

# Estadios del cáncer de mama en la Argentina, qué ha cambiado con los años.

Soledad Gomez Guasch<sup>1</sup>,  
Pablo Mando\*

## RESUMEN

### Introducción

El estadio del cáncer de mama al momento del diagnóstico es de primordial importancia en el pronóstico y se encuentra fuertemente relacionado con la mortalidad. El tamaño tumoral y el estado axilar son los factores pronósticos anatómicos más consistentes y útiles en predecir riesgo de recaída local y sistémica. La cobertura en salud y factores sociodemográficos se asocian con el estadio al momento del diagnóstico.

### Objetivo

El objetivo principal es evaluar el estadio al momento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama en los últimos 20 años. Secundariamente, pretendemos describir las características clínicas, quirúrgicas y patológicas de las pacientes con cáncer de mama en los distintos periodos de tiempo y definir características asociadas con el estadio al diagnóstico.

1 Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia

\* Médico Especialista en Oncología

Correo electrónico:  
sgomezguasch@yahoo.com

## Material y método

Análisis retrospectivo de la base de datos “Registro de Cáncer de Mama” (RCM) de la Sociedad Argentina de Mastología, desde enero 2000 hasta diciembre 2019. Las pacientes fueron separadas en cuatro periodos 2000-2004, 2005-2009, 2010-2014, 2015-2019.

## Resultados

El total de pacientes incluidos que cumplían los criterios de inclusión eran 13239 pacientes. Detectamos importantes diferencias en el procedimiento axilar, en el periodo 2000-2004 se realizó 14% de BGC exclusivamente, aumentando en 2015-2019 a 69,51% ( $p<0.001$ ). Se resalta un aumento progresivo de la tasa de carcinoma in situ diagnosticados de 9.41% en 2000-2004 a 11.34% en 2015-2019 ( $p=0.01$ ). En relación al T y al N no se puede determinar una tendencia a una disminución al diagnóstico, aunque podría destacarse una disminución de los pacientes con compromiso axilar extenso (N2-3) siendo este de 9.61% en el último periodo comparado con 12.66% en 2000-2004. Se observó una disminución temporal de los pacientes con estadios 3 (17.14% a 14.21%) y un aumento de los estadios 2 (28.21% a 32.19%). En el análisis multivariado, presentan un menor riesgo de diagnóstico en estadio 2-3 las pacientes menopáusicas (OR 0.72,  $p<0.001$ ), con Obra social y prepaga (OR 0.53 y 0.36,  $p<0.001$ ). Las características biológicas que describen mayor agresividad tumoral y velocidad de crecimiento se asociaron con mayor probabilidad de presentarse en estadio avanzados (GH 3 OR 2.97,  $p<0.001$ ; RH+HER2+ OR 1.36,  $p=0.005$ ; RH-HER2+ OR 2.05,  $p<0.001$ ; RH-HER2- OR 1.40,  $p<0.001$ ).

## Discusión

De esta gran base de datos nacional describimos procedimientos, estadios al momento de diagnóstico, se determinaron factores clínicos y patológicos asociados a mayor estadio como el estatus menstrual, la cobertura en salud, el grado y fenotipo tumoral. A diferencia de lo esperado no pudimos observar disminución del estadio en los últimos 15 años. El presente trabajo realiza un importante diagnóstico de situación de aspectos fundamentales de la mastología en Argentina para poder accionar e implementar estrategias que sirvan para poder llegar al diagnóstico en estadios más tempranos.

## Palabras Clave

Estadificación. Axila. Situación. Cobertura.

## ABSTRACT

### Introducción

The stage of breast cancer at the time of diagnosis is of primary importance in the prognosis and is strongly related to mortality. After axillary status, tumor size is one of the most consistent and useful anatomical prognostic factors in predicting risk of relapse systemic and local, mainly in patients with negative nodes, health coverage and sociodemographic factors are associated with the stage at the time of diagnosis

### Objetive

The main objective is to assess whether there was a change in the stage at the time of surgery in patients with breast cancer in the last 20 years. Secondly, we intend to describe the clinical, surgical and pathological characteristics of patients with breast cancer in the different periods of time and their evolution.

### Material and method

Retrospective analysis of the "Breast Cancer Registry" (RCM) database of the Argentine Society of Mastology, from January 2000 to December 2019. They were divided into 4 periods 2000-2004, 2005-2009, 2010-2014, 2015-2019

### Results

The total of patients included who met the inclusion criteria were 13,239 patients. We detected important differences in the axillary procedure, in the period 2000-2004 14% of SLN was performed exclusively, increasing in 2015-2019 to 69.51% ( $p < 0.001$ ). A progressive increase in the rate of carcinoma in situ diagnosed from 9.41% in 2000-2004 to 11.34% in 2015-2019 ( $p = 0.01$ ) is highlighted. In relation to T and N, a trend towards a decrease at diagnosis cannot be determined, although a decrease in patients with extensive axillary

involvement (N2-3) could be highlighted, this being 9.61% in the last period compared to 12.66% in 2000-2004. There was a temporary decrease in patients with stages 3 (17.14% to 14.21%) and an increase in stages 2 (28.21% to 32.19%). In the multivariate analysis, menopausal patients (OR 0.72,  $p < 0.001$ ), with Social Work and prepaid (OR 0.53 and 0.36,  $p < 0.001$ ) have a lower risk of stage 2-3 diagnosis. Biological characteristics that describe greater tumor aggressiveness and growth speed were associated with a greater probability of presenting in advanced stages (GH 3 OR 2.97,  $p < 0.001$ ; RH + HER2 + OR 1.36,  $p = 0.005$ ; RH-HER2 + OR 2.05,  $p < 0.001$ ; RH-HER2- OR 1.40,  $p < 0.001$ ).

