



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"

**"SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DE ACUERDO AL PERFIL
INMUNOFENOTIPICO DEL CARCINOMA MAMARIO EN BASE A LA
CLASIFICACIÓN MOLECULAR"**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. CECILIA CONCEPCIÓN ACOSTA LEÓN

TUTOR:

DR. VÍCTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES

MÉXICO DISTRITO FEDERAL, 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

A Dios

A mis Padres Cecilia y Rafael

A Rafa

A Bere

A mi asesor de tesis el Dr. Víctor Alberto Olguín Cruces

A los Doctores Uriban Aguilar y González Alemán

Al Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Dr. Óscar Martínez Rodríguez
Director General
UMAЕ Hospital “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAЕ Hospital “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Víctor Alberto Olguín Cruces
Médico Adscrito al Servicio de Patología
UMAЕ Hospital “Luis Castelazo Ayala”

ÍNDICE

Resumen	5
Antecedentes Científicos	6
Material y métodos	12
Resultados	14
Discusión	17
Conclusiones	20
Tablas y Gráficas	21
Bibliografía	29
Anexos	31

Resumen

Introducción. El carcinoma mamario es el tumor más frecuente en la población femenina. Los factores pronósticos actuales no satisfacen como herramientas en la toma de decisiones terapéuticas. Perou y colaboradores establecieron la clasificación Molecular, la cual puede ser más poderosa que la histológica para predecir el comportamiento tumoral y el pronóstico de los diferentes subtipos tumorales.

Objetivos. Determinar la sobrevida y el periodo libre de enfermedad del carcinoma mamario de acuerdo al inmunofenotipo en base a la clasificación molecular.

Material y Métodos. Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, en donde se analizó la sobrevida y periodo libre de enfermedad aplicando el método de Kaplan-Meier y se comparó con el método Log-rank. Se revisaron los expedientes clínicos de todas las pacientes que contaban con reporte histopatológico y de inmunohistoquímica con diagnóstico de carcinoma mamario, del periodo de 2009 a 2012.

Resultados. Se encontraron 229 casos, que se dividieron en: Her2Neu; 25(10.9%), Luminal A; 125(54.6%), Luminal B; 42(18.3%) y triple negativo; 37(16.2%). La media de seguimiento fue de 21.9 meses. La sobrevida global por el método de Kaplan-Meier fue de 92.1%, Her2Neu 96%, Luminal A 96%, Luminal B 92.9%, triple negativo 75.7%. Al comparar la sobrevida en cada grupo por el método de Log Rank se encontró diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.00. El periodo libre de enfermedad global por el método de Kaplan-Meier fue de 89.1%. Her2Neu, 92%, luminal A 95.2%, luminal B 92.9%, triple negativo 62.2%. Al comparar el periodo libre de enfermedad de cada grupo por el método de Log Rank se encontró diferencia estadística con un valor de p de 0.00.

Conclusiones: A) Los subtipos luminal A y Her 2 se relacionaron con la mayor sobrevida. B) El subtipo triple negativo se relacionó con los menores porcentajes de sobrevida y periodo libre de enfermedad. C) El corto tiempo de seguimiento en nuestro estudio podría conllevar un sesgo en la comparación respecto a estudios internacionales.

Antecedentes Científicos.

El carcinoma mamario es el tumor más frecuente en la población femenina con 1.38 millones de casos nuevos por año y la primera causa de muerte por cáncer, seguido del cáncer cervicouterino, colo-rectal y pulmonar. (1)

Un factor pronóstico es aquel que nos provee información sobre la evolución clínica, es decir la probabilidad de recurrencia de enfermedad o de sobrevida de un paciente que no ha recibido tratamiento específico. A diferencia de un factor predictivo, es capaz de estimar la probabilidad de respuesta a un tipo particular de tratamiento adyuvante. (2)

Los factores pronósticos más útiles, desde el punto de vista del resultado anatomopatológico en el carcinoma de glándula mamaria incluyen: el tamaño tumoral, el tipo histológico, la presencia o no de metástasis a ganglios linfáticos axilares, la positividad o negatividad de los receptores hormonales y la sobreexpresión de HER-2/neu. (3)

En general aproximadamente entre 40 y 50% de los pacientes que desarrollan cáncer mamario morirán por su enfermedad. Para tratar de mejorar esta situación, el médico puede decidir la administración de terapia adyuvante después del tratamiento quirúrgico, sin embargo a pesar de que esta es potencialmente benéfica, la mayoría de los medicamentos citotóxicos y hormonales pueden causar toxicidad y reacciones secundarias adversas. Idealmente se deberían restringir estos medicamentos a aquellos pacientes en quienes se pudiera conocer la probabilidad de desarrollar recurrencia, o de morir por la enfermedad, bien la probabilidad de responder al tratamiento. (4)

Los factores pronósticos actuales no satisfacen por completo como herramientas en la toma de decisiones terapéuticas. Se necesitan factores pronósticos más precisos para diferenciar a las pacientes según el grupo de riesgo.

El desarrollo de la expresión genética por microarreglos y la tecnología relacionada proporcionan un perfil más preciso de la enfermedad. La clasificación molecular puede ser más poderosa que la histológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia y con ello la ventaja considerable de reducir la toxicidad y los costos. (5)

Perou y colaboradores estudiaron los patrones de expresión genética en células epiteliales de la glándula y del cáncer mamario. (6)

El análisis molecular del cáncer de mama y de sus precursores ha fomentado nuestro entendimiento acerca de su progresión. Los cánceres de bajo grado tienen receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) positivos, y pérdida de 16q, en cambio los de alto grado se muestran negativos para RE y RP y además tienen una sobreexpresión o amplificación del HER2 con cariotipos complejos. (7)

Clasificación Molecular del cáncer de Mama

Subtipo	RE Expresión	RP Expresión	Her2neu/estatus
Luminal A	Positivo	y/o positivo	Negativo
Luminal B	Positivo	y/o positivo	Positivo
Triple Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Her 2 neu	Negativo	Negativo	Positivo

El perfil del cáncer de mama puede realizarse sobre arreglos sofisticados de ADN utilizando grandes series de genes con tejido congelado o fresco o pueden evaluarse en series pequeñas de genes mediante la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) o incluso inmunohistoquímica (IHQ). (7)

Ruíz Martín y colaboradores (8) compararon los tres principales sistemas de clasificación molecular para determinar cuál de estos era el mejor, concluyendo que aquella clasificación que incluye la expresión del índice de proliferación de Ki67 predice mejor el pronóstico que las otras clasificaciones. El Ki67 está incluido en los tumores luminales, aquellos que presenten una expresión de Ki67 igual o menor del 10% corresponden a los luminales A, y aquellos que presenta mayor del 10% de expresión de ki67 corresponden al luminal B, no observando sobreexpresión de Her2.

- Clasificación molecular 1: Luminal A (LA) 1: (RE o RP +, HER2-), Luminal B (LB) 1: (RE o RP+, HER2+), Triple Negativo (TN) (RE-, RP-, HER2-) y HER2 (RE-, RP-, HER2+).

