

Recurrencia de cáncer de mama en mujeres del Noroeste de México

Laura María de la Asunción Pérez-Michel,*
Martha González-Lizarraga,** José Manuel Ornelas-Aguirre***

Resumen

Introducción: La recurrencia del cáncer de mama se ha definido como la presencia de un nuevo tumor local o distante después de un año del tratamiento inicial. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia y características de la recurrencia de cáncer de mama en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en el noroeste de México.

Material y métodos: Estudio transversal en una cohorte de seguimiento de mujeres con cáncer de mama, para conocer la prevalencia de la recurrencia de la enfermedad. Se analizó edad, etapa del tumor, estado ganglionar axilar, tipo de tumor, grado histológico, receptores de estrógenos, progesterona y proteína HER2, tratamiento y muerte.

Resultados: Se incluyeron 397 mujeres, observándose 23 % de recurrencia en un seguimiento a cinco años, con mayor frecuencia en los casos en que al diagnóstico estaban en etapa III de la enfermedad (48 %; OR = 3.54, $p = 0.0001$), ante metástasis a ganglios linfáticos axilares (21 %; OR = 1.12, $p = 0.05$) y positividad a receptores de estrógenos (19 %; OR = 0.64, $p = 0.07$) y proteína HER2 (28 %; OR = 1.53, $p = 0.08$). Treinta y cinco de 121 mujeres que recibieron terapia endocrina presentaron recurrencia (29 %; OR = 1.63, $p = 0.04$) y 15 de 30 que recibieron trastuzumab (50 %; OR = 3.89, $p = 0.01$). La muerte ocurrió en 77 % de los casos de recurrencia de la enfermedad (OR = 12.66, $p = 0.001$).

Conclusiones: En el cáncer de mama en etapa tardía, la expresión positiva del HER2 en mujeres con receptores de estrógenos positivos y metástasis a ganglios axilares se asocia con mayor frecuencia de recurrencia y muerte.

Palabras clave: Cáncer de mama, estado ganglionar axilar, metástasis.

Summary

Background: Recurrence of breast cancer has been defined as the presence of a new local or distant tumor after a year of initial treatment. The aim of this study was to assess the prevalence and characteristics of breast cancer recurrence in women diagnosed with breast cancer in northwestern Mexico.

Methods: We designed a cross-sectional study in a cohort of women with breast cancer to determine the prevalence of disease recurrence. We analyzed age, tumor stage, axillary lymph node status, type of tumor, histological grade, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and protein HER2, treatment used and death.

Results: We included 397 women, with 23% of recurrence in a follow up to five years. There was a higher frequency of recurrence in those cases where diagnosis was stage III of the disease (48%; OR = 3.54; $p = 0.0001$). Axillary lymph node metastases (21%; OR = 1.12; $p = 0.05$) and ER positive (19%; OR = 0.64; $p = 0.07$) and protein HER2 (28%; OR = 1.53; $p = 0.08$). Of 121 women who received endocrine therapy, 35 had recurrence (29%; OR = 1.63; $p = 0.04$) and 15/30 women who received trastuzumab presented recurrence (50%; OR = 3.89; $p = 0.01$). Death was reported in 77% of cases of disease recurrence (OR = 12.66; $p = 0.001$).

Conclusions: In the late stage of breast cancer, HER2-positive expression in women with ER positive, axillary node involvement and metastases is associated with a higher frequency of recurrence and death.

Key words: Breast cancer, axillary lymph node status, metastases.

Introducción

En el mundo, el cáncer de mama es la forma más común de malignidad que ocurre en la mujer.¹ En México, esta neoplasia es la segunda causa de muerte en la mujer.² Desde 1990, más de 6000 casos nuevos fueron diagnosticados y se esperan 16 500 casos nuevos para 2020.³

La epidemiología del cáncer de mama en nuestro país ha cambiado poco a través de los años, y a pesar de que anteriormente se le consideraba una enfermedad de mujeres mayores de 50 años de edad, en el norte de México se presenta una incidencia cada vez mayor de mujeres menores a esta edad en comparación con los estados del centro y sur del país.^{4,5} Nuestros resultados de

* Servicio de Oncología, Hospital General Regional 1, Ciudad Obregón, Sonora.

** Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional 1, Mazatlán, Sinaloa.

*** Dirección de Educación e Investigación, Hospital de Especialidades 2, Centro Médico Nacional del Noroeste "Luis Donaldo Colosio", Ciudad Obregón, Sonora.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Solicitud de sobretiros:

José Manuel Ornelas-Aguirre, No Reección 311 Poniente, Col. Centro, 85000 Ciudad Obregón, Sonora, México.

Tel. y fax: (644) 414 2511. E-mail: jmoapat@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 17-07-2008

Aceptado para publicación: 16-12-2008

incidencia son similares a los observados en los márgenes fronterizos de Estados Unidos de Norteamérica con México, situación probablemente influida por la migración hispana a este país.

La decisión actual en el tratamiento del cáncer de mama se fundamenta en factores pronósticos bien definidos.⁵ La cirugía con márgenes quirúrgicos libres de tumor y la radioterapia son las principales modalidades terapéuticas locales. El tratamiento primario de la mayoría de los pacientes con cáncer de mama de primera vez incluye algunas terapias adyuvantes con base en el resultado de biomarcadores específicos, con las cuales se ha logrado reducir la recurrencia y la mortalidad.⁶

Actualmente muchas mujeres han sido beneficiadas de la terapia hormonal adyuvante y la detección cada vez más temprana.^{7,8} Dentro de los factores asociados a la recurrencia se encuentran las micrometástasis, edad, tamaño del tumor, estado de los ganglios axilares y grado de diferenciación tumoral, entre otros.⁹

Para escoger la mejor terapia adyuvante, los biomarcadores tumorales son analizados en el tumor primario con propósitos pronósticos y predictivos.⁷ Entre estos biomarcadores, los receptores de estrógenos (RE), de progesterona (RP) y el HER2 han sido ampliamente utilizados.¹⁰

La proteína c-erbB-2/*neu* (HER2) proviene de la familia de factores de crecimiento epidérmico; representa la principal ontogenicidad que se activa en el cáncer de mama y se encuentra directamente relacionada con el mecanismo de promoción tumoral, resistencia al tratamiento y vigilancia autoinmune del cáncer de mama. El gen HER2 se localiza en el cromosoma 17q21 y su proteína se expresa en bajos niveles en las células epiteliales y mioepiteliales de la mama normal. Esta proteína se sobreexpresa aproximadamente en 14 a 30 % de los carcinomas de mama, con mayor frecuencia en el carcinoma ductal, y está asociada a mal pronóstico.¹¹

Los RE desempeñan un papel importante en regular la proliferación y diferenciación del epitelio normal de la mama. Numerosos estudios han evaluado su expresión en el cáncer de mama: han encontrado que alrededor de 60 a 70 % de estas neoplasias los expresan, lo cual se ha relacionado como factor de buen pronóstico.¹²

Los RP, también conocidos como NR3C3 (subfamilia de receptores nucleares 3, grupo C, miembro 3), son receptores intracelulares de esteroides que se unen específicamente a la progesterona. Los RP están codificados por un gen único (PGR) que reside en el cromosoma 11q22 y tiene dos formas principales (A y B) que difieren en su peso molecular. Son marcadores sustitutos de la actividad de los RE en el cáncer de mama y en la actualidad son de utilidad para predecir el resultado clínico del tratamiento.^{13,14}

De hecho, el papel de los RE³ y RP⁸ como factores pronóstico han sido bien establecidos.⁷ Por otra parte, el oncogen HER2 se ha asociado con progresión del cáncer de mama y pobre supervivencia de la paciente,^{9,15} ya que interviene con cambios en la amplificación celular a través de una sobreexpresión del ARNm.⁸

