Rev. Cir. 2025;77(3):260-268
DOI: http://dx.doi.org/10.35687/s2452-454920250032535

ARTÍCULO ORIGINAL

Supervivencia comparada del cáncer mamario antes y después de los subtipos moleculares

Luis E. Meneses Columbié[1,2], Paula A. Palma Albornoz[1], Carlos A. Carrillo Rivas[1], Carlos A. Bastias Gädicke[1], Susana Meneses Peralta[1]

Comparative survival of breast cancer before and after molecular subtypes

Aim: To compare overall survival by stage at 60 months and mortality risk in two groups of patients treated before and after the implementation of molecular subtypes. **Material and Methods**: We studied a sample of 1146 patients over two periods: Group A (2003-2015) with 545 patients and Group B (2016-2023) with 601 patients. Survival functions by stage were compared between both groups using the Kaplan-Meier method, and risk was analyzed for each group using the Cox model. **Results**: 52.48% of Group A and 65.56% of Group B had localized disease. 37.98% of Group A and 25.29% of Group B had regional disease. Stage IV patients represented 9.54% and 9.15%, respectively. The survival function showed significant differences for stage IIIB (p = 0.032). The Cox model did not demonstrate risk differences between the groups (HR = 0.82, 95% CI = 0.60-1.14). Stage and hormone sensitivity with unknown HER2 or HER2 (-) were variables of interest regarding risk. **Discussion**: Using a univariate model, we found no significant differences in overall survival by stage at 60 months between the groups, except for stage IIIB, which showed a reduced risk favoring Group B (HR = 0.55; 95% CI = 0.33-0.93). Analyzed with a proportional hazards model, we were unable to demonstrate significant risk differences between the two groups. **Conclusions**: These results did not show significant differences between both groups.
Keywords: Breast cancer; survival; molecular subtypes; Kaplan-Meier; Cox model

Resumen

Objetivo: Comparar la supervivencia global por estadio a 60 meses y riesgo de mortalidad en 2 grupos de pacientes tratados antes y después de la aplicación de los subtipos moleculares. **Material y Método**: Estudiamos una muestra de 1.146 pacientes en dos períodos: Grupo A (2003-2015) con 545 pacientes y Grupo B (2016-2023) con 601 pacientes. Se compararon las funciones de supervivencia por estadio entre ambos grupos por el método de Kaplan Meier y se analizó el riesgo para cada grupo con el modelo de Cox. **Resultados**: El 52,48% del grupo A y el 65,56% del grupo B tuvo enfermedad localizada. El 37,98% del grupo A y el 25,29% del grupo B tuvo enfermedad regional. Los pacientes etapa IV representaron el 9,54% y 9,15% respectivamente. La función de supervivencia demostró diferencias significativas para el estadio IIIB (p = 0,032). El modelo de Cox no demostró diferencias de riesgo entre los grupos (HR = 0,82, IC 95% = 0,60-1,14). El estadio y la hormono-sensibilidad con HER2 desconocido o HER2 (-) fueron variables de interés en el riesgo. **Discusión**: Mediante un modelo univariado, no encontramos diferencias significativas en la supervivencia global por estadio a 60 meses entre los grupos, con excepción del estadio IIIB, con una disminución del riesgo en favor del grupo B (HR = 0,55; IC 95% = 0,33-0,93). Analizado con un modelo de riesgos proporcionales, no pudimos demostrar diferencias significativas en el riesgo entre ambos grupos. **Conclusiones**: Estos resultados no evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos.
Palabras clave: cáncer mamario; supervivencia; subtipos moleculares; Kaplan Meier; modelo de Cox.

[1]Hospital El Pino.
[2]Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

Recibido el 2024-11-13 y aceptado para publicación el 2024-12-04

Correspondencia a:
Dr. Luis E. Meneses Columbié
luis.meneses@redsalud.gob.cl

E-ISSN 2452-4549

CC BY

Introducción

El desarrollo del conocimiento en la biología molecular del cáncer de mama durante las últimas dos décadas desencadenó un cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. La descripción de subtipos moleculares mediante *microarrays* de cDNA por Perou a principios de los años 2000[1,2], condujo a la clasificación del cáncer mamario en luminales, los que expresan HER2, los cánceres "*Basal-like*" y los fenotipo normal[1]. La dificultad de aplicar estas técnicas moleculares en la práctica clínica cotidiana hizo necesario desarrollar métodos alternativos, mediante inmunohistoquímica, que reflejaran una correlación con los perfiles de expresión genética. Esto se consiguió a través del análisis de los receptores de estrógeno, progesterona, la expresión de HER2 y el marcador de proliferación Ki67[3].

La identificación de subtipos moleculares por inmunohistoquímica permitió estratificar a los pacientes según su sensibilidad a los tratamientos y pronóstico, lo que proporcionó un enfoque más dirigido en la terapia. Así, el subtipo molecular resultó ser un factor pronóstico independiente, que, junto con otros indicadores, influye significativamente en la supervivencia[4].

