asociación mantiene la significación estadística ( $p= 0,002$ ) en el análisis multivariante, con una Odds Ratio de 2,32.

**Tabla 78: Análisis de regresión logística multivariante: Riesgo de recaída a lo largo de la evolución**

	n / total	OR*	IC 95%	p
<b>Tipo histológico</b>				
Ductal infiltrante	121 / 552	1		
Lobulillar infiltrante	11 / 52	0,87	0,42-1,80	0,697
Mixto	4 / 29	0,54	0,18-1,61	0,265
<b>Grado</b>				
1 + 2	75 / 379	1		
3	46 / 126	1,40	0,72-2,65	0,181
<b>Mfoc_mcco</b>				
No	117 / 582	1		
Sí	18 / 53	1,39	0,78-2,59	0,325
<b>Inv vasc/linf</b>				
No	100 / 558	1		
Sí	33 / 75	2,32	1,36-3,98	<b>0,002</b>
<b>p53</b>				
Negativa-leve positividad	68 / 369	1		
Moderada-intensa positividad	19 / 69	1,87	0,99-3,51	<b>0,052</b>
<b>Bcl2</b>				
Negativa	12 / 64	1		
Positiva	22 / 170	0,61	0,28-1,35	0,221
<b>RE</b>				
Negativa-leve positividad	63 / 206	1		
Moderada-intensa positividad	72 / 429	0,51	0,34-0,78	<b>0,001</b>
<b>RP</b>				
Negativa-leve positividad	85 / 309	1		
Moderada-intensa positividad	50 / 326	0,48	0,32-0,73	<b>0,001</b>
<b>Her2</b>				
Negativa-leve positividad	55 / 259	1		
Moderada-intensa positividad	56 / 270	0,90	0,57-1,40	0,63
<b>Subtipo molecular</b>				
No Luminal	51 / 154	1		
Luminal	84 / 481	0,48	0,31-0,74	<b>0,001</b>
<b>Ki67</b>				
Baja expresión	83 / 407	1		
Alta expresión	29 / 143	1,00	0,608-1,65	0,993

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; \* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

mfoc\_mcco: multifocalidad-multicentricidad; RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona

inv vasc/linf: Invasión vascular y/o linfática

En el análisis de regresión bivariante la expresión moderada o intensa de

mutación en la proteína p53, suponía un mayor riesgo de presentar metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad pero sin alcanzarse la significación estadística ( $p=0,084$ ). En el análisis multivariante, la expresión moderada o intensa de la proteína p53 sí se relaciona de manera próxima a la significación estadística con el riesgo relativo de presentar metástasis o recidivas a lo largo de la evolución de la enfermedad, en nuestra población de estudio ( $OR= 1,87$ ;  $p= 0,052$ ).

En nuestra serie, la expresión de receptores de estrógenos con moderada o intensa positividad constituía un factor protector frente al desarrollo de metástasis durante la evolución, de forma estadísticamente significativa ( $OR= 0,46$ ;  $p< 0,001$ ), en el análisis bivariante, manteniéndose en el análisis multivariante ( $p= 0,001$ ). Lo mismo ocurre con la expresión de receptores de progesterona, de manera que una mayor expresión en el tumor supone un menor riesgo de desarrollar metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad, tanto en el análisis bivariante ( $p< 0,001$ ), como en el multivariante ( $p= 0,001$ ).

En nuestra población de estudio, los tumores clasificados como luminales se asociaban de manera significativa a un menor riesgo de recaer a lo largo de la evolución, con respecto a los subtipos no luminales ( $OR= 0,42$ ;  $p< 0,001$ ). La asociación encontrada se mantiene prácticamente idéntica en el análisis multivariante ( $OR= 0,48$ ;  $p= 0,001$ ).

## **2.3. Análisis de supervivencia**

### **2.3.1. Supervivencia global**

#### **a. Relación entre las características del tumor primario y la supervivencia global**

En este trabajo de Tesis Doctoral hemos investigado la relación existente entre diferentes características del tumor primario y de la enfermedad metastásica con la supervivencia global a los 5 y 10 años del diagnóstico inicial, expresada a través del riesgo relativo de *exitus* al término de ambos periodos, utilizando el análisis de regresión de Cox.

En primer lugar hemos valorado el riesgo relativo de que aparezca el evento

*exitus* para las diferentes variables del tumor primario, estratificando, al igual que en análisis anteriores por edad, T y N.

**Tabla 79. Asociación de las variables de ajuste con la Supervivencia Global**

	SG 5 años				SG 10 años			
	n/total	RR	IC 95%	p	n/total	RR	IC 95%	p
<b>Edad (años)</b>		1,036	1,03-1,05	<b>&lt;0,001</b>		1,038	1,03-1,05	<b>&lt;0,001</b>
<b>T 1 + 2</b>	74/538	1			105/264	1		
<b>T 3 + 4</b>	55/127	2,99	2,08-4,23	<b>&lt;0,001</b>	75/93	2,40	1,76-3,29	<b>&lt;0,001</b>
<b>N 0</b>	24/326	1			39/136	1		
<b>N 1 + 2 + 3</b>	99/231	4,16	2,65-6,54	<b>&lt;0,001</b>	133/213	2,78	1,93-4,01	<b>&lt;0,001</b>

T: categoría de Tamaño tumoral, N: categoría de afectación ganglionar  
RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SG: Supervivencia Global

Las variables de ajuste, en todas sus categorías, muestran una asociación estadísticamente significativa con la variable supervivencia global, tanto a los cinco como a los 10 años del diagnóstico, tal como refleja la tabla anterior. Por cada año que se incrementa la edad al diagnóstico, se multiplica el riesgo de *exitus* por 1,036 a los 5 años y por 1,038 a los 10, es decir que se produce una variación negativa en la supervivencia. En cuanto al tamaño tumoral, los tumores clasificados como T3 o 4 ven aumentado el riesgo de muerte a prácticamente al triple (RR= 2,99) respecto a la categoría T1 y 2, a los 5 años del diagnóstico, con una asociación estadística altamente significativa, al igual que ocurre con los resultados encontrados en la relación con el estatus ganglionar. Así, los casos con afectación ganglionar (clasificados como N 1, 2 o 3) presentan un RR de deceso de 4,16, con respecto a los casos con indemnidad ganglionar (N0). En el análisis de supervivencia global a los 10 años, todas las variables de ajuste mantienen el mismo sentido de asociación.

A continuación se detalla el grado de asociación observado entre algunas de las variables consideradas en este trabajo de Tesis Doctoral y la variable “Supervivencia Global” expresada a través del riesgo de *exitus*.

En nuestra población de estudio, hemos observado que, los tumores lobulillares tienen una mayor supervivencia global cuando se comparan con los tumores ductales. Sólo se alcanzó la significación estadística para supervivencia global a los cinco años (RR= 0,34, p= 0,018), pero no a los diez, comportándose por tanto como factor

protector a corto plazo.

Los casos clasificados con un grado histológico 3 tienen un mayor riesgo relativo de tener una menor supervivencia global tanto a los 5 ( $p < 0,001$ ) como a los 10 años ( $p = 0,002$ ), respecto a los casos con grado histológico 1 o 2, por lo que podemos considerar al grado histológico como un factor que imprime mayor riesgo de *exitus* a lo largo de toda la evolución de nuestra serie de estudio.

Los tumores multifocales y/o multicéntricos se asocian con una menor supervivencia con respecto a aquellos casos sin esta característica, alcanzándose la significación estadística tanto en el análisis de supervivencia a los 5 ( $p = 0,006$ ) como a los 10 años del diagnóstico ( $p = 0,025$ ). Por tanto, la variable multifocalidad o multicentricidad se puede considerar variable de peor pronóstico.

Una mayor expresión de la mutación de la proteína p53 en el tumor, se asocia de manera estadísticamente significativa, con una menor supervivencia global, tanto a los 5 ( $p < 0,001$ ) como a los 10 años ( $p = 0,038$ ) del diagnóstico, con respecto a los casos de menor expresión. Podemos afirmar, por tanto, que la mutación en la proteína p53 constituye un factor de peor pronóstico.

La expresión de la proteína bcl2 supone una mayor supervivencia global en los casos analizados a los cinco años del diagnóstico de la enfermedad ( $p = 0,016$ ); sin embargo en el análisis de supervivencia global a los 10 años se pierde la significación estadística alcanzada a los 5 años de evolución, aunque se mantiene el efecto como factor de buen pronóstico.

La expresión moderada o intensa de receptores de estrógenos en el tumor se comporta como factor protector frente al riesgo de *exitus* en todas las categorías de análisis (supervivencia global a los 5 y 10 años del diagnóstico), alcanzándose en ambos casos la significación estadística ( $p < 0,001$ ). De la misma manera se comporta la expresión moderada o intensa de receptores de progesterona, asociándose significativamente a un menor riesgo de *exitus* sólo a los 5 años de evolución ( $p = 0,002$ ).

Tabla 80. Análisis de regresión de Cox: Asociación de las características del tumor con la SG

	SG 5 años				SG 10 años			
	n/total	RR*	IC 95%	p	n/total	RR*	IC 95%	p
<b>Tipo Histológico</b>								
<b>Ductal</b>	123/583	1			166/321	1		
<b>Lobulillar</b>	5/53	0,34	0,14-0,83	<b>0,018</b>	10/21	0,66	0,35-1,27	0,213
<b>Mixto</b>	2/28	0,47	0,12-1,90	0,287	4/14	0,53	0,17-1,68	0,283
<b>Grado</b>								
<b>1 y 2</b>	66/389	1			96/204	1		
<b>3</b>	48/142	2,02	1,37-2,99	<b>&lt;0,001</b>	58/88	1,71	1,22-2,40	<b>0,002</b>
<b>Mfoc-Mcentr</b>								
<b>No</b>	108/608	1			158/324	1		
<b>Si</b>	22/58	1,97	1,22-3,18	<b>0,006</b>	23/34	1,69	1,07-2,69	<b>0,025</b>
<b>Inv vasc/linf</b>								
<b>No</b>	100/581	1			137/301	1		
<b>Si</b>	29/83	1,30	0,84-2,02	0,237	43/56	1,30	0,90-1,89	0,16
<b>p53</b>								
<b>Negativa-leve +</b>	63/387	1			91/141	1		
<b>Moder-Intensa +</b>	24/75	2,41	1,49-3,90	<b>&lt;0,001</b>	27/38	1,59	1,03-2,47	<b>0,038</b>
<b>Bcl2</b>								
<b>Negativa</b>	18/68	1			21/23	1		
<b>Positiva</b>	21/168	0,44	0,23-0,86	<b>0,016</b>	26/31	0,66	0,35-1,25	0,204
<b>RE</b>								
<b>Negativa-leve +</b>	69/222	1			85/149	1		
<b>Moder-Intensa +</b>	61/444	0,36	0,25-0,51	<b>&lt;0,001</b>	96/209	0,55	0,40-0,74	<b>&lt;0,001</b>
<b>RP</b>								
<b>Negativa-leve +</b>	86/334	1			115/217	1		
<b>Moder-Intensa +</b>	44/332	0,56	0,38-0,81	<b>0,002</b>	66/141	0,78	0,57-1,07	0,128
<b>Her2</b>								
<b>Negativa-leve +</b>	41/267	1			55/101	1		
<b>Moder-Intensa +</b>	61/285	0,98	0,64-1,50	0,932	88/148	0,71	0,49-1,02	<b>0,063</b>
<b>Subtipo</b>								
<b>No Luminal</b>	59/171	1			70/120	1		
<b>Luminal</b>	71/495	0,37	0,26-0,53	<b>&lt;0,001</b>	111/238	0,59	0,43-0,81	<b>0,001</b>
<b>Ki67</b>								
<b>baja expresión</b>	68/426	1			106/208	1		
<b>alta expresión</b>	40/154	1,93	1,29-2,89	<b>0,001</b>	48/79	1,46	1,03-2,08	<b>0,034</b>

RR: Riesgo Relativo; \* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar; IC: Intervalo de Confianza; SG: Supervivencia Global; ER: receptores de estrógenos; PR: receptores de progesterona; mfoc\_mcco: multifocalidad-multicentricidad; inv vasc/linf: Invasión vascular y/o linfática

En nuestra serie, la categorización tumoral en subtipos moleculares reveló que pertenecer al subtipo luminal conlleva una mejor supervivencia global, pues se asocia significativamente con un menor riesgo de defunción tanto durante los 5 primeros años tras el diagnóstico ( $p < 0,001$ ) como durante los 10 años de evolución ( $p = 0,001$ ).

Por último, la mayor expresión del factor de replicación tumoral Ki67 se comporta como un factor de mal pronóstico, pues conlleva significativamente una menor supervivencia global tanto durante los primeros 5 años de evolución de la enfermedad ( $p = 0,001$ ), como tras 10 años desde el diagnóstico ( $p = 0,034$ ).

#### **b. Relación entre las características de la enfermedad metastásica y la supervivencia global**

Otro de los objetivos planteados en este trabajo de Tesis Doctoral fue valorar si las características de la enfermedad metastásica, en los casos en los que se desarrolla, era relevante a la hora de determinar la supervivencia de los pacientes. Para ello realizamos un análisis de regresión de Cox atendiendo a las características de la enfermedad metastásica, distinguiendo aquellos casos metastásicos advertidos al inicio de los casos que aparecen durante la evolución de la enfermedad.

- **Análisis de supervivencia en relación a la enfermedad metastásica inicial:**

Como era de esperar, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial se comporta como un factor de mal pronóstico de supervivencia global, multiplicando aproximadamente por 7,6 el riesgo de defunción a lo largo de los primeros 5 años de evolución de la enfermedad ( $p < 0,001$ ) con respecto de aquellos casos con enfermedad limitada locorregionalmente, independientemente de que éstos, a lo largo de su evolución, pudieran también desarrollar metástasis. A los 10 años de seguimiento también se observa una menor supervivencia ( $p < 0,001$ ) para estos casos.



**Tabla 81. Análisis de regresión de Cox: Presencia de Metástasis al diagnóstico y SG**

	SG 5 años				SG 10 años			
	n/total	RR*	IC 95%	p	n/total	RR*	IC 95%	p
<b>Metástasis al inicio</b>	No	90/617	1		135/311	1		
	Sí	40/49	7,70	4,97-1,64	<0,001	46/47	5,13	3,47-7,60

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SG: Supervivencia Global

\* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

El mal pronóstico que imprime la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial parece no ser homogéneo para las distintas localizaciones metastásicas. Así, en nuestra serie, tomando como referencia los casos con metástasis únicamente esqueléticas, las pacientes con metástasis óseas y viscerales (mixtas) tienen una menor supervivencia global tanto a los 5 años ( $p=0,001$ ) como a los 10 años del diagnóstico ( $p=0,001$ ), de manera estadísticamente significativa. En caso de que la localización de las metástasis sea únicamente visceral, también el riesgo de *exitus* se dobla con respecto a las metástasis óseas, aunque en este caso sólo se alcanza la significación estadística en el análisis de supervivencia a los 10 años del diagnóstico, probablemente por el escaso número de casos de pacientes con metástasis viscerales aisladas al diagnóstico de la enfermedad. En base a estos resultados se podría afirmar que, dentro del mal pronóstico asociado a la diseminación sistémica inicial del cáncer de mama, el hecho de que la localización de las metástasis sea exclusivamente esquelética imprime un mejor pronóstico relativo.

**Tabla 82. Análisis de regresión de Cox: Localización de las Metástasis al diagnóstico y SG**

		SG 5 años				SG 10 años			
		n/total	RR*	IC 95%	p	n/total	RR*	IC 95%	p
<b>M al inicio</b>	<b>Sólo óseas</b>	23/30	1			28/29	1		
	<b>Mixtas</b>	9/10	4,248	1,87-9,63	<b>0,001</b>	10/10	3,65	1,65-8,08	<b>0,001</b>
	<b>Viscerales</b>	8/9	2,005	0,76-5,28	0,159	8/8	2,46	0,94-6,46	<b>0,068</b>

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SG: Supervivencia Global; M: metástasis

\* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

Si comparamos el grupo de pacientes que presenta, inicialmente, metástasis exclusivamente en hueso respecto de todas las demás pacientes metastásicas de inicio que no cumplen esta premisa, observamos que las primeras presentan mejor pronóstico, con un riesgo de fallecimiento inferior que la de la categoría de referencia en todas las

fases del análisis (supervivencia global a los 5 años y a los 10), y con elevada significación estadística.

**Tabla 83. Análisis de regresión de Cox: Tipo de Metástasis al diagnóstico y SG**

	SG 5 años				SG 10 años			
	n/total	RR*	IC 95%	p	n/total	RR*	IC 95%	p
<b>No exclusivamente óseas</b>	17/19	1			18/18	1		
<b>Exclusivamente óseas</b>	23/30	0,33	0,16-0,70	<b>0,002</b>	28/29	0,35	0,18-0,69	<b>0,002</b>

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SG: Supervivencia Global.

\* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

- **Análisis de supervivencia en relación a la enfermedad metastásica evolutiva**

Si analizamos únicamente las pacientes con enfermedad localizada inicialmente, la aparición de metástasis a lo largo de la evolución ensombrece el pronóstico drásticamente, con un riesgo relativo de defunción de 8,86 durante los 5 primeros años de seguimiento ( $p < 0,001$ ) y de 6,324 a los 10 años ( $p < 0,001$ ), con respecto al grupo de pacientes que no sufren diseminación sistémica de la enfermedad.

**Tabla 84. Análisis de regresión de Cox: Desarrollo de metástasis en evolución y SG**

		SG 5 años				SG 10 años			
		n/total	RR*	IC 95%	p	n/total	RR*	IC 95%	p
<b>Metást evolutivas</b>	<b>No</b>	31/482	1			53/208	1		
	<b>Sí</b>	59/135	8,86	5,59-14,05	<b>&lt;0,001</b>	82/103	6,32	4,36-9,18	<b>&lt;0,001</b>

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SG: Supervivencia Global.

\* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

En este Trabajo de Tesis Doctoral, también hemos querido conocer si en las mujeres de nuestra serie el pronóstico de supervivencia global variaba en función de cuál fuera la localización de la primera metástasis o recaída a lo largo de la evolución, sin tener en cuenta los casos con metástasis al diagnóstico. Así, hemos podido comprobar cómo únicamente las recaídas locorregionales tienen mejor pronóstico que las metástasis óseas, y en el análisis de supervivencia a los 10 años de evolución se relacionan significativamente a un menor riesgo de fallecimiento que los casos que

desarrollan diseminación esquelética ( $p= 0,032$ ). En el lado opuesto, todas las metástasis de localización visceral o mixta parecen asociarse a peor supervivencia que las esqueléticas, aunque en nuestros análisis sólo se alcanza la significación estadística en la supervivencia a los 5 y 10 años relativa a las metástasis mixtas y cerebrales (con respecto a las óseas), tal como se refleja en la tabla 111. El hecho de que para las localizaciones pulmonares y hepáticas no se alcance la significación creemos que deriva del hecho de que en pocos casos representan la primera metástasis.

**Tabla 85. Análisis de regresión de Cox: Localización de la primera recaída en evolución y SG**

Localización	SG 5 años				SG 10 años			
	n/total	RR*	IC 95%	p	n/total	RR*	IC 95%	p
<b>Ósea</b>	14/39	1			21/29	1		
<b>Mixta</b>	12/20	2,98	1,36-6,51	<b>0,006</b>	17/18	3,21	1,66-6,20	<b>0,001</b>
<b>Visceral</b>	28/48	1,48	0,77-2,84	0,237	38/39	1,36	0,79-2,34	0,275
<b>Hígado</b>	4/9	1,38	0,45-4,20	0,571	5/5	1,52	0,57-4,06	0,404
<b>Pulmón</b>	19/33	1,29	0,64-2,60	0,479	28/29	1,20	0,67-2,15	0,536
<b>Cerebro</b>	5/6	4,42	1,54-12,70	<b>0,006</b>	5/5	3,76	1,36-10,37	<b>0,011</b>
<b>Locorregional</b>	5/28	0,55	0,20-1,53	0,251	6/17	0,36	0,15-0,92	<b>0,032</b>

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SG: Supervivencia Global.

\* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

### 2.3.2. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)

En este trabajo de Tesis Doctoral también hemos investigado la relación existente entre diferentes características del tumor primario y de la enfermedad metastásica con el periodo libre de enfermedad, a los 5 y 10 años del diagnóstico, utilizando el análisis de regresión de Cox estratificando, al igual que en análisis anteriores, por edad, tamaño tumoral (T) y afectación ganglionar (N). Hemos expresado la probabilidad de tener un mayor o menor periodo libre de enfermedad a través del riesgo de recaída en los diferentes periodos estudiados, de forma que un mayor riesgo relativo de recaída implica una mayor probabilidad de que el periodo libre de enfermedad sea menor.

**Tabla 86. Asociación de las variables de ajuste con la Supervivencia Libre de Enfermedad**

	SLE 5 años				SLE 10 años			
	n/total	RR	IC 95%	p	n/total	RR	IC 95%	p
<b>Edad (años)</b>		0,99	0,98-1,01	0,216		0,99	0,98-1,01	0,156
<b>T 1 + 2</b>	104/530	1			74/538	1		
<b>T 3 + 4</b>	45/104	2,14	1,40-3,27	<b>&lt;0,001</b>	55/127	1,95	1,32-2,88	<b>0,001</b>
<b>N 0</b>	21/320	1			37/199	1		
<b>N 1 + 2 + 3</b>	90/295	4,17	2,56-6,80	<b>&lt;0,001</b>	110/201	3,06	2,09-4,49	<b>&lt;0,001</b>

T: Tamaño tumoral (cm), N: Afectación ganglionar

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

Como se aprecia en la tabla anterior, cada incremento anual de la edad, supone una variación no significativa del riesgo de recaída, que se multiplica por 0,991 a los 5 años del diagnóstico ( $p=0,216$ ) y por 0,990 a los 10 años ( $p=0,156$ ). Un mayor tamaño tumoral se relaciona significativamente con un mayor (doble) riesgo de recaída en los periodos estudiados, y la presencia de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico se asocia igualmente de manera significativa con un mayor riesgo de recaída tanto a los 5 ( $RR=4,169$ ) como a los 10 años ( $RR=3,062$ ) de seguimiento con respecto a los casos con indemnidad ganglionar.

El grado de asociación observado para cada una de las variables consideradas independientes y el periodo libre de enfermedad se detalla secuencialmente a continuación.

#### **a. Relación entre las características del tumor primario y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)**

En nuestra población de estudio hemos observado que los casos clasificados con un grado histológico 3 tienen un incremento del riesgo de recaída de manera estadísticamente significativa, a los 5 años de seguimiento ( $p=0,012$ ).

La invasión vascular y/o linfática en el lecho tumoral se comporta como factor de riesgo de recaída en el análisis de supervivencia libre de enfermedad de manera estadísticamente significativa en todas las fases del análisis, a los 5 ( $p=0,002$ ) y a los 10 años ( $p=0,001$ ) de seguimiento.

Tabla 87. Análisis de regresión de Cox: Relación de las características del tumor con la SLE

	SLE 5 años				SLE 10 años			
	n/total	RR*	IC 95%	p	n/total	RR*	IC 95%	p
<b>Tipo Histológico</b>								
<b>Ductal</b>	89/529	1			119/350	1		
<b>Lobulillar</b>	7/52	0,63	0,29-1,36	0,237	11/28	0,84	0,57-1,23	0,362
<b>Mixto</b>	4/28	0,82	0,30-2,24	0,694	4/19	0,49	0,18-1,32	0,158
<b>Grado</b>								
<b>1 y 2</b>	51/363	1			75/231	1		
<b>3</b>	34/120	1,77	1,13-2,77	<b>0,012</b>	38/84	1,34	0,90-2,00	0,148
<b>M foc.-M centr.</b>								
<b>No</b>	85/561	1			117/360			
<b>Si</b>	16/50	1,57	0,91-2,74	0,107	18/39	1,32	0,80-2,20	0,28
<b>Inv. Vasc./linf.</b>								
<b>No</b>	71/537	1			100/345			
<b>Si</b>	28/72	2,05	1,29-3,24	<b>0,002</b>	33/52	2,06	1,36-3,10	<b>0,001</b>
<b>p53</b>								
<b>Negativa-leve +</b>	53/361	1			68/193	1		
<b>Moder-Intensa +</b>	16/64	1,96	1,12-3,43	<b>0,018</b>	19/41	1,47	0,88-2,45	0,142
<b>Bcl2</b>								
<b>Negativa</b>	9/61	1			12/20	1		
<b>Positiva</b>	18/164	0,68	0,30-1,51	0,343	22/36	1,20	0,58-2,50	0,621
<b>RE</b>								
<b>Negativa-leve +</b>	52/195	1			63/150	1		
<b>Moder-Intensa +</b>	49/416	0,41	0,28-0,62	<b>&lt;0,001</b>	72/249	0,71	0,50-0,99	<b>0,049</b>
<b>RP</b>								
<b>Negativa-leve +</b>	66/297	1			85/222	1		
<b>Moder-Intensa +</b>	35/314	0,50	0,33-0,75	<b>0,001</b>	50/177	0,71	0,50-1,00	<b>0,051</b>
<b>Her2</b>								
<b>Negativa-leve +</b>	41/254	1			55/159	1		
<b>Moder-Intensa +</b>	44/259	0,92	0,60-1,41	0,694	56/147	0,89	0,61-1,30	0,551
<b>Subtipo</b>								
<b>No Luminal</b>	42/146	1			51/117	1		
<b>Luminal</b>	59/465	0,42	0,28-0,63	<b>&lt;0,001</b>	84/282	0,72	0,50-1,03	<b>0,068</b>
<b>Ki67</b>								
<b>baja expresión</b>	61/397	1			83/259	1		
<b>alta expresión</b>	23/136	1,177	0,73-1,90	0,505	29/74	1,26	0,83-1,93	0,285

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad; ER: receptores de estrógenos; PR: receptores de progesterona; mfoc\_mcco: multifocalidad-multicentricidad; inv vasc/linf: Invasión vascular y/o linfática

\* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

La expresión de mutación en la proteína p53 de forma moderada o intensa, se asoció de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo relativo de recaída en nuestra población de estudio, solamente a los 5 de evolución ( $p= 0,018$ ) con respecto a los casos de menor expresión de la misma.

La expresión de receptores de estrógenos de forma moderada o intensa se comporta como factor protector frente al riesgo de recaída en todas las categorías de análisis (supervivencia libre de enfermedad a los 5 y a los 10 años del diagnóstico). Los receptores de progesterona tienen un comportamiento similar, asociándose significativamente a un menor riesgo de recaída en los casos de mayor expresión con respecto a aquellos de expresión nula o baja en todas las categorías de análisis.

De nuevo, los tumores clasificados dentro del subtipo luminal presentaban mayor intervalo de supervivencia libre de enfermedad que los casos pertenecientes al subtipo no luminal, alcanzándose la significación estadística a los 5 años de evolución ( $p<0,001$ ), y rozándola a los 10 años ( $p=0,068$ ).

#### **b. Relación de las características de la enfermedad metastásica evolutiva con la supervivencia libre de enfermedad**

Nos ha parecido de interés conocer si la ubicación de la primera metástasis en evolución se relaciona con un mayor o menor periodo libre de enfermedad. Así, tomando como referencia los casos con primera metástasis ósea, tan sólo hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa: los casos que desarrollan metástasis cerebrales en primer lugar tienen mayor probabilidad de que esta recaída sea más temprana, y por tanto de que el periodo libre de enfermedad haya sido más corto que en el caso de las pacientes que en primer lugar recaen en hueso.

**Tabla 88. Análisis de regresión de Cox: Relación de la localización de la 1ª recaída con la SLE**

Localización	SLE 5 años				SLE 10 años			
	n/total	RR*	IC 95%	p	n/total	RR*	IC 95%	p
Ósea	29/39	1			35/39	1		
Mixta	15/20	1,246	0,66-2,34	0,493	19/20	1,16	0,66-2,03	0,6
Visceral	39/48	1,249	0,74-2,11	0,407	47/48	1,26	0,80-2,00	0,325
Hígado	7/9	1,064	0,46-2,45	0,884	9/9	1,14	0,53-2,45	0,743
Pulmón	27/33	0,842	0,49-1,46	0,539	32/33	1,14	0,68-1,91	0,624
Cerebro	5/6	1,848	0,69-4,92	0,219	6/6	3,27	1,52-7,02	<b>0,002</b>
Locorregional	17/28	0,945	0,51-1,75	0,856	27/28	1,07	0,64-1,82	0,791

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

\* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

Si este mismo análisis lo realizamos contrastando los casos con su primera metástasis en una localización concreta frente a los que no metastatizan inicialmente en esa misma localización, observamos que en el análisis realizado a los 10 años de seguimiento, los casos que metastatizan primeramente en hueso se asocian significativamente a un mayor periodo libre de enfermedad que las que tienen una deriva metastásica diferente, al contrario de lo que ocurre con las que recaen en cerebro o en pulmón.

**Tabla 89. Análisis de regresión de Cox: Relación de la localización de la 1ª recaída con la SLE**

Localización de las metástasis	SLE 5 años			SLE 10 años		
	RR*	IC 95%	p	RR*	IC 95%	p
Ósea vs Extraósea**	0,994	0,64-1,55	0,980	0,48	0,31-0,75	<b>0,001</b>
Hepática vs. Extrahepática**	1,083	0,50-2,34	0,840	0,97	0,46-1,97	0,926
Cerebral vs. Extracerebral**	2,298	0,98-5,39	<b>0,056</b>	3,26	1,63-6,54	<b>0,001</b>
Pulmonar vs. Extrapulm**	0,784	0,49-1,25	0,306	1,80	1,18-2,73	<b>0,006</b>
Mixta vs. No mixta**	1,281	0,73-2,26	0,393	1,20	0,73-1,97	0,479
Locorregional vs. no LR**	0,936	0,55-1,60	0,809	0,84	0,52-1,37	0,492

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

\* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar; \*\*: categoría de referencia

### 2.3.3. Supervivencia Post-Recaída (SPR)

Como se advierte en los resultados anteriores, el curso de la enfermedad y su pronóstico, una vez que se han desarrollado metástasis, no es homogénea. Por esa razón, queríamos valorar la supervivencia post-recaída, mediante análisis de regresión de Cox, a través del riesgo relativo de que aparezca el evento *exitus* tras el diagnóstico de la primera metástasis o recidiva en evolución (excluyendo los casos diagnosticados en estadio IV, n=135 casos) para las diferentes variables del tumor primario y características de las recaídas, ajustando, al igual que en análisis anteriores por edad, tamaño tumoral y afectación ganglionar.

**Tabla 90. Asociación de las variables de ajuste con la variable dependiente (SPR)**

	n / total	RR	IC 95%	p
Edad (años)		1,04	1,03-1,06	<0,001
T 1 + 2	57 / 99	1		
T 3 + 4	30 / 36	1,72	1,25-2,36	0,001
N 0	13 / 37	1		
N 1 + 2 + 3	74 / 98	1,48	1,04-2,13	0,032

T: Tamaño tumoral (cm), N: Afectación ganglionar; RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SPR: Supervivencia post-recaída.

Todas las variables de ajuste consideradas se relacionaban significativamente con un mayor riesgo de *exitus* a lo largo del periodo post-recaída, y por tanto con una menor supervivencia, tal como refleja la tabla anterior.

#### a. Relación entre las características del tumor primario y la supervivencia post-recaída (SPR).

Cuando estudiamos la relación entre el grado histológico del tumor primario con la supervivencia tras el diagnóstico de la primera metástasis en evolución observamos un incremento del riesgo de *exitus*, y por tanto una menor SPR, para los tumores clasificados con grado 3, respecto a los de grado 1 o 2, de forma estadísticamente significativa (p= 0,017), es decir, una evolución más tórpida tras la aparición de metástasis o recidivas.

La presencia de mutación en la proteína p53 de forma moderada o intensamente



positiva, también se asocia de manera estadísticamente significativa ( $p= 0,018$ ) con un mayor riesgo relativo de *exitus* post-recaída en nuestra población de estudio ( $RR=1,719$ ), y por tanto determina un peor pronóstico.

La expresión de la proteína Bcl2 supone una mejor evolución o supervivencia post-recaída en los casos que desarrollan metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad, observándose una relación estadísticamente significativa con menor riesgo de deceso.

La expresión moderada o intensa de receptores de estrógenos en el lecho tumoral se comporta como factor de buen pronóstico tras la aparición de las recaídas, alcanzándose la significación estadística. Sin embargo, la expresión de forma moderada o intensa de los receptores de progesterona aunque parecen asociarse a mejor pronóstico post-recaída, pero no lo hace de forma significativa estadísticamente.

La expresión, moderada o intensa, del receptor del factor de crecimiento epidérmico Her2, tras el diagnóstico de la primera metástasis en evolución, se asocia con un peor pronóstico post-recaída de manera estadísticamente significativa ( $p= 0,007$ ).

La categorización de nuestra población de estudio, considerando únicamente aquellas pacientes que desarrollan metástasis tras el diagnóstico del cáncer de mama, pone en evidencia, de nuevo, que pertenecer al subtipo luminal conlleva un mejor pronóstico, incluso en lo referente a la supervivencia post-recaída, pues se asocia de manera próxima a la significación estadística con un menor riesgo relativo de fallecimiento tras la recidiva.

Por último, una mayor positividad en la expresión del factor de replicación tumoral Ki67 supone un mayor riesgo relativo de fallecimiento post-recaída. Esta característica se comporta como factor de mal pronóstico incluso tras el desarrollo de metástasis, y lo hace de manera estadísticamente significativa ( $p= 0,004$ ).

Tabla 91: Análisis de regresión de Cox: Características del tumor primario y SPR

	n / total	RR*	IC 95%	p
<b>Tipo histológico</b>				
Ductal infiltrante	59 / 119			
Lobulillar infiltrante	5 / 11	0,85	0,44-1,63	0,615
Mixto	2 / 4	0,85	0,27-2,69	0,779
<b>Grado</b>				
1 + 2	47 / 75	1		
3	32 / 38	1,51	1,08-2,12	<b>0,017</b>
<b>Mfoc_mcco</b>				
No	72 / 117	1		
Sí	15 / 18	1,40	0,89-2,20	0,148
<b>Inv vasc/linf</b>				
No	61 / 100	1		
Sí	25 / 33	1,04	0,73-1,48	0,824
<b>p53</b>				
Negativa-leve positividad	40 / 67	1		
Moderada-intensa positividad	8 / 11	1,72	1,1-2,70	<b>0,018</b>
<b>Bcl2</b>				
Negativa	7 / 12	1		
Positiva	10 / 22	0,50	0,27-0,94	<b>0,030</b>
<b>RE</b>				
Negativa-leve positividad	46 / 63	1		
Moderada-intensa positividad	44 / 72	0,70	0,51-0,95	<b>0,021</b>
<b>RP</b>				
Negativa-leve positividad	59 / 85	1		
Moderada-intensa positividad	28 / 50	0,82	0,60-1,13	0,231
<b>Her2</b>				
Negativa-leve positividad	32 / 55	1		
Moderada-intensa positividad	40 / 56	1,63	1,139-2,32	<b>0,007</b>
<b>Subtipo molecular</b>				
No Luminal	38 / 51	1		
Luminal	77 / 84	0,76	0,55-1,04	<b>0,089</b>
<b>Ki67</b>				
Baja expresión	55 / 83	1		
Alta expresión	18 / 29	1,68	1,18-2,40	<b>0,004</b>

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SPR: Supervivencia Post-recaída; RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona; mfoc\_mcco: multifocalidad-multicentricidad; inv vasc/linf: Invasión vascular y/o linfática

\* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

## b. Relación entre las características de la enfermedad metastásica con la SPR

Por último, y al igual que en apartados anteriores, estudiamos si la ubicación de la primera metástasis en evolución (excluyendo los casos diagnosticados en estadio IV) tenía relación con el periodo de supervivencia posterior a su diagnóstico. Para ello tomamos como referencia los casos con primera metástasis en sistema esquelético, y observamos que con respecto a éstos, prácticamente todos los casos que en primer lugar desarrollan metástasis fuera de hueso tienen un mayor riesgo de fallecimiento, y por tanto peor supervivencia post-recaída. En todos los casos, se observa una relación estadísticamente significativa salvo para las metástasis hepáticas.