- Clasificación molecular 2: LA2 (RE o RP \geq 75%, HER2-), LB2 (RE <75%, RP <75%, HER2-), TN (RE-, RP-, HER2-), ERBB2 (RE-, RP-, HER2+), LAHH (RE o PR \geq 75%, HER2+), LBHH (RE

<75%, RP <75%, HER2+).

- Clasificación molecular 3: LA3 (RE or RP+, HER2-, Ki67 ≤10%), LB3 (RE o RP+, HER2-, Ki67 >10%), Luminal HER2+ (ER or PR+, HER2+), TN (RE-, PR-, HER2-) and HER2 (RE-, RP-, HER2+).

Clasificación de los subtipos luminal por inmunohistoquímica:

Subtipo	RE expresión	RP expresión	Her 2/neu	Ki 67
Luminal A	Positivo	y/o positivo	Negativo	Bajo, <14%
Luminal B	Positivo	y/o positivo	Negativo	Alto, > 14%
Luminal- Her2/neu	Negativo	Negativo	Positivo	Alto

Estos subtipos de cáncer de mama se determinaron por microarreglos de ADNc que se diferencian en su patrón de expresión genética (9) en su pronóstico y en el patrón que persiste en sus metástasis. (10)

El cáncer de mama, podríamos simplificar, que se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del Receptor estrogénico (RE), el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular. (11) Este perfil de expresión genética reveló tres subtipos RE+: el luminal A, el B y el C, aunque la estabilidad de este último subgrupo aun no está clara. El RE- comprende al HER2 (Human Epidermic growth factor Receptor-2) al tipo basal y al tipo normal; este último subgrupo podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre el HER2 y el tipo basal. Por lo que nos referiremos principalmente a los tipos luminal A y B, HER2 y basal o triple negativo. (7) Se sugirió una caracterización y clasificación del cáncer de mama por inmunohistoquímica para analizar patrones de expresión proteica que se correlaciona con la clasificación por microarreglos. Carey Colaboradores, utilizando cinco marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2neu, HER1 y citoqueratina 5/6), refinaron esta clasificación. (12) Este método representa una alternativa más factible debido a que la mitad de los casos de cáncer de mama acontecen en países donde el análisis de los factores pronósticos debe ser económico, fácil y reproducible, como es el caso de nuestro país.

Grado Histológico: sistema de Scarff-Bloom-Richardson

Este es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de glándula mamaria. El método de gradificación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado (13) que consta de los siguientes parámetros:

- a. Formación de túbulos.
- b. Grado nuclear.
- c. Número de mitosis.

La calificación menor es de tres y la mayor de nueve. Los tumores con calificación de 3 hasta 5 son bien diferenciados (grado 1), aquellos con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grado 2) y los que obtienen calificación 8 y 9 son poco diferenciados (grado 3). El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta (14,15).

Sobrevida.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea compuesta de un numeroso crecimiento de subtipos biológicos, el pronóstico y la importancia etiológica de estos es complicada por muchos factores, incluyendo la observación que las diferencias en el resultado clínico frecuentemente se correlacionan con la raza. (12)

Carey y colaboradores observaron que la sobrevida difiere por subtipo, con menor sobrevida entre lo subtipos HER2/neu y Basal. (12) Ellos encontraron una supervivencia global de 80%. Las mujeres afroamericanas tuvieron una supervivencia de 74%, mientras que las no afroamericanas una de 84%. La sobrevida específica de las paciente con ganglios linfáticos positivos por subtipo fue la siguiente: basal-like (51%), HER2 / ER-(39%), luminal A (65%), luminal B (83%), y sin clasificar (44%). Cuando los ganglios linfáticos fueron negativos la sobrevida específica fue: basal-like (93%), HER2 / ER-(71%), luminal A (94%), luminal B (92%), y sin clasificar (91%). Según Carey el carcinoma mamario en mujeres afroamericanas ha sido caracterizado por ser de alto grado, un diagnostico en etapas más tardías y pobre sobrevida aún después de controlar el escenario clínico del diagnostico. Las causas de esta diferencia en las sobrevida son multifactoriales e incluyen

factores socioeconómicos, diferencias en el acceso a pruebas de diagnóstico y tratamiento así como a diferencias en el potencial biológico de los subtipos de cáncer desarrollados en estas pacientes. Las diferencias biológicas pueden reflejar influencias genéticas, diferencias en el estilo de vida, en la nutrición o en el medio ambiente. (12) En este estudio encontraron que los carcinomas mamarios subtipo basal tienen una mayor prevalencia entre las mujeres afroamericanas premenopausicas. La alta prevalencia del subtipo basal aunado a la baja prevalencia del subtipo luminal A puede contribuir al pobre pronóstico observado en la mujeres afroamericanas jóvenes con carcinoma mamario. (12) Los perfiles de expresión génica han identificado subtipos de cáncer de mama que predicen resultados clínicos distintos. El subtipo basal ha sido asociado con pobres resultados clínicos, lo que probablemente refleja su alta capacidad de proliferación así como la falta de terapias dirigidas pues son negativos para los receptores estrogénicos, de progesterona y HER2. (12)

García Fernández y colaboradores en un estudio español realizado en el Hospital universitario de Mutua Terrasa con una cohorte de 1191 pacientes, encontraron un sobrevida a 5 años de 89.7% para el subtipo Luminal A, con PLE de 93.1% siendo el subtipo con mejor pronóstico. El subtipo triple negativo presento una sobrevida de 73.8% con un periodo libre de enfermedad (PLE) de 78.6% siendo este el de peor pronóstico y el que mayor agresividad presento. (16)

Garcés y colaboradores en un estudio retrospectivo realizado en Lima, Perú, con un total de 2047 casos tratados con cirugía radical o conservadora, reportaron un sobrevida global a 5 años, de 86%. Con la mayor sobrevida para el subtipo luminal A y la menor para el subtipo Her2Neu la cual se reporta en 75%, para el triple negativo una sobrevida de 79.6%. (17)

S. Park y colaboradores en un estudio realizado en Korea (Yonsei University College of Medicine) con una media de seguimiento de 70.7 meses, encontraron una sobrevida a 5 años de 93% para el subtipo luminal A y un periodo libre de enfermedad de 87.7% siendo los mayores encontrados en su estudio, la menor sobrevida para el subtipo Her2 con 80.5% y un periodo libre de enfermedad de 77.8%. (18)

Dawood y colaboradores en un gran estudio de cohorte con 121,700 mujeres enfermeras registradas en Estados Unidos, encontraron una sobrevida mayor para el subtipo luminal A, a 5 años de 94%, a 10 años de 82%, con un PLE de 93% a 5 años y de 87% a 10 años. Por otro la menor sobrevida fue para el subtipo Her2 a 5 años un PLE de 78% y a 10 años la menor sobrevida fue para el subtipo luminal B con 71% con PLE de 74%.(19)

En un estudio Uruguayo, Castillo y colaboradores analizaron la sobrevida libre de enfermedad en estas pacientes, con un seguimiento de 40 meses, el periodo libre de enfermedad a 2 años fue mayor para el subtipo luminal A con 94% y menor para el Her2 con 71.4%. (20)

Material y Métodos.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, el cual fue sometido a evaluación del comité local de investigación y ética en investigación en Salud del Hospital de Gineco-Obstetricia número 4 (HGO4) "Luis Castelazo Ayala", el cual autorizó y otorgó el número de registro R-2012-3606-13.

