

Estadio de la enfermedad, receptores hormonales y sobreexpresión de HER2: factores pronósticos en cáncer de seno para una cohorte de Bogotá (2005-2013)

Stage of disease, hormone receptors and HER2 overexpression: prognostic factors for breast cancer in a cohort of Bogotá (2005-2013)

Título corto: Factores pronósticos en cáncer de seno para una cohorte de Bogotá

► Andrea Zuluaga-Liberato¹, Alirio Zuluaga-Cristancho²

¹Residente de medicina interna, Universidad del Rosario. Epidemióloga clínica, Universidad El Bosque. Correo electrónico: azuluaga89@gmail.com
²Fundación Cardioinfantil, hematocólogo. Correo electrónico: aliriozuluaga@hotmail.com

Resumen

Introducción: el carcinoma de seno es el de mayor incidencia y mortalidad en mujeres en el mundo y tiene gran importancia conocer cómo el estadio de la enfermedad al diagnóstico, la presencia de receptores hormonales y la sobreexpresión de HER2 afectan la sobrevida libre de la enfermedad y la sobrevida global en nuestra población.

Métodos: se revisaron 228 historias clínicas de un centro oncológico de Bogotá (Colombia) de enero de 2005 a diciembre de 2013, se realizó un análisis de supervivencia con método de Kaplan-Meier, prueba log-rank y regresión de Cox.

Resultados: la mediana de tiempo de seguimiento fue de 49,6 meses (4 años), el 76,8% de las pacientes se diagnosticó en estadios tempranos (I y II) y el 22,8% con sobreexpresión de HER2. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue del 83,7% y la supervivencia global fue del 92,5%. El grado de diferenciación III (HR: 4,11; IC 95%: 1,8-9,6), la sobreexpresión de HER2 (HR: 2,41; IC 95%: 1,1-5,6) y ≥ 4 ganglios comprometidos (HR: 3,01; IC 95%: 1,3-7,1) fueron factores de riesgo para recaída local o sistémica, con receptores estrogénicos positivos como factor protector (HR: 0,71; IC 95%: 0,01-0,46); mientras que los receptores estrogénicos positivos fueron un factor protector para muerte (HR: 0,39; IC 95%: 0,002-0,5).

Conclusión: el grado de diferenciación, estatus de HER2 y el número de ganglios comprometidos son predictores de sobrevida libre de enfermedad, mientras que el estado de receptor hormonal es predictor de sobrevida global.

Palabras clave: neoplasia de mama, análisis de supervivencia, gen HER2, recaída, mortalidad.

Abstract

Background: Breast carcinoma has the highest incidence and mortality in women worldwide and is of great importance to know how the stage of disease at diagnosis, the presence of hormone receptors and HER2 overexpression affect disease-free survival and overall survival in our population.

Methods: 228 medical records of an oncological center of Bogotá, Colombia from January 2005 to December 2013 were reviewed, a survival analysis with Kaplan-Meier method, log-rank test and Cox regression was performed.

Results: The median follow-up time was 49.6 months (4 years), 76.8% of patients were diagnosed in early stages (I and II) and 22.8% overexpressing HER2. Disease-free survival at five years was 83.7% and overall survival was 92.5%. The degree of differentiation III (HR: 4.11; 95% CI: 1.8-9.6), overexpression of HER2 (HR: 2.41; 95% CI: 1.1-5.6) and ≥ 4 involved nodes (HR: 3.01; 95% CI: 1.3-7.1) were risk factors for local or systemic relapse with positive estrogen receptors as a protective factor (HR: 0.71; 95% CI: 0.01-0.46). While positive estrogen receptors were a protective factor for death (HR: 0.39; 95% CI: 0.002-0.5).

Conclusion: The degree of differentiation, HER2 status and number of lymph nodes involved are predictors of disease-free survival, while the hormone receptor status is a predictor of overall survival.

Key words: Breast neoplasm, survival analysis, HER2/neu, relapse, mortality.

Fuentes de financiación: recursos propios de los autores.

Conflictos de interés: ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Derechos de reproducción: © 2016 Zuluaga-Liberato et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.