**Tabla 92. Análisis de regresión de Cox: Localización de la 1ª metástasis en evolución y SPR**

Localización	n / total	RR*	IC 95%	p
Ósea	24 / 39	1		
Mixta	17 / 20	3,86	1,98-7,52	<0,001
Visceral	39 / 48	2,49	1,60-3,89	<0,001
Hígado	5 / 9	1,39	0,53-3,69	0,506
Pulmón	29 / 33	2,55	1,44-4,53	0,001
Cerebro	5 / 6	4,58	1,55-13,63	0,006
Locorregional	7 / 28	0,26	0,11-0,62	0,002

RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza; SPR: Supervivencia post-recaída

\* ajustado por edad, tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar

## **V. Discusión**

Este trabajo de Tesis Doctoral en cáncer de mama se ha llevado a cabo con objeto de estudiar las características del tumor primario que pudieran estar relacionados con la evolución clínica y con la supervivencia de las pacientes afectas de la enfermedad, prestando especial atención a la enfermedad metastásica ósea. Para ello, se recogió, retrospectivamente, información sobre las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital Universitario San Cecilio (HUSC) de Granada, durante el periodo 1994-2006, que tuvieran información disponible sobre las características del tumor en el Servicio de Anatomía Patológica del HUSC. A partir de las historias clínicas se consiguió la información relativa a las características clínicas de las pacientes, la forma de presentación del tumor primario y la evolución de la enfermedad. En los casos en que fue posible se revisó la historia clínica digital y, en aquellos en que ésta no estaba disponible, se recurrió a la historia clínica convencional. Nuestro objetivo último es comprender más acertadamente la historia natural de la enfermedad tumoral mamaria y su relación con las características del tumor primario, y desarrollar protocolos de seguimiento específicos para grupos particulares de pacientes, como son aquellas que desarrollan metástasis óseas.

Como se ha comentado previamente, el cáncer de mama es el tumor más frecuente entre las mujeres occidentales, estimándose que en los países de la unión Europea, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida es del 8% (Cabanes et al, 2009). Los datos de los registros del cáncer españoles, indican también que el cáncer de mama es responsable de más del 25% de los casos de cáncer que se diagnostican en población femenina. La tasa de incidencia ajustada por edad en el año 2006 en España fue de 94 por 100.000 habitantes, una de las más bajas de la Unión Europea, aunque al igual que en otros países occidentales ha sufrido un considerable aumento, especialmente en las décadas 70 a 90 (López-Abente et al, 2000). Este aumento de la incidencia se ha relacionado, para ciertos grupos de población, con la implementación de los programas de screening y el envejecimiento de la población, aunque la precocidad diagnóstica no puede justificar el aumento de incidencia observado en poblaciones de mujeres menores de 45 años, que no se beneficiaron del screening sistemático. No obstante, también se aprecia un descenso de la mortalidad, especialmente en los grupos de edad más joven, debido a la detección precoz y a la mejora de los tratamientos (Kataja et al, 2009).

### **Análisis descriptivo de la población de estudio**

Al comparar las características generales de nuestra serie de pacientes con las referidas en otros estudios realizados en España durante las dos últimas décadas comprobamos que son en gran medida similares, lo que nos permite la comparación de resultados. Así, por ejemplo, en el proyecto “El Álamo”, estudio observacional del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), que describe las características demográficas y clínicas, los tratamientos y la evolución de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama y atendidas en los servicios y unidades de oncología médica de los hospitales españoles, entre 1990-1993 (Martin et al, 2006), se señala que en el momento del diagnóstico las mujeres tenían una edad media de 56,72 años, con aproximadamente un tercio de los casos con menos de 50 años, predominando los carcinomas ductales (81,7%) sobre los lobulillares (7%). Estas características se asemejan a lo descrito para nuestra población de estudio, con una media de edad  $56,91 \pm 13,43$  años (mediana 56 años), un 33,9% de pacientes que no superan los 50 años, y un predominio de tumores ductales infiltrantes (87,4%), frente a lobulillares (7,9%) y mixtos (4,4%). Por otra parte, si se comparan nuestros resultados con un estudio caso-control en cáncer de mama llevado a cabo por nuestro grupo de investigación en el periodo 1996-98, con seguimiento de los casos hasta 2008, observamos que en ese estudio la edad media al diagnóstico (54,27 años) era muy similar, aunque ligeramente inferior a la de nuestra serie, probablemente debido a la restricción de edad máxima establecida en los criterios de inclusión en ese estudio particular (Ibarluzea et al, 2004).

En lo que se refiere al grado histológico, la mayoría de los trabajos revisados refieren que el más frecuente es el grado 2, acercándose al 60% de los casos de cáncer de mama diagnosticados (Martín et al, 2006). En nuestro estudio, el grado histológico 2 supone el 57,3% del total de la muestra, mientras que en el estudio previo de casos-control predominó el grado histológico 3, con un 47,1% (Ibarluzea et al, 2004).

La determinación del fenotipo de receptores hormonales en los tumores mamarios resulta imprescindible desde que Perou y Sorlie (Perou et al, 2000; Sorlie et al, 2001) establecieron la clasificación de los 4 subtipos moleculares intrínsecos (Luminal A y B, Her2 enriquecido y Basal), tanto por su valor pronóstico como por su

valor predictivo de respuesta a terapias específicas, así como por su relación con la supervivencia de la enfermedad. Al igual que lo descrito en otros estudios (Cheang et al, 2009; Millar et al, 2009), los tumores luminales son los más frecuentes en nuestra serie.

El 48,8% de las pacientes incluidas en nuestra serie no tenían afectación ganglionar al diagnóstico, lo que se corresponde con los datos del estudio EUROCORE-4, donde el 49,9% del total y el 49,5% de los casos correspondientes al sur de Europa, de entre las 114.312 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en Europa en el periodo 2000-02, presentaban esta característica (Allemani et al, 2012). Por otra parte, en el estudio EUROCORE-4, el 38,2% del total tenían enfermedad locorregionalmente avanzada, y el 5,5% del conjunto total y el 8,8% de los casos de países del sur, presentaban metástasis en el momento del diagnóstico (Allemani et al, 2012). En nuestra serie, el porcentaje de mujeres diagnosticadas en estadio IV es del 7,2%, lo que nos sitúa en una posición más próxima al sur que a la media europea.

A lo largo del seguimiento, de entre las 635 pacientes que inicialmente no presentan metástasis, el 21,3% sufren algún tipo de recaída, el 4,4% de ellas a nivel locorregional y el 16,8% a distancia. Estos hallazgos indican incidencias de recidivas muy similares a las descritas en estudios poblacionales, con incidencia de recidivas locorregionales del 5-6% y de metástasis a distancia de entre el 13 y el 21%, pero inferiores a los referidos en series clínicas, en los que se somete a las pacientes a seguimientos activos (Engel et al, 2003; Elder et al, 2006; Sarasqueta et al, 2009).

Tras la diseminación de la enfermedad tumoral mamaria, las metástasis óseas son las más frecuentes y están presentes en alrededor del 70% de las pacientes fallecidas, de acuerdo a Suva y colaboradores (Suva et al, 2011). Otros autores también refieren las metástasis óseas como las más frecuentes, alcanzando hasta un 30-40% de los casos de enfermedad a distancia (Solomayer et al, 2000; Largillier et al, 2008). Entre el total de las pacientes fallecidas en nuestra serie, se constataron metástasis óseas en el 44,5%, porcentaje inferior al referido por Suva. Hay que tener en cuenta que este cálculo se ha realizado sobre el total de casos fallecidos y no sobre el total de casos que mueren específicamente a causa del cáncer de mama. Generalmente, los estudios que arrojan cifras tan altas de metástasis óseas están basados en series autópsicas o en series clínicas en las que se busca específicamente la presencia de metástasis en determinadas

localizaciones, mientras que nuestros resultados derivan de los datos obtenidos en la práctica clínica habitual.

El esqueleto es asiento de la primera metástasis que aparece a lo largo de la evolución del cáncer de mama, y suele hacerlo en más del 50% de los casos que progresan sistémicamente, de acuerdo a los datos descritos por Lee y colaboradores en una serie de cáncer de mama con un periodo de reclutamiento similar a la estudiada en este trabajo de Tesis doctoral, 1994-2007 (Lee et al, 2011). Por su parte, Solomayer y colaboradores describen que la primera metástasis es la ósea en un 46% de los cánceres de mama que recaen, en el 41% es visceral y en el 13% mixta (Solomayer et al, 2000). En nuestro estudio hemos observado que entre los 49 casos que presentan metástasis al diagnóstico (M1), el 61,22% (n=30) correspondían a metástasis óseas aisladas, pudiéndose considerar por el hecho de ser aisladas como la localización de la primera recaída en estas pacientes. El porcentaje se eleva al 81,6% de los casos inicialmente metastáticos si incluimos todos los casos donde el sistema óseo se encuentra afectado, independientemente de que lo sea o no de manera exclusiva (incluyendo metástasis mixtas). Al estudiar las 135 pacientes que no presentan diseminación sistémica inicial, al diagnóstico de la enfermedad, pero que recaen a lo largo de la evolución (incluida recaída locorregional, lo que hace que descienda el porcentaje relativo de metástasis a distancia en sus diferentes localizaciones), encontramos un 28,9% de casos cuya primera metástasis se localiza en hueso (n=39); porcentaje inferior al referido por Lee y colaboradores. Si entre estos 135 casos tenemos en cuenta aquellos que debutan con metástasis mixtas (óseas y viscerales), el porcentaje ascendería a un 41,5%, aproximándose a las cifras descritas por Lee (Lee et al, 2011). Entre los 184 casos que desarrollan recaídas o diseminación sistémica de la enfermedad, bien sea al diagnóstico o a lo largo de la evolución, la primera metástasis es exclusivamente ósea en el 37,5% de los mismos, y el 52,17% de las pacientes que desarrollan enfermedad sistémica tienen compromiso óseo inicial, porcentajes ligeramente inferiores a los referidos por Solomayer (Solomayer et al, 2000).

En nuestra población de estudio, el porcentaje de casos con invasión esquelética es superior entre los que presentan metástasis al diagnóstico que entre los que la desarrollan como primera recaída a lo largo de la evolución (81,6% vs. 41,5%).



Probablemente la instauración de tratamiento hormonal, especialmente en los casos con mayor propensión a desarrollar metástasis óseas, que coinciden como veremos más adelante con los casos que expresan receptores hormonales, podría estar relacionada con la disminución de la incidencia de estas metástasis a lo largo del seguimiento.

En nuestra serie el tiempo medio desde la cirugía del tumor primario hasta la aparición de las metástasis óseas es de 53,68 meses en los casos en que la ósea es la primera metástasis, con una media geométrica de 40,13 meses, IC 95%= 30,95-52,03. En la serie de Lee (Lee et al, 2011), que analiza la incidencia y presentación clínica de metástasis óseas en 968 casos diagnosticados de cáncer de mama en el periodo 1994-2007, el tiempo medio es de 37 meses (IC95%= 27-46). Hay que tener en cuenta que aunque en ambas series el periodo de diagnóstico coincide, los criterios de indicación de pruebas de imagen que certifiquen la presencia de lesiones óseas pueden ser diferentes y por tanto, dar lugar a distintos periodos de latencia hasta su diagnóstico.

En cáncer de mama, las áreas esqueléticas axiales son las más propensas al desarrollo de metástasis, debido a la presencia de gran cantidad de médula ósea roja, hematopoyéticamente activa, y a las particularidades del flujo venoso local (Scutellari et al, 2000). Las metástasis óseas asientan con mayor frecuencia en columna toracolumbar, pelvis y costillas, seguidas de otras localizaciones como extremidades, calota, esternón, escápula o clavícula (Solomayer et al, 2000; Afzal et al, 2009; Lee et al, 2011). En nuestra serie se corrobora este patrón y las principales localizaciones metastásicas óseas son columna toracolumbar, pelvis y costillas. En huesos periféricos la localización más frecuente es el extremo proximal del fémur, seguido de húmero, y en general, predominan las lesiones esqueléticas múltiples sobre las bifocales o las solitarias, lo que coincide con lo descrito por Afzal y colaboradores (Afzal et al, 2009). La localización en columna cervical fue la menos frecuente (n=3,4%), además de diagnosticarse en un momento evolutivo más tardío (media= 87,73 ± 52,04 meses) y asociarse a menor supervivencia posterior (tiempo medio= 16 ± 10,15 meses), posiblemente porque se desarrollan en casos con extensa afectación axial previa. Las metástasis esternoclaviculares se desarrollan en nuestra serie con un periodo mayor de tiempo hasta su diagnóstico, de 45,85 ± 17,78 meses, y una supervivencia media posterior relativamente larga (tiempo medio 42,25 ± 51,41 meses). La mayor supervivencia posiblemente esté

relacionada con su particular mecanismo de aparición, por extensión directa desde el tumor primario o desde los ganglios linfáticos paraesternales, proceso probablemente más lento que la diseminación hematológica, y que compromete en menor medida la supervivencia por no implicar necesariamente una diseminación sistémica de la enfermedad, tal como refiere Koizumi y colaboradores (Koizumi et al, 2003).

## **Supervivencia**

El estudio de la supervivencia es fundamental en lo que respecta al cáncer en general, y al cáncer de mama en particular, ya que ofrece información acerca de la historia natural de la enfermedad, de la eficacia de las medidas de prevención secundaria, de la educación sanitaria de la población, de la medida en que se realiza el diagnóstico en fases potencialmente curables, y de la eficacia de los tratamientos. Por ello, en este trabajo de Tesis Doctoral hemos hecho especial hincapié en analizar distintos parámetros de supervivencia, supervivencia relativa, supervivencia observada, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia post-recaída, y su relación con características propias del tumor primario y de la enfermedad metastásica.

A la hora de comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio con los datos de supervivencia aportados por otras series nos encontramos con varias dificultades. Entre ellas, las derivadas de la no uniformidad en la presentación de los resultados, así como por las diferencias en las características de las poblaciones de estudio contrastadas. Cada una de estas circunstancias se discute de forma pormenorizada en las secciones que se muestran a continuación.

### **Supervivencia relativa (SR)**

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en la que, al igual que en otros procesos oncológicos, la principal causa de muerte es el desarrollo de metástasis (Suva et al, 2011). En nuestra serie, a lo largo del seguimiento fallecen 189 casos (27,6%) de entre las 684 pacientes incluidas, 131 de las cuales (69,31%) tenían enfermedad metastásica conocida. No obstante, para comprobar el impacto real en

supervivencia que tiene el cáncer en nuestra serie, calculamos la supervivencia relativa a 5 y 10 años de evolución. La supervivencia relativa a los 5 años es del 86,4% (IC 95%: 83,2-89,8) y a los 10 años del 74,3% (IC 95%: 67,5-81,8), lo que se traduce en que a los 5 años de seguimiento el 13,6% y a los 10 años el 25,7% de nuestros casos fallecen por causas relacionadas directamente con la enfermedad.

Los datos referentes a la supervivencia relativa a los 5 años son inferiores a los descritos en series americanas, de acuerdo con los datos del SEER program, que muestran una SR-5 años: 90,1%; IC 95%: 89,6-90,5 (Verdecchia et al, 2007), pero superiores a los descritos en el estudio EUROCORE-4, que incluyen información de varios registros de cáncer de población española. Así, la SR para los casos diagnosticados de cáncer de mama en España en el periodo 1995-1999 a los 5 años fue del 82%, para el periodo 2000-2002 la SR a los 5 años fue del 82,8% (IC 95%: 79,8-85,8), mientras que la estimación de SR media en Europa fue del 79,0% (IC 95%: 78,1-80,0) (Verdecchia et al, 2007). Los resultados en nuestra población de estudio también son superiores a los estimados por el Registro de Cáncer de Granada para el periodo 1995-1999, que refiere una SR a los 5 años del 82%. Hay que tener en cuenta que nuestro estudio es de base hospitalaria y no poblacional y por tanto, posee características particulares, como puede ser el nivel de educación sociosanitaria, que podría contribuir a que el cáncer sea diagnosticado en fases más o menos precoces y por tanto inferir en diferencias en la supervivencia. Además, el periodo diagnóstico de nuestros casos incluye años posteriores a los que se refieren las cifras del Registro de Cáncer de Granada y del estudio EUROCORE, con lo que nuevos tratamientos podrían estar determinando una mayor supervivencia.

Las estimaciones de supervivencia a más largo plazo, 10 años, son mejores indicadores del éxito de la atención sociosanitaria. Así, la supervivencia relativa a los 10 años para mujeres europeas con cáncer de mama diagnosticadas entre 2000-02, según EUROCORE era del 71,0% (IC 95%: 69,9-72,1) para la media europea, del 70,8% (IC 95%: 67,7-73,9) para países del sur de Europa y del 74,9% (IC 95%: 73,1-76,8) para los países nórdicos (Allemani et al, 2012). Nuestros datos de supervivencia relativa a los 10 años del 74,3% son, por tanto, superiores a las cifras referidas para los países del sur de Europa y muy ligeramente inferiores a los países del norte.