En nuestro Servicio de Salud se determinaba el HER2 desde antes del año 2003, pero fue a partir del año 2016 que se comenzó la determinación del marcador de proliferación celular Ki67. Esto permitió que nuestros pacientes accedieran terapias personalizadas con medicamentos de alto costo, como el trastuzumab[5]. Antes de ese año, el conocimiento sobre la hormono-sensibilidad y la expresión de HER2 solamente permitía indicar hormonoterapia e identificar cánceres triple negativos, más agresivos y resistentes a la hormonoterapia. Sin contar con datos locales previos, teorizamos que, desde el año 2016, estos recursos podrían significar una mejoría en la supervivencia, por lo que nos planteamos como objetivo comparar la supervivencia global por estadio, de pacientes con cáncer mamario invasor a 60 meses, entre un período con disponibilidad para identificar subtipos moleculares y un período histórico anterior sin el recurso. La hipótesis nula plantea que no hay diferencias en la supervivencia global entre ambos períodos.

Material y Método

Diseño

Este estudio es un análisis retrospectivo y longitudinal.

Criterios de inclusión

Se incluyen pacientes de ambos sexos con cáncer de mama invasor que ingresaron a la Unidad de Patología Mamaria del Hospital El Pino entre enero de 2003 y diciembre de 2023. En Comité de Mama se estadificaron y asignaron a un tratamiento. Los tratamientos se realizaron según los protocolos vigentes según la etapa en cada período.

Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes en estadio 0 y aquellos sin datos suficientes para calcular supervivencia y riesgo.

Muestra

Se conformó una muestra de 1.146 pacientes, dividida en dos períodos: Grupo A (2003-2015) = 545 pacientes y Grupo B (2016-2023) = 601 pacientes. La estadificación de los pacientes se realizó según las siguientes consideraciones:

1. En pacientes operados, se consideró la estadificación posquirúrgica.
2. Cuando se indicó neoadyuvancia o radioterapia como primer tratamiento, se consideró la estadificación clínica definida por el Comité. Se realizaron reasignaciones a una etapa mayor cuando, la biopsia definitiva demostró compromiso mayor al clínicamente evaluado.
3. Las progresiones pre-cirugía o al iniciar la neoadyuvancia también se reasignaron a una etapa mayor.
4. En enfermedad sincrónica bilateral, se consideró la etapa clínica mayor.
5. Los cánceres metacrónicos contralaterales, se consideraron nuevos casos[6].
6. Los pacientes estadio IA y IB se consideraron juntos como estadio I.

Variables

Las variables de interés recopiladas fueron: Edad, fecha de confirmación, histopatología, estado de los receptores de estrógeno, progesterona, HER2, y Ki67 por inmunohistoquímica. Se clasificó a los pacientes del grupo A por hormono-sensibilidad y expresión de HER2 y a los del grupo B por subtipo molecular. También se registró estadio clínico y posquirúrgico y seguimiento. La fecha y causa de defunción fueron obtenidas del Servicio de Registro Civil e Identificación. Las estimaciones de supervivencia consideran eventos ocurridos dentro de 60 meses desde la confirmación.

Análisis

Se confeccionaron tablas de contingencia en Excel. Se corroboraron distribuciones normales con

la prueba de Shapiro-Wilk. Las frecuencias con distribución normal se compararon con la T de Student y las no normales con la prueba de Mann-Whitney. La supervivencia por grupo se estimó con el método de Kaplan-Meier. Se comparó supervivencia con la prueba de *log-rank*. La influencia de covariables se analizó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El nivel de significación fue del 5% para todas las herramientas estadísticas. En los cálculos se utilizaron los paquetes estadísticos *Statplus.io, Datatab y R.*

Resultados

Homogeneidad de los grupos

De un total de 1.146 pacientes, se conformaron 2 grupos:

- Grupo A: 545 pacientes tratados entre 2003 y 2015.
- Grupo B: 601 pacientes tratados entre 2016 y 2023.

El 52,48% del grupo A y el 65,56% del grupo B ingresó con enfermedad localizada en la mama. Los pacientes con diseminación regional representaron el 37,98% del grupo A y el 25,29% del grupo B. Por otro lado, los pacientes con metástasis sistémica fueron el 9,54% y 9,15% respectivamente. En la Tabla 1 se presenta la distribución por estadio y grupo etario. La comparación entre ambos grupos no demostró diferencias estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

En la Tabla 2 se presenta la distribución de los pacientes del grupo B por subtipo molecular y estadio. Los pacientes hormono-sensibles (HS) y no hormono-sensibles (NHS) sin subtipo molecular fueron cánceres micro-invasores a los que no se les determinó HER2 ni Ki67. La Tabla 3 representa los pacientes del grupo A: más de la mitad de sus pacientes (55,96%) fueron HS/HER2(-). La ausencia de casos NHS/HER2 (-) en este grupo, se explica porque estos pacientes fueron incluidos como triple negativo (TN). No encontramos diferencias en las frecuencias de TN entre los grupos A y B ($p = 0,326$), tampoco en la comparación de los pacientes HER2 (+) del grupo B con los NHS/HER2 (+) del grupo A ($p = 0,914$), ni entre los luminal/HER2 del grupo B, con los HS/HER2 (+) del grupo A ($p = 1,000$).