## Discussion

From this large national database, we describe procedures, stages at the time of diagnosis, clinical and pathological factors associated with a higher stage such as menstrual status, health coverage, tumor grade and phenotype were determined. Contrary to expectations, we could not observe a decrease in the stadium in the last 15 years. The present work carries out an important diagnosis of the situation of fundamental aspects of mastology in Argentina to be able to act and implement strategies that serve to reach the diagnosis in earlier stages.

## Key words

Staging. Status axillary. Situation. Coverage.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en la mayoría de los países. Anualmente, se producen aproximadamente 1.200.000 nuevos casos, lo que trae aparejado más de 500.000 muertes por año.<sup>1</sup> El cáncer mamario representa la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres mayores de 20 años, ocasionando un promedio de 5.400 muertes anuales en la República Argentina.<sup>2</sup> Este tipo de cáncer es el más frecuente y la principal causa de muerte por esta enfermedad en mujeres.

En Argentina, se halla relación entre el nivel socioeconómico y carencia de cobertura en salud. Se puede suponer que los pacientes atendidos en el sector público tienen menor nivel socioeconómico que aquellos atendidos en el sector privado de salud.<sup>3</sup>

Actualmente, se considera al cáncer de mama un problema de salud pública a nivel mundial y Argentina también se encuentra inmersa en esta realidad.<sup>4</sup>

Existen estudios que sostienen que ha aumentado significativamente la incidencia de cáncer de mama en los últimos años.<sup>5</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) pronostica para el año 2020, un ascenso del 50% de los casos de cáncer a nivel poblacional.<sup>6</sup>

Los países en desarrollo tienen recursos sanitarios limitados y utilizan diferentes estrategias para diagnosticar el cáncer de mama. La mayoría de la población depende del sistema público de salud y las infraestructuras de salud en los países en desarrollo son deficientes.<sup>7</sup> Por lo tanto, los indicadores observados en los países desarrollados no pueden compararse directamente con los observados en países en vías desarrollados debiendo considerarse la inadecuada distribución de atención sanitaria, como determinante social.<sup>8</sup> En la Región de América del Sur, han aumentado considerablemente las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama en los últimos años. La tasa de incidencia incrementó del 18 al 35% entre 1980-2008 y la tasa de muertes por esta enfermedad varió ascendentemente 18% entre 2002-2008, observándose, además, variabilidad entre regiones, siendo mayores estas tasas en Argentina y Uruguay.<sup>9</sup>

En áreas donde el cribado se ha extendido durante mucho tiempo, la incidencia de cáncer de mama avanzado debería estar disminuyendo, lo que a su vez se traduciría en una reducción de la mortalidad.<sup>2</sup>

Después del estado axilar, el tamaño tumoral es uno de los factores pronósticos anatómicos más consistentes y útiles en predecir riesgo de recaída sistémica y local, fundamentalmente en pacientes con ganglios negativos. Varios estudios han evaluado la relación entre tamaño tumoral y sobrevida demostrando que la probabilidad de recurrencia se incrementa a mayor tamaño tumoral. El tamaño de un carcinoma invasor también se asocia con el riesgo de compromiso axilar. La frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes con tumores menores de 1 cm es del 10 al 20%, y los pacientes con ganglios negativos y tumores menores de 1 cm tienen una tasa de Sobrevida Libre de Enfermedad a 10 años del 90%. Es necesario realizar una estimación precisa del tamaño tumoral para la correcta estratificación de los pacientes, particularmente desde que la mamografía de screening ha resultado en un incremento de la proporción de tumores pT1.<sup>10,11</sup>

## OBJETIVO

Proponemos como objetivo principal evaluar si existió un cambio en el estadio al momento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama en los últimos 20 años. Secundariamente, pretendemos describir las características clínicas, quirúrgicas y patológicas de las pacientes con cáncer de mama en los distintos periodos de tiempo y su evolución.

## MATERIAL Y MÉTODO

Análisis retrospectivo de la base de datos "Registro de Cáncer de Mama" (RCM) de la Sociedad Argentina de Mastología. Esta es una base de datos electrónica prospectiva-retrospectiva iniciada en 2010 y que incluye la colaboración de instituciones públicas y privadas de todo el país, incluyendo pacientes de todos los estadios que hayan realizado un procedimiento quirúrgico por patología oncológica mamaria. Los pacientes se incluyen prospectivamente desde 2010 y paciente previamente tratados fueron incluidos de manera retrospectiva. La información es introducida de manera independiente por cada centro participante de acuerdo a los registros clínicos y de anatomía patológica.

### **Criterios de Inclusión y Exclusión:**

Se incluyeron los pacientes que hayan realizado procedimientos quirúrgicos desde el año 2000, por lo que el período involucrado es desde enero 2000 hasta diciembre 2019. Se excluyeron los pacientes en los cuales no se encontraba registrada la fecha del procedimiento quirúrgico. Se excluyeron todos los pacientes de sexo masculino y aquellos que presentaban definición de Estadio IV. Esto último se debió a que los pacientes en este estadio que son operados no son el verdadero universo de pacientes metastásicos. Se incluyeron pacientes con carcinoma invasor y con carcinoma in situ. Los pacientes que presentaban más de una entrada por tumores metacrónicos, se incluyeron únicamente con los datos referidos al evento más antiguo. Los pacientes que presentaban más de un tumor de manera sincrónica fueron incluidos con los datos únicamente del tumor que generase una determinación de estadio más avanzado.