**Supervivencia global u observada (SO) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).**

La supervivencia global observada en nuestro estudio fue del 81,7% a los 5 años y del 68,7% a los 10 años. Nuestros datos a los 5 años coinciden con los valores referidos por GLOBOCAN 2000 para Estados Unidos, con un 81% de supervivencia global (Parkin et al, 2001 y 2005), y superiores a los descritos en el estudio EUROCCARE-4 estimados para España en el periodo 1995-1999, con una supervivencia del 76%. El reclutamiento de nuestra serie en fechas posteriores y la mejora en la atención sanitaria podría justificar la mayor supervivencia encontrada. Por otra parte, la supervivencia que observamos a los 10 años es superior a la de una serie reclutada en el HUSC con anterioridad a 1995 (Pérez Cabrera et al, 1996), que refería una supervivencia global a los 10 años del 60%, y se aproximada al 71% referido por Ocón y colaboradores en el estudio de seguimiento del trabajo de casos y controles en cáncer de mama llevado a cabo por nuestro grupo de investigación entre 1993 y 1996 (Ibarluzea et al, 2004; Ocón et al, 2010).

En lo que se refiere a la supervivencia libre de enfermedad, en nuestra serie es inferior a lo descrito en estudios previos realizados en la misma área geográfica, con la salvedad de que éstos incluyen un menor porcentaje de casos metastásicos al diagnóstico, como por ejemplo el 2% en el estudio de casos y controles de mama llevado a cabo por nuestro grupo de investigación (Ibarluzea et al., 2004; Ocón et al, 2010).

**Factores predictivos de diseminación y supervivencia libre de enfermedad**

Los factores predictivos relacionados con el riesgo de recurrencia local o a distancia han sido bien documentados en la literatura científica, y recogidos en la revisión realizada por Clemons y colaboradores (Clemons et al, 2001). Entre ellos figuran algunas características del paciente y otras de presentación de la enfermedad en el momento del diagnóstico, observaciones tales como un mayor tamaño tumoral, la presencia de adenopatías regionales, la multifocalidad del tumor primario, márgenes positivos del tumor tras la cirugía, la terapia adyuvante, la historia familiar de cáncer de mama y la asociación con mutaciones genéticas, entre otros. Todos ellos se han

asociado con el riesgo de recaída pero con diferente repercusión sobre el pronóstico de la enfermedad (Clemons et al, 2001).

En este trabajo de Tesis doctoral hemos analizado el riesgo de presentar metástasis en el momento del diagnóstico, así como el riesgo de desarrollar metástasis o recaída locorregional a lo largo de la evolución. Nuestro objetivo ha sido conocer la influencia de ciertas variables, como el fenotipo de receptores esteroideos, en la evolución de la enfermedad, no tan sólo por su relación con la instauración de tratamientos específicos, sino por su valor predictivo intrínseco independiente. Hay que tener en consideración que debido a la baja incidencia de recaídas en nuestro estudio, hemos analizado de manera conjunta el riesgo de recaída, tanto locorregional como a distancia, y no de forma independiente. Es interesante recordar que algunos autores han relacionado las recaídas locorregionales con un mayor riesgo de metástasis a distancia, fundamentalmente cuando transcurre poco tiempo entre ambos eventos (Yildirim et al, 2008).

En nuestra serie las características del paciente y del tumor primario que se asocian significativamente con un **mayor riesgo de presencia de metástasis al diagnóstico de la enfermedad son**: la edad más avanzada, el mayor tamaño tumoral, la presencia de infiltración ganglionar. Además, después de ajustar los modelos matemáticos por estas tres variables, hemos observado un mayor riesgo de presencia inicial de metástasis en aquellas pacientes con una mayor expresión del factor de replicación Ki67 (OR=1,98, p=0,06) y un menor riesgo de presencia inicial de metástasis en aquellos casos con una mayor expresión de la proteína bcl2 (OR=0,248, p=0,036), de receptores de progesterona (OR=0,533, p=0,082), y aquellos que pertenecen al subtipo luminal (OR=0,537, p=0,074). Aunque esta tendencia es similar a la observada para los casos con mayor expresión de receptores de estrógenos, no hemos encontrado que la asociación sea estadísticamente significativa (OR 0,605, p 0,141). Nuestros resultados no siempre son coincidentes con lo señalado por otros autores; así por ejemplo, Barinoff encuentra mayor riesgo de metástasis al diagnóstico para los subtipos luminal B, además de los casos con compromiso ganglionar (Barinoff et al, 2013), mientras que Fehm refiere mayor diseminación de células tumorales únicamente en relación con la expresión de p53 y con el fenotipo de receptores de progesterona

(Fehm et al, 2004).

En cuanto al **riesgo de recaída locorregional o a distancia a lo largo de la evolución** se mantienen como factores de peor pronóstico el tamaño tumoral y la infiltración ganglionar, mientras que se invierte la influencia ejercida por la edad de las pacientes (estas tres variables se mantienen al ajustar en el análisis multivariante). Continúan siendo favorables la mayor expresión de receptores de progesterona (OR=0,482, p=0,001), y en este caso también de estrógenos (OR=0,514, p=0,001), así como pertenecer al subtipo luminal (OR=0,480, p=0,001). Otros factores que no tenían relevancia sobre la presencia inicial de metástasis se configuran como factores de riesgo para su desarrollo en evolución: la existencia de invasión vascular y/o linfática en el lecho tumoral (OR=2,321, p=0,002), y una mayor expresión en la detección de la mutación p53 (OR=1,869, p=0,052). En este caso tanto la expresión de la proteína bcl2 como la del factor de replicación Ki67 pierden la influencia pronóstica que tenían sobre la presencia inicial de metástasis.

Clásicamente es conocido que el principal factor pronóstico de supervivencia en cáncer de mama es el estatus ganglionar, seguido de cerca por el tamaño tumoral. Ambas características están relacionadas, pues tan sólo un 10-20% de los tumores menores de 1 centímetro se acompañan de afectación ganglionar. El 70% de los casos con compromiso ganglionar desarrollarán metástasis, frente al 20-30% de aquellos exentos de infiltración en ganglios regionales (Fitzgibbons et al, 2000). En nuestro estudio los casos con compromiso ganglionar (32,13%) tienen un mayor riesgo de recaída (OR= 3,459, p<0,001), así como aquellos de mayor categoría de tamaño tumoral (T3+4= 34,29%; OR= 1,775; p= 0,024), lo que coincide con lo descrito por la mayoría de los autores (Voogd et al, 2001; Kuru et al, 2008). Estos datos apuntan hacia el peor pronóstico que imprimen los estadios iniciales más avanzados, pues están determinados en parte por un mayor tamaño tumoral y un mayor grado de afectación ganglionar, aunque a diferencia con otros trabajos, no hemos valorado de forma independiente el riesgo de recaída en función del estadio clínico inicial (González-Angulo et al, 2005).

Ya se ha comentado que en nuestra población de estudio una edad mayor al diagnóstico se relacionaba con mayor riesgo de presencia inicial de metástasis, quizá por ser diagnosticadas en fases más avanzadas de la enfermedad. A lo largo de la

evolución de la enfermedad, la influencia de la edad juega un papel opuesto al que observábamos en el caso de las metástasis al diagnóstico ya que son las mujeres más jóvenes las que tienen mayor riesgo de recaer, de manera que por cada año de aumento en la edad, el riesgo de presentar metástasis o recidivas a lo largo de la evolución se multiplica por 0,97 ( $p= 0,001$ ). Sin embargo en el análisis de SLE no observamos diferencias significativas en función de la edad para los diferentes periodos estudiados. Esto podría deberse a que las mujeres de mayor edad que hayan fallecido por causas ajenas al cáncer de mama no contabilizan en los análisis de SLE al no completar estos periodos de seguimiento, y que además, en este caso acotamos los intervalos de recaída, con lo que pierden peso las recaídas que se producen con posterioridad a los 10 años de evolución, probablemente en mujeres más jóvenes con más tiempo en riesgo de desarrollar este evento. Algunos autores han evaluado el efecto de la edad, pero en lugar de hacerlo de forma continua, establecen grupos de comparación, como por ejemplo mujeres menores de 35 años respecto a las de más de 35 años. Generalmente, el grupo de las más jóvenes tienen un peor pronóstico, siendo la edad un factor de riesgo independiente de recaída, tanto a los 5 como a los 10 años de evolución (Han et al, 2004). También tienen una menor supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del diagnóstico, en casos de cáncer de mama sin infiltración ganglionar (Han et al, 2004; Kuru et al, 2008). Este hecho se ha atribuido a que los tumores en personas jóvenes poseen mayor grado, más invasión vascular, y menor expresión de receptores de estrógenos y progesterona (Han et al, 2004). Sin embargo, no todos los autores encuentran correlación con la edad; así, González-Angulo y colaboradores al analizar los factores clinicopatológicos que predicen el desarrollo de metástasis a distancia en pacientes de cáncer de mama que han tenido respuesta inicial completa a quimioterapia neoadyuvante, no establecen la edad como factor pronóstico (González-Angulo et al, 2005). Por su parte Van der Leij describe que una edad más precoz es factor predictivo de recaída local, solamente en las pacientes sometidas a cirugía conservadora de la mama (Van der Leij et al, 2012).

En nuestra serie, una mayor supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años se relaciona con la mayor expresión de receptores de estrógenos (RR= 0,41,  $p<0,001$  a los 5 años; RR= 0,71,  $p= 0,049$  a los 10 años) y de progesterona (RR= 0,50,  $p= 0,001$  a los 5 años; RR= 0,71,  $p= 0,051$  a los 10 años), como el hecho de pertenecer al subtipo

luminal (RR= 0,42,  $p < 0,001$  a los 5 años; RR= 0,72,  $p = 0,068$  a los 10 años). Kuru (Kuru et al, 2008) y Onitilo (Onitilo et al, 2009) también describieron un mejor pronóstico y porcentajes más favorables de SLE a los 5 años para los casos de cáncer de mama ER positivos, lo que autores como Weigel o Berry relacionan con la sensibilidad inherente a la terapia endocrina, por ser su diana específica, que condiciona mayor respuesta, enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, menor riesgo de desarrollar metástasis y/o un retardo en la aparición de éstas; en consecuencia, cifras más favorables de supervivencia (Berry et al, 2006; Weigel, 2010).

A la vista de nuestros propios resultados podemos concluir que una mayor expresión de receptores esteroideos y la pertenencia al subtipo luminal, *per se*, constituye un factor de buen pronóstico tanto antes como después de instaurar tratamiento hormonal, tal como se refleja en el menor riesgo de presentar metástasis en el momento del diagnóstico inicial (antes de instaurar tratamientos) y a lo largo de la evolución (tras la instauración de los mismos). Kennecke y Onitilo coinciden en atribuir mejor pronóstico a los tumores luminales, aunque a diferencia de nuestro estudio, analizan de forma independiente el riesgo de recaída local y el riesgo de desarrollar metástasis a distancia (Onitilo et al, 2009; Kennecke et al, 2010) para los diferentes subtipos moleculares: luminales A y B, y no luminales, Her2+ y basal o triple negativo.

Otros factores que aparentemente no tenían relevancia sobre la presencia inicial de metástasis y en cambio sí la tienen sobre el desarrollo de recaídas en evolución, en nuestra serie de pacientes, son la existencia de invasión vascular y/o linfática en el lecho tumoral, y la mayor expresión de la proteína mutada p53. En cambio, la expresión de la proteína bcl2 y la del factor de replicación Ki67 pierden la influencia pronóstica que tenían inicialmente, lo que podría estar relacionado con el efecto ejercido el tratamiento.

En nuestra población de estudio, la invasión linfovascular del lecho tumoral se relaciona con mayor riesgo de recaída en evolución (OR= 2,32,  $p = 0,002$ ). En el análisis de supervivencia libre de enfermedad esta característica muestra diferencias estadísticamente significativas en todos los periodos de observación (RR= 2,05,  $p = 0,002$  a los cinco años y RR= 2,06,  $p = 0,001$  a los diez años), lo cual coincide con lo descrito en los trabajos de Fitzgibbons, Voogd, y Kuru (Fitzgibbons et al, 2000; Voogd et al, 2001; Kuru et al, 2003).



Independientemente del estatus ganglionar, la mutación del gen de la proteína p53 se asocia con un alto grado histológico y una mayor agresividad clínica (Fitzgibbons et al, 2000). En nuestro estudio, la mayor expresión de proteína p53 mutada supone un mayor riesgo de recaída (OR= 1,87, p= 0,052), con diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (RR= 1,96, p= 0,018) pero no a los 10 años de seguimiento.

No observamos ninguna asociación entre el riesgo de recaída ni la supervivencia libre de enfermedad en relación con el tipo histológico. González-Angulo y colaboradores tampoco encuentran correlación entre este factor y el desarrollo de metástasis, en pacientes con respuesta inicial completa a quimioterapia neoadyuvante; mientras que Van der Leij describe que la variante histológica ductal es un factor predictivo de recaída local solamente en los casos de cirugía conservadora de la mama (González-Angulo et al, 2005; Van der Leij et al, 2012).

Algunos autores describen que el alto grado histológico se configura como factor de peor pronóstico (Fitzgibbons et al, 2000; Voogd et al, 2001; Mirza et al, 2002; Kuru et al, 2008); sin embargo en nuestra serie no hemos observado relación entre esta característica y la supervivencia global de la enfermedad (OR= 1,40, p= 0,181), pero sí un mayor riesgo de recaída y menor SLE a los 5 años de evolución (RR= 1,77, p= 0,012), aunque más allá de este periodo se pierde la significación (SLE 10 años). González-Angulo, por su parte, tampoco atribuye valor pronóstico al grado histológico sobre el desarrollo de metástasis, aunque se refiere al grupo particular de casos con respuesta completa inicial a quimioterapia neoadyuvante (González-Angulo et al, 2005).

El factor de replicación tumoral Ki67 se ha asociado significativamente con la supervivencia en algunos estudios descritos en la bibliografía médica (Mirza et al, 2002; Weigel et al, 2010). Aunque la mayor expresión del antígeno Ki67 se ha asociado a menor expresión de receptores de estrógenos y a peor SO y SLE, también se relaciona con mayores tasas de respuesta a quimioterapia (Van der Leij et al, 2012; Weigel et al, 2010). En nuestro estudio, aunque el factor de replicación tumoral Ki67 se relaciona significativamente con la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial, esta relación se pierde en el análisis del riesgo de recaída en evolución y en el análisis de la supervivencia libre de enfermedad. Este hecho nos lleva a pensar que la influencia

ejercida por este factor se ve modificado por la aplicación del tratamiento quimioterápico. Por ello, aunque existe la tendencia de tratar sistémicamente a pacientes con infiltración ganglionar, coincidimos con Cianfrocca en que existen casos sin afectación ganglionar que se beneficiarían de esta terapia, como serían aquellos con elevada expresión del factor ki67 (Cianfrocca et al, 2004).

De forma similar, la relación inversa que observábamos entre la expresión de Bcl2 y la presencia inicial de metástasis, se pierde en el análisis de la evolución. Algunos autores atribuyen el buen pronóstico que imprime la expresión de Bcl2, independientemente de otras variables biológicas como el grado de afectación ganglionar, el tamaño y grado tumoral (Callagy et al, 2008), a su correlación con la expresión de receptores de estrógenos (Fitzgibbons et al, 2000).

Según la literatura médica al respecto, la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico Her2 está presente en alrededor del 15% de los casos de cáncer de mama y se asocia a mayor probabilidad de recaída y menor supervivencia global, peor respuesta a terapia endocrina, pero también a mayor respuesta a terapia específica con anticuerpos monoclonales (Weigel et al, 2010). En el caso de la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico Her2, no hemos observado ninguna relación con el riesgo de recaídas, ya sea al diagnóstico o durante la evolución en nuestra población de estudio, ni tampoco con la SLE. La falta de asociaciones podría estar relacionada con la técnica utilizada para su determinación, que ha sido la inmunohistoquímica. Algunos estudios que han comparado esta metodología con otras técnicas más actuales, como es la hibridación *in situ*, advierten de la menor exactitud y precisión de los resultados obtenidos mediante ensayos inmunohistoquímicos, cuestiones que podrían justificar la falta de asociaciones encontradas (Owens et al, 2004; Pérez-Requena et al, 2002), aunque existen autores que tampoco encuentran correlación alguna (González-Angulo et al, 2005).

El grupo de trabajo ESMO-European Society for Medical Oncology (Kataja et al, 2009) establece tres categorías de riesgo de recurrencia en función de la edad, el tamaño tumoral, el grado histológico, la presencia de invasión vascular, de ganglios afectados, el fenotipo de los receptores esteroideos y de Her2.

- **Categoría de “Bajo riesgo”**: el riesgo estimado de recurrencia a los 10 años de seguimiento es inferior al 10%. En esta categoría se incluyen los tumores sin compromiso ganglionar que además no superan los 2 centímetros, poseen bajo grado histológico o grado 1, no presentan invasión vascular peritumoral extensa, expresan ER y/o PR, no sobreexpresan ni amplifican Her2, y tienen una edad al diagnóstico igual o superior a los 35 años.
- **Categoría de “Riesgo intermedio”**: el riesgo estimado de recurrencia a los 10 años de seguimiento es del 10 al 50%. En esta categoría se incluyen tumores sin compromiso ganglionar que además cumplan al menos una de las siguientes características: superar los 2 centímetros, poseer un grado histológico 2 o 3, presentar invasión vascular peritumoral extensa, no expresar receptores esteroideos, poseer Her2 sobreexpresado o amplificado, y una edad inferior a los 35 años. O bien tumores con afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos pero con expresión de receptores esteroideos (ER y/o PR) y ausencia de sobreexpresión o amplificación de Her2.
- **Categoría de “Riesgo alto”**: el riesgo estimado de recurrencia a los 10 años de seguimiento es superior al 50%. En esta categoría se incluyen tumores con afectación de al menos 4 ganglios, o casos con menos de 3 ganglios afectados pero que además no expresen receptores esteroideos y posean sobreexpresión o amplificación de Her2.

Los resultados encontrados en nuestra población de estudio van en consonancia con lo establecido por este grupo de trabajo (ESMO), con la salvedad de lo que se refiere a la expresión del receptor Her2, para el que no hemos observado ninguna relación estadísticamente significativa con el riesgo de recurrencia.