Supervivencia y riesgo

La Tabla 4 registra los eventos (muerte) y censuras para los grupos A y B. El grupo A presenta más eventos comparado al grupo B, y aumenta con el estadio. Ambos grupos tuvieron una alta proporción de censuras, lo que hizo imposible el cálculo de la mediana, excepto para estadio IV, que fue 27,76 meses para el grupo A y 30,14 meses para el B. Por lo anterior presentamos la Tabla 5, que registra la media de supervivencia por estadio.

La Tabla 6 describe la función de supervivencia por etapa al finalizar el período de 60 meses para ambos grupos. En el estadio IIIC del grupo B, los eventos se presentan tempranamente y después no

Tabla 1. Estadios y grupos etarios

Grupo A																
Grupo etario	**I**	**%**	**IIA**	**%**	**IIB**	**%**	**IIIA**	**%**	**IIIB**	**%**	**IIIC**	**%**	**IV**	**%**	**Total**	**%**
31-40	9	1,65	9	1,65	3	0,55	9	1,65	5	0,92	6	1,1	5	0,92	46	8,44
41-70	91	16,7	91	16,7	59	10,83	38	6,97	64	11,74	31	5,69	35	6,42	409	75,05
71-90	16	2,94	16	2,94	12	2,2	7	1,28	19	3,49	8	1,47	12	2,2	90	16,51
Total	116	21,28	116	21,28	74	13,58	54	9,91	88	16,15	45	8,26	52	9,54	545	100

Grupo B																
Grupo etario	**I**	**%**	**IIA**	**%**	**IIB**	**%**	**IIIA**	**%**	**IIIB**	**%**	**IIIC**	**%**	**IV**	**%**	**Total**	**%**
31-40	9	1,5	9	1,5	5	0,83	9	1,5	8	1,33	3	0,5	4	0,67	47	7,82
41-70	147	24,46	110	18,3	28	4,66	32	5,32	51	8,49	19	3,16	35	5,82	422	70,22
71-90	31	5,16	39	6,49	9	1,5	8	1,33	28	4,66	1	0,17	16	2,66	132	21,96
Total	187	31,11	158	26,29	42	6,99	49	8,15	87	14,48	23	3,83	55	9,15	601	100

Fuente: Registros clínicos Hospital El Pino.

Tabla 2. Subtipo molecular grupo B

	HS[1]		NHS[2]		LA[3]		LB[4]		TN[5]		HER-2		L-HER2[6]		Total	
Estadios	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	12	2,00	4	0,67	90	14,98	54	8,99	16	2,66	8	1,33	3	0,50	187	31,11
IIA	0	0,00	0	0,00	65	10,82	60	9,98	18	3,00	7	1,16	7	1,16	157	26,12
IIB	0	0,00	0	0,00	13	2,16	18	3,00	6	1,00	4	0,67	1	0,17	42	6,99
IIIA	0	0,00	0	0,00	17	2,83	16	2,66	10	1,66	2	0,33	4	0,67	49	8,15
IIIB	1	0,17	0	0,00	20	3,33	36	5,99	20	3,33	7	1,16	3	0,50	87	14,48
IIIC	0	0,00	0	0,00	6	1,00	11	1,83	1	0,17	4	0,67	1	0,17	23	3,83
IV	1	0,17	0	0,00	15	2,50	25	4,16	9	1,50	2	0,33	4	0,67	56	9,32
Total	14	2,33	4	0,67	226	37,60	220	36,61	80	13,31	34	5,66	23	3,83	601	100,00

[1]Homono-sensible, [2]No hormono-sensible, [3]Luminal A, [4]Luminal B, [5]Triple negativo, [6]Luminal HER2.

Tabla 3. Marcadores por inmunhistoquimica Grupo A

	Hormono-sensibles								No homono-sensibles						TN[1]		S/I[2]		Total	
Estadios	Sin HER2		HER2 (-)		equivoco		HER2 (+)		Sin HER2		equivoco		HER2 (+)							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	8	1,47	70	12,84	7	1,28	4	0,73	2	0,37	2	0,37	7	1,28	13	2,39	3	0,55	116	21,28
IIA	6	1,10	75	13,76	6	1,10	5	0,92	2	0,37	1	0,18	4	0,73	15	2,75	2	0,37	116	21,28
IIB	5	0,92	34	6,24	8	1,47	3	0,55	1	0,18	0	0,00	10	1,83	10	1,83	3	0,55	74	13,58
IIIA	1	0,18	36	6,61	3	0,55	4	0,73	1	0,18	0	0,00	2	0,37	6	1,10	1	0,18	54	9,91
IIIB	3	0,55	45	8,26	4	0,73	2	0,37	2	0,37	0	0,00	3	0,55	18	3,30	11	2,02	88	16,15
IIIC	3	0,55	26	4,77	1	0,18	2	0,37	2	0,37	0	0,00	3	0,55	6	1,10	2	0,37	45	8,26
IV	1	0,18	19	3,49	1	0,18	4	0,73	0	0,00	5	0,92	3	0,55	10	1,83	9	1,65	52	9,54
Total	27	4,95	305	55,96	30	5,50	24	4,40	10	1,83	8	1,47	32	5,87	78	14,31	31	5,69	545	100,00

[1]Triple negativo, [2]Sin información.