**Definiciones:**

Se definió que los pacientes presentaban antecedentes familiares si se encontraba el registro de familiar con cáncer de mama de primer o Segundo grado. Debido a la importante discordancia existente en las variables, se decidió definir los estadios de acuerdo a las demás variables registradas. Solo se mantuvo el estadio determinado en el registro si no estaban registrados los datos de otra manera. Para definir la estadificación se utilizó el TNM versión AJCC 8va edición. Para aquellos pacientes que presentaban registro de tratamiento prequirúrgico, ya sea quimio u hormonoterapia, se definió el estadio clínico de acuerdo a las variables descriptas en la evaluación clínica y los exámenes de imágenes y no los resultados patológicos.

Los tumores fueron clasificados en Receptores Hormonales (RH)+/HER2-, RH+/HER2+, RH-/HER2+ o RH-/HER2- de acuerdo a la expresión de receptores hormonales y HER2 por inmunohistoquímica (IHQ). Si alguna de estas variables no se encontraba registrada, quedaban excluidos de la clasificación fenotípica. Los tumores in situ y los microinvasores fueron excluidos de la clasificación fenotípica. Se consideraron los RH como positivos si la expresión de receptores de estrógenos o progesterona era mayor a 1%. HER2 era considerado positivo si presentaban sobreexpresión por IHQ 3+. Si el mismo era incierto, se requería determinación por FISH. Aquellos tumores con resultados IHQ inciertos sin determinación por FISH fueron excluidos de la clasificación patológica. Se recuerda que en nuestro país no se realizaba de manera rutinaria la determinación de HER2 antes de 2004.

**Análisis estadístico:**

Las variables categóricas fueron expresadas como números absolutos y porcentajes. Las variables continuas fueron descriptas como media y desvío estándar si la distribución era normal o como mediana y rango intercuartilo si no lo era. Se realizó comparación de las distintas variables y los períodos de estudio mediante ANOVA para variables continua o test de Chi cuadrado para variables categóricas. Posteriormente, se realizó un análisis univariado de las variables asociadas con el Estadio al diagnóstico utilizando los mismos test. Se definió el Odds ratio de cada una de estas asociaciones. Para realizar un análisis multivariado y poder determinar la existencia de asociación independiente de los períodos de tiempo con el estadio al diagnóstico, se construyó un modelo de regresión logística con todas las variables que presentaron asociación en el análisis univariado. Por motivos de colinearidad entre edad y estatus de menopausia se decidió retirar edad del modelo. Se consideró significativo un valor

de  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se llevó a cabo con Software Stata 14 (Statacorp, Texas, USA).

## RESULTADOS

El total de pacientes incluidos en la base al momento del análisis que cumplían los criterios de inclusión eran 13239 pacientes, 1278 para el período 2000-2004, 3107 para el periodo 2005-2009, 5008 para el periodo 2010-2014 y 3846 para el periodo 2015-2019. Las características clínicas, quirúrgicas y patológicas de la población general y para cada uno de los períodos se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características generales**

	<b>Total</b>	<b>2000-2004</b>	<b>2005-2009</b>	<b>2010-2014</b>	<b>2015-2019</b>	
Pacientes	13239	1278	3107	5008	3846	
Edad	56,59+/-13,03	55,78+/-12,34	57,36+/-13,09	57,00+/-13,05	55,69+/-13,13	
Post menopausicas	66,12%	68,52%	68,84%	67,11%	61,72%	
<b>Cobertura</b>						
	Sin cobertura	17,64%	9,94%	16,74%	17,13%	21,61%
	Obra social	29,56%	16,90%	23,69%	37,36%	28,37%
	Prepaga	26,83%	16,20%	13,00%	22,40%	47,30%
	No reportada	25,96%	56,96%	46,57%	23,10%	2,73%
Antecedentes familiares		25,52%	21,83%	22,01%	26,64%	28,13%
<b>Mama</b>						
	Derecha	49,53%	49,55%	50,72%	48,84%	49,47%
	Izquierda	50,47%	50,45%	49,28%	51,16%	50,53%
<b>Cirugia</b>						
	Reseccion sectorial	74,00%	74,94%	72,12%	73,31%	76,11%
	Mastectomia	26,00%	25,06%	27,88%	26,69%	23,89%
<b>Reseccion ganglionar en invasores</b>						
	No	2,78%	3,61%	2,96%	2,80%	2,33%
	BGC	50,08%	14,85%	35,50%	53,60%	69,51%
	BGC + LA	14,54%	14,42%	16,06%	15,40%	12,20%
	LA	31,29%	65,06%	43,08%	27,36%	15,20%
	Sampling	1,31%	2,06%	2,40%	0,84%	0,76%
In situ		10,21%	9,14%	9,06%	10,34%	11,34%