### **Factores predictivos del desarrollo de metástasis óseas**

Algunos de los factores predictivos que se han relacionado con el desarrollo de metástasis óseas traducen una buena diferenciación tumoral y un fenotipo menos agresivo, como son el bajo grado histológico, la expresión de receptores de estrógenos

(ER) o progesterona (PR) (Solomayer et al, 2000; Lee et al, 2011), o la pertenencia al subtipo luminal A (Park et al, 2011). En cambio, paradójicamente, también se han relacionado con la presencia de afectación ganglionar, factor relacionado con una mayor agresividad tumoral. La explicación a este hecho podría radicar en que los tumores de menor agresividad precisan alcanzar una fase de desarrollo más avanzado, como es el compromiso ganglionar, para poder dar lugar a este tipo de metástasis, que no llegarían a desarrollarse en caso de diagnóstico precoz previo a la fase de infiltración ganglionar (James et al, 2003; Suva et al, 2011).

Según algunos autores, el subtipo luminal A se asocia a recurrencias más frecuentes en hueso y tejidos blandos que en órganos viscerales, mientras que el resto de subtipos moleculares recaen preferentemente a nivel visceral, acompañándose o no de metástasis óseas (Park et al, 2011). Wei y Lee (Wei et al, 2011; Lee et al, 2011) también observaron una mayor proporción de casos con receptores esteroideos positivos entre las pacientes con metástasis óseas únicas que entre aquellas con metástasis no óseas o metástasis mixtas.

Aunque a diferencia de James y Suva no hemos encontrado asociación significativa entre el grado de afectación ganglionar y una mayor predisposición por las metástasis óseas, en nuestra serie los casos con infiltración ganglionar muestran mayor afinidad por este tipo de metástasis (James et al, 2003; Suva et al, 2003 y 2011). En consonancia con lo descrito por algunos investigadores (Solomayer et al, 2000; Lee et al, 2011; Park et al, 2012), otras variables descritas en esta Tesis Doctoral que también muestran menor predilección por desarrollar metástasis viscerales frente a óseas, aunque en nuestro caso sin alcanzar la significación estadística, son la mayor expresión de receptores de estrógenos (OR= 0,700; p= 0,322), la mayor expresión de receptores de progesterona (OR= 0,607; p= 0,194), y la pertenencia a subtipos luminales (OR= 0,596; p 0,161). Algunos autores también defienden que los tumores basales recaen más a nivel visceral frente a los luminales A, que presentan mayor predilección por el hueso (Dent et al, 2007; Smid et al, 2008; Voduc et al, 2010; Millar et al, 2009). Las diferencias en los patrones de progresión metastásica de los distintos subtipos moleculares podrían estar relacionadas con la expresión de determinados genes en el tumor primario que permitirían a las células adherirse, extravasarse, sobrevivir y proliferar en órganos

específicos (Sihto et al, 2011).

En nuestro estudio, al igual que lo observado por los grupos de Solomayer y Lee (Solomayer et al, 2000; Lee et al, 2011), los tumores de grado 3 presentan un exceso de riesgo, estadísticamente significativo, para el desarrollo de metástasis viscerales frente a metástasis óseas, respecto a los de menor grado (OR= 2,391; p= 0,038). Otra de las variables que muestran mayor riesgo para el desarrollo de metástasis viscerales frente a óseas es la mayor expresión de proteína p53 (OR= 2,531; p= 0,105), aunque sin alcanzar la significación estadística. Probablemente si hubiéramos contado con un mayor tamaño muestral, quizás podríamos haber alcanzado la significación estadística para las variables que en nuestra serie muestran afinidad por desarrollar patrones metastásicos particulares, ya sean viscerales u óseos.

### **VARIABLES RELACIONADAS CON LA SUPERVIVENCIA GLOBAL U OBSERVADA**

La heterogeneidad del cáncer de mama hace que la estimación del pronóstico individual de las pacientes en el momento del diagnóstico requiera de un estudio minucioso de todos los parámetros clínicos y anatomopatológicos a los que se pueda acceder. Además de las características del tumor, el pronóstico y la supervivencia están estrechamente relacionados con la fase en que se diagnostica la enfermedad y la eficiencia de las medidas terapéuticas adoptadas, y por ello todo esfuerzo en diagnosticar precozmente el cáncer de mama redundará en el aumento de la supervivencia y en la mejora de la calidad de vida de la paciente. De hecho, los programas de detección precoz, junto con los avances diagnósticos y terapéuticos se han traducido en un incremento de la supervivencia, que se sitúa por encima del 80% a los 5 años del diagnóstico (Cabanés et al, 2009). No obstante, tras la instauración de los programas de cribado poblacional como estrategia de prevención secundaria, en nuestro país se produjo un efecto paradójico de aumento de la incidencia de cáncer de mama, relacionado con el diagnóstico de los casos prevalentes, hasta llegar a un punto máximo en 2001 que se conoce como el punto de saturación de los programas de screening (Pollán et al, 2010).

Según el Registro de Cáncer de Granada se observan diferencias geográficas

importantes en supervivencia de cáncer tanto entre distintas áreas de Europa como dentro del territorio español. Esto podría sustentarse en las diferencias genéticas, en las condiciones de salud de la población, en el momento evolutivo en que se realiza el diagnóstico, y en la calidad de la asistencia sanitaria de cada zona.

En nuestro estudio hemos observado que existen características del tumor primario que se comportan como factores independientes de mal pronóstico asociados a menor supervivencia global y mayor riesgo de exitus a los 5 y 10 años del diagnóstico. En nuestra población de estudio se identifican como tales la edad más avanzada al diagnóstico, un mayor tamaño tumoral o la afectación ganglionar, junto con una mayor indiferenciación tumoral (RR 5 años= 2,021,  $p < 0,001$ ; RR 10 años= 1,708,  $p = 0,002$ ), la presencia de multifocalidad y/o multicentricidad (RR 5 años= 1,965,  $p = 0,006$ ; RR 10 años= 1,694,  $p = 0,025$ ), la expresión de la mutación p53 de forma moderada o intensamente positiva (RR 5 años= 2,411,  $p < 0,001$ ; RR 10 años= 1,594,  $p = 0,038$ ), la mayor expresión del factor de replicación tumoral ki67 (RR 5 años= 1,93,  $p = 0,001$ ; RR 10 años= 1,464,  $p = 0,034$ ) y la presencia inicial de metástasis. También hemos observado que existen características tumorales que se asocian a mejor pronóstico, como son la presencia de componente lobulillar (RR 5 años= 0,337,  $p = 0,018$ ; pero no a los 10 años de seguimiento), la expresión de bcl2 (RR 5 años= 0,444,  $p = 0,016$ ; pero no a los 10 años de seguimiento), una mayor positividad de receptores de progesterona (RR 5 años= 0,556,  $p = 0,002$ ; pero no a los 10 años de seguimiento), la mayor expresión de receptores de estrógenos (RR 5 años= 0,356,  $p < 0,001$ ; RR 10 años= 0,548,  $p < 0,001$ ) y la pertenencia al subtipo luminal (RR 5 años= 0,373,  $p < 0,001$ ; RR 10 años: 0,590,  $p = 0,001$ ).

Nuestros datos coinciden con los descritos por otros estudios (Fisher et al, 1993; Michaelson et al, 2003; Chen et al, 2009; Cheang et al, 2009; Dent et al, 2007; Carey et al, 2006; Onitilo et al, 2009; Parker et al, 2009; Millar et al, 2009; Lee et al, 2011; Park et al, 2012). Así por ejemplo, Park y colaboradores observaron una evolución más favorable para pacientes con tumores mamarios clasificados molecularmente como subtipo luminal A, y los peores resultados de supervivencia, tanto global como libre de enfermedad para los subtipos moleculares de categoría basal; diferencia que alcanzaba la significación estadística para los casos con afectación ganglionar. Por su parte,

Onitilo y colaboradores refiere cifras más favorables de supervivencia para los casos que expresaban receptores hormonales esteroideos (90,1%) que para aquellos con receptores negativos (79,0%) (Onitilo et al, 2009). En nuestro estudio nos hemos decantado por expresar los resultados en forma de riesgo relativo de *exitus* a los 5 años y a los 10 años del diagnóstico, aunque su interpretación sigue la misma línea de lo referido en el estudio de Onitilo, es decir, el RR de *exitus* a los 5 años de evolución para los casos con receptores esteroideos con expresión positiva, moderada o intensa, es significativamente inferior con respecto al de aquellos casos con expresión negativa o ligeramente positiva de estos receptores, tanto de estrógenos como de progesterona. Para abordar las diferencias en cuanto a subtipo molecular, nosotros, a diferencia del trabajo liderado por Onitilo, hemos agrupado los casos luminal A y B dentro de un único subgrupo que hemos denominado “Luminal”, y los casos Her2+ y Basal dentro de otro subgrupo denominado “no Luminal”. Al igual que lo referido en la literatura, nuestros resultados confirman una mejor supervivencia para los subtipos luminales con respecto a los no luminales (RR 5 años= 0,373,  $p < 0,001$ ; RR 10 años= 0,590,  $p = 0,001$ ). Estos mismos resultados son los que se describen en el estudio Nurses’ Health Study (NHS), liderado por Dawood, en mujeres con cáncer de mama diagnosticadas entre 1976-1997, donde se observa una mayor SG, SR y SLE a los 5 años para los casos catalogados con subtipo luminal A (Dawood et al, 2011). El extenso seguimiento realizado a las pacientes de nuestra serie nos ha permitido valorar el riesgo relativo de *exitus* a los 10 años del diagnóstico, encontrando resultados que avalan el valor pronóstico de los receptores hormonales y subtipos moleculares también a largo plazo, aunque para algunos se pierda la significación estadística.

Hemos comprobado que la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico se asocia a un RR de *exitus* a los 5 años de 7,609 ( $p < 0,001$ ) y a los 10 años de 5,130 ( $p < 0,001$ ), con respecto a los casos no diseminados inicialmente. Pensamos que el menor riesgo observado a largo plazo está en relación con que algunas de las pacientes que inicialmente no presentan diseminación sistémica de la enfermedad la desarrollan a lo largo de la evolución y esto se refleja en los datos de supervivencia en este punto de seguimiento, junto con el peso relativo que adquieren las mujeres que fallecen en relación con la edad. Con respecto a las mujeres que no desarrollan metástasis ni recidivas en ningún momento, aquellas que sí las desarrollan a lo largo de

la evolución poseen un RR relativo de deceso a los 5 años del diagnóstico de 8,86 ( $p < 0,001$ ) y de 6,32 ( $p < 0,001$ ) a los 10 años (de nuevo, se repite el patrón de menor riesgo a los 10 años), y haber presentado metástasis inicialmente se asocia con un RR 5 años de 21,026 ( $p < 0,001$ ) y RR 10 años de 12,589 ( $p < 0,001$ ). Hay que tener en cuenta que en el primer análisis comparábamos pacientes con metástasis de inicio con el grupo total de pacientes sin metástasis iniciales, pero que podían desarrollarlas (o no) con la evolución, y por eso las cifras de RR eran inferiores a las que acabamos de referir, pues aquí comparamos sujetos con metástasis de inicio con sujetos que no desarrollan metástasis ni recidivas locoregionales en ningún momento.

El tipo de metástasis también tiene importancia pronóstica. En nuestra población de estudio, en el momento del diagnóstico, tienen un pronóstico más favorable las metástasis exclusivamente óseas (RR 5 años= 0,333,  $p = 0,002$ ; RR 10 años= 0,347,  $p = 0,002$ ). Al comparar otras localizaciones metastásicas con respecto a éstas comprobamos que las metástasis mixtas se asocian a un mayor RR de *exitus*, tanto a los 5 años (RR= 4,248,  $p = 0,001$ ) como a los 10 años (RR= 3,652,  $p = 0,001$ ), posiblemente porque impliquen que en el momento de su diagnóstico se ha alcanzado una fase más avanzada de la diseminación. Al estudiar el comportamiento de las metástasis viscerales respecto a las óseas observamos un mayor riesgo RR de *exitus*, en el límite de la significación estadística, sólo a los 10 años de evolución (RR= 2,456,  $p = 0,068$ ).

### **Supervivencia Global y Localización de la primera recaída**

En los últimos años se ha invertido un gran esfuerzo en establecer diferentes grupos pronósticos en cáncer de mama. Para ello, además de las características del tumor primario, se han tenido en cuenta otros factores relacionados con la enfermedad metastásica, como el número de focos metastásicos y su localización (Jung et al, 2011). Siguiendo esta línea de actuación, en este trabajo de Tesis doctoral se ha evaluado la influencia de las características de la primera recaída, metastásica o locoregional sobre la supervivencia de los pacientes.

En lo referente a la supervivencia global u observada, a los 5 y 10 años de evolución, hemos podido apreciar que si tomamos como referencia los casos que recaen



por primera vez únicamente en hueso, tienen mayor riesgo relativo de deceso aquellos que debutan con metástasis mixtas (RR= 2,98, p= 0,006 a los 5 años; RR= 3,21, p= 0,001 a los 10 años), es decir, con metástasis en más de una localización (ósea y visceral), y aquellos que debutan con metástasis cerebrales (RR= 4,42, p= 0,006 a los 5 años; RR= 3,76, p= 0,011 a los 10 años). El tipo de recaída que tiene mejor pronóstico a largo plazo respecto a las metástasis óseas, son las locorreregionales, para las que encontramos un RR de defunción a los 10 años de 0,36 (p= 0,032). Para el resto de localizaciones no hemos obtenido resultados estadísticamente significativos.

En cuanto a la SLE, tan sólo hemos observado diferencias significativas a los 10 años del diagnóstico de la enfermedad, a favor de los tumores que recaen en hueso con respecto al resto de las localizaciones metastásicas (RR= 0,483, p= 0,001); de manera que los tumores que recaen en hueso se asocian con periodos más prolongados de supervivencia libre de enfermedad. Cuando analizamos la SLE de forma independiente para los diversos tipos de recaída, siempre con respecto a las metástasis óseas, observamos que todas ellas, a excepción de las recidivas locorreregionales, se asocian a menor intervalo de SLE previo, tanto a los 5 como a los 10 años, aunque sólo se alcanzan diferencias estadísticamente significativas para las metástasis cerebrales.

### **Supervivencia postrecaída (SPR)**

Algunos estudios han evaluado en cáncer de mama la supervivencia media tras la detección de la enfermedad metastásica, también llamada supervivencia postrecaída-SPR (Norton et al, 1991; Mosconi et al, 2001; Largillier et al, 2008). En la serie descrita por Lee y colaboradores (Lee et al, 2011) se refiere una SPR media de 15 meses (IC 95%: 13-17 meses). Sin embargo, según Largillier y colaboradores, este periodo ha ido variando y aumentando con el tiempo de manera que la supervivencia aumenta desde una media de 16 meses, en los casos metastásicos diagnosticados en el periodo 1980-1985, a una media de 31 meses en los tumores diagnosticados en el periodo 2000-2005. Si comparamos nuestra población de estudio con el último valor referido de supervivencia por la similitud en el periodo de reclutamiento, encontramos valores

concordantes, esto es una media de  $29,79 \pm 28,79$  meses, y un IC 95%= 25,61-33,98 meses.

Tras el diagnóstico de la primera recaída, nuestros resultados evidencian diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de las pacientes en función de las características del tumor primario y en función del tipo de recaída. Así las pacientes de mayor edad en el momento del diagnóstico inicial tienen una menor supervivencia post-recaída (para cada incremento anual de la edad el RR de *exitus* se multiplica por 1,04,  $p < 0,001$ ), lo que podría estar relacionado con la menor expectativa de vida inicial que tienen las personas solamente por el hecho de tener una mayor edad. En cuanto a las características del tumor primario hemos observado un peor pronóstico, reflejado en un mayor riesgo significativo de fallecimiento a lo largo de la evolución posterior a la primera recidiva o metástasis, para los tumores de mayor tamaño inicial (RR T3+4= 1,720,  $p = 0,001$ ), para aquellos con compromiso ganglionar (RR= 1,483,  $p = 0,032$ ), de mayor grado histológico (RR grado 3= 1,509,  $p = 0,017$ ), para los casos de moderada e intensa positividad de la proteína p53 mutada (RR= 1,719,  $p = 0,018$ ), para los tumores de moderada e intensa positividad para Her2 (RR= 1,626,  $p = 0,007$ ), y para los casos con mayor expresión del factor de replicación tumoral ki67 (RR= 1,677,  $p = 0,004$ ) con respecto a los de menor expresión. En cambio en nuestra población de estudio hemos observado mejor pronóstico para los casos con expresión positiva de bcl2 (RR= 0,496,  $p = 0,030$ ) con respecto a los negativos y para aquellos con mayor expresión de receptores de estrógenos (RR= 0,698,  $p = 0,021$ ) con respecto a los de menor expresión, así como la pertenencia al subtipo luminal (RR= 0,760,  $p = 0,089$ ) aunque para esta última característica la significación estadística se encuentra en el intervalo 0,05-0,1.

Cuando comparamos nuestros resultados con los descritos por otros autores encontramos coincidencias en lo que respecta a la edad, al tamaño tumoral, al grado histológico y a la positividad de receptores esteroideos (Largillier et al, 2008; James et al, 2003). También se ha descrito un mejor pronóstico post-recaída para los subtipos luminales respecto a los subtipo no luminales (Her2+ y/o basales) (Lee et al, 2011).

Sarasqueta y colaboradores plantearon un estudio de análisis de factores predictivos de supervivencia post-recaída, en donde a diferencia del nuestro distinguía

los casos que sufrían recidiva locorregional de aquellos que recaían a distancia. En el primer caso encontraron que eran predictores independientes el intervalo libre de enfermedad, la edad y el grado histológico, mientras que para las metástasis a distancia lo eran el intervalo libre de enfermedad, la edad y el estatus ganglionar al diagnóstico (Sarasqueta et al, 2009).