Tabla 4. Eventos y censurados

Grupo	Estadio	Eventos		Censurados		Total
		n	%	n	%	%
A	I	5	4,31	111	95,68	116
	IIA	5	4,31	111	95,68	116
	IIB	7	9,45	67	90,54	74
	IIIA	13	24,07	41	75,92	54
	IIIB	37	42,04	51	57,95	88
	IIIC	16	35,55	29	64,44	45
	IV	45	86,53	7	13,46	52
B	I	4	2,14	183	97,86	187
	IIA	3	1,91	154	98,09	157
	IIB	4	9,52	38	90,48	42
	IIIA	6	12,24	43	87,76	49
	IIIB	19	21,83	68	78,16	87
	IIIC	4	17,39	19	82,60	23
	IV	32	57,14	24	42,85	56

Tabla 5. Tiempo medio de supervivencia

Grupo	Estadio	Media	Desv. Est.[1]	IC (95%)[2]	
A	I	58,82	0,62	57,61	60,02
	IIA	59,02	0,50	58,03	60,01
	IIB	57,32	1,19	54,98	59,66
	IIIA	51,36	2,00	47,44	55,29
	IIIB	44,25	2,16	40,01	48,49
	IIIC	49,63	2,62	44,50	54,77
	IV	27,77	2,96	21,98	33,56
B	I	59,39	0,37	58,66	60,12
	IIA	59,52	0,30	58,93	60,11
	IIB	55,52	2,14	51,31	59,72
	IIIA	54,76	2,00	50,83	58,68
	IIIB	51,04	1,90	47,31	54,77
	IIIC	50,33	4,28	41,93	58,72
	IV	30,15	3,13	24,01	36,29

[1]Desviación estándar, [2]Intervalo de confianza 95%.

Tabla 6. Mortalidad

Grupo	Estadio	Meses	Función supervivencia	Err.Est.[1]	IC 95%[2]		Tasa de riesgo acumulada
A	I	58	0,9566	0,0190	0,9194	0,9938	0,0444
	IIA	57	0,9546	0,0198	0,9157	0,9935	0,0464
	IIB	60	0,9033	0,0348	0,8352	0,9714	0,1017
	IIIA	50	0,7513	0,0599	0,6338	0,8687	0,2860
	IIIB	53	0,5656	0,0539	0,4600	0,6713	0,5697
	IIIC	60	0,6170	0,0755	0,4690	0,7650	0,4828
	IV	60	0,1346	0,0473	0,0418	0,2274	2,0035
B	I	58	0,9581	0,0217	0,9157	1,0000	0,0428
	IIA	55	0,9610	0,0221	0,9177	1,0000	0,0398
	IIB	46	0,8589	0,0706	0,7204	0,9974	0,1521
	IIIA	43	0,8317	0,0641	0,7061	0,9573	0,1842
	IIIB	59	0,7101	0,0594	0,5937	0,8265	0,3423
	IIIC	26	0,7549	0,1106	0,5381	0,9717	0,2809
	IV	55	0,2366	0,0769	0,0858	0,3873	1,4394

[1]Error estándar, [2]Intervalo de confianza (95%).

registra nuevos eventos hasta los 60 meses, lo que es concordante con la gran cantidad de casos censurados en este estadio. Las Figuras 1-7 representan las comparaciones de las curvas de supervivencia de manera visual. Destaca el comportamiento de las curvas en el estadio IIB de ambos grupos, donde poco antes de los 20 meses la curva del grupo B cae por debajo de la del A y se mantiene con este comportamiento hasta el evento final, a los 46 meses (Tasa de supervivencia de 85,89%).

Del análisis de la razón de riesgo del grupo B sobre el grupo A obtuvimos que, en todos los estadios, el grupo B tiene menor riesgo de muerte respecto del A, con excepción del estadio IIB, donde el riesgo de muerte del grupo B es un 59% mayor. Sin embargo, ninguno de estos valores resultaron estadísticamente significativos, con excepción del estadio IIIB, con una ventaja de supervivencia en el grupo B de un 45% sobre el grupo A, siendo el único estadísticamente significativo.

La comparación de las funciones de supervivencia mediante *Log Rank* reafirmó que no hay diferencias entre los grupos A y B, con excepción del estadio IIIB, en el que sí observamos una diferencia significativa ($p = 0,032$).

La Tabla 7 representa el modelo de riesgos proporcionales, que refleja cómo interactuaron varias covariables en el riesgo de mortalidad: el estadio, en referencia al estadio I; la edad, en referencia al grupo etario de menores de 41; el grado histológico, en referencia al grado 1; aquí se incluyen las histologías lobulillares (lobulillar y ductolobulillar) sin gradación explícita, por ser de mayor riesgo. También se consideró la hormono-sensibilidad y expresión del HER2 con referencia a los TN. Los luminales A (n = 226) y luminales B (n = 220) del grupo B se agruparon como HS, para poder establecer una comparación con los HS del grupo A.