Histología invasor					
Ductal	73,97%	73,91%	75,12%	74,00%	73,02%
Lobulillar	12,44%	12,27%	11,64%	12,34%	13,27%
Ductolobulillar	3,66%	2,40%	3,21%	4,48%	3,38%
Tubular	1,93%	3,18%	2,29%	1,73%	1,46%
Papilar	1,99%	2,40%	1,87%	1,73%	2,28%
Otros	6,01%	5,86%	5,87%	5,72%	6,59%
Fenotipo					
RH+HER2-	73,01%	60,00%	67,73%	72,96%	79,44%
RH+HER2+	7,09%	9,13%	6,29%	7,26%	7,17%
RH-HER2+	5,44%	7,83%	6,74%	5,43%	4,01%
RH-HER2-	14,46%	23,04%	19,24%	14,34%	9,38%
Grado Histológico					
1	35,47%	35,88%	41,73%	34,08%	31,83%
2	41,79%	41,67%	37,70%	42,35%	44,59%
3	22,75%	22,45%	20,57%	23,58%	23,58%

La edad promedio de todas las pacientes fue de 56,59 $\pm$ 13,03. Los períodos 2000-2004 y 2015-2019 presentaron pacientes levemente más jóvenes (55,78 $\pm$ 12,34 y 55,69 $\pm$ 13,13, respectivamente) comparado con las pacientes de los periodos 2005-2009 (57,36 $\pm$ 13,09) y 2010-2014 (57,00 $\pm$ 13,05) ( $p < 0.001$ ). En relación al estatus postmenopáusicos, este fue más bajo en el último período comparado con los previos (61,72% vs 68,52%, 68,84% y 67,11%).

El 25,52% del total de las pacientes presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama, observándose un aumento progresivo de la tasa de pacientes con antecedentes en los periodos estudiados (2000-2004: 21,83%, 2005-2009: 22,01%, 2010-2014: 26,64%, 2015-2019: 28,13%).

El tipo de cirugía realizada mostró diferencias estadísticamente significativas, pero su variación fue muy leve, con excepción de un incremento en el último periodo estudiado de las cirugías conservadoras en detrimento de la mastectomía (76,11% vs 23,89%), comparado con los periodos estudiados. A diferencia de los recién descrito, se destacan importantes diferencias a la hora de describir el procedimiento axilar realizado para los carcinomas invasores a lo largo de los períodos de estudio. En el periodo 2000-2004 se realizó 14% de BGC exclusivamente, aumentando en el periodo 2005-2009 a 35,5%, periodo 2010-2014 a 53,60%, y en el último periodo 2015-2019 a 69,51% ( $p < 0.001$ ).

Del análisis patológico de las muestras tumorales, se resalta un aumento progresivo de la tasa de carcinoma in situ diagnosticados en relación al total de pacientes operados. Se observó que estos correspondían a 9,41% en el periodo 2000-2004, 9,04% en 2005-2009, 10,34% en 2010-2014 y 11,34% en 2015-2019 ( $p=0.01$ ).

A la hora de evaluar el fenotipo tumoral y el grado histológico existe una gran cantidad de datos faltantes, correspondiendo esto al 22,04% de los casos en relación al fenotipo y 22,41% al grado tumoral. El fenotipo tumoral tuvo su principal déficit en el período 2000-2004 donde el 60,5% no pudieron definirse adecuadamente a ningún subtipo definido. El grado tumoral mostró una ausencia de datos que fue constante en todos los períodos. De los casos factibles de determinar estas características, se detecta una sobre representación de los tumores triple negativos en el periodo 2000-2004 en relación a lo descrito en la literatura, ya que estos corresponden al 23,04% del total y solo 60,00% son luminales. Esta relación se va modificando hasta el último periodo estudiado con 79,44% de tumores Luminales y 9,38% de triples negativos. A pesar de estas variaciones en fenotipo, no se observan cambios clínicamente significativos en lo que respecta al grado tumoral en los diferentes periodos analizados.

La determinación del estadio tumoral con su componente del tamaño y el estatus ganglionar se presenta en la Tabla 2, incluyendo solamente a los carcinomas invasores. Con relación al T no se puede determinar una tendencia a una disminución al diagnóstico. Existen variaciones individuales en ciertos valores, pero estas no parecen