Cuando estudiamos la supervivencia post-recaída en función de la localización de la primera metástasis observamos que las pacientes que tienen un pronóstico más favorable son aquellas con metástasis óseas, lo que coincide de nuevo con lo descrito en los trabajos de James, Solomayer y Coleman (Coleman et al, 1998; Solomayer et al, 2000; James et al, 2003). Tomando como grupo de referencia las pacientes cuya primera metástasis es ósea, todas las localizaciones viscerales se asocian significativamente con un mayor riesgo de fallecimiento a lo largo del periodo de seguimiento tras la recaída, con la excepción de las metástasis hepáticas, para las que no se alcanza la significación estadística, posiblemente por el escaso número de pacientes de nuestra serie que desarrollan este tipo de metástasis en primer lugar.

Las recaídas locorregionales tienen una evolución más favorable que las metástasis óseas. Largillier y colaboradores, en un estudio con más de 1000 casos metastásicos, describe al igual que lo encontrado en nuestra serie que las recaídas locorregionales tienen el mejor pronóstico, seguidas de las óseas, y a continuación las pulmonares, hepáticas, múltiples y cerebrales, alcanzándose la significación estadística para todos sus resultados (Largillier et al, 2008).

La primera recaída ósea respecto a la visceral, constituye una enfermedad más estable, con buena respuesta al tratamiento, con una supervivencia (global y post-recaída) más prolongada y un relativo mejor pronóstico. Incluso entre los pacientes que en primer lugar desarrollan metástasis viscerales se ha detectado un mejor pronóstico cuando su segunda recaída se produce en hueso (Lee et al, 2011; Solomayer et al, 2000). El curso más favorable que se observa en los casos con metástasis confinadas a hueso podría deberse a varios factores: i) su mayor incidencia en tumores menos agresivos, en los que un lento crecimiento posibilita el margen temporal necesario para su extensión a hueso (Suva et al, 2011), y/o ii) el efecto beneficioso de ciertas terapias que enlentecen

la progresión de la enfermedad ósea y reducen la morbilidad asociada a sus complicaciones (Suva et al, 2009).

De forma particular, dentro del conjunto de casos con enfermedad metastásica ósea de origen mamario el pronóstico varía en función de diversos factores. Entre ellos destacan la edad, el grado del tumor primario, la expresión de receptores hormonales esteroideos (mayor supervivencia si son positivos), la pertenencia a determinados subtipos moleculares (los luminales más favorables), el intervalo libre de enfermedad (mayor supervivencia a mayor ILE), así como la localización de la primera recaída, el tipo de metástasis ósea (única o múltiple), y la ausencia de otras localizaciones metastásicas extraesqueléticas (Koizumi et al, 2003; Lee et al, 2011; Wei et al, 2011; Suva et al, 2009).

Nuestros resultados coinciden con lo descrito por Lee ya que aquellos sujetos que presentan metástasis óseas exclusivas poseen mejor pronóstico a los 5 y a los 10 años de evolución, en el conjunto de pacientes con enfermedad metastásica, tanto de inicio como a lo largo de la evolución de la enfermedad. (Lee et al, 2011).

Dentro de los casos con afectación esquelética exclusiva, las metástasis óseas solitarias son un factor de buen pronóstico independiente, con mejor supervivencia que las metástasis múltiples, quizá en relación con características biológicas tumorales menos agresivas, mayor sensibilidad a los tratamientos, o a la instauración más precoz de éstos (Lee et al, 2011; Koizumi et al, 2003). También se describen diferencias en cuanto a la distribución anatómica, de manera que la afectación esternal es más frecuente entre las lesiones solitarias, lo que a su vez, se asocia con menor riesgo de diseminación cuando se comparan con lesiones óseas solitarias de otra localización. En nuestra serie no hemos alcanzado un número suficiente de casos con metástasis óseas exclusivas que nos permitiera realizar un análisis multivariante específico para estudiar el pronóstico de este grupo particular de pacientes, y por ello hemos analizado la supervivencia post-recaída en el grupo global de sujetos que desarrollan diseminación o recidiva de la enfermedad.

No existe evidencia científica por la que en pacientes asintomáticos, existan secuencias o protocolos de seguimiento particulares que surtan beneficio sobre la

supervivencia, más allá de los estudios mamográficos y la exploración física e historia clínica (Kataja et al, 2009). En cambio creemos que un seguimiento más estrecho en aquellos sujetos que tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis óseas podría conducir a un diagnóstico y tratamiento más precoz de las mismas que en muchos casos, repercutiría en la prevención de la aparición de complicaciones que comprometen a corto plazo la supervivencia de estos pacientes.

### **Limitaciones del estudio**

Existen limitaciones inherentes a las características de la serie de casos de cáncer de mama recogidos para este trabajo de Tesis doctoral. Entre ellas queremos destacar que se trata de una cohorte retrospectiva de base hospitalaria, lo cual condiciona, en primer lugar la representatividad poblacional de la serie y la extrapolación de los resultados encontrados y descritos a la totalidad de la población y condiciona la fiabilidad de los mismos a la calidad de la información almacenada y recogida de las historias clínicas.

Además, aunque hemos ajustado por potenciales variables confusoras, no se puede excluir la influencia de otros factores que no se hayan tenido en cuenta, como por ejemplo el tipo de tratamiento recibido, o aquellas características que no se han recogido o que estaban incompletas, como el número de hijos, la actividad física, y el consumo de alcohol o tabaco, entre otros.

Por otra parte, la determinación de subtipos moleculares en el presente trabajo de Tesis doctoral se ha realizado únicamente en base a la cuantificación de la expresión de los receptores esteroideos y Her2 mediante técnicas de inmunohistoquímica, a diferencia de otros estudios que aplican técnicas de microarrays y permiten una clasificación más precisa.

La determinación del receptor Her2 mediante inmunohistoquímica es menos precisa que su determinación mediante hibridación *in situ*, técnica que se viene realizando actualmente, fundamentalmente en los casos de moderada positividad, pero

que en el momento del diagnóstico de los casos del presente estudio no se aplicaba de manera sistemática.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio es la baja incidencia de metástasis entre las pacientes incluidas, lo que hace necesario estudios que incluyan un mayor número de pacientes y corroboren los resultados encontrados.



## **VI. Conclusiones**



El estudio de cohorte retrospectivo planteado sobre una población de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en el Hospital Universitario San Cecilio (HUSC) de Granada, durante el periodo 1994-2006, nos ha permitido enunciar las siguientes conclusiones:

1. En la población estudiada la **supervivencia relativa** a los 5 años ha sido del 86,4% (IC 95%: 83,2-89,8) y a los 10 años del 74,3% (IC 95%: 67,5-81,8), lo que se traduce en que a los 5 años de seguimiento un 13,6% de las pacientes fallecen por causas relacionadas directamente con la enfermedad y un 12,1% adicional lo hacen en los siguientes 5 años. Los resultados en supervivencia son ligeramente inferiores a los establecidos para series americanas pero superiores a los descritos en Europa de acuerdo con el estudio EURO CARE-4, para idénticos periodos temporales de estudio. Las características particulares de nuestra población de estudio, como es un mayor nivel de educación sociosanitaria, o la eficacia de los programas de screening y de atención sanitaria en nuestra área geográfica, podrían justificar las diferencias en supervivencia encontradas.

2. La **supervivencia global observada** en la población de estudio fue del 81,7% a los 5 años y del 68,7% a los 10 años. Nuestros datos coinciden con los valores referidos por GLOBOCAN 2000 para Estados Unidos, y son ligeramente superiores a los descritos en el estudio EURO CARE-4 para España. Cuando comparamos con otras series reclutadas con anterioridad en el mismo cenyo sanitario (Hospital Universitario San Cecilio) observamos que la supervivencia global ha ido aumentando ligeramente con el tiempo.

3. La **supervivencia libre de enfermedad** en la serie es inferior a la referida en estudios previos realizados en la misma área geográfica, probablemente consecuencia del alto porcentaje de casos con extensión metastásica incluidos al diagnóstico. Las características de la paciente y del tumor primario que se asocian significativamente con un **mayor riesgo de presencia de metástasis al diagnóstico de la enfermedad son:** edad más avanzada, mayor tamaño tumoral, presencia de infiltración ganglionar. Tras incluir estas tres variables en los modelos de estimación del riesgo, observamos un mayor riesgo de presencia inicial de metástasis en aquellos casos con una mayor expresión del factor de replicación Ki67 y un menor riesgo en aquellas pacientes con

una mayor expresión de receptores de progesterona, de la proteína Bcl2 y en tumores clasificados dentro del subtipo luminal.

4. Las características del paciente y del tumor primario que se asocian significativamente con un **mayor riesgo de recaída locorregional o de metástasis, analizadas de manera conjunta, a lo largo de la evolución** son: el tamaño tumoral y la infiltración ganglionar, mientras que se invierte la influencia ejercida por la edad de las pacientes al diagnóstico, de manera que por cada año de aumento en la edad, el riesgo de desarrollar metástasis o recidivas disminuye (OR=0,97; p=0,001). Tras incluir estas tres variables en los modelos de estimación del riesgo, los tumores con mayor expresión de receptores de estrógenos y de progesterona, así como los clasificados como luminales presentan mayor riesgo de recaída en los dos periodos analizados, a los 5 y 10 años de evolución de la enfermedad. Una mayor expresión de receptores esteroideos y la pertenencia al subtipo luminal, constituye, por tanto, un factor de buen pronóstico *per se*, tanto antes como después de instaurar tratamiento hormonal, tal como se refleja en el menor riesgo de presentar metástasis en el momento del diagnóstico inicial (antes de instaurar tratamientos) y a lo largo de la evolución (tras la instauración de los mismos). Mientras que se configuran como factores de riesgo la existencia de invasión vascular y/o linfática en el lecho tumoral y una mayor expresión de la proteína p53.

5. El extenso seguimiento realizado a las pacientes de nuestra serie nos ha permitido valorar cómo se comportan las características del tumor primario en el riesgo relativo de exitus a los 5 y 10 años del diagnóstico. Así, hemos identificado como factores independientes de mal pronóstico asociados a mayor riesgo de exitus, una mayor edad, un mayor tamaño tumoral al diagnóstico o la afectación ganglionar, junto con una mayor indiferenciación tumoral, la presencia de multifocalidad y/o multicentricidad, la expresión de la mutación p53 de forma moderada o intensamente positiva, la mayor expresión del factor de replicación tumoral ki67 y la presencia inicial de metástasis. También hemos observado que existen características tumorales que se asocian a mejor pronóstico como son la presencia de componente lobulillar, la expresión de bcl2, y una mayor positividad de receptores de progesterona, a los 5 años de seguimiento, y una

mayor expresión de receptores de estrógenos y la pertenencia al subtipo luminal, tanto a los 5 como a los 10 años de seguimiento.

6. La **supervivencia post-recaída media**, es decir, la supervivencia tras la detección de la enfermedad metastásica, en nuestra población de estudio, ha sido de  $29,79 \pm 28,79$  meses, con un IC 95% 25,61-33,98 meses. Una menor supervivencia post-recaída se ha observado en las pacientes de mayor edad en el momento del diagnóstico inicial, en aquellas con tumores de mayor tamaño, con compromiso ganglionar, de mayor grado histológico, con moderada e intensa positividad de la proteína p53, con moderada e intensa positividad para Her2, y en los casos de una mayor expresión del factor de replicación tumoral Ki67. Por el contrario, se asocian a un mejor pronóstico los tumores con expresión positiva de Bcl2 y aquellos con mayor expresión de receptores de estrógenos. Las pacientes con metástasis óseas tienen también una supervivencia post-recaída más favorable respecto a aquellas con enfermedad metastásica en otras localizaciones.

7. Existen características del tumor primario que se relacionan con patrones particulares de diseminación. Así, los tumores más indiferenciados muestran menor afinidad por el desarrollo de metástasis óseas. Una mayor expresión de receptores de estrógenos o progesterona y la pertenencia al subtipo luminal parecen traducir una buena diferenciación tumoral y un fenotipo menos agresivo, con mayor propensión al desarrollo de metástasis óseas frente a viscerales.

8. Las características de las metástasis –tipo, número y localización- también tienen importancia pronóstica. Dentro del grupo de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en una fase de diseminación sistémica de la enfermedad, poseen un pronóstico más favorable con mayor SG, aquellas con metástasis exclusivamente óseas respecto al resto de localizaciones metastásicas. Las pacientes cuya primera recaída es exclusivamente esquelética, tienen también periodos más prolongados de supervivencia libre de enfermedad, y mayor Supervivencia Global, aunque inferiores respecto a las recaídas locorregionales.

9. Identificar diferencias en la evolución de la enfermedad tumoral en función de las características del tumor primario y de las propias pacientes, debe contribuir a

determinar *a priori* grupos de pacientes con un mayor riesgo de recaída en localizaciones concretas y grupos de pacientes que pueden beneficiarse de un determinado tratamiento, lo que permite el desarrollo de protocolos de seguimiento particulares para grupos específicos de pacientes con esta enfermedad, y, en definitiva, contribuir al uso más racional e individualizado de los recursos disponibles.



## **VII. Bibliografía**

1. **Allemani C, Minicozzi P, Berrino F, et al.** Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. *Int. J. Cancer* 2012.
2. **Afzal MS, Akhtar MS, Shahid A, et al.** Pattern of distribution of metastatic lesions within skeleton in patients with breast carcinoma of Faisalabad and its vicinity. *A.P.M.C* 2009; 3(1):13-18.
3. **Alanko A, Heinonen E, Scheinin T, et al.** Significance of estrogen and progesterone receptors, disease-free interval, and site of first metastasis on survival of breast cancer patients. *Cancer* 1985; 56:1696-1700.
4. **American College of Radiology (ACR).** Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADSTM). 2<sup>a</sup> ed. Reston VA: ACR. 1995.
5. **Anders CK, Johnson R, Litton J, et al.** Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009;36(3):237-49.
6. **Andersen DE.** Genetic study of breast cancer identification of a high risk group. *Cancer* 1974; 34: 1090-7.
7. **Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, et al.** neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1340-9.
8. **Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al.** Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-1130.
9. **Armstrong K, Moye E, Williams S, et al.** Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146(7):516-26.
10. **Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, et al.** Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Ann J Ind Med* 1998; 34: 6-14.
11. **Baak JP, Gudlaugsson E, Skaland I, et al.** Proliferation is the strongest

- prognosticator in node-negative breast cancer: significance, error sources, alternatives and comparison with molecular prognostic markers. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115(2):241-54.
- 12. Bagga D, Ashley JM, Geoffrey SP, et al.** Effects of a very low fat, high fiber diet on serum hormones and menstrual function. Implication for breast cancer prevention. *Cancer* 1995; 76: 2491-6.
- 13. Band PR, Le ND, Fang R, et al.** Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002; 360(9339):1044-9.
- 14. Barinoff J, Hils R, Bender A, et al.** Clinicopathological differences between breast cancer in patients with primary metastatic disease and those without: A multicentre study. *Eur J Cancer* 2013; 49(2):305-11. doi:10.1016/j.ejca.2012.07.027
- 15. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ.** Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79(10):1918-22.
- 16. Batson O.** The role of vertebral veins in metastatic processes. *Ann Intern Med* 1942; 16: 38-45.
- 17. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al.** Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.
- 18. Becker S, Kaaks R.** Exogenous and endogenous hormones, mammographic density and breast cancer risk: can mammographic density be considered an intermediate marker of risk? *Recent Results Cancer Res* 2009; 181:135-57. Review.
- 19. Benítez A., Bajén M.T., Rodríguez-Gasén A. et al.** Linfogramagrafía y biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma no palpable de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2006; 25(4): 250-7.
- 20. Bennis K, Conrad C, Sabroe S, et al.** Cigarette smoking and breast cancer. *BMJ* 1995; 310: 1431-3.



21. **Beral V.** Million women study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
22. **Beral V, Reeves G, Bull D, et al;** Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(4): 296-305.
23. **Bernstein L.** Identifying population-based approaches to lower breast cancer risk. *Oncogene* 2008; 27(Suppl 2):S3-8. Doi:10.1038/onc.2009.348.
24. **Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, et al.** Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1403-8.
25. **Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC.** Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295:1658.
26. **Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, et al.** Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1991-1997.
27. **Bianchini F, Kaaks R, Vainio H.** Weight control and physical activity on cancer prevention. *Obes Rev* 2002; 3:5-8.
28. **Bidart FC., Vincent-Salomon A., Sigal-Zafrani B., et al.** Time to metastatic relapse and breast cancer cells dissemination in bone marrow at metastatic relapse. *Clin Exp Metastasis* 2008; 25: 871-875.
29. **Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al.** Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010; 7(5):e1000279. Doi:10.1371/journal.pmed.1000279
30. **Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, et al.** Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993; 71: 3896-907.
31. **Bonfrer J, Van Dalen A, Nooijen W.** Marcadores Tumoraes en cáncer de mama. Barcelona: I Symposium Internacional sobre Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumoraes, 1986; 7-11.

32. **Bouchet C, Spyrtos F, Hacene K, et al.** Prognostic value of urokinase plasminogen activator in primary breast carcinoma: comparison of two immunoassay methods. *Br J Cancer* 1998; 7: 1495-501.
33. **Boyle P, Maisonneuve P, Autier P.** Towards cancer control in women. *J Epidem Biostat.* 1998; 3: 137-68.
34. **Brown JE, Cook RJ, Major P, et al.** Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:59-69
35. **Burstein HJ, Harris JR and Morrow M.** Malignant Tumors on the breast. In: de Vita, Hellman, Rosenberg, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 8<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Williams. Pp1606-1654; 2008.
36. **Byers T.** Nutritional risk factors for breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 288-95.
37. **Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, et al.** La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
38. **Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, et al.** Cancer Mortality trends in Spain: 1980-2007. *Annals of Oncology* 2010; 21(3):14-20.
39. **Callagy GM, Webber MJ, Pharoah, et al.** Meta-analysis confirms BCL2 is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8:153.
40. **Callies R, Regidor PA, Oberhoff C, et al.** The role of age in the course of breast cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1997; 18: 353-60.
41. **Canavesé G, Catturich A, Vecchio C, et al.** Preoperative Localization of non palpable lesions in breast cancer by charcoal suspension *Eur J Surg Oncol.* 1995; 21: 47-9.
42. **Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al.** Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295(21):2492-502.
43. **Carter CL, Allen C, Henson DE.** Relation of tumor size, lymph node status and survival in 13.464 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.