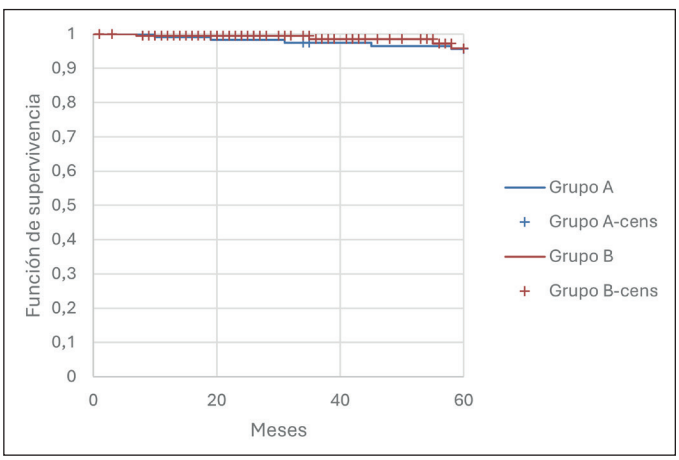

Figura 1. Función de supervivencia estadio I.

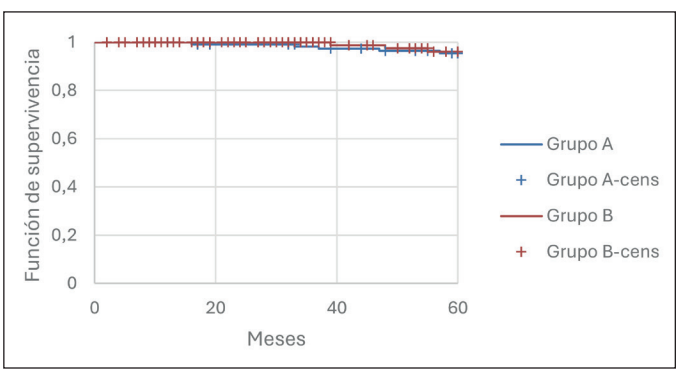

Figura 2. Función de supervivencia estadio IIA.

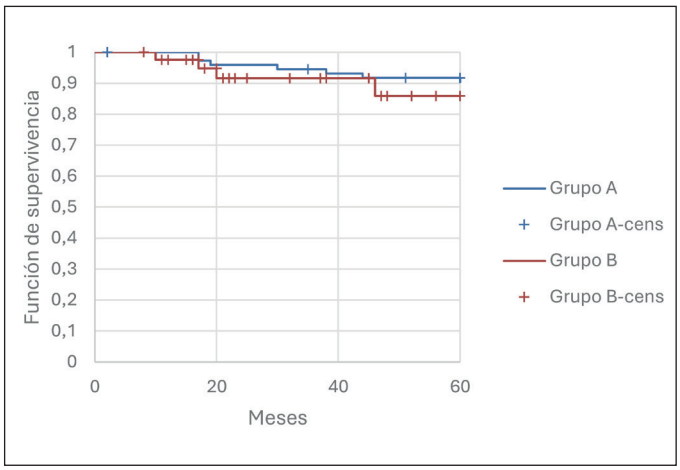

Figura 3. Función de supervivencia estadio IIB.

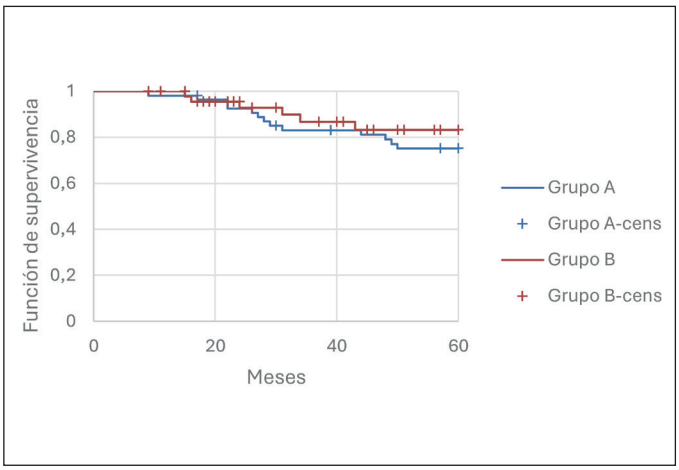

Figura 4. Función de supervivencia estadio IIIA.

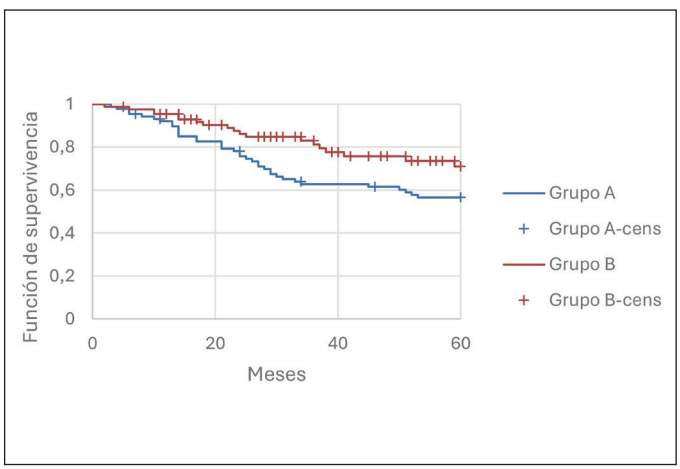

Figura 5. Función de supervivencia estadio IIIB.