Se obtuvo el nombre y número de afiliación de todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario en el servicio de patología del hospital de Gineco-Obstetricia número 4 "Dr. Luís Castelazo Ayala", durante el periodo 2009 a 2012. Se revisaron los expedientes clínicos y se buscó el reporte histopatológico y de Inmunohistoquímica, encontrando 229 casos.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario con resultado de IHQ, RHP y expediente completo, pacientes con expediente abierto en el HGO4 "Dr. Luís Castelazo Ayala" durante el periodo 2009 a 2012 y pacientes con registro completo, seguimiento y vigilancia en este centro hospitalario. Se excluyeron los pacientes masculinos o menores de edad, las pacientes que carecían de uno o ambos reportes (histopatológico y de Inmunohistoquímica), pacientes en cuyo reporte no haya material tumoral y aquellas pacientes que no contaran con expediente clínico o bien estuviera incompleto en la unidad.

Posteriormente se agruparon los casos según el inmnofenotipo histoquímico para catalogarlos de acuerdo a la clasificación molecular en: luminal A (Receptor de estrógenos positivo, receptor de progesterona positivo y Her 2 negativo), luminal B (receptor de estrógeno positivo, receptor de progesterona positivo y Her2 positivo), Her 2 (receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona negativo y Her 2 positivo) y triple negativo (receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona negativo y Her2 negativo).

Se recabó además la fecha de última consulta, la fecha de recurrencia en aquellos que la presentaron y el sitio, así como la fecha de cirugía, para determinar la sobrevida y el periodo libre de enfermedad.

Se anotaron los datos referidos en una hoja de recolección de datos y se captaron en tabla de cálculo de Excel.

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones y porcentajes de concordancia a través de tablas de 2x2.

Se analizó la sobrevida y el periodo libre de enfermedad aplicando el método de Kaplan-Meier y se comparó con el método Log-rank. Se aplicó herramienta software estadístico (SPSS-20).

Resultados.

Se encontraron 229 casos de pacientes con cáncer de mama en el Hospital de Gineco-Obstetricia número 4 "Luis Castelazo Ayala", que cumplieron los criterios de inclusión para este estudio y con reporte Inmunohistoquímica. Los cuales fueron clasificados dentro de 1 de 4 fenotipos moleculares basados en el análisis inmunohistoquímico, según los receptores presentes o ausentes, en: Her2Neu; 25 casos (correspondiente 10.9%), Luminal A; 125 casos (54.6%), Luminal B; 42 casos (18.3%) y triple negativo; 37 casos (16.2%), lo que nos dio un total de 229 casos. (Ver tabla 1)

Se clasificaron también de acuerdo al estadio clínico, encontrando en estadio 0 o in situ; 3 casos correspondiente al 1.3%, en estadio 1A; 60 casos que corresponde al 26.2%, en estadio 1B; 1 caso representando el 0.4%, en estadio IIA; 46 casos, representando 20.1%, en estadio IIB; 39 casos equivalente al 17%, en estadio IIIA; 34 casos correspondiente al 14.8%, en estadio IIIB; 22 casos con 9.6%, en estadio IIIC; 10 casos con 4.4% y en estadio IV 4 casos correspondiendo a 1.7%. En 10 casos el estadio fue desconocido. (Ver tabla 2)

Respecto a la recurrencia del cáncer, encontramos que de las 229 pacientes, 204 se encontraban vivas y sin actividad tumoral, lo que representa un 89.1%, el pulmón fue el sitio con mayor recurrencia con un total de 7 casos equivalentes a un 3.1%, la recurrencia local fue el segundo sitio con un total de 5 casos correspondiente a un 2.2%, multiorgánica en un total de 4 casos equivalente a un 1.7%, recurrencia axilar se encontraron 3 casos que correspondieron a un 1.3%, hígado 2 casos correspondiente a un 0.9%, al igual que el sistema óseo, el sistema nervioso central y la recurrencia supraclavicular solo 1 caso correspondiente a un 0.4%. Por lo que en nuestra serie de casos, la recurrencia pulmonar fue la principal encontrada. (Ver tabla 3). Cuando se comparó el estado actual de las pacientes se encontró que el 7.9% (18 casos) se encontraban fallecidas y el 92.1% con vida (Ver Tabla 4). Para valorar la recurrencia comparamos las pacientes vivas y fallecidas con la presencia de actividad tumoral y encontramos que de los 18 casos de pacientes fallecidas, 16 presentaron actividad tumoral como causa directa de la muerte y 2 casos fallecieron sin actividad tumoral así como de los 211 casos de pacientes con vida, 202 se encontraban al

momento de corte del estudio sin actividad tumoral y 9 de ellas presentan actividad tumoral. (Ver tabla 5)

En cuanto a la descripción de la población de nuestro estudio, encontramos que la media de edad de nuestras pacientes fue de 57.7 años, con una desviación típica de 13.993, la mínima edad encontrada fue de 25 años, la máxima de 90 años. La media de seguimiento para sobrevida fue de 21.92 meses; con un seguimiento máximo de 65 meses y el mínimo de 5 meses. La media de periodo libre de enfermedad fue de 21.3 meses. (Ver Tabla 6)

Al comparar la clasificación molecular con la recurrencia se encontró que el carcinoma triple negativo presentó mayor índice de recurrencia con 37.8% de pacientes con actividad tumoral, el Her2Neu presentó un 8% de recurrencias y los tipos luminales fueron los que menor recurrencia presentaron. (Ver Tabla 7, tabla 7.1 y gráfica 1) Cuando se comparó la recurrencia de cada grupo con la prueba de Chi-cuadrada se encontró diferencia estadística con un valor de p de 0.001. (Ver Tabla 7.2)

Cuando se comparó la clasificación molecular con el estado actual, se encontró que el mayor número de pacientes fallecidas pertenecían al grupo de mujeres con carcinoma triple negativo con 24.3%. (Ver tabla 8 y gráfico 2) Encontrando diferencia estadística con un valor de p de 0.001. (Ver tabla 8.1)

Cuando se relacionó la muerte con la actividad tumoral y la clasificación molecular se encontró que de los 18 casos de mujeres fallecidas, el 50% (9 casos) corresponden a carcinoma triple negativo y las cuales fallecieron con actividad tumoral. De los tipos luminales, se encontraron 6 casos de pacientes fallecidas con actividad tumoral (cabe recalcar que en estos grupos se encontró un mayor número de pacientes) y un caso de fallecida con actividad tumoral en el grupo Her2Neu. (Ver tabla 9, gráfico 3) Al comparar la actividad tumoral en cada grupo se encontró diferencia significativa con la prueba de chi-cuadrada con un valor de p de 0.001. (Ver tabla 9.1)

Periodo libre de enfermedad y sobrevida.