- 
44. **Casey PM, Cerhan JR, Pruthi S.** Oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(1):86-90; quiz 90-1.
45. **Cervantes M, Zhou H, Sahin A, et al.** p53 alterations show significant correlation with gene amplification and high S phase index in breast cancer. *Int J Oncol* 1995; 6: 955-62.
46. **Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Ibarlucea J, et al.** Environmental and lifestyle factors for organochlorine exposure among women living in Southern Spain. *Chemosphere* 2006; 62(11): 1917-1924.
47. **Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al.** Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (10):736-50.
48. **Chen LL, Nolan ME, Silverstein MJ, et al.** The impact of primary tumor size, lymph node status, and other prognostic factors on the risk of cancer death. *Cancer* 2009; 115(21): 5071-83. Doi:10.1007/s11596-009-0421-9. E pub 2009.
49. **Chen RC, Lin UN, Golshan M, et al.** Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management – a systematic review. *J Clin Oncol* 2008: 4981-4899.
50. **Chen YC, Sosnoski DM and Mastro AM.** Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. *Breast Cancer Research* 2010, 12:215.
51. **Chia S, Norris B, Speers C, et al.** Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26(35):5697-704.
52. **Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, et al.** Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3: iii21-9.
53. **Choi YH, Ahn JH, Kim SB, et al.** Tissue microarray-based study if patients with lymph node-negative breast cancer shows that HER2/neu overexpression is an important predictive marker of poor prognosis. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1337-43.

- 
- 54. Ciatto S, Andreoli C, Cirillo A, et al.** The risk of breast cancer subsequent to histologic diagnosis of benign intraductal papilloma follow-up study of 339 cases. *Tumori* 1991; 77: 41-3
- 55. Cianfrocca M, Goldstein LJ.** Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9(6):606-16.
- 56. Clark GM.** Prognostic and predictive factors. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1996; 461-85.
- 57. Clark GM.** Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30:117-126.
- 58. Clayton F and Hopkins C.** Pathologic correlates of prognosis in lymph node positive breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 1780-90
- 59. Cleary MP, Maihle NJ.** The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997; 216: 28-43.
- 60. Cleator S and Ashworth A.** Molecular profiling of breast cancer: clinical implications. *British journal of Cancer* 2004; 90: 1129-1124.
- 61. Clemons M, Danson S, Hamilton T, et al.** Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(2):67-82.
- 62. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al.** The use of oestrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
- 63. Coleman RE.** Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (20 Suppl)
- 64. Coleman RE.** Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer treatment reviews* 2001; 27: 165-176.

- 
- 65. Coleman RE, Guise Ta, Lipton A, et al.** Advancing treatment for metastatic bone cancer: consensus recommendations from the Second Cambridge Conference. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20):6387-6395.
- 66. Coleman RE, Rubens R.** The clinical course of bone metastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 77: 336-40.
- 67. Coleman RE, Smith P, Rubens RD.** Clinical and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77(2):336-40.
- 68. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC).** Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87(11):1234-45.
- 69. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187-195.
- 70. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
- 71. Colleoni M., O'Nelly A., Goldhirsch A., et al.** Identifying breast cancer patients at high risk for bone metastases. *Journal of clinical oncology* 2000; 18(23): 3925-3935.
- 72. Collins V, Loeffler R, Tivey H.** Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 1956; 76: 988-98.
- 73. Connolly JL, Schnitt SJ.** Clinical and histologic aspects of proliferative and non proliferative benign breast disease. *J Cell Biochem Suppl.* 1993; 17G: 45-8.
- 74. Conzen SD, Grushko TA and Olopade OI.** The molecular Biology of Breast Cancer. In de Vita, Hellman, and Rosemberg, editors. *Cancer: Principles &*

- 
- Practice of Oncology. 8<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lipincott-Williams. Pp 1595-1605; 2008.
- 75. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al.** A randomized trial of exemestane alter two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer.
- 76. Courdi A, Hery M, Dahan E, et al.** Factors affecting relapse in node negative breast cancer. A multivariate analysis including the labeling index. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 351-6.
- 77. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al.** Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300.
- 78. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al;** Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366 (9499): 1784-93.
- 79. Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, et al.** Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 372-7.
- 80. Dawood S, Hu R, Homes MD, et al.** Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(1):185-92. Doi: 10.1007/s10549-010-1113-7. Epub 2010.
- 81. Dawson DA, Thompson GB.** Breast cancer risk factors and screening: United States 1987. *Vital Health Statistics.* 1989; 172: 1-60.
- 82. De La Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al.** Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341: 1039-43.
- 83. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al.** Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15):4429-34.
- 84. Díez MC, Ortega P, Villanueva R, et al.** Características epidemiológicas relacionadas con el cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas. *Med Clin (Barc)* 2000; 115-6.

- 
- 85. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, et al.** Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathol* 1982; 6: 149-61.
- 86. Domínguez MA, Marcos M, Meiriño R, Villafranca E, Dueñas MT, Arias F, Martínez E.** Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. *ANALES Sis San Navarra* 2001; 24(1).
- 87. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, et al.** Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997; 80: 1188-97.
- 88. Dupont WD, Page DL.** Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-51.
- 89. Durán H.J., Bellón J.M.** Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer de mama. *Cir Esp.* 2007; 82(1): 3-10.
- 90. Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al.** Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993; 52, 678-701.
- 91. Elder EE, Kennedy CW, Gluch L, et al.** Patterns of breast cancer relapse. *EJSO* 2006; 32:922-27.
- 92. Eliassen AH, Tworoger SS, Mantzoros CS, et al.** Circulating insulin and c-peptide levels and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 161-164.
- 93. Engel J, Eckel R, Kerr J, et al.** The process of metastatisation for breast cancer. *European Journal of Cancer* 2003; 39:1794-1806.
- 94. Engel MD., Renate MPH, Ülker PD, et al.** Determinantes and prognoses of locoregional and distant progresión in breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 55(5): 1186-1195.
- 95. Esteva FJ, Sahin AA, Cristofanilli M, et al.** Molecular prognostica factors for breast cancer metastasis and survival. *Sem Rad Oncol* 2002; 12 (4):319-328.
- 96. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, et al.** Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004; 239:232-237

- 
- 97. Evans JS, Wemberg JE, McNeil BJ.** The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukaemia. *N Engl J Med* 1986; 315: 810.
- 98. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al.** Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990; 46: 597-603.
- 99. Falk F, Ricci A, Wolf MS, et al.** Pesticides and polychlorinated biphenil residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 1992; 47: 143-6.
- 100. Fehm T, Becker S, Pergola-Becker G et al.** Influence of tumor biological factors on tumor cell dissemination in primary breast cancer. *Anticancer Res* 2004; 24(6):4211-6.
- 101. Ferlay J, Parkin D, Steliarova-Foucher E.** Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer* 2010; 46:765-781.
- 102. Ferlay J, Slin H-R, Bray F et al.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-2917.
- 103. Fernandez-Cid A.** Anatomía de la mama normal. Mastología. 2a ed. Barcelona: Masson; 2000.
- 104. Fernández MF, Araque P, Kiviranta H, et al.** PDBEs and PBBs in the adipose tissue of women from Spain. *Chemosphere* 2007; 66(2):377-83.
- 105. Fernández MF, Aguilar-Garduño C, Molina-Molina JM, et al.** The total effective xenoestrogen burden, a biomarker of exposure to xenoestrogen mixtures, is predicted by the (anti)estrogenicity of its components. *Reprod Toxicol* 2008; 26 (1):8-12.
- 106. Fernández MF, Arrebola JP, Taoufiki J, et al.** Bisphenol A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol* 2007; 24:259-64.
- 107. Fernández MF, Pedraza V, Olea N.** Estrogens in the environment: is there a breast cancer connection? *Cancer J* 1998;1 1:11-7.



- 
- 108. Fernández MF, Rivas A, Olea-Serrano F, et al.** Assessment of total effective xenoestrogen burden in adipose tissue and identification of chemicals responsible for the combined estrogenic effect. *Anal Bioanal Chem* 2004; 379(1):163-70.
- 109. Fernández MF, Santa-Marina L, Ibarluzea JM, et al.** Analysis of population characteristics related to the total effective xenoestrogen burden: a biomarker of xenoestrogen exposure in breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43(8):1290-9.
- 110. Fernando Vidal Vinaclocha.** El proceso de la metastatización. En: *Cáncer de mama: avances en diagnóstico, tratamiento e investigación.*
- 111. Ferno M.** Prognostic factors in breast cancer: a brief review. *Anticancer Res.* 1998; 18: 2167-71.
- 112. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al.** Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 15(8):2507-14.
- 113. Fisher B, Bauer M, Wickerman N. et al.** Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 1551-54
- 114. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al.** Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1076-87
- 115. Fisher B, Slack NH, Bross I.** Cancer of the breast. Size of neoplasms and prognosis. *Cancer* 1969; 24: 1071-80.
- 116. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al.** Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06: 10 year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71:2507-14.

- 
- 117. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP.** Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer. An update of the 1985 Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1053-5.
- 118. Fitzgibbons PL, Page KL, Weaver D, et al.** Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999; *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 (7): 966-978.
- 119. Fraile M, Mariscal A, Lorenzo C, et al.** Radio-guided occult lesion localization combined with sentinel node biopsy in women with breast cancer. *Cir Esp* 2005; 77:36-39
- 120. Friedenreich CM and Orenstein MR.** Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132:3456-64S.
- 121. Gammon MD, John EM, Britton JA.** Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 100-17.
- 122. Garbayo AJ, Villafranca E, De Blas A, et al** Enfermedad metastásica ósea. Diagnóstico y tratamiento. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2004; 27(3): 137-153.
- 123. Gilewski T, Norton L.** Cytokinetics and breast cancer chemotherapy. En: "Diseases of the Breast", editado por Harris JR, Lippman ME, Morrow M y Hellman S. Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996: 751-68.
- 124. Goldhirsch A, Gelber RD, Viale G, et al.** Prediction of cancer outcome with microarrays. *Lancet* 2005; 365(9472):1685-6.
- 125. González-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, et al.** Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7098-7104.
- 126. González C, Riboli E.** Diet and cancer prevention: contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *European Journal of Cancer* 2010; 46:2555-2562.
- 127. Goede V, Fleckenstein G, Dietrich M, et al.** Prognostic value of angiogenesis

- in mammary tumors. *Anticancer Res* 1998; 18: 2199-202.
- 128. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al.** Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(21):1601-8.
- 129. Gómez A, Rodríguez CA.** Cáncer de mama. En JJ Cruz Hernández, CA Rodríguez, E del Barco. *Oncología Clínica*, 4ª ed. Pp 339-369. Madrid: Nova-sidonia; 2008.
- 130. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al.** A randomized trial of letrozole in postmenopausal women alter five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802.
- 131. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al.** AJCC Cancer staging manual, 6<sup>th</sup> edition. *Ann Oncol* 2003; 14(2):345-346.
- 132. Greenland S.** Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989; 79:340-7.
- 133. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, et al.** Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(3):658-70.
- 134. Hamajima N, Hirose K, Tarima K, et al.** Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58.515 women with breast cancer and 95.067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87:1234-1245.
- 135. Hamaoka J, Madewell J, Podoloff D, et al.** Bone imaging in metastatic breast cancer. Review article. *J Clin Oncol* 2004; 22:2942-2953.
- 136. Han W, Kim SW, Park IA, et al.** Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004; 4:82. Doi:10.1186/1471-2407-4-82.
- 137. Handley RS.** Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1975; 57: 59-66.

- 
- 138.Harris L., Fritsche H., Mennel R.** American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(33)
- 139.Harrison TG, Ferguson DJ, Meier P.** Dormancy of mammary carcinoma after mastectomy. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 80-85.
- 140.Hawes D, Munro Neville A, Cote RJ.** Occult metastasis. *Biomed Pharmacother* 2003; 55: 229-42.
- 141.Hill M, Richards MA, Gregory WM, et al.** Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br J Cancer* 1993; 68: 969-73
- 142.Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al.** American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57.
- 143.Holli K, Isola J, Cuzick J.** Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3115-20.
- 144. Horn-Ross PI.** Phytoestrogens, body composition, and breast cancer. *Cancer Causes Control.* 1995; 6: 567-73
- 145. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, et al.** Assessment and counselling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *JAMA.* 1995; 273: 577-85.
- 146.Houssami N and Costelloe CM.** Imaging bone metastases in breast cancer: evidence on comparative test accuracy. *Ann Oncol* 2011. Doi: 10.1093/annonc/mdr397.
- 147.Howell A, Cuzick J, Baum M, et al.** Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years` adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
- 148.Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al.** Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997; 278: 1407-11.

- 
- 149.Hussein O and Komarova SV.** Breast cancer at bone metastatic sites: recent discoveries and treatment targets. *J. Cell Commun. Signal* 2011; 5:85-89.
- 150. IAEA.** Criterios para el tratamiento paliativo de la metástasis ósea - Aplicaciones clínicas. IAEA 2008. ISBN 978-92-0-300908-9. ISSN 1011-4289
- 151.Ibarluzea JM, Fernández MF, Santa-Marina L, et al.** Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004; 15(6): 591-600.
- 152.Impake A, Bendall S, Bates T.** The significance of site of recurrence to subsequent breast cancer survival. *EJSO* 2007; 33:420-423.
- 153.Jansen MP, Foekens JA, van Staveren IL et al.** Molecular Classification of Tamoxifen-Resistant Breast Carcinomas by Gene Expression Profiling. *J Clin Oncol* 2005; 23:732-740.
- 154.James JJ, Evans AJ, Pinder SE, et al.** Bone metastases from breast carcinoma: histopathological-radiological correlations and prognostic features. *British Journal of Cancer* 2003; 89:660-665.
- 155.Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al.** Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
- 156.Jemal A, Bray F, Center MM, et al.** Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
- 157.John EM & Kelsey J.** Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:157.
- 158.Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, et al.** Factors associated with mortality after breast cancer metastasis. *Cancer causes control* 2011. DOI 10.1007/s10552-011-9859-8.
- 159.Jutta MD, Renate MPH, Ülker PD, et al.** Determinantes and prognoses of locoregional and distant progresión in breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 55(5):1186-1195.

- 
- 160. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, et al.** Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(10):1290-302.
- 161. Kataja V & Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group.** Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(4):10-4. Doi:10.1093/annonc/mdp114
- 162. Kaufmann M.** Review of known prognostic variables. *Recent Results. Cancer Res* 1996; 140: 77-87.
- 163. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al.** Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28(20):3271-3277.
- 164. Kim SJ, Shiba E, Kobayashi T, et al.** Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator (PA), PA inhibitor type-1, and tissue-type PA antigen levels in node-negative breast cancer: a prospective study on multicenter basis. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 177-82.
- 165. King MC, Elston RC.** And allele increasing susceptibility to human breast cancer may be linked to the GPT locus. *Science* 1980; 208: 406-8.
- 166. Klijn JG, Berns EM, Bontenbal M, et al.** Cell biological factors associated with the response of breast cancer to systemic treatment. *Cancer Treat Rev* 1993; 19(B): 45-63.
- 167. Koenders PG, Beex LV, Langens R, et al.** Steroid hormone receptor activity of primary human breast cancer and pattern of first metastasis. The breast cancer study group. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18(1):27-32.
- 168. Koenders PG, Beex LV, Kloppenborg PW, et al.** *Breast Cancer Research and Treatment* 1992; 21: 173-180.
- 169. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F & Ogata E.** Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Annals of Oncology* 2003; 14:1234-1240.
- 170. Konecny GE, Meng YG, Untch M, et al.** Association between HER-2/*neu* and

- Vascular Endotelial Growth Factor Expresión Predicts Clinical Outcome in Primary Breast Cancer Patients. *Clinical Cancer Research* 2004; 10:1706-1716.
- 171.Kortenkamp A.** Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective. *Int J Androl* 2006; 29(1):193-8.
- 172. Koscielny S, Tubiana M, Le MG, et al.** Breast cancer: relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709-15.
- 173.Kröger N, Milde-Langosch K, Riethdorf S, et al.** Prognostic and Predictive Effects of Immunohistochemical Factors in High-Risk Primary Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(1).
- 174.Kuru B, Camlibel M, Gulcelik MA, et al.** Prognostic factors affecting survival and disease-free survival in lymph node-negative breast carcinomas. *Journal of Surgical Oncology* 2003; 83:167-172.
- 175.Kumar NB, Lyman GH, Allen K, et al.** Timing of weight gain and breast cancer risk. *Cancer* 1995; 76: 243-9.
- 176.Kuru B, Camlibel M, Dinc S et al.** Prognostic factors for survival in breast cancer patients who developed distant metastasis subsequent to definitive surgery. *Singapore Med J* 2008; 49(11):904-911.
- 177.Lacey JV Jr, Kreimer AR, Buys SS, et al;** Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Project Team. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer* 2009; 9:84
- 178.Lahmann P, Friedenreich C, Schuit AJ, et al.** Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:36-42.
- 179.Lahmann P, Hoffmann K, Allen N, et al.** Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int. J. Cancer* 2004; 111:762-771.

- 180.Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, et al.** Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(12):2012-9. Doi: 10.1093/annonc/mdn424.
- 181.Larson SC, Giovannucci E, Wolf A.** Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:64-76.
- 182.Le DC, Pham TM, Fujino Y, et al.** The decrease in average years of life lost due to breast cancer in Japan during the period from 1995 to 2006. *Tohoku J Exp Med* 2010; 221(3):187-90.
- 183.Lee SJ, Park S, Ahn HK, et al.** Implications of bone-only metastases in breast cancer: favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Res Treat* 2011; 43(2):89-95.
- 184.Levy-Lahad E & E Friedman.** Cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2007; 96:11-15.
- 185.Linderholm B, Tavelin B, Grankvist K, et al.** Vascular endothelial growth factor is of high prognostic value in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3121-8.
- 186.Llort G, Peris M, Blanco I.** Cáncer de mama y ovario hereditario: prevención primaria y secundaria en mujeres portadoras de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(12):468-76.
- 187.London SJ, Connolly JL, Schnit SJ, et al** A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267: 941-4.
- 188.Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G.** The human health effects of DDT and PCBs and an overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health* 1997; 18: 211-44.
- 189.Lonning PE, Knappskog S, Staalesen V, et al.** Breast cancer prognostication and prediction in the postgenomic era. *Ann Oncol* 2007; 18:1293-306.
- 190.López-Abente G, Pollán M, Aragonés N et al.** Situación del cáncer en España: incidencia. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27(2):165-173.