Este artículo debe citarse como Zuluaga-Liberato A, Zuluaga-Cristancho A. Estadio de la enfermedad, receptores hormonales y sobreexpresión de HER2: factores pronósticos en cáncer de seno para una cohorte de Bogotá (2005-2013). Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(2):17-23.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrea Zuluaga-Liberato Correo electrónico: azuluaga89@gmail.com

Correspondencia: Alirio Zuluaga-Cristancho Correo electrónico: aliriozuluaga@hotmail.com

Introducción

El cáncer de seno representa un importante problema de salud pública, siendo el cáncer más común en mujeres en el mundo. Según los datos publicados por Globocan (2012), se estima que hubo 1,67 millones de nuevos casos en 2012 (25% de todos los cánceres), considerándose la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres en países en desarrollo (324.000 muertes, 14,3% del total) y en países desarrollados (198.000 muertes, 15,4%)¹.

En Latinoamérica, en 2012 se reportó una incidencia ajustada a la edad de cáncer de seno de 52,1 casos por 100.000 habitantes y una mortalidad de 14 por 100.000 habitantes¹. En Colombia, esta patología ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad, reportándose en los años 2007-2011 una incidencia anual de 7.627 casos en el país (33,8 por 100.000 mujeres) y una mortalidad de 2.226 casos cada año, estandarizada por edad de 9,9 casos por 100.000 mujeres².

La tasa de supervivencia de pacientes diagnosticadas con cáncer de seno en la década de los 80 en los Estados Unidos fue del 79%, mientras que la tasa de supervivencia ha aumentado hasta el 90% en las pacientes diagnosticadas a comienzos de siglo. Esto se debe principalmente a que en los últimos años el estudio y tratamiento del cáncer de mama ha tenido un gran desarrollo³. En 1987, Slamon y colaboradores encontraron que la amplificación del gen HER2/neu predecía el tiempo de recaída y supervivencia global; posteriormente, se realizaron estudios que lo comprobaron y encontraron adicionalmente que predecía la respuesta de la enfermedad al tratamiento^{4,5}. A su vez, se hizo común el uso de la terapia monoclonal anti-HER2, conocida como trastuzumab, la cual es recomendada por la *Guía de práctica clínica para el cáncer de mama 2013*, realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia⁶. Otro hito importante fue la extensión del uso de la terapia neoadyuvante, y la difusión del uso de la biopsia de ganglio centinela, lo cual redujo la morbilidad asociada a tratamiento quirúrgico^{3,6}. Se han efectuado análisis de supervivencia de las pacientes con cáncer de seno en el mundo⁷⁻⁹, sin embargo, la información en nuestro medio es escasa y los pocos estudios que hay han sido realizados previamente a los cambios sobre el manejo de la enfermedad, anteriormente descritos¹⁰. El objetivo del presente estudio es determinar cómo el estadio de la enfermedad al diagnóstico, la presencia

de receptores hormonales y el nivel de expresión HER2 al inicio del tratamiento afectan la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global del cáncer de seno, en una cohorte de un consultorio médico especializado en oncología de Bogotá (Colombia) de los años 2005-2013.

Materiales y métodos

Pacientes

Se tomó una cohorte retrospectiva donde se incluyeron pacientes que consultaron al centro oncológico entre el 1º de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2013 con diagnóstico de adenocarcinoma de mama dado por reporte de patología y que no recibieron tratamiento previo. Excluyendo a pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de mama más otro tipo de neoplasia, o pacientes con comorbilidades que pudieran modificar su tiempo de supervivencia, como falla cardíaca descompensada, infarto agudo del miocardio, diabetes mellitus descompensada y enfermedad renal crónica. Se revisaron las historias clínicas electrónicas de las pacientes incluidas en el estudio, consignando los datos de las variables por evaluar en un formato de captura de información en físico. Posterior a esto, se creó una base de datos en Excel con las variables de interés.

Los desenlaces del estudio fueron recaída local, recaída sistémica y mortalidad, definiendo recaída local como reaparición del tumor en el seno ipsilateral y/o ganglios linfáticos regionales ipsilaterales (axilares, supraclaviculares y/o infraclaviculares); y recaída sistémica como aparición de tumor en órganos a distancia.