La recurrencia del cáncer de mama se ha definido como la presencia de un nuevo tumor local o distante después de un año del tratamiento inicial. Actualmente sabemos que entre 4 y 20 % de los tumores primarios de mama podría tener recurrencia local dentro de los primeros 10 años de iniciado el tratamiento.⁸

Algunos autores han informado rangos de correlación de 71 a 85 % entre la expresión de RE en un carcinoma primario de mama y su recurrencia local o metástasis.^{10,11}

No existen estudios previos que evalúen la frecuencia de recurrencia para el cáncer de mama en relación con los resultados de los RE, RP y HER2 en la región noroeste de México.

El propósito de este estudio fue evaluar la prevalencia y características de la recurrencia de cáncer de mama en un grupo de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en el noroeste de México.

Material y métodos

Entre enero de 2002 y diciembre de 2007, 397 mujeres del Centro Médico Nacional del Noroeste en el Instituto Mexicano del Seguro Social en Ciudad Obregón, Sonora, con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de mama y que cumplieron con los criterios de selección, fueron evaluadas y reclutadas en una cohorte de seguimiento que se continuará hasta 10 años de seguimiento. El análisis incluyó el estudio de las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas del tumor, estado de RE, RP, HER2 y tratamiento recibido de acuerdo con las recomendaciones de la *Norma oficial mexicana (NOM-041-SSA2-2002), para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama*.¹⁶

Los criterios de inclusión fueron edad entre 20 y 90 años, carcinoma de mama, cualquier estadio de la enfermedad e información del tratamiento recibido de acuerdo con la indicación clínica del caso. Se excluyeron las pacientes en quienes los datos del tumor primario, información clínica o estado de los marcadores RE, RP, HER2 no estuvieron disponibles; existencia de carcinoma de mama no invasor (*in situ*), cáncer de mama como segunda neoplasia, asociación con embarazo, seguimiento inferior a seis meses, ausencia de información clínica suficiente en el expediente clínico o deseo de la paciente a no participar en el estudio.

Para el procedimiento del estudio, todos los casos fueron confirmados mediante observación directa de los tejidos en laminillas con microscopia de luz por parte de dos patólogos cegados a la información clínica. Un análisis de variabilidad intra e interobservador se realizó con prueba de kappa. Ante 10 % o más de discordancia, las laminillas fueron revisadas y se obtuvo una opinión en consenso.

De acuerdo con el estado de los RE, RP y HER2 se consideró como 0+, 1+ o 2+ respecto a estándares internacionales de evaluación. En virtud de que no disponemos en nuestro hospital del método de FISH (hibridación fluorescente) para la evaluación de los casos con tinción de HER2 positivo 2+, estos casos no

Cuadro I. Análisis de recurrencia en 397 mujeres con cáncer de mama

	Recurrencia/n (%)	OR (IC 95 %)	p
Edad al diagnóstico			
< 50 años	43/177 (24)	1.18 (0.37-1.89)	0.48*
> 50 años	47/220 (21)	0.84 (0.52-1.35)	
Ganglios axilares+	22/106 (21)	1.12 (0.99-1.26)	0.05*
Ganglios axilares-	12/208 (6)	0.53 (0.27-1.02)	
Estadio			
I	21/128 (23)	0.62 (0.35-1.07)	0.086**
II	19/152 (21)	0.35 (0.20-0.60)	0.0001**
III	43/106 (48)	3.54 (2.15-5.82)	0.0001**
IV	7/ 11 (8)	6.38 (1.82-22.34)	0.001**

IC 95 % = intervalo de confianza a 95 %, OR = odds ratio.*Calculado con χ^2 .**Calculado con U de Mann-Whitney. Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado significativo.