Se calculó el periodo libre de enfermedad y la sobrevida por el método de Kaplan-Meier. El periodo libre de enfermedad global por el método de Kaplan-Meier con un seguimiento de 21.9 meses fue de 89.1%. Para el grupo de pacientes con Her2Neu fue del 92%, para el grupo con luminal A de 95.2%, luminal B de 92.9%, triple negativo de 62.2%. (Ver tabla 10 y grafico 4) Al comparar el periodo libre de enfermedad de cada grupo por el método de Long Rank se encontró diferencia estadística con un valor de p de 0.001. (Ver tabla 10.1)

La sobrevida global por el método de Kaplan-Meier fue de 92.1%, para los pacientes con carcinoma Her2Neu de 96%, Luminal A de 96%, Luminal B de 92.9%, triple negativo de 75.7%. (Ver tabla 11 y grafico 5) Al comparar la sobrevida en cada grupo por el método de Log Rank se encontró diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.006. (Ver tabla 11.1)

Discusión.

En este estudio podemos constatar que las mujeres mexicanas de nuestro hospital de Gineco-Obstetricia número 4, con carcinoma mamario con inmunofenotipo triple negativo tienen el peor pronóstico, reflejado en una menor sobrevida y menor periodo libre de enfermedad, así como mayores tasas de recurrencia, al compararse con el resto de los inmunofenotipos según la clasificación molecular. Por otro lado los subtipos luminales tienden a presentar mejor pronóstico.

Similar a lo reportado en la literatura internacional la sobrevida libre de enfermedad a 21.92 meses estimada para todas las pacientes fue de 92.1%, registrándose diferencias en el pronóstico según el subtipo determinado por inmunohistoquímica.

Con respecto a la prevalencia de los subtipos, los hallazgos son coincidentes con la literatura siendo los más frecuentes los subtipos luminales, el luminal A. El más infrecuente y el más agresivo fue el subtipo triple negativo.

Coincidente con otros estudios los subtipos triple negativos tiene peores pronósticos.

En el estudio de García y colaboradores (16) con una cohorte de 1191 pacientes, se observó una sobrevida a 5 años de 89.7% para el subtipo Luminal A, con periodo libre de enfermedad (PLE) de 93.1% siendo el subtipo molecular con mejor pronóstico, comparando nuestro estudio que también registró la mejor sobrevida para el subtipo luminal A y Her 2 con el 96%, el PLE la cual correspondió 95.2% para el luminal A, siendo así el de mejor pronóstico. El subtipo triple negativo presentó una sobrevida de 73.8% con un PLE de 78.6% siendo este el de peor pronóstico al igual que en nuestro estudio que presentó un 75.7% para sobrevida y 62.2% para PLE. Siendo este estudio el que más se correlaciona con los datos obtenidos en nuestro protocolo.

En Perú, Garcés y colaboradores (17) reportaron una sobrevida global a 5 años, de 86%. Con la mayor sobrevida para el subtipo luminal A de 90.7% y la menor para el subtipo Her2Neu la cual se reporta en 75%, para el triple negativo una sobrevida de 79.6%. En contraste con nuestro estudio que presentó una sobrevida similar del subtipo luminal A y Her2.

En el estudio de S. Park y colaboradores (18) se reporto una sobrevida a 5 años de 93% para el subtipo luminal A y un periodo libre de enfermedad de 87.7% siendo los mayores encontrados en su estudio, la menor sobrevida para el subtipo Her2 con 80.5% y un periodo libre de enfermedad de 77.8%. El cual muestra una sobrevida y periodo libre de enfermedad similar al estudio de Garcés. (17)

En el estudio de Carolina, (12) con un seguimiento de 11.2 años, el subtipo luminal B presento la mayor sobrevida con 87%, la peor sobrevida fue para el subtipo Her2 con una sobrevida de 52%. Tampoco este estudio se correlaciona con los datos obtenidos en nuestro Hospital de Gineco-Obstetricia número 4.

Dawood y colaboradores (19) en un gran estudio de cohorte con 121,700 mujeres enfermeras registradas en Estados Unidos, encontraron una sobrevida mayor para el subtipo luminal A, a 5 años de 94%, a 10 años de 82%, con un PLE de 93% a 5 años y de 87% a 10 años. Este resultado concuerda con nuestro estudio, estimado solamente para el subtipo luminal A. Por otro la menor sobrevida fue para el subtipo Her 2, a 5 años un PLE de 78% y a 10 años la menor sobrevida fue para el subtipo luminal B con 71% con PLE de 74%.

En el estudio Uruguayo de Castillo y colaboradores (20) analizaron la sobrevida libre de enfermedad en estas pacientes, con un seguimiento de 40 meses, el periodo libre de enfermedad a 2 años fue mayor para el subtipo luminal A con 94%, coincidente con nuestro estudio el cual presento el 96% y menor para el Her2 con 71.4%, siendo coincidente con la mayoría de los estudios antes mencionados, pero no para nuestra serie de casos.

Cuando se compara la sobrevida especifica del subtipo triple negativo con los inmunofenotipos no triple negativo, observamos según el estudio de Sánchez-Navarro (21) que ésta es de 74%, el cual presenta la peor sobrevida siendo este resultado coincidente con el nuestro. En cambio los subtipos no triple negativos presentaron una sobrevida de 89%, en nuestro estudio esta fue de 94.9%.

Por otro lado y coincidente con nuestro estudio, Bauer y colaboradores (22) encontraron que la sobrevida para el triple negativo es de 77% y las de los no triple negativo de 93%, lo cual va acorde con nuestros resultados.

Si bien en nuestro estudio las pacientes con subtipo luminal A presentaron las mayores tasas de sobrevida y periodo libre de enfermedad. La sobrevida fue similar para las pacientes con el subtipo Her2, este resultado difiere de otros estudios, puesto que el subtipo Her2, se caracteriza por ser un subtipo agresivo y de mal pronóstico, aunque no más que el subtipo triple negativo. A fin de explicar el comportamiento similar de ambos subgrupos Luminal A y Her2, se analizó la población estudiada en estos subtipos. Una de nuestras hipótesis que puede explicar la mejor sobrevida de los subtipo Her2, es la administración de trastuzumab y el corto seguimiento de nuestro estudio por lo que esto podría haber provocado un sesgo en nuestro estudio, por lo que futuros estudios deben realizarse considerando un periodo más largo de seguimiento. (Ver tablas comparativas 12, 13 y 14)

Cuando se comparó la clasificación molecular con la recurrencia se encontró que el carcinoma triple negativo presentó mayor índice de recurrencia con 37.8% de pacientes con actividad tumoral, el Her2Neu presentó un 8% de recurrencias y los tipos luminales fueron los que menor recurrencia presentaron. Lo cual mostró significancia estadística y concuerda con lo escrito en la literatura.