El seguimiento para evaluación de los desenlaces fue así:

- Las pacientes que asistieron a control en el centro oncológico en los últimos tres meses del estudio (1º de octubre de 2013-31 de diciembre de 2013); se tomó esa fecha como el último contacto. Se evaluó la aparición de recaída local o recaída sistémica.
- Las pacientes que no consultaron en los últimos tres meses del estudio al centro oncológico se contactaron telefónicamente y se interrogaron acerca de los desenlaces de interés con un cuestionario predeterminado. El día de la llamada fue la fecha del último contacto si no había presentado el evento; si, por el contrario, la paciente presentó algún desenlace, se registró la fecha de este. En los casos de defunción, se validaron los datos con los familiares.

Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se describieron por medio de medidas de tendencia central, dispersión y distribución. Adicionalmente, se dividieron en estratos la edad y el número de ganglios comprometidos al diagnóstico. Las variables cualitativas se describieron por medio de distribución de frecuencias y proporciones. La estimación de probabilidad de supervivencia global y libre de la enfermedad para cada una de las variables en un período dado se realizó mediante el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier). Posteriormente, se aplicó la prueba de log-rank como estadístico de contraste de hipótesis para comparar dos o más curvas de Kaplan-Meier de cada variable. Este tipo de análisis se aplicó para todas las variables independientes.

Se ingresaron al análisis multivariado las variables que presentaron valor de $p < 0,2$ con el estadístico de log-rank o que fueron variables clínicamente significativas. Se utilizó la regresión de Cox para el cálculo del estadístico *hazard ratio* como método de búsqueda de posibles factores pronósticos para la supervivencia global y libre de la enfermedad del cáncer de seno en esta cohorte. Se tomaron como valores estadísticamente significativos los que presentaron $p < 0,05$. Para el análisis de datos, se utilizó el programa estadístico Stata 12.0.

Aspectos éticos

Cumpliendo con las normas dadas por la Declaración de Helsinki, se tiene claro que la investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solo por

personas científicamente calificadas bajo la supervisión de un profesional médico competente (art. 16). Esta no puede llevarse a cabo legítimamente a menos de que la importancia de su objetivo esté en proporción con el riesgo que corre el sujeto de experimentación (art. 21). De igual manera, se preservaron con exactitud los datos de los resultados obtenidos, de acuerdo con los principios reconocidos científicamente.

Según la Resolución 8430 de 1993, en su capítulo 1, artículo 11, el estudio se consideró como una investigación con riesgo mínimo, puesto que se revisaron las historias clínicas y se registraron los hallazgos obtenidos de las variables de interés, no se realizó intervención sobre las pacientes.

Resultados

Fueron revisadas 228 historias clínicas de un centro oncológico de Bogotá de los años 2005 a 2013, con una mediana de tiempo de seguimiento de 49,6 meses (aproximadamente 4 años), con un mínimo de 2 meses y un máximo de 116 meses (9,6 años). En la tabla 1, se describen las características de la cohorte.

Aplicando el modelo no paramétrico del límite del producto, se realizaron las curvas de Kaplan-Meier; la supervivencia libre de enfermedad fue del 83,7% y la supervivencia global fue del 92,5% a cinco años (figura 1).

En el análisis simple, los factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad fueron el estadio de la enfermedad al diagnóstico, el grado de diferenciación histológica, la presencia de receptores estrogénicos en