- 
- 191.López-Abente G, Pollán M, Vergara A et al.** Time trends in cancer incidence in Navarra and Zaragoza, Spain. *Gac Sanit* 2000; 14(2):100-9.
- 192.Lyman GH, Lyman S, Balducci L, et al.** Age and the risk of breast cancer recurrence. *Cancer Control: JMCC* 1996; 3: 421-7.
- 193.Magge B, Swindell R, Harris M, et al.** Prongnostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: Results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996; 39:223-7.
- 194.Mahonei M, Bevers T, Linos E, et al.** Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *J Clin* 2008; 58:347-371.
- 195.Maki D and Grossman R.** Patterns of disease spread in metastatic breast carcinoma: influence of estrogen and progesterone receptor status. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1064-1066.
- 196.Martín M, Llombart-Cussac A, Lluch A, et al.** Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1990-1993): proyecto “El Álamo”. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(01):12-7.
- 197.Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al.** The “Alamo” Project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006; 8(7): 508-18.
- 198.Marzo Castillejo M.** Prevención del cáncer de mama, ¿nuevos datos? *Aten Primaria* 2007; 39(3): 115-7.
- 199.Mascarel I, Bonichon F, Durand M, et al.** Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised, multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer* 1998; 34: 58-65.
- 200.McGuire Wl.** Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J nat Cancer Inst* 1991; 83 154-5.
- 201.McLaren BK, Schuyler PA, Sanders ME, et al.** Excellent survival, cancer type, and Nottingham grade after atypical lobular hyperplasia on initial breast biopsy. *Cancer* 2006; 107(6):1227-33.

- 202. McPherson K, Steel CM, Dixon JM.** Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321 (7261):624-8.
- 203. Michaelson JS, Chen LL, Silverstein MJ, et al.** Why cancer at the primary site and in the lymph nodes contributes to the risk of cancer death. *Cancer* 2009; 115(21):5084-94.
- 204. Michaelson JS, Silverstein MJ, Sgroi D, et al.** The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003; 98(10):2133-43.
- 205. Millar E, Graham P, O'Toole S et al.** Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(28).
- 206. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, et al.** Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg* 2002; 235(1):10-26.
- 207. Molino A, Micciolo R, Turazza M, et al.** Ki67 immunostaining in 322 primary breast cancers: associations with clinical and pathological variables and prognosis. *Int J Cancer* 1997; 74: 433-7.
- 208. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, et al.** Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007; 18: 137-157.
- 209. Mosconi P, Colozza M, De Laurentis M, et al.** Survival, quality of life and breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(3):15-9.
- 210. Mustafa IA, Bland KI.** Physiologic effect of steroid hormones and postmenopausal hormone replacement on female breast and breast cancer risk. *Ann Surg* 1998; 228: 638-51.
- 211. Nagel G, Linseisen J, van Gils CH, et al.** Dietary  $\beta$ -carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119:753-765.
- 212. Narod SA.** Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 2006; 25(43): 5832-6.

- 
- 213.Nasca PC, Liu S, Baptiste MS, et al.** Alcohol consumption and breast cancer: estrogen receptor status and histology. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 980-8.
- 214.Norton L.** A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res* 1988; 48:7067-71.
- 215.Norton L.** Metastatic breast cancer: Length and quality of life. *N Engl J Med* 1991; 325(19):1370-1.
- 216.Ocón Hernández O, Fernández Cabrera MF, Pérez Vicente S, et al.** Supervivencia en cancer de mama tras 10 años de seguimiento en las provincias de Granada y Almería. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84:705-715.
- 217.Ojeda B, Maroto P, Alonso MC, et al.** Factores pronósticos en el cáncer de mama con ganglios negativos. Revisión de la literatura. *Neoplasia* 1997; 14(5): 175-80.
- 218.Oka H, Kondoh T, Seichi A, et al.** Incidence and prognostic factors of Japanese breast cancer patients with bone metastasis. *J Orthop Sci* 2006; 11:13-19.
- 219.Olea N, Olea-Serrano MF.** Oestrogens and the environment. *Eur J Cancer Prevention* 1996; 5:491-6.
- 220.Olea N, Fernández MF, Araque P, et al.** Perspectives on endocrine disruption. *Gac Sanit* 2002; 16(3):2506.
- 221. Olea N, Pazos P, Expósito J.** Inadvertent exposure to xenoestrogens. *European J Cancer Prevention* 1998; 7(S):17-23.
- 222. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, et al.** Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009; 7(1-2):4-13.
- 223.Osin P, Gusterson BA, Philp E, et al.** Predicted anti-oestrogen resistance in BRCA-associated familial breast cancers. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1683-6.

- 224.Owens MA, Horten BC and Da Silva MM.** HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(1):63-9.
- 225.Page DL Vanderbilt.** Prognostic indicators in breast cancer and who needs them. *Anat Pathol* 1997; 2: 35-52
- 226.Page DL, Dupont WD.** Premalignant conditions and markers of elevated risk in the breast and their management. *Surg Clin North Am* 1990; 70:831-51.
- 227.Pan SY, DesMeules M.** Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence. *Methods Mol Biol* 2009; 472:191-215.
- 228.Park HS, Kim S, Kim K et al.** Pattern of distant recurrence according to the molecular subtypes in Korean women with breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2012; 10(4). doi: 10.1186/1477-7819-10-4.
- 229. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al.** Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1160-7.
- 230.Parkin DM.** Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer* 2009; 45:1649-53.
- 231.Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al.** Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001; 94(2):153-6.
- 232.Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al.** Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
- 233.Parkin DM, Swelan SC, Ferlay J, et al; Eds IARC.** *Cancer Incidence in Five Continents Vol VIII*, pag 36. 2008.
- 234.Paterson DA, Anderson TJ, Jack WJ, et al.** Pathological features predictive of local recurrence after management by conservation of invasive breast cancer: Importance of non-invasive carcinoma. *Radiother Oncol* 1992; 25: 176-80
- 235.Peeters PH, Verbeek AL, Krol A, et al.** Age at menarche and breast cancer risk in nulliparous women. *Breast Cancer Res Treat.* 1995; 33: 55-61.

- 236. Pérez Cabrera B.** Factores pronósticas en el cáncer de mama y evaluación de los receptores hormonales: estudio sobre 241 casos. [Tesis Doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 1996.
- 237. Perez EA, Roche PC, Jenkins RB, et al.** HER2 testing in patients with breast cancer: poor correlation between weak positivity by immunohistochemistry and gene amplification by fluorescence in situ hybridization. *Mayo Clinic Proceedings* 2002; 77(2):148-154.
- 238. Pérez-Requena J., Palomo-González M.J., Baena-Cañada J.M. et al.** Valor pronóstico de la expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 en el cáncer de mama. *Rev. Esp. De Patología* 2002; 35(3).
- 239. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al.** Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-52.
- 240. Peto J.** Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001; 411(6835):390-5. Review.
- 241. Piccart M, Lohrisch C, Di Leo A, et al.** The predictive value of HER2 in breast cancer. *Oncology* 2001; 61(2):73-82.
- 242. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, et al.** Hormonal risk factors, breast tissue age and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983; 303:767-770.
- 243. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, et al.** Estrogen, progestogens, normal breast cells proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 17-35.
- 244. Piñeiro A, Jiménez J, Merck B, et al.** Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama. *Sociedad Española de senología y Patología Mamaria. Rev Esp Patol* 2007; 40(2):91-95
- 245. Pollán M, García-Mendizábal MJ, Pérez-Gómez B, et al.** *Psicosociología: investigación y clínica biopsicosocial en oncología*, ISSN 1696-7240, Vol. 4, Nº 2-3, 2007; 231-248.
- 246. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, et al.** for the Breast Cancer Working Group. Breast cancer incidente in Spain before, during and after the

- implementation of screening programmes. *Annals of Oncology* 2010; 21(3):97-102.
- 247. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, et al.** Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1584-1591.
- 248. Pollán M, Ramis R, Aragonés N, et al.** Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer* 2007; 7:78.
- 249. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, et al.** Molecular classification of Breast Cancer: Limitations and Potential. *The Oncologist* 2006; 11:868-877.
- 250. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al.** Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: Results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:4312-4321.
- 251. Quélin P, Cutili B, Velten M.** Lymph node recurrence in breast cancer. Report of 1,119 cases of infiltrating cancer. *Presse Med* 2001; 30(20):996-1000.
- 252. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, et al.** Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995; 13:1144-51.
- 253. Ramon JM, Escriba JM, Casas I, et al.** Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol* 1996; 12:449-53.
- 254. Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, et al.** Eight-year results of a non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG). *Eur J Cancer* 1998; 34:315-23.
- 255. Ravaioli A, Bagli L, Zucchini A, et al.** Prognosis and prediction of response in breast cancer: the current role of the main biological markers. *Cell Prolif* 1998; 31:113-26.
- 256. Recht A, Houlihan MJ.** Axillary Lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995; 76:1491-512.

- 
- 257. Robson M, Gilewski T, Haas B, et al.** BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol* 1998; 16:1642-9.
- 258. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673-84.
- 259. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE.** Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005; 7:21-32.
- 260. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al.** Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735-44.
- 261. Rosner D, Lane WW.** Predicting recurrence in axillary node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25:127-39.
- 262. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- 263. Rouzier R, Perou CM, Symans WF, et al.** Breast cancer subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5678-85.
- 264. Ruiz-Ramos M y Expósito-Hernández J.** Tendencia de la mortalidad por cáncer en Andalucía entre 1975 y 2003. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(12):448-52.
- 265. Russo IH, Russo J.** Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mam Gland Biol Neoplasia* 1998; 3:49-61.
- 266. Salas-Herrera I, Huertas-Gabert LC.** Dolor óseo inducido por cáncer metastásico: Fisiopatología y Tratamiento. *Acta méd. costarric* 2004; 46(1)
- 267. San Julián M, Zarnoza A, Rotellar F, et al.** Imágenes mamarias anormales no palpables. *Rev. Senología y Patología Mamaria* 1997; 10(2):106-21.
- 268. Sankaranarayanan R, Mathew B.** Retinoids as cancer preventive agents.

- IARC Sci Publ 1996; 139:47-59.
- 269.Sant M, Allemani C, Capocaccia R, et al.** EUROCARE Working Group. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003; 106(3):416-22.
- 270.Sarasqueta C, Martínez-Cambor P, Mendiola A, et al.** Supervivencia relative en cancer de mama después de la primera recidiva y factores pronósticos asociados. *Med Clin* 2009; 133(13):489-495.
- 271.Schütze M, Boeing H, Pischon T, et al.** Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342:d1584.
- 272.Scutellari PN, Addonizio G, Righi R, Giganti M.** Diagnostic imaging of bone metastases. *Radiol Med* 2000; 100(6):429-35.
- 273.Shek LL, Godolphin W.** Model for breast cancer survival: Relative prognostic roles of axillary nodal status, TNM stage, estrogen receptor concentration and tumor necrosis. *Cancer Research* 1988; 48(5):565-9.
- 274.Siegel R, Ward E, Brawley O, et al.** Cancer Statistics, 2011. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212-236.
- 275.Sieri S, Krogh V, Ferrari P et al.** Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1304-12.
- 276.Sigurdsson H, Baldertop B, Borg A, et al.** Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322:1045-53.
- 277. Sihto H, Lundin J, Lundin M, et al.** Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res* 2011; 13(5):R87. Doi: 10.1186/brc2944.
- 278.Simpson P, Reis-filho J, Gale T, et al.** Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005; 205:248-254.



- 
- 279.Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, et al.** A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003; 8:241-51.
- 280.Singletary SE.** Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 474-82.
- 281.Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al.** Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008; 68(9).
- 282.Solomayer et al.** Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 59: 271-278.
- 283.Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al.** Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10869-74.
- 284. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al.** Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14):8418-23.
- 285.Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al.** A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-90.
- 286.Surveillance, Epidemimology, and End Results (SEER) Program.** SEER Cancer Statistics Review. 1975-2006. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/>.
- 287.Suva LJ, Griffin RJ, and Makhoul I.** Mechanism of bone metastases of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(3):703-713.
- 288.Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, and Griffin RJ.** Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(4): 208-218.

- 289. Taioli E, Barone J, Wynder EL.** A case-control study on breast cancer and body mass. The American Health Foundation-Division of Epidemiology. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 723-8.
- 290. Tait CR, Waterworth A, Loncaster J, et al.** The oligometastatic state in breast cancer: hypothesis or reality. *Breast* 2005; 14:87-93.
- 291. Tavani A, Braga C, La Vecchia C, et al.** Hormone replacement treatment and breast cancer risk: an age-specific analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:11-4.
- 292. Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, et al.** Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007; 18:361-373.
- 293. Titus-Ernstoff L, Egan KM, Newcomb PA, et al.** Early life factors in relation to breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:207-10.
- 294. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, et al.** A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3):190-7.
- 295. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al.** Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290:465-475.
- 296. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al.** Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1428-1437.
- 297. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R.** Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 459-471.
- 298. Trock BJ, Yamauchi H, Brotzman M, et al.** C-erbB-2 as a prognostic factor in breast cancer (BC): A metaanalysis. *Proc Am Soc Oncol* 2000; 19:97a.
- 299. United Kingdom National Case-Control Study Group.** Breast feeding and risk of breast cancer in young women. *BMJ* 1993; 307:17-20.

- 
- 300. Ursin G, Ma H, Wu AH, et al.** Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:332-338.
- 301. van de Vlijver M, He YD, van 't Veer L et al.** A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1999-2009.
- 302. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al.** Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152:514-527.
- 303. Van der Leij F, Elkhuizen P, Bartelink H et al.** Predictive factors for local recurrence in breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22:100-107.
- 304. Van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, et al.** Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* 2005; 293(2):183-193.
- 305. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al.** Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28 (10):1684-91.
- 306. Vogel VG.** Epidemiology, genetics, and risk evaluation of postmenopausal women at risk of breast cancer. *Menopause* 2008; 15(4):782-9.
- 307. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al.** Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1688-1697.
- 308. Del Valle MO, López ML, Arcos PI, et al.** Análisis de los años potenciales de vida perdidos por cáncer en Asturias y España. *Rev San Hig Púb* 1993; 67:129-44.
- 309. Velanovich V.** Axillary lymph node dissection for breast cancer: a decision analysis of T1 lesions. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(2):131-39
- 310. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al; EURO CARE-4 Working Group.** Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8(9):784-96.
- 311. Veronesi A, Giacomi C, Magri M, et al.** Familial breast cancer: characteristics and outcome of BRCA 1-2 positive and negative cases. *BMC Cancer* 2005;

- 5:70.
- 312. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, et al.** Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198:681-4
- 313. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, et al.** Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985; 202:702-7.
- 314. Veronesi U.** Sentinel lymph node biopsy. The tracing of a portal. *Helix* 1999; 7:32-8
- 315. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al.** Prognostic significance of number and level of axillary nodal metastasis in breast cancer. *Breast* 1993; 2:224-8.
- 316. Viadana E, Bross IDJ, Picaren JW.** An autopsy study of some routes of dissemination of the breast. *Br J cancer* 1973; 27:336-40.
- 317. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al.** Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28(10):1684-91. Doi: 10.1200/JCO.2009.24.9284.
- 318. Vogel VG.** Epidemiology, genetics, and risk evaluation of postmenopausal women at risk of breast cancer. *Menopause* 2008; 15(4):782-9.
- 319. Vogel VG, Kavanagh JJ, Singletary SE, et al.** Breast cancer risk factors and preventive approaches to breast cancer. En: *Cancer in women*. Massachusetts: Blackwell Science Inc.; 1998: 58-91.
- 320. vom Saal F.** Environmental estrogenic chemicals: their impact on embryonic development. *Hum Ecol Risk Assess* 1995; 1:3-15.
- 321. Wang H, Shao N, Ding QM, et al.** BRCA1 proteins are transported to the nucleus in the absence of serum and splice variants BRCA1a, BRCA1b are tyrosine phosphoproteins that associated with E2F, cyclins and cyclin dependent kinases. *Oncogene*. 1997; 15:143-57.

- 
- 322. Wei S, Li Y, Siegal GP, et al.** Breast carcinomas with isolated bone metastases have different hormone receptor expression profiles than those with metastases to other sites or multiple organs. *Ann Diagn Pathol* 2011; 15(2):79-83.
- 323. Wei B, Wang J, Bourne P, et al.** Bone metastasis is strongly associated with estrogen receptor-positive/progesterone receptor-negative breast carcinomas. *Human pathology* 2008; 39:1809-1815.
- 324. Weigel MT and Dowsett M.** Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17:245-262.
- 325. Weigelt B, Hu Z, He X, et al.** Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65(20).
- 326. Weitzel JN.** Genetic testing for breast cancer predisposition. En: Ismail Jatoi. *Breast Cancer Screening. FACS.* Austin, Tx USA: Landes Bioscience; 1997.
- 327. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, et al.** Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2705-2710.
- 328. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al.** Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7:449-57.
- 329. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR.** The National Cancer Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer* 1996; 78(8):1838-43.
- 330. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, et al.** Blood levels organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:648-52.
- 331. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al.** Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265:2088-90.
- 332. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research.** Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A

Global Perspective 2007. Washington, DC.

- 333. Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, et al.** Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 901-6.
- 334. Xu DL, Zhang XT, Wang GH, et al.** Clinical features of pathologically confirmed metastatic bone tumors—a report of 390 cases. *Ai Zheng* 2005; 24(11): 1404-7.
- 335. Yildirim E and Berberoglu U.** Postmastectomy locoregional recurrence and distant metastasis in breast carcinoma patients. *The Breast* 2008; 17:367-371.
- 336. Yong M, Jensen AO, Jacobsen JB, et al.** Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007). *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129:495-503.