Conclusiones.

- Los subtipos Luminal A y Her2 presentaron la mayor sobrevida.
- El subtipo triple negativo presentó los menores porcentajes de sobrevida y periodo libre de enfermedad.
- La recurrencia menor fue para el subtipo luminal A y la mayor fue para el triple negativo.
- La mayor frecuencia de presentación correspondió al inmunofenotipo luminal A y la menor al subtipo triple negativo.
- El principal sitio de recurrencia en nuestro estudio fue el pulmón, seguido de la recurrencia local.
- No existe reproducibilidad para la sobrevida y el periodo libre de enfermedad de acuerdo al inmunofenotipo molecular de cáncer de mama.
- Hay una correlación entre nuestro estudio y los mencionados en la literatura internacional, los cuales muestran el mejor pronóstico para los subtipos luminales.
- No se observó correlación para el subtipo Her2, que muestra una mejor sobrevida en nuestro estudio, comparado con una peor sobrevida, como se muestran en otros estudios de la literatura internacional.
- El tiempo de seguimiento de nuestro estudio fue de 5 a 65 meses con una media de 21.92.
- La media de edad encontrada en nuestro estudio fue de 57.73 años.
- El corto tiempo de seguimiento en nuestro estudio podría conllevar un sesgo en la comparación respecto a estudios internacionales.
- Nuestro estudio es el primero en UMAE 4 que intenta correlacionar sobrevida y periodo libre de enfermedad con parámetros inmunohistoquímicos en cáncer de mama.
- Es necesario realizar un seguimiento más largo para establecer si existe una correlación con lo reportado en la literatura.

Tablas y gráficas.

TABLA 1		
Clasificación Molecular	Frecuencia	Porcentaje
Her2Neu	25	10.9%
Luminal A	125	54.6%
Luminal B	42	18.3%
Triple Negativo	37	16.2
Total	229	100.0%

TABLA 2		
Etapa clínica	Frecuencia	Porcentaje
0	3	1.3
1ª	60	4.4
1B	1	0.4
IIA	46	20.1
IIB	39	17
IIIA	34	14.8
IIIC	10	4.4
IV	4	1.7
Desconocido	10	4.4
Total	229	100.0%

TABLA 3		
Sitio de recurrencia	Frecuencia	Porcentaje
Pulmón	7	3.1
Local	5	2.2
Multiorgánico	4	1.7
Axilar	3	1.3
Hígado	2	0.9
Óseo	2	0.9
SNC	1	0.4
Supraclavicular	1	0.4
Sin Actividad Tumoral	204	89.1
Total	229	100.0

TABLA 4		
Estado Actual	Frecuencia	Porcentaje
Fallecida	18	7.9
Viva	211	92.1
Total	229	100.0

TABLA 5. Recurrencia		
	Frecuencia	Porcentaje
Fallecida con actividad tumoral	16	7.0
Fallecida sin actividad tumoral	2	0.9
Viva con actividad tumoral	9	3.9
Viva sin actividad tumoral	202	88.2
Total	229	100.0

TABLA 6		
	Media (min- max)	Desviación típica
Edad (años)	57.73 (25-90)	13.993
Sobrevida (meses)	21.92(5-65)	7.553
Periodo libre de enfermedad	21.34(5-50)	7.042
Seguimiento (meses)	21.92(5-65)	7.553

TABLA 7	Axilar	Hígado	Local	Multior	Óseo	Pulmón	SNC	Supracl	S/AT	Total
<u>Her2Neu</u>	0	0	1	1	0	0	0	0	23	25
% en CM	0%	0%	4%	4.0%	0%	0%	0%	0%	92%	100%
% del tot	0%	0%	0.4%	0.4%	0%	0%	0%	0%	10%	10.9%
<u>Luminal A</u>	0	1	2	0	1	1	0	1	119	125
% en CM	0%	0.8%	1.6%	0%	0.8%	0.8%	0%	0.8%	95.2%	100%
% del tot	0%	0.4%	0.9%	0%	0.4%	0.4%	0%	0.4%	52%	54.6%
<u>Luminal B</u>	0	0	0	2	0	0	1	0	39	42
% en CM	0%	0%	0%	4.8%	0%	0%	2.4%	0%	92.9%	100%
% del tot	0%	0%	0%	0.9%	0%	0%	0.4%	0%	17%	18.3%
<u>Tripl Neg</u>	3	1	2	1	1	6	0	0	23	37
% en CM	1.3%	2.7%	5.4%	2.7%	2.7%	16.2%	0%	0%	62.2%	100%
% del tot	1.3%	0.4%	0.9%	0.4%	0.4%	2.6%	0%	0%	10%	16.2%
<u>Total</u>	3	2	5	4	2	7	1	1	204	229
% en CM	1.3%	0.9%	2.2%	1.7%	0.9%	3.1%	0.4%	0.4%	89.1%	100%
% del tot	1.3%	0.9%	2.2%	1.7%	0.9%	3.1%	0.4%	0.4%	89.1%	100%

Clasificación Molecular (CM)

TABLA 7.1	Sin Actividad tumoral	Con Actividad tumoral
Triple Negativo	62.2%	37.8%
Her2Neu	92%	8%
Luminal B	92.9%	7.1%
Luminal A	95.2%	4.8%

Tabla 7.2

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	62,130 ^a	24	,000
Razón de verosimilitudes	51,158	24	,001
N de casos válidos	229		