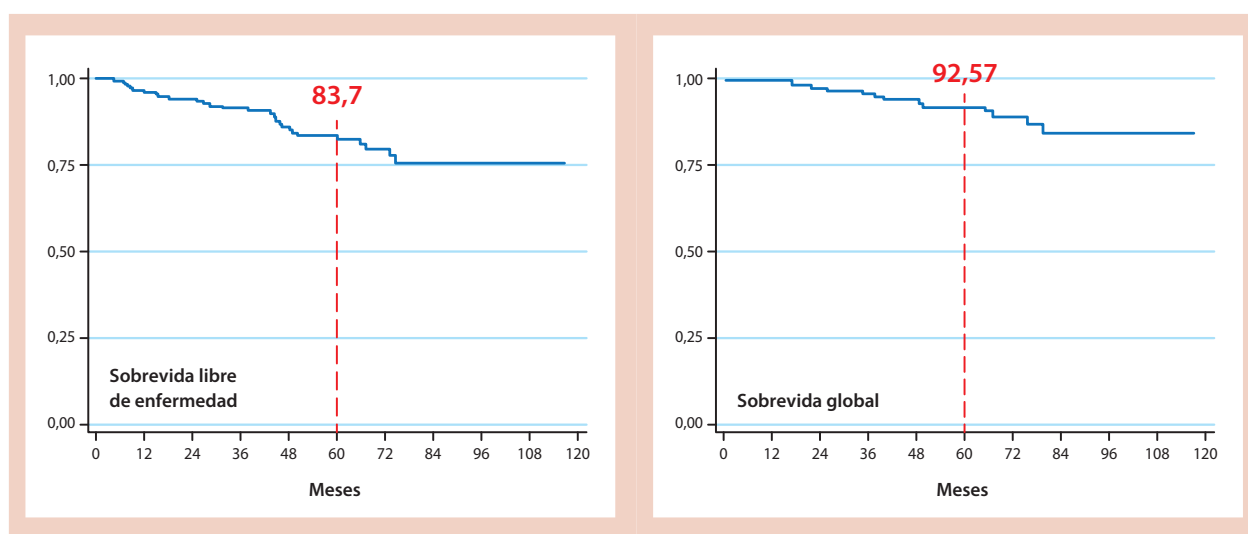


Figura 1. Sobrevivencia libre de enfermedad y supervivencia global en cáncer de seno.

Tabla 1. Características generales del estudio

Variable	n (%)
N	228
Edad*	49,61
Menopausia	
Premenopausia	109 (47,8)
Postmenopausia	102 (44,7)
ND	17 (7,46)
Estadio clínico	
0	3 (1,3)
I	28 (12,3)
IIA	72 (31,6)
IIB	72 (31,6)
IIIA	26 (11,4)
IIIB	17 (7,5)
IIIC	4 (1,6)
IV	6 (2,6)
Tipo histológico	
Ductal	198 (86,8)
Lobular	15 (6,6)
Mixto	1 (0,4)
Otros	10 (4,4)
ND	4 (1,8)
Grado diferenciación BR	
I	28 (12,3)
II	126 (55,3)
III	69 (30,3)
ND	5 (2,2)
Receptores estrogénicos	
Positivos	206 (90,4)
Negativos	19 (8,3)
ND	3 (1,3)
Receptores progéstágenos	
Positivos	179 (78,5)
Negativos	46 (20,2)
ND	3 (1,3)
Sobreenpresión HER2	
+	137 (60,1)
++	30 (13,2)
+++	52 (22,8)
ND	9 (4,0)
Ganglios positivos al diagnóstico	
<4	167 (73,3)
≥4	42 (18,4)
ND	19 (8,3)
Cirugía de mama	
Conservadora	124 (54,4)
Radical	87 (38,2)
No	17 (7,5)
Cirugía de axila	
Solo GC	46 (20,2)
Vaciamiento axilar	163 (71,5)
No	19 (8,3)
Quimioterapia neoadyuvante	
AC	70 (30,7)
Taxanos	2 (0,9)
AC + taxanos	19 (8,3)
AC + taxanos + trastuzumab	14 (6,1)
Otro	2 (0,9)
No	115 (50,4)
N/A	6 (2,6)
Quimioterapia adyuvante	
AC	71 (31,1)
Taxanos	30 (13,2)
AC + taxanos	25 (11,0)
AC + trastuzumab	1 (0,4)
Taxanos + trastuzumab	12 (5,3)
AC + taxanos + trastuzumab	16 (7,0)
Hormonoterapia	45 (19,7)
Otros	7 (3,0)
No	15 (6,6)
N/A	6 (2,6)
Quimioterapia complementaria	
AC	2 (0,9)
Taxanos	8 (3,5)
AC + taxanos	4 (1,8)
Taxanos + trastuzumab	4 (1,8)
AC + taxanos + trastuzumab	1 (0,4)
Hormonoterapia	6 (2,6)
Otros	6 (2,6)
No	197 (86,4)
Hormonoterapia	
Tamoxifen adyuvante	130 (57,0)
Tamoxifen complementario	5 (2,2)
Tamoxifen - anastrozol	41 (18,0)
Anastrozol	13 (5,7)
Otro	1 (0,4)
No	38 (16,7)
Radioterapia	
Neoadyuvante	1 (0,4)
Adyuvante	176 (77,2)
Complementaria	10 (4,4)
Sin información	1 (0,4)
No	40 (17,5)

* Mediana; ND: no hay dato; BR: Bloom-Richardson; GC: ganglio centinela; N/A: no aplica por ser E IV; AC: doxorubicina-ciclofosfamida.

la patología, la sobreexpresión de HER2 y el número de ganglios comprometidos (figuras 2 a 4).