podieron reclasificarse mediante dicha técnica. Todos los estudios histopatológicos y de inmunohistoquímica fueron realizados por el mismo equipo de patología bajo estándares de la *Norma oficial mexicana NOM-041-SSA2-2002, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama*.¹⁶

La inmunohistoquímica en el tejido fijado en parafina obtenido del tumor primario se realizó de la siguiente forma: primero se realizaron cortes entre 2 y 3 micras de espesor que se montaron con un control positivo y otro negativo con incubación a 60 °C por 30 minutos. Posteriormente se desparafinizaron mediante lavados en xileno, alcohol absoluto a 96 % y rehidratación con agua bidestilada. La recuperación antigénica se llevó a cabo por aplicación de solución de citrato amortiguadora, exposición de calor a temperatura elevada bajo presión, enfriamiento, lavado, reincubación y nueva amortiguación. Posteriormente se utilizó peróxido de hidrógeno para obtener el bloque de proteínas, seguido de la exposición a los anticuerpos primarios RE, RP y HER2 de la marca Dako® (Carpintería, California, USA). Como tercera fase se fijó y amplificó la respuesta mediante exposición a un anticuerpo secundario biotinado seguido de lavado; el revelado se realizó con diaminobenzidina y aplicación de cromógenos y como contraste se utilizó hematoxilina de Harris. Todos los pasos los realizó una misma persona de forma manual.

Los criterios de inmunopositividad para cada uno de los receptores evaluados fueron:

- RE, tinción nuclear > 5 % de las células tumorales.
- RP, tinción nuclear > 10 % de las células tumorales.
- HER2, tinción membranar 3+ en intensidad.

La información clínica se obtuvo de la consulta al paciente de forma prospectiva y del expediente clínico para la referencia de antecedentes. Las variables estudiadas incluyeron presencia de

recurrencia de la neoplasia, edad, positividad de tumor en ganglios linfáticos, estadio del tumor, tipo de tumor, grado histológico, positividad a RE, RP y HER2, además de los tratamientos y la muerte.

Este estudio fue sometido y aprobado por el Comité Local de Investigación del Centro Médico Nacional del Noroeste del Instituto Mexicano del Seguro Social (registro 047-2601-2007). La distribución de las variables categóricas fue estudiada con χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher, cuando así se requería, y cálculo de intervalos de confianza a 95 %. El análisis de *odds ratio* se llevó a cabo mediante tablas de contingencia de 2×2 . Para las diferencias intragrupo se utilizó estadística no paramétrica con U de Mann-Whitney para las variables ordinales intragrupo. Todas las pruebas estadísticas fueron a dos colas con un nivel de significancia igual o menor a 5 %, con ayuda del paquete estadístico SPSS versión 12.0 para Windows.

Resultados

De 397 casos de cáncer de mama incluidos, a cinco años de seguimiento se encontró una recurrencia de la enfermedad de 23 %, lo cual corresponde a 90 casos. En el cuadro I es posible observar que el promedio de edad de los casos con recurrencia fue de 53 ± 12 años, 24 % tenía menos de 50 años de edad (IC 95 % = 18-30, $p = 0.48$), 21 % presentó ganglios linfáticos positivos (IC 95 % = 13-29, $p = 0.05$) y 48 % se encontraba antes del tratamiento en estadio III de la enfermedad (IC 95 % = 34-61, $p = 0.001$). De acuerdo con estos resultados, tal parece que la *odds ratio* para la recurrencia se incrementa conforme aumenta la etapa del tumor (III y IV), lo cual sugiere una asociación directa entre el estadio tumoral y el desarrollo de recurrencia de la enfermedad.