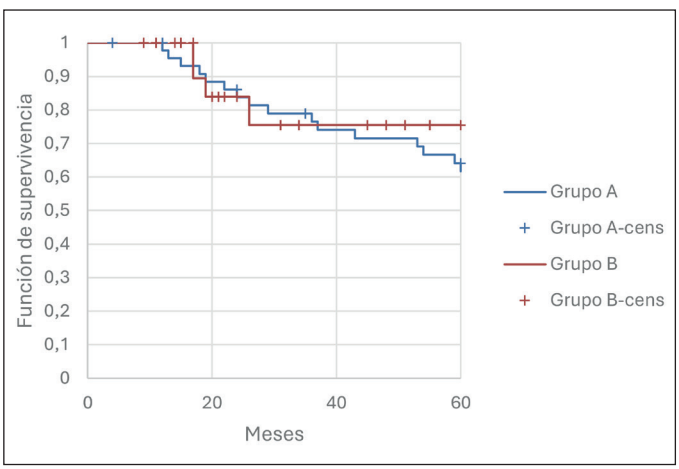

Figura 6. Función de supervivencia estadio IIIC.

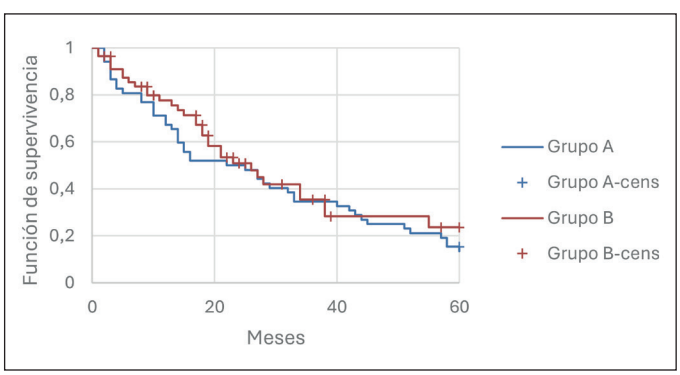

Figura 7. Función de supervivencia estadio IV.

Estadio

Se presentó como una variable de riesgo importante. En los estadios IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV se observaron incrementos progresivos en 163%, 478%, 967%, 911% y 4.187% respectivamente. Solamente el estadio IIA, tuvo una reducción del 2,78% respecto al estadio I, pero no significativa.

Grupo etario

Aunque el grupo de 41-70 años presenta una reducción del riesgo del 3% y los mayores de 70 años un aumento del 39,7% respecto de los menores de 41 años, los intervalos del confianza al 95% y valores *p* no permitieron afirmar que hubiera una diferencia significativa.

Tabla 7. Modelo de riesgos proporcionales

Covariable	Coeficiente	Err Est.[1]	z	p	HR[2]	IC 95%[3]	
Estadio IIA	-0,028	0,488	-0,058	0,954	0,972	0,374	2,529
Estadio IIB	0,967	0,454	2,128	0,033	2,629	1,079	6,404
Estadio IIIA	1,754	0,411	4,271	< 0,05	5,778	2,584	12,922
Estadio IIIB	2,367	0,364	6,503	< 0,05	10,665	5,226	21,768
Estadio IIIC	2,314	0,411	5,634	< 0,05	10,112	4,521	22,617
Estadio IV	3,758	0,361	10,423	< 0,05	42,870	21,146	86,908
Edad>70	0,334	0,269	1,242	0,214	1,397	0,824	2,369
Edad 41-70	-0,031	0,241	-0,127	0,899	0,970	0,605	1,554
Grado 2	0,128	0,257	0,499	0,618	1,137	0,687	1,882
Grado 3	0,482	0,269	1,790	0,073	1,619	0,955	2,746
Histología LOB	0,481	0,431	1,118	0,264	1,618	0,696	3,763
Grado N/I[4]	0,750	0,566	1,325	0,185	2,117	0,698	6,424
Subtipo HS	-2,263	1,038	-2,180	0,029	0,104	0,014	0,796
Subtipo HS/HER(-)	-0,840	0,283	-2,968	0,003	0,432	0,248	0,752
Subtipo HS/HER(+)	-0,304	0,410	-0,741	0,459	0,738	0,331	1,648
Subtipo NHS	0,258	0,645	0,400	0,689	1,294	0,366	4,581
Subtipo S/I[5]	-0,070	0,332	-0,212	0,832	0,932	0,486	1,787
Subtipo HER2(+)	-0,288	0,297	-0,967	0,334	0,750	0,419	1,344
Grupo B	-0,188	0,164	-1,150	0,250	0,829	0,601	1,142

[1]Error estándar, [2]Hazard ratio, [3]Intervalo de confianza 95%, [4]No informado, [5]Sin información.