En la sobrevida libre de enfermedad con respecto a tratamiento con quimioterapia adyuvante, a pesar de tantos esquemas de tratamiento, la diferencia entre terapias resultó significativa con $p=0,0405$ con mejor sobrevida libre de enfermedad en las pacientes que recibieron quimioterapia con AC o taxanos. En hormonoterapia, las pacientes que la recibieron tuvieron mejor sobrevida ($p < 0,0001$).

Para el análisis de supervivencia global (que en este caso resultó ser igual al de supervivencia causa

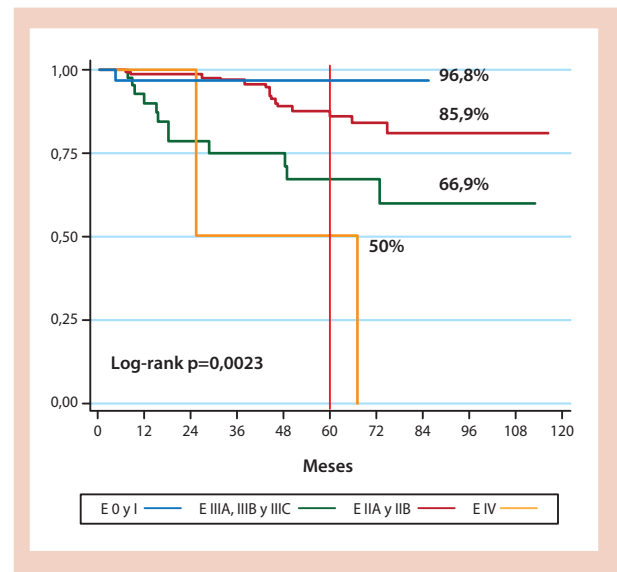


Figura 2. Sobrevida libre de enfermedad según estadio de la enfermedad.

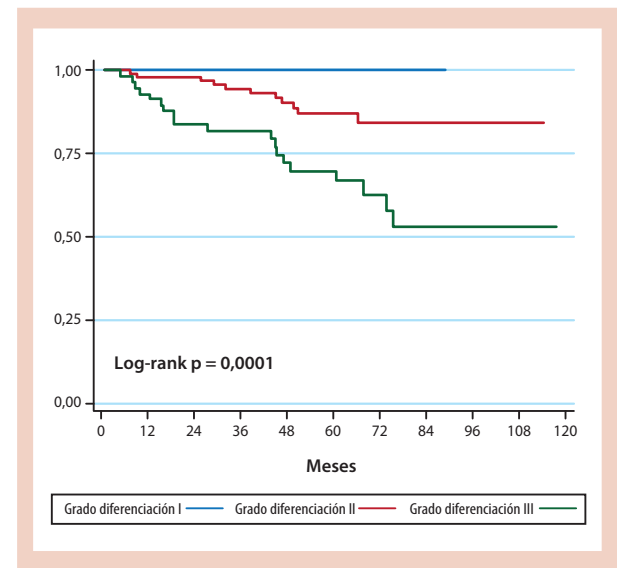


Figura 3. Sobrevida libre de enfermedad según grado de diferenciación histológica.

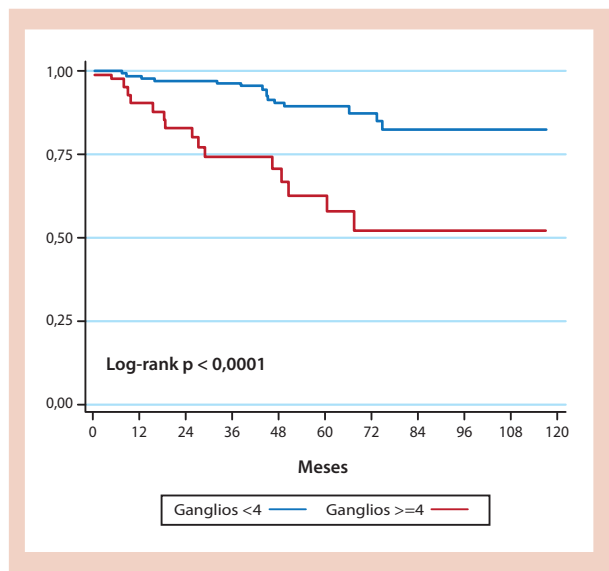


Figura 4. Sobrevida libre de enfermedad según ganglios comprometidos.