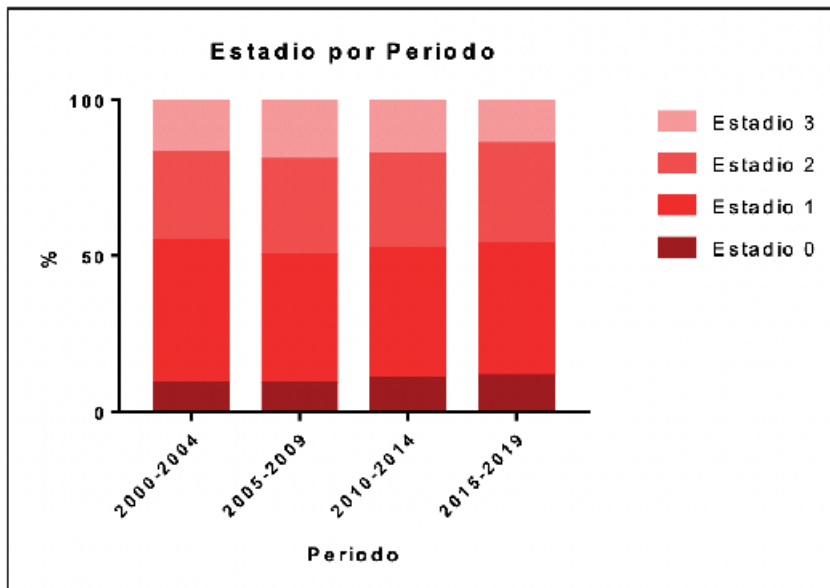
**Tabla 2. Estadio TNM**

<b>T (Invasores)</b>						
	1	57,57%	61,94%	56,19%	56,67%	58,42%
	2	30,02%	27,49%	30,26%	30,03%	30,69%
	3	5,72%	3,87%	5,36%	6,33%	5,85%
	4	6,69%	6,70%	8,19%	6,98%	5,05%
<b>N</b>						
	0	64,46%	64,23%	62,95%	64,70%	65,49%
	1mic	3,91%	4,46%	4,79%	3,58%	3,43%
	1	19,80%	18,64%	18,36%	19,75%	21,46%
	2	8,28%	8,47%	9,22%	8,56%	7,07%
	3	3,54%	4,19%	4,68%	3,41%	2,54%
<b>Estadio</b>						
	0	10,21%	9,14%	9,06%	10,34%	11,34%
	1	42,08%	45,51%	41,07%	41,70%	42,26%
	2	30,62%	28,21%	30,46%	30,13%	32,19%
	3	17,09%	17,14%	19,41%	17,83%	14,21%

guardar una relación temporal. Con relación al N, la observación es similar, aunque podría destacarse una disminución de los pacientes con compromiso axilar extenso (N2-3) siendo este de 9,61% en el último periodo comparado con 12,66% en 2000-2004, 13,90% en 2005-2009 y 11,97% en 2010-2014.

El Estadio no se pudo determinar en 455 pacientes (3,44%). Como referimos previamente al describir a los carcinomas in situ, se observó un aumento de los estadios 0, de un 9,14% y 9,06% en los primeros dos quintiles a un 10,34 % y 11,34% en los más recientes. En lo que respecta los tumores invasores, se observa una disminución temporal de los pacientes con estadios 3 (17,14% a 14,21%) y un aumento de los estadios 2 (28,21% a 32,9%). (Figura 1)

Figura 1.



Posteriormente se realizó un análisis univariado para determinar las características clínicas y patológicas asociadas al diagnóstico de tumores en Estadios 2-3 en comparación con los Estadios 1. Los resultados se presentan en la Tabla 3. Las variables asociadas son la edad, el estatus menstrual, la cobertura de salud, el grado histológico, el fenotipo y el período de tiempo del diagnóstico. Para poder ajustar adecuadamente estas variables y determinar el valor independiente de las mismas sobre el estadio al diagnóstico se presentan los datos del análisis multivariado

en la Tabla 4. Por colinealidad se decidió incluir finalmente solo al estatus menstrual ya que la consideramos más relevante desde el punto de vista clínico. Ajustado por las demás variables, todas estas características mantuvieron su asociación estadística con el estadio al diagnóstico. Las pacientes menopáusicas presentan un menor riesgo de diagnóstico en estadio 2-3 con un OR 0,72 (IC95% 0,64-0,80,  $p < 0.001$ ). Utilizando el hecho de no tener cobertura como referencia, las pacientes con Obra social presentan un OR de 0,53 y las pacientes con prepaga un OR 0,36 (ambas  $p < 0.001$ ). Como era de esperar, las características biológicas que describen mayor agresividad tumoral y velocidad de crecimiento se asociaron con mayor probabilidad de presentarse en estadio avanzados (GH 3 OR 2,97,  $p < 0.001$ ; RH+HER2+ OR 1,36,  $p = 0.005$ ; RH-HER2+ OR 2,05,  $p < 0.001$ ; RH-HER2- OR 1,40,  $p < 0.001$ ).

**Tabla 3. Análisis univariado de las variables asociadas con diagnósticos estadio 2-3 vs 1**

Variable		OR	IC95%	p
<b>Edad</b>		0,99	0,98-0,99	<0,001
<b>Menopausia</b>		0,71	0,66-0,77	<0,001
<b>Cobertura</b>				
	Sin cobertura	ref		
	Obra social	0,52	0,47-0,59	<0,001
	Prepaga	0,4	0,35-0,45	<0,001
<b>GH</b>				
	1	ref		
	2	2	1,81-2,20	<0,001
	3	3,77	3,35-4,25	<0,001
<b>Fenotipo</b>				
	RH+HER2-	ref		
	RH+HER2+	1,75	1,48-2,07	<0,001
	RH-HER2+	2,99	2,43-3,68	<0,001
	RH-HER2-	1,91	1,69-2,16	<0,001
<b>Periodo</b>				
	2000-2004	ref		
	2005-2009	1,22	1,06-1,40	0,005
	2010-2014	1,15	1,01-1,32	0,032
	2015-2019	1,1	0,96-1,26	0,16

**Tabla 4. Análisis multivariado de variables asociadas con diagnósticos estadio 2-3 vs 1**

Variable		OR	IC95%	p
<b>Menopausia</b>		0,71	0,64-0,80	<0,001
<b>Cobertura</b>				
	Sin cobertura	ref		
	Obra social	0,53	0,46-0,61	<0,001
	Prepaga	0,36	0,31-0,42	<0,001
<b>GH</b>				
	1	ref		
	2	1,84	1,63-2,08	<0,001
	3	2,97	2,54-3,47	<0,001