Respecto a las características histopatológicas de los casos con recurrencia, en el cuadro II observamos que la mayoría de los

Cuadro II. Características histopatológicas de casos con recurrencia de cáncer de mama

	Recurrencia/n (%)	IC 95 %	OR (IC 95 %)	p
Carcinoma ductal	85/364 (23)	19-27	1.70 (0.63-4.50)	0.28*
Carcinoma lobular	3/ 16 (19)	0-38	0.84 (0.02-25.50)	0.84*
Grado histológico				
1	78/358 (86)	3-89	1.59 (0.77-3.29)	0.25**
2	6/ 19 (7)	6-50	0.66 (0.24-1.79)	0.42**
3	12/ 20 (13)	8-53	0.62 (0.30-1.29)	0.20**

IC 95 % = intervalo de confianza a 95 %, OR = odds ratio. *Calculado con χ^2 . **Calculado con U de Mann-Whitney. Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado significativo.

Cuadro III. Positividad a receptores hormonales en casos con recurrencia de cáncer de mama

	Recurrencia/n (%)	IC 95 %	OR (IC 95 %)	p*
RE+	38/201 (19)	14-24	0.64 (0.40-1.03)	0.07
RP+	34/170 (20)	14-26	0.76 (0.47-1.23)	0.27
HER2+	36/129 (28)	20-36	1.53 (0.94-2.49)	0.08

IC 95 % = intervalo de confianza a 95 %, OR = odds ratio.

*Calculado con χ^2 . RE = receptores de estrógenos.

RP = receptores de progesterona, HER2 = c-erbB-2/neu.

Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado significativo.

casos fueron de tipo ductal infiltrante (23 %; IC 95 % = 19-27, OR = 1.70, $p = 0.28$). Para el grado histológico se observa que la mayoría de los casos estuvo en la categoría 1 de Scarff-Bloom-Richardson (86 %; IC 95 % = 3-89, $p = 0.25$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grados histológicos para el desarrollo de recurrencia de la enfermedad.

En relación con la positividad a RE, progesterona y HER2 (cuadro III) encontramos un porcentaje elevado de casos con recurrencia en las mujeres con positividad para receptores de HER2

(28 %; IC 95 % = 20-36, $p = 0.08$) y RE (19 %; IC 95 % = 14-24, $p = 0.07$), sin embargo, la significancia estadística fue limitrofe.

En el cuadro IV, donde se describen los tratamientos administrados previo a la recurrencia, se observa que 29 % de las pacientes que recibió terapia endocrina presentó recurrencia de la enfermedad (IC 95 % = 21-37, OR = 1.63, $p = 0.04$); 50 % de aquellas con tratamiento de trastuzumab (IC 95 % = 32-68, OR = 3.89, $p = 0.01$); 24 % de quienes recibieron quimioterapia (IC 95 % = 20-28, OR = 4.40, $p = 0.02$) y 25 % de los casos con radioterapia (IC 95 % = 20-30, OR = 1.73, $p = 0.05$).

Cuadro IV. Tratamientos administrados antes de la recurrencia del cáncer de mama

	Recurrencia/n (%)	IC 95 %	OR (IC 95 %)	p*
Terapia endocrina	35/121 (29)	21-37	1.63 (1.00-2.67)	0.04
Uso de trastuzumab	15/30 (50)	32-68	3.89 (1.82-8.31)	0.01
Quimioterapia	88/367 (24)	20-28	4.40 (1.03-18.90)	0.02
Radioterapia	72/286 (25)	20-30	1.73 (0.98-3.07)	0.05
Muerte	10/13 (77)	54-100	12.66 (3.40- 47.1)	0.001

IC 95 % = intervalo de confianza a 95 %, OR = odds ratio.

*Calculado con χ^2 . Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado significativo.

Por último, se tuvieron 13 defunciones, en 10 de las cuales se tuvo recurrencia, que representaron 77 % (IC 95 % = 54-100, OR = 12.66, $p = 0.001$).