específica, pues todas las muertes fueron secundarias a la enfermedad), se detectaron 15 muertes debidas a la enfermedad entre las 228 pacientes incluidas en el estudio. Los factores asociados a la supervivencia global fueron los estadios de la enfermedad al diagnóstico, el grado de diferenciación histológica, la presencia de receptores estrogénicos y progestágenos en la patología, y el número de ganglios comprometidos.

Se encontraron diferencias de supervivencia global entre diferentes esquemas de tratamiento neoadyuvante ($p=0,0092$), con la mejor supervivencia en pacientes que recibieron protocolo AC + taxanos + trastuzumab, a pesar de solo tener cinco años de seguimiento. Además, se vio mejor supervivencia global en pacientes que recibieron hormonoterapia.

Para el análisis multivariado de regresión de Cox, se eliminaron las variables tratamiento neoadyuvante y adyuvante por considerarse colineales con el estadio de la enfermedad; también se eliminó la variable hormonoterapia por ser colineal con la presencia de receptores hormonales. Adicionalmente, se incluyeron variables clínicamente relevantes, como el estado menopáusico.

El análisis multivariado mostró que con respecto a la supervivencia libre de enfermedad los factores pronósticos fueron el grado de diferenciación, la presencia de receptores estrogénicos, la sobreexpresión de HER2 y el número de ganglios comprometidos. En supervivencia global, se demostró que el único factor protector era tener receptores estrogénicos positivos. El resto de variables eran confusas (tabla 2).

Tabla 2. Análisis multivariado por regresión de Cox de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, según factores pronósticos

Variable	HR SLE	IC 95%	HR SG	IC 95%
Edad				
<40 años	1			
≥40 años	0,48	0,10-2,29		
Menopausia				
Premenopausia	1		1	
Posmenopausia	1,27	0,25-6,39	0,39	0,08-1,82
Estadios				
I y 0	1		1	
IIA y IIB	2,09	0,24-18,38	3,27	0,14-77,89
IIIA, IIIB y IIIC	3,19	0,37-27,82	15,35	0,80-294,6
IV	5,24	0,33-82,73	67,67	1,91-2.399,8
Grado diferenciación BR				
I y II	1		1	
III	4,11	1,77-9,58	2,92	0,79-10,72
Receptores estrogénicos				
Positivos	0,71	0,01-0,46	0,39	0,002-0,53
Negativos	1		1	
Receptores progestágenos				
Positivos	2,19	0,49-9,75	1,27	0,14-11,94
Negativos	1		1	
Sobreexpresión HER2				
+ y ++	1		1	
+++	2,41	1,05-5,55	3,09	0,67-14,31
Ganglios positivos				
<4	1		1	
≥4	3,01	1,29-7,05	2,13	0,53-8,53

HR: hazard ratio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; BR: Bloom-Richardson.

Discusión

El cáncer de seno es el más común de mujeres en el mundo, representando un importante problema de salud pública en países desarrollados y en desarrollo. En Colombia, se han realizado pocos análisis de supervivencia de esta enfermedad^{10,11} y todos hechos en años anteriores a cambios importantes, como son la medición, ahora universal, del HER2 y la implementación del trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante. Por eso este estudio provee información reciente y confiable del comportamiento de la enfermedad en una cohorte de Bogotá.

El estudio consistió en el seguimiento de pacientes con adenocarcinoma de seno desde el diagnóstico, con una mediana de seguimiento de cuatro años aproximadamente. Las limitaciones principales del análisis fueron atribuibles a la direccionalidad del estudio; al ser retrospectivo y extraer la información de registros de historias clínicas, hubo pérdida de algunos datos, como la historia familiar de cáncer de seno y la exposición a

estrógenos, información que no fue registrada en la historia de forma rutinaria; a pesar de esto, se contó con un buen seguimiento de las pacientes hasta presentar el evento de interés, gracias a que la población era de un solo centro oncológico, con un solo médico tratante y bajo una estructura administrativa que hacía muy predecible el seguimiento.