<b>Fenotipo</b>				
	RH+HER2-	ref		
	RH+HER2+	1,36	1,10-1,70	0,005
	RH-HER2+	2,14	1,62-2,83	<0,001
	RH-HER2-	1,4	1,19-1,66	<0,001
<b>Periodo</b>				
	2000-2004	ref		
	2005-2009	1,43	1,05-1,96	0,025
	2010-2014	1,53	1,14-2,06	0,005
	2015-2019	1,65	1,22-2,23	0,001

## DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos una gran base de datos nacional, incluyendo pacientes de diferentes regiones del país. Describimos los procedimientos quirúrgicos por cáncer de mama en Argentina y su evolución en los últimos años, definiendo los estadios al momento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama no metastásico. También, pudimos determinar factores clínicos y patológicos asociados con mayor estadio al diagnóstico, como el estatus menstrual, tipo de cobertura, grado histológico y fenotipo tumoral. Sin embargo, a diferencia de lo esperado en el análisis multivariado no pudimos observar que haya una disminución del estadio al diagnóstico en los últimos 15 años.

La importancia de conocer y abordar el tema del estadio al diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama, se base en el hecho que la mortalidad se encuentra fuertemente asociada a esta situación. En consecuencia, las medidas que puedan generar un diagnóstico más temprano podrían repercutir en la posibilidad de sobrevida de las pacientes. Estudios epidemiológicos europeos muestran que la sobrevida a 5 años fluctúa de 98% para las pacientes con cáncer de mama temprano, axila negativa (T1N0M0), 87% para tumores grandes, axila negativa (T2-3N0M0), 76% para tumores axila positiva (T1-3N+M0) hasta 55% para tumores localmente avanzados (T4NxM0).<sup>12</sup> La distribución por estadio del último período es similar a la que se observa en estudios poblacionales del registro del SEER de Estados Unidos entre 2004-2011, aunque sus estudios incluyen pacientes con estadio 4, situación que no es posible abordar adecuadamente con la base de datos de RCM.<sup>13</sup> La situación en América latina parece ser muchos más compleja de analizar. Un metaanálisis publicado en

PLOS one en 2019 con datos de 221255 mujeres de 20 países diagnosticadas con cáncer de mama entre 1966 y 2017, revelaron que en esta región el 41% de las mujeres inician su contacto con el sistema de salud con estadio III-IV.<sup>14</sup> Sin embargo, evaluar este dato de manera conjunta para todos los países es erróneo, ya que la heterogeneidad existente es muy grande. Si uno ve de forma detallada la tasa de pacientes diagnosticadas en estos estadios parece ser menor para Argentina y los países sudamericanos, comparado con Centroamérica y el caribe. Además, hay que tener en cuenta que pocos de los estudios incluidos son registros poblacionales y la mayoría son reportes institucionales, lo que puede estar sujeto a un importante sesgo de publicación.

El diagnóstico de carcinoma in situ (CIS) ha aumentado exponencialmente con la introducción de la mamografía en el screening de cáncer de mama, donde se han introducido programas de cribado mamario, y, hoy en día, representa aproximadamente una 20-25% de todos los casos nuevos de cáncer de mama en Estados Unidos y de 17 a 34% de los casos detectados por mamografía.<sup>15</sup> En la base de datos de RMC se observa un aumento de los carcinomas no invasores en los últimos dos periodos estudiados, pudiéndose asumir que esto se deba a un aumento de estos métodos en los últimos 10 años, sin embargo, este estudio no tiene el alcance para definirlo. Datos obtenidos de SEER muestran que en EEUU la tasa de incidencia de CDIS mostró un aumento del 500% en mujeres mayores de 50 años entre 1983 y 2003 y luego, se ha estabilizado en el periodo 2000 y 2014 mostrando solo un leve incremento en mujeres jóvenes y afroamericanas.<sup>16-18</sup>

La Cirugía mamaria ha sufrido modificaciones en los últimos años, consecuencia de los cambios en el conocimiento de la biología de los tumores, tendiendo a la individualización según la estadificación tumoral en el momento del diagnóstico. El tratamiento del cáncer de mama operable ha dejado de ser una cirugía radical, cruenta, mutilante, la cual existía como única opción de tratamiento, hasta convertirse en una cirugía cada vez más conservadora, logrando objetivos cosméticamente aceptables sin impactar en un detrimento de los resultados clínicos.<sup>19</sup> En nuestro estudio queda demostrado claramente esta situación, observándose una franca disminución de la proporción de mastectomías en los distintos períodos progresivamente. Otro hecho de gran relevancia es el enfoque menos agresivo sobre los procedimientos axilares, con el objetivo de evitar morbilidad a largo plazo y mejorar la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. Los procedimientos de estadificación y tratamiento axilar también se han modificado y la indicación sistemática de una