Grado histológico

El grado 2 tiene un incremento del riesgo en 13,7% con respecto al 1; el grado 3 presentó un 61,9% más riesgo y las histologías lobulillares también demostraron mayor riesgo (61,8%), todos sin significancia respecto al grado 1.

Inmunohistoquímica

Los pacientes HS sin determinación del HER2 (del grupo A) y los HS/HER2 (-), que representan a los pacientes luminales, tienen una reducción del riesgo significativa, del 89,6% y 56,8% respectivamente respecto a los TN. Los tumores HS/HER2 (+) y los HER2 (+), tuvieron una tendencia no significativa hacia la reducción del riesgo; los NHS sin determinación de HER2 no demostraron diferencias respecto de los TN. En el modelo, los pacientes HS y NHS ambos con HER2 equívocos fueron codificados como "Sin información" y corresponde solamente a pacientes del grupo A; en los del grupo B, todos tuvieron una técnica de hibridación in situ que permitió una caracterización más detallada.

Grupo

Aunque el *hazard ratio* del grupo B indica una tendencia hacia un menor riesgo de morir comparado con el grupo A (17,1%), su intervalo de confianza amplio incluyendo el 1 y un valor *p* no significativo, no permiten aseverar que el riesgo del grupo B fue diferente que el del A.

Se realizó el ajuste y validez del modelo de riesgos proporcionales, donde obtuvimos resultados altamente significativos y con capacidad de predecir el tiempo hasta el evento, comparado con un modelo sin covariables ($p < 0,05$). Además, observamos una precisión elevada en la estimación del índice de concordancia (0,846). Mediante el análisis de residuos de Shoenfeld se comprobó el supuesto de proporcionalidad del riesgo para cada covariable estudiada y globalmente a lo largo del tiempo, comprobando

que los resultados obtenidos son significativos y confiables dentro del supuesto de proporcionalidad ($p > 0,05$).

Discusión

Este estudio representa la experiencia de 20 años de nuestra Unidad de Patología Mamaria y refleja la evolución de la supervivencia para esta enfermedad sobre la base programas nacionales estructurados: El Programa Nacional de Cáncer de Mama, vigente desde el año 1995 y posteriormente la ley 19.966 de Garantías Explícitas[7-9]. Conceptualmente, existe una estrecha relación entre diagnóstico temprano y supervivencia[10]. En esta serie, una proporción importante de nuestras pacientes se diagnosticó en estadios I y II en ambos períodos, lo que está en línea con la Iniciativa Global contra el cáncer de mama de la OMS[11] que aspira a más del 60% de diagnósticos en estadios I y II para reducir la mortalidad. Nuestra proporción de pacientes etapa IV es menor del 10%, tasa comparable con países desarrollados de América del Norte, Europa y Oceanía[12]. Un reporte del CDC de USA hasta el año 2021, describió cánceres como enfermedad localizada en un 66,3% y como enfermedad regional en un 25,4%[13]. Comparativamente, el 52,48% de nuestras pacientes del grupo A y 65,56% del grupo B tuvieron enfermedad localizada, mientras que el 37,98% del grupo A y 25,29% del grupo B tuvieron enfermedad regional, demostrando una mejoría progresiva en diagnóstico temprano.

Con una alta proporción de casos censurados, el modelo de Kaplan Meier no detectó diferencias significativas entre ambos grupos, salvo para el estadio IIIB, con un riesgo menor en el grupo B (HR = 0,55, IC 95% = 0,33-0,93). En este estadio, la proporción de cánceres TN (Grupo A≈3,30%, grupo B =3,33%) y de HER2 (Grupo A = 0,55%, grupo B = 1,66%) resultaron extremadamente bajas, por lo que es probable que su contribución a la diferencia de supervivencia para este estadio haya sido mínima o nula. Con respecto la proporción HS del grupo A y los luminales del grupo B, no encontramos diferencias ($p = 0,927$), por lo que inferimos que las diferencias en supervivencia para este estadio no están asociada al subtipo molecular. El estadio IIIA, tuvo un riesgo acumulado para el grupo A del 28,60% (con una proporción de HS que alcanzó el 70,83%). Leone en un estudio con 10 años de seguimiento realizado antes del inicio de los subtipos moleculares[14], describe un riesgo acumulado a 5 años de un 43,2% en pacientes HS estadio IIIA, lo que sugiere una ventaja en riesgo acumulado para nuestras pacientes del grupo A comparadas con ese estudio. Para este mismo estadio, el grupo B tuvo un número pequeño de pacientes TN, HER2 y Luminal-HER2 (1,66%, 0,33% y 0,67%), que son los que más se benefician al recibir terapias dirigidas[15], que no estuvieron disponibles para el grupo A, lo que podría explicar la ausencia de diferencias de supervivencia para este estadio entre grupos.