Se conoce que las mujeres jóvenes al diagnóstico tienen peor pronóstico en términos de recaída local, sistémica y muerte, en comparación con las mujeres mayores¹²; sin embargo, en nuestro estudio la edad <40 años no se encontró como factor de riesgo, sino como una variable de confusión.

Frente a las características del tumor, desde 2001 se recomendó la medición de HER2 de manera universal, y en nuestra población se realizó el estudio en el 96% de las pacientes, con un porcentaje de sobreexpresión de HER2 (22,8%), similar al reportado en la literatura mundial¹³. Así mismo, se halló que el peor pronóstico lo presentaron las pacientes con receptores estrogénicos negativos y sobreexpresión de HER2, como ya se conocía en el estudio de Parise y colaboradores, en donde evaluaron la sobrevida según el estado de receptores en 61.309 pacientes del Registro de Cáncer de California¹⁴.

También se observó que nuestra población consultó en su mayoría en estadios tempranos, con el 74% de pacientes en estadios I y II, comparándose con proporciones encontradas en países desarrollados que cuentan con aproximadamente el 80-90% de la población en estadios tempranos. Esto difiere de los resultados obtenidos en la investigación del Instituto Nacional de Cancerología (INC), donde la mayoría de la población consultó en estadios avanzados al diagnóstico¹⁰. El estadio de la enfermedad no fue estadísticamente significativo para factor pronóstico en sobrevida libre de enfermedad ni en sobrevida global, a pesar de ser un factor pronóstico ampliamente estudiado¹⁵, esto puede explicarse por el número pequeño de muestra en algunos subgrupos de estadios. Adicionalmente, observamos peor pronóstico cuando se presentaron con más de cuatro ganglios comprometidos al diagnóstico, así como se ha visto en otros estudios colombianos^{10,11}.

Las curvas de sobrevida según tratamiento pueden ser diferentes entre un esquema de manejo y otro no necesariamente porque una terapia sea mejor que otra,

sino porque el manejo está determinado por el estadio y receptores expresados en la patología, determinantes de sobrevida ya conocidos. Y, por último, las terapias diferentes a la quimioterapia, como son la radioterapia y la cirugía, al parecer no determinan el pronóstico independientemente, ya que son el reflejo del estadio inicial de la enfermedad.

Conclusión

Los factores pronósticos relevantes para la sobrevida libre de enfermedad fueron el grado de diferenciación tumoral, la presencia de receptores estrogénicos, la sobreexpresión de HER2 y el número de ganglios comprometidos. Con respecto a la sobrevida global, el único factor pronóstico estadísticamente significativo fue la presencia de receptores estrogénicos.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R. Globocan 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base N° 11 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia (2007-2011). 2015.
3. Van Ewijk RJ, Schwentner L, Wockel A, König J, Kreienberg R, Blettner M. Trends in patient characteristics, treatment and survival in breast cancer in a non-selected retrospective clinical cohort study of 2,600 patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(1):103-10.
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
5. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene: prognostic factor, predictive factor and target for therapy. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(2):125-38.
6. Perry F, García O, Díaz S. Guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de cáncer de mama. 2013.
7. Tausch C, Taucher S, Dubsky P, Seifert M, Reitsamer R, Kwasny W, et al. Prognostic value of number of removed lymph nodes, number of involved lymph nodes, and lymph node ratio in 7502 breast cancer patients enrolled onto trials of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG). *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1808-17.
8. Natarajan L, Pu M, Parker BA, Thomson CA, Caan BJ, Flatt SW, et al. Time-varying effects of prognostic factors associated with disease-free survival in breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2009;169(12):1463-70.
9. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1419-26.

10. Ospino R, Cendales R, Cifuentes J, Sánchez Z. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con radioterapia posterior a mastectomía en el Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2010;14(4):210-24.
11. Robledo J, Caicedo J, De Antonio R. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1.328 pacientes con carcinoma de seno. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2005;20(1):4-20.
12. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2001;92(10):2523-8.
13. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6.556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(1):63-9.
14. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009;15(6):593-602.
15. Höfelmann DA, Anjos JC, Ayala AL. [Survival for ten years and prognostic factors for women with breast cancer in Joinville in the State of Santa Catarina, Brazil]. *Cien Saude Colet*. 2014;19(6):1813-24.