Gráfica 1

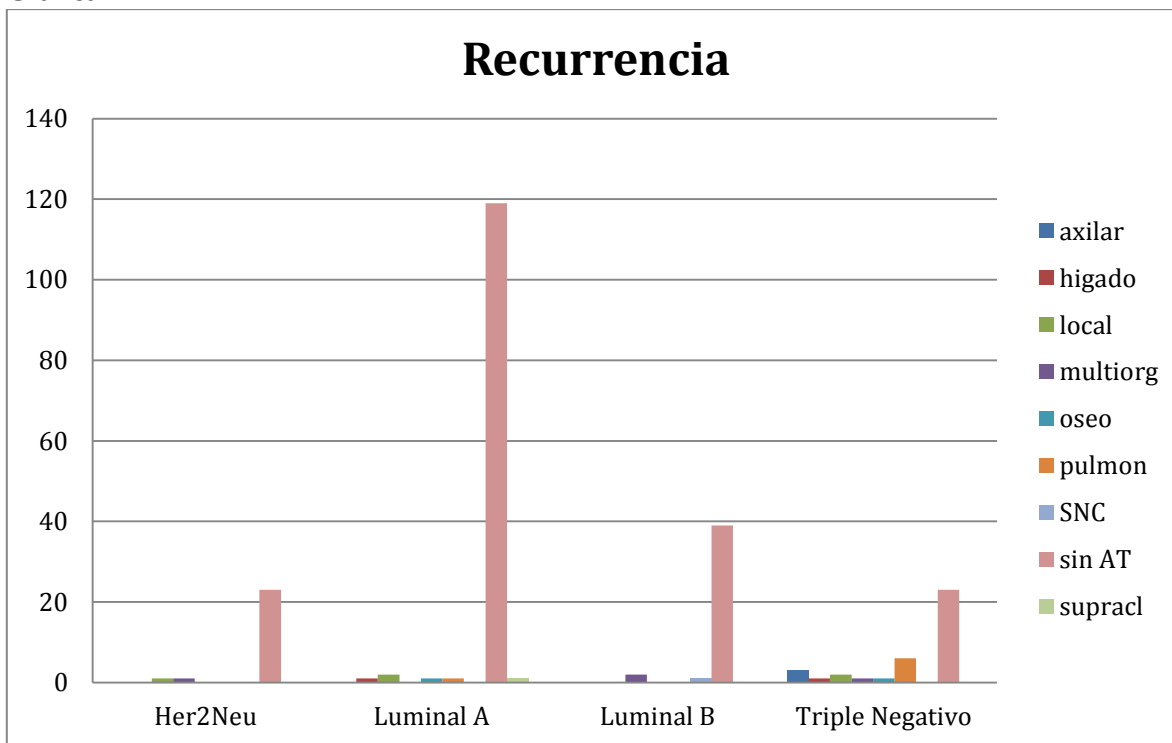


TABLA 8	Fallecida	Viva	Total
Her2Neu	1	24	25
% en CM	4%	96%	100%
% del total	0.4%	10.5%	10.9%
Luminal A	5	120	125
% en CM	4%	96%	100%
% del total	2.2%	52.4%	54.6%
Luminal B	3	39	42
% en CM	7.1%	92.9%	100%
% del total	1.3%	17%	18.3%
Triple Negativo	9	28	37
% en CM	24.3%	75.7%	100%
% del total	3.9%	12.2%	16.2%
Total	18	211	229
% en CM	7.9%	92.1%	100%
% del total	7.9%	92.1%	100%

Tabla 8.1

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,964 ^a	3	,001
Razón de verosimilitudes	13,055	3	,005
N de casos válidos	229		

Clasificación Molecular (CM)

Gráfica 2

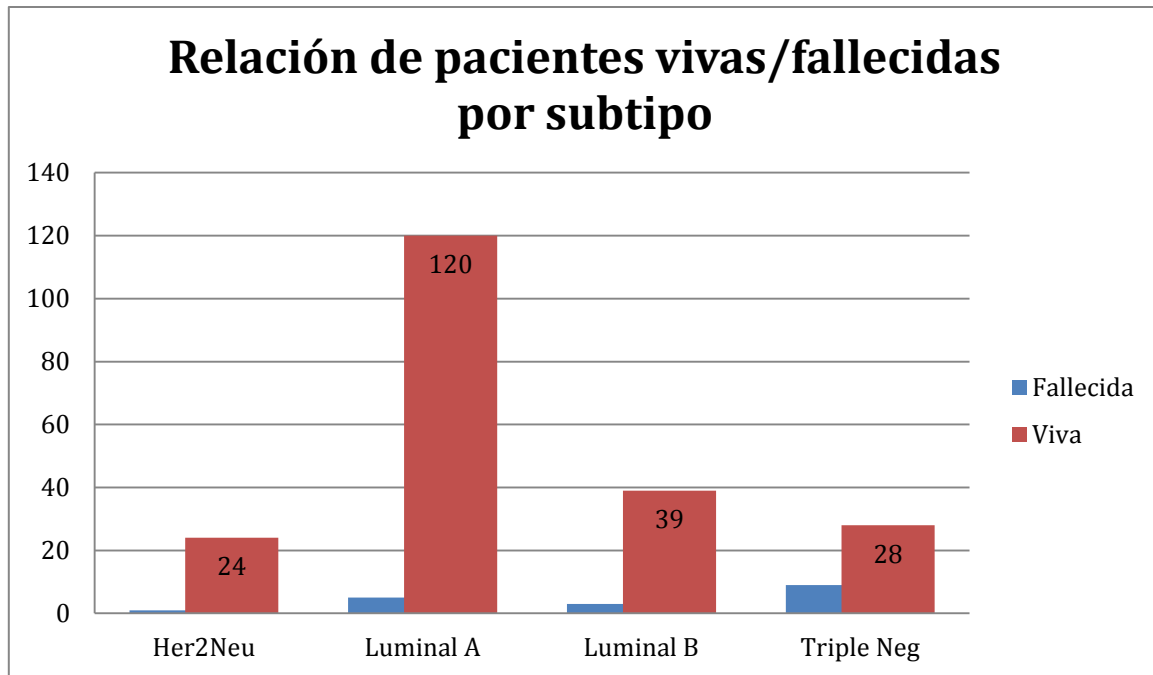


TABLA 9	Fallecida con AT	Fallecida sin AT	Vivas con AT	Vivas sin AT	Total
Her2Neu	1	0	1	23	
% en CM	4%	0%	4%	92%	
% del total	0.4%	0%	0.4%	10%	10.8%
Luminal A	3	2	3	117	
% en CM	2.4%	1.6%	2.4%	93.6%	
% del total	1.3%	0.9%	1.3%	51.1%	54.6%
Luminal B	3	0	0	39	
% en CM	7.1%	0%	0%	92.9%	
% del total	1.3%	0%	0%	17%	18.3%
Triple Negativo	9	0	5	23	
% en CM	24.3%	0%	13.5%	62.2%	
% del total	3.9%	0%	2.2%	10%	16.1%
Total	16	2	9	202	
	7%	0.9%	3.9%	88.2%	
	7%	0.9%	3.9%	88.2%	100%