El estadio IIIC tampoco demostró diferencias entre los grupos A y B, lo que está reflejado en la prueba de *Log Rank* y en el riesgo de mortalidad. Sin embargo, este estadio exhibe pocos casos (8,26% en el grupo A y 3,83% en el B), lo que sumado a la elevada proporción de casos censurados (Grupo B = 82%), obliga a que estos resultados sean interpretados con cautela.

El modelo de riesgos proporcionales nos demostró que el riesgo aumenta significativamente de acuerdo con el avance del estadio, particularmente desde el estadio IIB en adelante. Aunque la edad menor de 40 años se asocia a un riesgo importante en la mortalidad[16], este estudio no demostró que los grupos de edad media y añosos tuvieran ventaja de riesgo sobre los más jóvenes. Lo mismo sucedió para el grado histológico, aunque el grado 3 tuvo una tendencia no significativa hacia un riesgo mayor. Los pacientes HS del Grupo A y luminales del grupo B tuvieron una clara ventaja en el riesgo sobre los TN, sin embargo, cuando la hormono-sensibilidad coexistió con la expresión de HER2 esa ventaja se anuló. No se demostraron diferencias en el riesgo entre los HER2 puro y los TN.

Se concluye que, comparados bajo la óptica de modelos univariados, la supervivencia entre nuestros 2 grupos de pacientes, unos tratado bajo el paradigma de los subtipos moleculares, y otro sin ese beneficio, no encontramos diferencias significativas en la supervivencia, con excepción del estadio IIIB, pero en éste, no se explica por una asociación con el subtipo molecular. Analizado con un modelo de riesgos proporcionales y considerando otros factores, no pudimos demostrar diferencias de riesgo entre ambos grupos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Rol

Dr. Luis E. Meneses Columbié: Conceptualización, Análisis formal, investigación, metodología, supervisión, revisión y edición.

Mat. Paula A. Palma Albornoz: Metodología, validación.

Dr. Carlos A. Carrillo Rivas: Análisis formal, investigación.

Dr. Carlos A. Bastias Gädicke: Análisis formal, investigación.

Int. Susana Meneses Peralta: Curación de datos, redacción-borrador original, revisión y edición.

Bibliografía

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffreyk SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.
2. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:10869-74.
3. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J,et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101(10):736-50.
4. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2028;27(6).
5. Subsecretaria de Salud Pública-División de Planificación Sanitaria, Ministerio de Salud. (2018). Protocolo 2018, Tratamiento basado en tratuzumab para el cáncer de mama que sobreexpresan el gen HER2. Ley 20850. Consulta: 20 de septiembre 2024. https://www.superdesalud.gob.cl/difusion/665/articles-18156_recurso_1.pdf
6. Marmor S, Portschy PR, Burke EE, Virnig BA, Tuttle TM. Prognostic Factors for Metachronous Contralateral Breast Cancer: Implications for Management of the Contralateral Breast. Breast J. 2017;23(3):299-306.
7. Peralta M, Octavio. Cáncer de mama en Chile: Datos epidemiológicos. Rev Chil Obstet Ginecol. 2002;67(6): 439-45.
8. Prieto M, Torres S. Situación epidemiológica del cáncer de mama en Chile 1994-2003. Rev Med Clin Condes 2006;17(4):142-58 https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-situacion-epidemiologica-del-cancer-mama-X0716864006320957
9. Ministerio de Salud. Ley 19966, establece un régimen de garantías en salud. 2004. Diario Oficial. https://bcn.cl/3dgz2
10. Walbaum B, Puschel K, Medina L, Merino T, Camus M, Razmilic D, et al. Screen-detected breast cancer is associated with better prognosis and survival compared to self-detected/symptomatic cases in a Chilean cohort of female patients. Breast Cancer Res Treat. 2021;189(2):561-9.
11. Organización Mundial de la Salud. 2023. Marco de aplicación de la iniciativa mundial contra el cáncer de mama. Evaluación, fortalecimiento y expansión de los servicios de detección precoz y tratamiento del cáncer de mama. Resumen ejecutivo. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365790/9789240067653-spa.pdf?sequence=1
12. Benitez Fuentes JD, Morgan E, De Luna Aguilar A, Mafra A, Shah R, Giusti F, et al. Global Stage Distribution of Breast Cancer at Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Oncol. 2024;10(1):71-8.
13. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. 26-10-2024. United States cancer statistics: Data visualizations. https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/#/StageatDiagnosis/value,1,1,3,5,5,23,1
14. Leone JP, Leone BA, Tayob N, Hassett MJ, Leone J, Freedman RA, et al. Twenty-year risks of breast cancer-specific mortality for stage III breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end results registry. Breast Cancer Res Treat. 2021;187(3):843-52.
15. Ministerio de Salud. Ley 20850. Crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo y rinde homenaje póstumo a Don Luis Ricarte Soto Gallegos. 2015. Diario Oficial. https://bcn.cl/2fpjz
16. Nasrazadani A, Marti JLG, Kip KE, Marroquin OC, Lemon L, Shapiro SD, et al. Breast cancer mortality as a function of age. Aging (Albany NY). 2022;14(3):1186-99.