linfadenectomía axilar (LA) ha sido sustituida por un procedimiento fácilmente reproducible y con menor morbilidad: la biopsia de ganglio centinela (BGC). Giuliano et al desarrollaron y utilizaron una modificación de la biopsia de ganglio centinela para detectar metástasis ganglionares axilares en pacientes con CM, publicando el primer manuscrito sobre su uso en CM en 1994. La habilidad de identificar un ganglio centinela libre de tumor permite al cirujano estadificar adecuadamente a un paciente como ganglios negativos sin agregar la morbilidad de una disección formal, reservando la LA para aquellos pacientes con ganglios positivos. La introducción de la biopsia de ganglio centinela y, posteriormente, de los criterios ACOSOG Z0011 han modificado la indicación de la LA especialmente en aquellas mujeres sometidas a un procedimiento conservador.<sup>20</sup> Un estudio reportando datos de 239661 mujeres con cáncer de mama del registro SEER de 14 áreas geográficas, describe un aumento de 11 a 59% de BGC entre 1998 y 2004. A su vez, se observó una disminución de la ausencia de procedimientos axilares de 14 a 6,6% y de LA en mujeres ganglios negativos de 94 a 36%.<sup>21</sup> De la misma manera, nuestro análisis refleja estos cambios que se han producido en las últimas 2 décadas en los procedimientos de estadificación y tratamiento axilar en el cáncer de mama. Lamentablemente, la situación a América latina no se ha trasladado tan directa ni rápidamente.

Un trabajo publicado en 2013 en las que se realizó encuestas a múltiples asociaciones quirúrgica de Sudamérica y Centroamérica, reportaba que un 48% de los que respondieron presentaban limitaciones de recursos y equipamiento y 33% en las oportunidades de entrenamiento.<sup>21</sup>

Nuestro trabajo evidencia que las pacientes sin cobertura presentaron más riesgo de padecer un cáncer de mama en estadios avanzados al momento de la cirugía. Múltiples estudios muestran que el tipo de cobertura o seguro de salud y factores sociodemográficos se asocian con el estadio al diagnóstico. Publicaciones con el registro de SEER describen que las pacientes con Medicaid o sin seguro tiene el doble de riesgo de ser diagnosticadas en estadios avanzados comparado con pacientes con seguros privados. Esto mismo se traduce en un riesgo de muerte aumentada.<sup>22</sup> El cáncer de mama representa un desafío muy grande para los gobiernos y los sistemas de salud. Es muy importante que el país se encuentre preparado para afrontar esta problemática. Es necesario desarrollar soluciones que puedan dar respuestas en forma equitativa, con atención de calidad y que puedan atender las necesidades y expectativas de las personas, pues se ha demostrado que puede mejorar el pronóstico de esta enfer-

medad, si existe atención adecuada y acorde, con programas estructurados y establecidos, con recursos correspondientes para realizar dicha atención.<sup>23</sup>

Es preciso que los países implementen estrategias combinadas que aborden estos problemas de salud pública de manera eficaz y eficiente. Uno de los principales mecanismos por el cual sistema de salud puede mejorar los resultados es a través de las estrategias de screening. El objetivo de los programas de tamizaje es reducir la mortalidad por cáncer de mama. Hasta ahora, el único método de tamizaje que ha probado ser efectivo en el cumplimiento de este objetivo ha sido la mamografía. Desde la década del 70 hasta la actualidad se han realizado estudios sobre tamizaje mamográfico que involucraron a más de 650.000 mujeres, tanto en Europa como en Estados Unidos. Los ensayos clínicos más relevantes han reportado que el tamizaje entre mujeres de 50 y 70 años ha reducido la mortalidad por cáncer de mama entre 20 y 30%. La recomendación en nuestro país existe, se debería trabajar fuertemente en lograr su adecuada implementación en todo el territorio nacional.

El presente estudio realiza un importante diagnóstico de situación de aspectos fundamentales de la mastología argentina. Nos permite conocer con detalle las características de las pacientes que se operan en nuestro país, como se realizan estos procedimientos y que factores se encuentran asociados con el riesgo de mayor estadio al diagnóstico. Muchos de sus resultados ya son conocidos en otras regiones, pero poder conocer datos locales nos permite resaltar los aspectos positivos de nuestro accionar e implementar estrategias para optimizar ciertas limitaciones que deben ser abordadas a la brevedad.