Discusión

Numerosos estudios han demostrado que tras la mastectomía y radioterapia del cáncer de mama, entre 10 y 20 % de estas mujeres tiene riesgo de desarrollar recurrencia de la enfermedad dentro de los primeros 10 años del tratamiento inicial. Nuestros resultados son consistentes con esta información ya que encontramos una recurrencia de 23 %, similar a la informada por Gerson y colaboradores, quienes señalan 5.8 a 27.3 % dependiendo de si se trata de recurrencia local o sistémica.¹⁷ Cabe mencionar que en nuestro estudio no hicimos tal distinción, de tal forma el promedio obtenido queda como una prevalencia cruda del evento ocurrido en la población de estudio.

Se ha demostrado que los factores más importantes para la recurrencia del cáncer de mama son el estado de los ganglios axilares, presencia de invasión vascular, tamaño tumoral, grado histológico y edad.¹⁸ Al respecto, encontramos que la positividad a metástasis ganglionares y el estadio del tumor representan mayor riesgo para el desarrollo de recurrencia de la enfermedad. En cambio, el tipo de tumor y el grado histológico parecen no estar relacionados con el mayor incremento en la recurrencia tumoral, dato que ha sido apoyado en estudios previos, debido a que dependen de la subjetividad del tipo de análisis que se realiza para determinarlos.

Un punto importante de nuestros resultados fue que la positividad a HER2 parece ser un factor de mayor riesgo para la recurrencia de la enfermedad. Algunos estudios han sugerido una fuerte asociación entre la recurrencia local y la positividad a RE en el tumor primario.⁴ Nosotros encontramos que de forma contraria, en estas mujeres la positividad a RE es un factor protector para recurrencia, información que concuerda con lo reportado por Haffty y colaboradores, quienes al evaluar a 113 mujeres con recurrencia local encontraron que la positividad a RE fue estadísticamente significativa para predecir si una paciente tendría recurrencia temprana o tardía.¹⁹

HER2

Slamon y colaboradores fueron los primeros en señalar la asociación entre HER2, el resultado de los receptores hormonales, edad al diagnóstico, estado de los ganglios axilares, recurrencia y grado de supervivencia. Estudios previos han demostrado que en más de 50 % de los casos con sobreexpresión de esta proteína existe mayor número de recurrencias locales,¹¹ por lo que se le ha considerado como factor pronóstico superior en comparación con el estado de los RE.²⁰ Los datos observados en nuestro estudio son consistentes, aunque no estadísticamente

significativos con esta afirmación, ya que 28 % de los casos positivos a HER2 presentaron recurrencia de la enfermedad (OR = 1.53, IC 95 % = 0.94-2.49, $p = 0.08$).

Receptores de estrógenos

Pedriní y colaboradores²¹ expusieron que la expresión de RE cambia significativamente de positiva a negativa en la recurrencia de cáncer de mama, dato similar a lo informado por Crawford y Li.^{22,23} En nuestros resultados observamos una expresión similar de RE y RP, sin embargo, llama la atención la presencia de una diferencia estadística limitrofe que se encuentra a favor de que la expresión de RE podría ser un factor protector para la recurrencia (OR = 0.64, IC 95 % = 0.40-1.03, $p = 0.07$), semejante a lo encontrado por Bijker y colaboradores,²⁴ lo cual aunado al uso de terapia adyuvante beneficiará a estas pacientes.

Receptores de progesterona

En el estudio de Haffty y colaboradores se menciona que la positividad a RP se asocia a alta predicción (> 90 %) de sobrevivida a 10 años y casi nula recurrencia de la enfermedad, en comparación con las pacientes con negatividad para este biomarcador que desarrollaron recurrencia antes de 24 meses (42.3 %).¹⁹ En nuestro análisis, sin embargo, no identificamos una posible asociación en el desarrollo de recurrencia de la enfermedad y negatividad a RP, ya que obtuvimos una prevalencia de positividad solo de 20 %, muy similar al valor de RE (OR = 0.76, IC 95 % = 0.47-1.23) que aunque aparentemente es protector para recurrencia no fue estadísticamente significativo ($p = 0.27$). Será necesario evaluar en investigaciones posteriores la importancia que en nuestra población pueda tener la positividad o negatividad a este biomarcador.