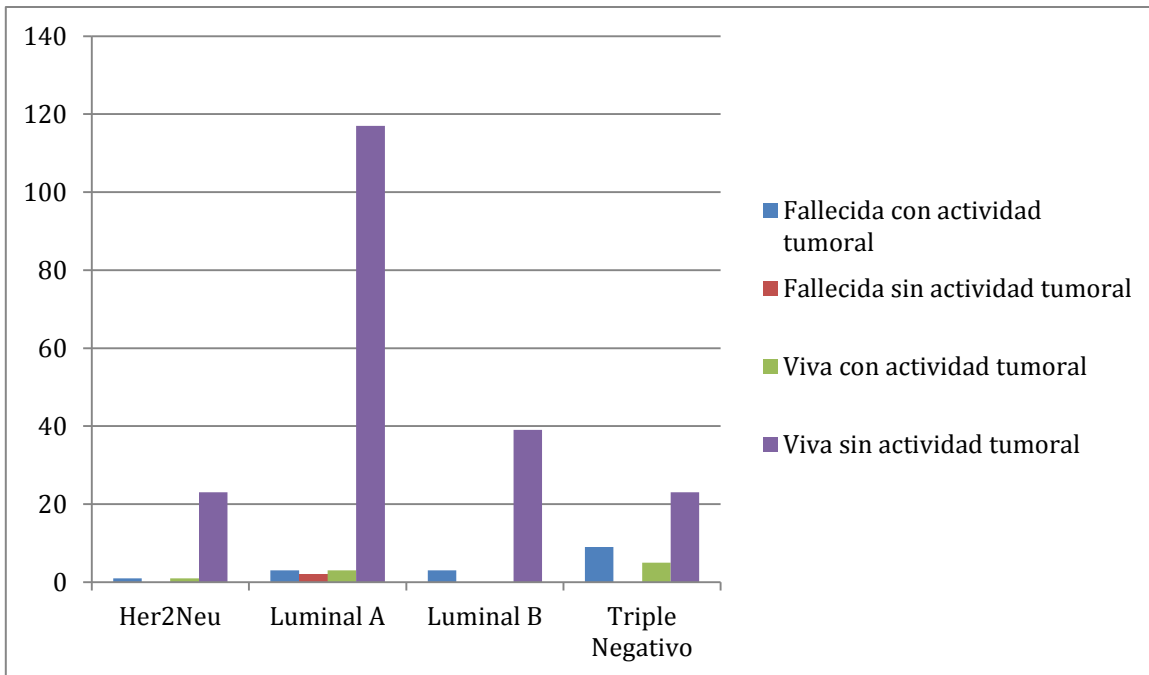
Tabla 9.1

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	36,110 ^a	9	,000
Razón de verosimilitudes	30,629	9	,000
N de casos válidos	229		

Clasificación Molecular (CM)
Actividad tumoral (AT)

Gráfica 3



Clasificación Molecular	Periodo libre de enfermedad
Her2Neu	92%
Luminal A	95.2%
Luminal B	92.9%
Triple Negativo	62.2%
Global	89.1%

Tabla 10.1

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	26,931	3	,000

Gráfica 4. Curvas de Kaplan Meir de Periodo libre de enfermedad.

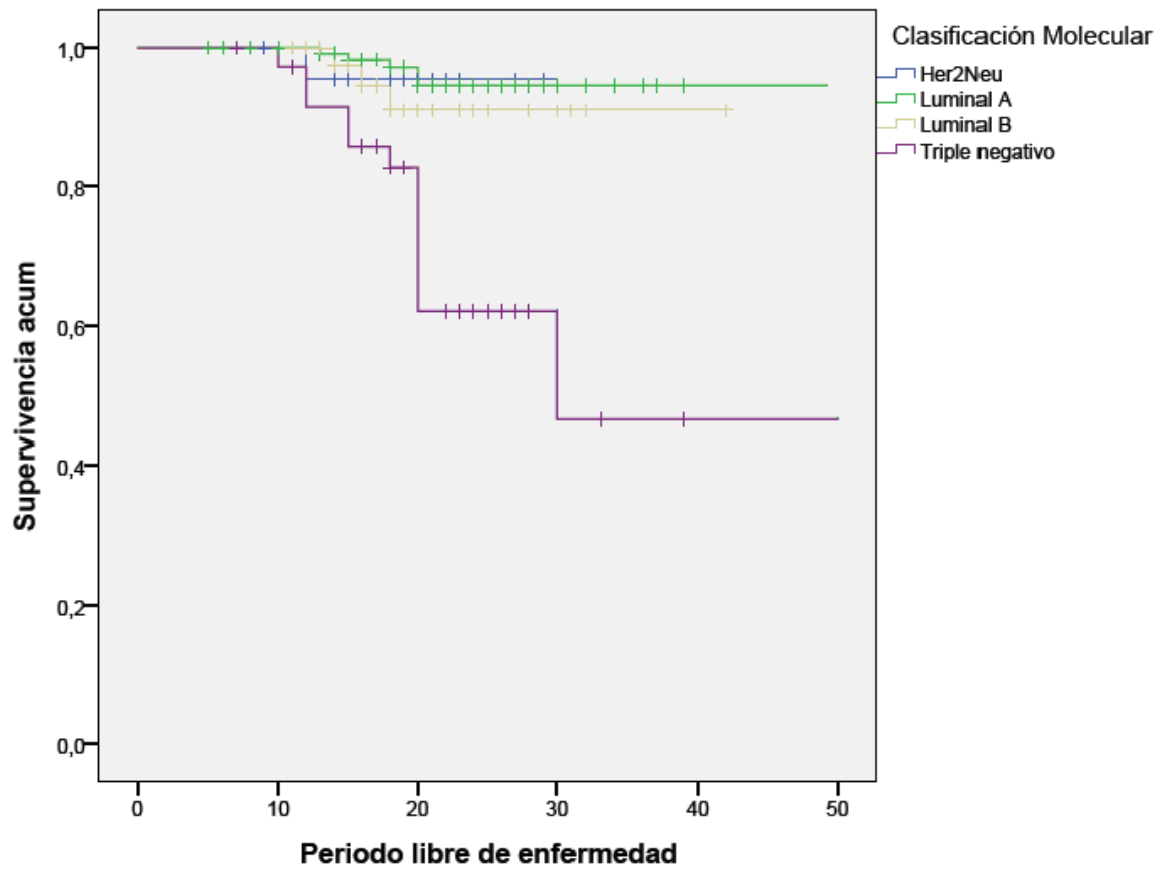


TABLA 11		Sobrevida
Clasificación Molecular		
Her2Neu		96.0%
Luminal A		96.0%
Luminal B		92.9%
Triple Negativo		75.7%
Global		92.1%

Tabla 11.1

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,315	3	,006

Gráfica 5. Curvas de Kaplan Meier de Sobrevida.