## REFERENCIAS

1. Viniegra M, Paolino M, Arrossi S. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. 2010; 13-16. ◀
2. Abuchacra L, Alvarado G, Ferretti C, Gómez A, Hernández P, Sánchez N, Sidan, M. Relación entre la clasificación según tipos histológicos y subtipos moleculares más frecuentes de carcinoma mamario entre los años 2007 y 2012 en San Miguel de Tucumán, Argentina. CIMEL 2012; 17(2): 76-81. ◀ ◀
3. Palazzo A, Perinetti A, Vacchino M. Estadio clínico del cáncer de mama y nivel socioeconómico en el Partido de General Pueyrredón, Argentina. Rev Argent Salud Pública. 2016; 7(27): 16-20. ◀
4. Castillo A, Arroyo D, Mena G, Segura A, Wally M, Mejía C, Pacheco R. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. Correlación de los hallazgos radiológicos y patológicos. Resultados preliminares. Universidad Central de Ecuador. 2013; 1-6. ◀
5. Juárez A. Edad y estado de las mujeres con cáncer de mama. Hospitales Públicos. Revista de Salud Pública. 2009; (XIII) 1. 35-37. ◀
6. Maceira D, Olaviaga, S. Mapa de actores del sector oncológico en la Argentina. Revista De Salud Pública. 2011; 15 (1): 17-28. ◀
7. Philippe A y Boniol M. Detección de cáncer de mama: la evidencia de beneficio depende del método utilizado. BMC Med. 2012; 10: 163. DOI: 10.1186 / 1741-7015-10-163 ◀
8. Tumas N. Determinantes sociales y ambientales del cáncer de mama. Estudio socioecológico y de caso-control en la provincia de Córdoba (Argentina), Últimas décadas. 2017;49-52. ◀
9. González-Robledo MC, González-Robledo, LM, Nigenda G. Formulación de políticas públicas sobre el cáncer de mama en América Latina. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(3):183-9. ◀
10. Brandan M, Villaseñor Y. Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México. Cancerología 1.2006; 147-162. ◀
11. F. Bray, P. McCarron, D.M. Parkin. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Can Res.,6.2004; 229-239. ◀
12. Sant M, Allemani C et al. Stage at diagnosis is a key explanation for differences in breast cancer survival in Europe. IJC.2003;106(3)416-422. ◀
13. Javaid Iqbal, MD; Ophira Ginsburg, MD, FRCPC; Paula A. Rochon, MD, MPH, FRCPC; Ping Sun, PhD. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis and Cancer-Specific Survival by Race and Ethnicity in the United States. JAMA The Journal of the American Medical Association. 2015;313(2):165-173. ◀
14. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012>). ◀
15. Yash Vaidya, Pradeep Vaidya, and Tanvi Vaidya. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. Indian J Surg. 2015; Apr; 77(2): 141-146. ◀
16. Marc D. Ryser<sup>1,2</sup> et al. Incidence of Ductal Carcinoma in Situ in the United States, aacrjournals.org on June 15, 2019;2000-2014. ◀
17. Ward, E M. et al. Cancer statistics: Breast cancer in situ. A cancer Journal of clinician. 2015;(65) 6: 481- 495. ◀
18. Kerlikowske K Epidemiología del carcinoma ductal in situ. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 139 – 41. ◀
19. Umberto Veronesi, MD, Natale Cascinelli, MD, Luigi Mariani, Marco Greco, MD, Roberto Saccozzi, MD, Alberto Luini, et al. TWENTY-YEAR FOLLOW-UP OF A RANDOMIZED STUDY COMPARING BREAST-CONSERVING SURGERY WITH RADICAL MASTECTOMY FOR EARLY BREAST CANCER. N Engl J Med. 2002; 347: 1227-1232. ◀
20. Sangalli C. Sentinel Node vs Observation After Axillary Ultrasound. Clinical Trials. IEO.2014;S 637/311. ◀
21. Acuna, S.A., Angarita, F.A. & Escallon, J. Assessing Patterns of Practice of Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer in Latin America. World J Surg 2014;(38)1077-083. ◀
22. Hsu, CD, Wang, X., Habif, DV, Jr., Ma, CX y Johnson, KJ (2017), Variación del estadio del cáncer de mama y supervivencia en asociación con el estado del seguro y factores sociodemográficos en mujeres estadounidenses de 18 a 64 años. Cancer, 2017;(123):3125-3131. ◀
23. Javaid Iqbal, MD; Ophira Ginsburg, MD, FRCPC; Paula A. Rochon, MD, MPH, FRCPC; Ping Sun, PhD. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis and Cancer Specific Survival by Race and Ethnicity in the United States. JAMA The Journal of the American Medical Association. 2015;313(2):165-173. ◀

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Felicidades doctora, es un trabajo muy prolijo. No es fácil recolectar todos estos datos y es complejo analizarlos también.

**Dra. Gómez Guash:** Tuve mucha ayuda también, lo quiero decir, porque la Dra. Fabiano y el Dr. Pablo Mandó, dedicaron muchos sábados de sus vidas y horas de descanso para ayudarme.

**Dr. Cassab:** Me llamó la atención que el porcentaje de mastectomía se mantuvo estable, puede ser que hayan estado incluidas las skin-sparing, estaba separado eso.

**Dra. Gómez Guash:** No, no estaba separado. Lo único que se pudo determinar fue en el último periodo un aumento de la cirugía local conservadora en detrimento de la mastectomía. Venía de un 70% y pasó a un 76% la conservadora y bajó la mastectomía, pero no dividimos las skin-sparing.

**Dr. Cassab:** La otra cosa es una reflexión: qué tristeza no haber podido cambiar los estadios en los últimos 15 años.

**Dra. Gómez Guash:** Muy triste y eso tiene que ver también con todos los trabajos presentados anteriormente, donde se observa que seguimos estando muchos años atrasados con respecto al mundo. RCM es una base de datos muy importante, aunque creo que todos los que cargan los datos en ella son centros de referencia, porque los pequeños centros, donde yo trabajo, no los cargamos, entonces estamos más atrasados todavía que lo que nos dice la base de datos.

**Dr. Cassab:** Este trabajo podría ser nada más que una recopilación de datos y comentarlos y sin embargo en la discusión vos comparaste con trabajos de afuera y está todo muy prolijo, te felicito.

**Dra. Barchuk:** Te felicito por tu trabajo. Me confundió un poquito el que estuvieras hablando de estadios clínicos. Porque quizá sería interesante, y se aproxima mejor al pronóstico, evaluar los estadios patológicos, porque a lo mejor en esa tasa de car-

cinoma in situ se puede haber modificado, y haber carcinomas in situ que terminaron no siéndolos.

**Dra. Gómez Guash:** Eso era de la tasa de muestras patológicas observadas, la de carcinoma in situ.

**Dra. Barchuk:** Para un futuro trabajo, tal vez se podrían excluir las neoadyuvancias y evaluar los estadios pronósticos, más aún con la octava edición del TNM.

**Dr. Cassab:** Muchas gracias doctora.