En cuanto al tratamiento, el efecto de la neoadyuvancia sobre la expresión de RE, RP y HER2 es controvertido.²⁵ Se han examinado los cambios en la expresión de biomarcadores tras el tratamiento médico con quimioterapia en tumores primarios, recidivas y metástasis,²⁶ ya que algunos investigadores han observado cambios de la expresión que oscilan entre 9 y 56 %^{18,27} y otros más que no existen diferencias estadísticamente significativas en la expresión de los receptores hormonales entre la biopsia y la pieza quirúrgica posterior al tratamiento. Córdoba y colaboradores señalan un cambio en la expresión de RE en 10 % de los casos, de RP en 45 % y de HER2 en 10 %, sin embargo, estas diferencias no resultaron significativas.²⁵ En nuestro estudio no analizamos la expresión de estos biomarcadores en las recidivas, sin embargo, consideramos que debería realizarse para conocer cómo se modificó la expresión en las mujeres que recibieron tratamiento neoadyuvante y en aquellas que no.

Nuestro estudio presenta limitantes que es necesario considerar. Fue imposible contar con información completa en relación al número de ganglios linfáticos metastásicos y el tamaño

del tumor en el total de las mujeres, lo cual nos impidió realizar algún análisis con estos datos en comparación con la recurrencia de la enfermedad. Además, no se realizaron todos los marcadores al total de mujeres, principalmente por falta de tejido suficiente para llevar a cabo nuevamente las tinciones necesarias de inmunohistoquímica. En otro contexto, no todas las pacientes recibieron el mismo esquema de tratamiento y aunque no era la finalidad de esta investigación evaluar los tratamientos recibidos, y a pesar de que en forma retrospectiva es inadecuado evaluar los beneficios de éstos, consideramos necesario incluir de forma dicotómica el tipo recibido para evaluar su posible asociación con el desarrollo de recurrencia. Lo anterior nos permitió observar que quienes habían recibido terapia adyuvante, radio-terapia o quimioterapia presentaron bajos niveles de recurrencia de la enfermedad, siendo en todos los casos estadísticamente significativo. Otra limitante fue no haber separado las recurrencias locales y sistémicas, lo cual hubiera servido para tener una población de comparación más homogénea. A pesar de estas limitantes, consideramos que nuestros resultados pueden ser de utilidad para evaluar la recurrencia en cáncer de mama y sumarse al esfuerzo establecido por otros investigadores en el estudio de esta enfermedad.

Los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que es necesario analizar la expresión de HER2, RE y RP como factores independientes en cada mujer con diagnóstico de cáncer de mama, para evaluar la posibilidad de recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, en México la creciente demanda en la identificación de la amplificación de estos biomarcadores, así como la necesidad de estandarizar resultados de tal forma que sean comparables entre diferentes laboratorios, constituye uno de los principales retos en la obtención de un método confiable y accesible que permita formular en forma temprana el pronóstico de esta enfermedad.

En conclusión, el presente estudio demuestra que pacientes que desarrollan recurrencia de cáncer de mama dentro de sus primeros cinco años de seguimiento, con RE y RP positivos, podrían asociarse a buen pronóstico y respuesta terapéutica, y que las pacientes con otros factores clínicos adversos con RE o RP negativos y HER2 positivos podrían requerir tratamientos más radicales.

Agradecimientos

A los pacientes que han participado en esta evaluación, por su paciencia, interés y serenidad ante la enfermedad.

Referencias

- Schlotter CM, Vogt U, Bosse U, Mersch B, Wassmann K. C-myc, not HER-2/neu, can predict recurrence and mortality of patients with node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2003;5:R30-R36.
- Secretaría de Salud. Información para la rendición de cuentas. México: Secretaría de Salud; 2001. p. 38.
- Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer* 2001;91:863-868.
- López-Carrillo L, Sánchez-Torres L, López-Cervantes M, Rueda-Neria C. Identificación de lesiones mamarias malignas en México. *Salud Publica Mex* 2001;43:199-202.
- López-Ríos O, Lazcano-Ponce EC, Tovar-Guzmán V, Hernández-Ávila M. La epidemia de cáncer de mama en México. ¿Consecuencia de la transición demográfica? *Salud Publica Mex* 1997;39:1-7.
- Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2001;27:137-142.
- Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9:606-616.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-489.
- Gerson R, Serrano A, Villalobos A, Sánchez-Forgh E, Sánchez-Basurto C, Murillo A, et al. Biomarcadores en el pronóstico y respuesta al tratamiento en cáncer mamario. *Gac Med Mex* 2002;138:15-24.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-712.
- Allred DC, Bustamante MA, Daniel CO, Gaskill HV, Cruz AB Jr. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas. Evaluation of 130 cases and review of the literature regarding concordance with biochemical assay and clinical relevance. *Arch Surg* 1990;125:107-113.
- Leonhardt SA, Boonyaratankornkit V, Edwards DP. Progesterone receptor transcription and non-transcription signaling mechanisms. *Steroids* 2004;68:761-770.
- Mohsin SK, Weiss H, Havighurst T, Clark GM, Berardo M, Roanhe D, et al. Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. *Mod Pathol* 2004;17:1545-1554.
- Rojas-Atencio AE, Valbuena I, Urdaneta K, Soto-Quintana M, Álvarez-Nava F, González L, et al. Relationship of oncogene C-erbB-2 amplification in breast cancer with pathological parameters and disease free survival. *Rev Med Chile* 2005;133:151-157.
- Secretaría de Salud. Norma oficial mexicana (NOM-041-SSA2-2002), para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de la mama. México: Secretaría de Salud; 2002. Disponible en [http://www.fedpatmex.org.mx/Doc_Extras/NOM-041-SSA2-2002%20\(NORMA%20DE%20MAMA\).pdf](http://www.fedpatmex.org.mx/Doc_Extras/NOM-041-SSA2-2002%20(NORMA%20DE%20MAMA).pdf)
- Gerson R, Serrano A. Prognosis in early breast cancer according HER2 and hormone receptors expression. *GAMO* 2008;7:45-51.
- Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004;10:6622-6628.
- Haffty BG, Hauser A, Choi DH, Parisot N, Rimm D, King B, et al. Molecular markers for prognosis alter isolated postmastectomy chest wall recurrence. *Cancer* 2004;100:252-263.
- Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V, et al. Amplification of erb2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003;9:923-930.
- Pedriani JL, Pedriani M, Savaris RF, Machado L, Grudzinski M, Zettler CG. Reassessing tumor markers in local recurrences of breast cancer: a new insight. *Med Sci Monit* 2004;10:BR462-BR467.

22. Crawford DJ, Cowan S, Fitch R, Smith DC, Leake RE. Stability of estrogen receptor status in sequential biopsies from patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1987;56:137-140.
23. Li BD, Bizcos A, Molteni A, Duda RB. Estrogen and progesterone receptor concordance between primary and recurrent breast cancer. *J Surg Oncol* 1994;57:71-77.
24. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Robanus-Maandag EC, Bosch CA, Duval C, et al. Histological type and marker expression of the primary tumour compared with its local recurrence after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 2001;84:539-544.
25. Córdoba A, Ederra M, Ariceta I, Gómez ML, Arrechea MA, De Llano P, et al. Modulation of biomarker expression (OR, PR and C-erbB2) in breast cancer following neoadjuvant treatment. *An Sist Sanit Navar* 2006;29:349-356.
26. Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:65-70.
27. Taucher S, Rudas M, Gnant M, Thomanek K, Dubsy P, Roka S, et al. Sequential steroid hormone receptor measurement in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:91-98.