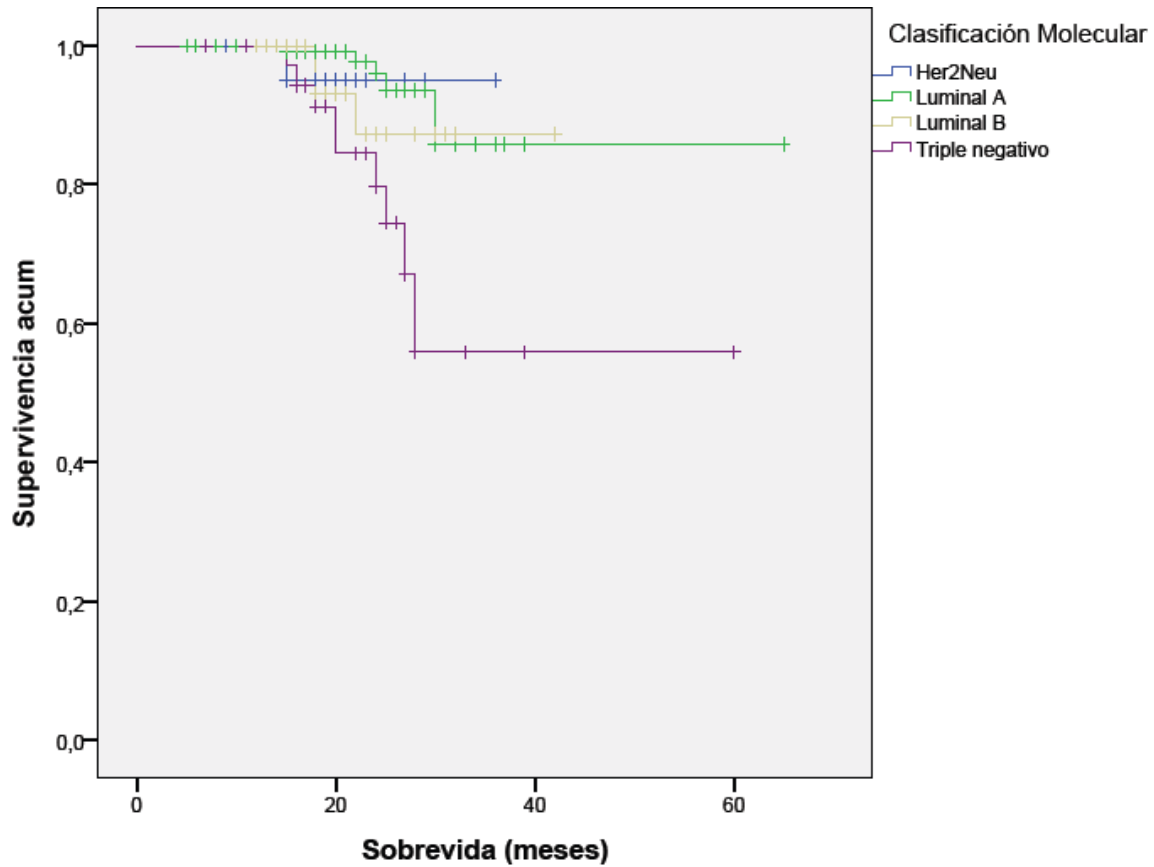


TABLA 12 Sobrevida	Garcés et al. (a 5 años) Lima, Perú	Estudio UMAE 4 (a 21.92 meses) México	S. Park et al. (a 5 años) Yonsei University College of Medicine. Korea.	A. García Fernández et al (a 5 años). Españolas	Carey, Perou, et al. (a 11.2 años) Estudio de carolina	Dawood et al. (a 5 años) NHS. Nurses´ Health Study	Dawood et al. (a 10 años) NHS. Nurses´ Health Study
Global	86%	92.1%					
Luminal A	90.7%	96%	93%	89.7%	84%	94%	82%
Luminal B	84.1%	92.9%	89.2%	88.7%	87%	85%	71%
Triple Negativo	79.6%	75.7%	83.8%	73.8%	75%	86%	77%
Her2 Neu	75%	96%	80.5%	81.5%	52%	80%	73%
No clasificados						82%	75%

TABLA 13. Periodo libre de enfermedad	Castillo C et al. (a 24 meses) Uruguayas	Estudio UMAE 4 (a 21.34 meses) México.	A. García Fernández et al (a 5 años). Españolas	S. Park et al. (a 5 años) Korea.	Dawood et al. (a 5 años) NHS	Dawood et al. (a 10 años) NHS
Global	92.3%	89.1%				
Luminal A	94%	95.2%	93.1%	87.7%	93%	87%
Luminal B	94%	92.9%	91.1%	80.1%	82%	74%
Triple Negativo	91%	62.2%	78.6%	80.1%	86%	80%
Her2 Neu	71.4%	92%	84.8%	77.8%	78%	74%
No clasificados					81%	72%

TABLA 14. Comparación. SOBREVIDA	UMAE 4.	Sánchez-Navarro. Texas. USA.	Bauer y Cols. (a 5 años) California
Triple Negativo	75.7%	74%	77%
No triple Negativo	94.9%	89%	93%

Bibliografía.

1. Globocan 2008 (IARC) Section of cancer information.
2. Allred DC, Harvey JM, Berardon M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998, 11:155-68.
3. Schnittt SJ. Traditional and newer pathologic factors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:22-6
4. Piña-Oviedo S., Ortiz-Hidalgo C., Biomarcadores como factores pronósticos y predictivos en carcinoma de glándula mamaria. Criterios actuales de interpretación por inmunohistoquímica. *Patología*; 2006; 44(1):45-59.
5. Cleator S, Ashworth A. Molecular profiling of breast cancer: clinical implications. *Br J Cancer* 2004; 90:1120-24.
6. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9212-17.
7. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuellar-Hubbe M y cols. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cir Ciruj* 2008; 76:87-93.
8. Ruiz Martín J, Pérez Sánchez C, Caminob A, Three molecular classifications surrogate to four immunohistochemical markers in 374 invasive breast carcinomas with long follow-up: Which is better? *Pathology . Research and Practice*: 2013; 209 (1): 01-08.
9. Brenton JD, Carey LD, Ahmed AA, Caldas C, Molecular Classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005; 23:7350-60.
10. Weigelt B, Glas AM, Wessels LFA, Witteveen AT, Peterse JL, van't Veer LJ. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100; 15901-905.
11. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Christian A. Rees CA, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-52.
12. Carey L, Perou C, Livasy C, Dressler L, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006; 295: 2492-502.

13. Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 1994; 102 (suppl 1): S3-S8.
14. Wright C, Angus B, Nicholson S. Expression of CerbB- 2 oncoprotein: a prognostic indicator in human breast cancer. *Cancer Res* 1989; 49: 2087-2090.
15. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene *Science* 1987; 235:177-182
16. García Fernández A, Giménez N, Fraile M. Survival and clinicopathological characteristics of breast cancer patient according to different tumour subtypes as determined by hormone receptor and Her2 immunohistochemistry. A single institution survey spanning 1998 to 2010. *The Breast* 21 (2012) 366e373
17. Garcés M, Pinto J, Marcelo M, Influence of breast cancer subtypes determined by immunohistochemistry in the local and distant recurrence in patients that underwent surgery as first treatment. *Carcinos* 2012;2(1): 03-12.
18. Park S, Seung Koo J, Suk Kim M. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast canceras classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *The Breast* 21 (2012) 50-57.
19. Dawood S, Rong Hu, D. Homes M. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126(1): 185–192.
20. Castillo C, Camejo N, Delgado L, Análisis de sobrevida según perfil biológico de pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev Méd Urug* 2012; 28(4):241-249
21. Sánchez-Navarro J, González-Angulo AN. Cáncer de mama triple receptor negativo. *Rev. Fac. Med:* 2008: 16 (2): 192-199.
22. Bauer AR, Brown M, Cress RD, Parise, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry, *Cancer* : 2007; 109 (9): 1721–1728.

Anexos.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 29/06/2012

DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DE ACUERDO AL PERFIL INMUNOFENOTIPICO DEL CARCINOMA MAMARIO EN BASE A LA CLASIFICACION MOLECULAR"

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional;

Núm. de Registro
R-2012-3606-13

ATENTAMENTE

DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL