

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



**“ASOCIACIÓN DEL SUBTIPO BIOLÓGICO CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD,
SUPERVIVENCIA GLOBAL Y RESPUESTA PATOLÓGICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:
DRA. MIRZA JACQUELINE ALCALDE CASTRO

ASESORES DE TESIS:
DRA. ALEJANDRA ARMENGOL ALONSO

DR. EUCARIO LEON RODRÍGUEZ

DR. YEMIL ATISHA FREGOSO

MÉXICO, D. F.

NOVIEMBRE DEL 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.



DR. ALFONSO GULLÍAS HERRERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN



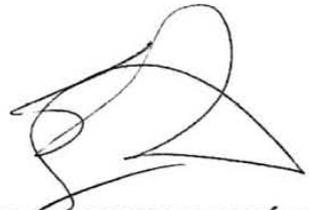
DRA. ALEJANDRA ARMENGOL ALONSO
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN



DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN



DR. YEMIL ATISHA FREGOSO
MEDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN



INCIMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
CALLE DE

Índice

I. ABREVIATURAS.....	iv
II. RESUMEN.....	v
III.MARCO TEÓRICO.....	7
IIIa. Epidemiología del cáncer de mama.....	7
IIIb. Características clínico-patológicas del cáncer de mama.....	7
IIIc. QTNA en cáncer de mama.....	8
IIId. Quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en cáncer de mama y proliferación celular: antígeno Ki-67.....	11
IIIe. Cáncer de mama triple negativo (CMTN) y quimioterapia neoadyuvante.....	12
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
V. JUSTIFICACIÓN.....	16
VI. HIPÓTESIS.....	17
VII. OBJETIVOS.....	17
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
IX. RESULTADOS.....	22
IXa. Características clínicas basales.....	22
IXb. Respuesta clínica, radiológica y patológica posterior a la QTNA.....	23
X. DISCUSIÓN.....	25
XI. CUADROS Y FIGURAS.....	29
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	42

I. ABREVIATURAS

ER: receptor de estrógeno

PR: receptor de progesterona

EGFR: factor de crecimiento epidérmico

QTNA: quimioterapia neoadyuvante

RPc: respuesta patológica completa

HAS: hipertensión arterial sistémica

DM2: diabetes mellitus tipo 2

IMC: índice de masa corporal

RH: receptor hormonal

CMTN: cáncer de mama triple negativo

SNC: sistema nervioso central

BAG: biopsia por aspiración con aguja gruesa

HTNA: hormonoterapia neoadyuvante

CaCU: cáncer cérvico-uterino

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SG: supervivencia global

SGce: supervivencia global cáncer específica

RRx: respuesta radiológica

RRXc: respuesta radiológica completa

RC: respuesta clínica

RCc: respuesta clínica completa

IHQ: inmunohistoquímica

BRCA: mutación hereditaria de gen supresor tumoral (BRCA 1/ BCRA2) que confiere riesgo para cáncer de mama y/u ovario

II. RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama es uno de los cánceres con mayor heterogeneidad en términos de comportamiento clínico, desenlace y respuesta al tratamiento. Antes de iniciar la QTNA es vital establecer el diagnóstico histológico y evaluar los marcadores biológicos del cáncer de mama, los cuales tienen una implicación de pronóstico y terapéutica relevante. La clasificación del cáncer de mama más exacta está hecha por el análisis de ADN (microarreglos). Por costo ésta no se puede realizar de forma cotidiana y universal. La clasificación patológica de St. Gallen basada en resultados de inmunohistoquímica (IHQ) es útil para disecar los subtipos biológicos del cáncer de mama. En población latinoamericana no existen reportes de la utilidad de esta clasificación.

Objetivo: identificar la frecuencia de los subtipos biológicos (clasificación de St. Gallen) de cáncer de mama localizado en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante (QTNA).

Materiales y métodos: se realizó un estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, que incluyó mujeres con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante del 2004 al 2013 y que contaban con estudio IHQ de receptores hormonales y HER2 en la biopsia del tumor primario. Se clasificó a las pacientes de acuerdo a los criterios de St. Gallen. Se reportaron las características clínico-patológicas; y la respuesta a QTNA (respuesta clínica, radiológica y patológica) Se asoció la respuesta patológica completa (RPc) con la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a distancia de acuerdo al subtipo biológico (St. Gallen).

Resultados: se incluyeron 107 pacientes con una mediana de seguimiento de 91 meses (7 años). El grupo luminal A correspondió a 16 pacientes (15%); el grupo luminal B1 ocupó el mayor porcentaje con 37 pacientes (34.5%), el subgrupo luminal B2 contó 20 pacientes (18.6%); el subgrupo HER2 positivo presentó 11 pacientes (10.4%) y el subgrupo triple negativo (CMTN) contó 23 pacientes (21.5%). Veintinueve pacientes (27.1%) fueron diagnosticadas con cáncer de mama antes de los 44 años de edad. La respuesta radiológica fue distinta por subgrupo biológico ($p=0.039$). Tuvieron RPc 17 pacientes (18%). Alcanzaron RPc en CMTN 8 pacientes (34.8 %); en luminal B2, 5 pacientes (25%); en HER2 positivo, 2 pacientes (18.2%); en luminal B1, 2 pacientes (5.4%); y en luminal A, ninguna paciente ($p=0.008$). Aunque no hubo diferencia en la SLE por subgrupo biológico de St. Gallen (log rank=0.26), si en la SG (log rank=0.020) y en la SLE a distancia (log rank=0.021). El tener RPc en el subgrupo de CMTN se asoció a un mejor pronóstico y observamos diferencias significativas en la SLE (log rank=0.005) y en la SG (log rank=0.036) cuando se contrastó con el grupo que no presento RPc.

Conclusiones: el cáncer de mama en México se diagnostica a una edad más temprana con respecto a países desarrollados; esto se confirma en nuestra cohorte. La SLE a distancia y SG en pacientes con cáncer

de mama tratadas con QTNA difiere de acuerdo al subtipo biológico de St. Gallen. Consideramos que dicha clasificación es útil debido a que se basa sólo en datos obtenidos por IHQ (RE, RP, HER2 y Ki-67) que permiten diseccionar a los subgrupos de cáncer de mama; además no sólo tiene implicaciones terapéuticas sino también de pronóstico. El pronóstico en SLE y SGce utilizando esta clasificación en nuestros pacientes es similar a lo reportado en población Norteamericana y Europea. Los pacientes con CMTN que alcanzan RPc tienen mayor SLE y SGce, lo cual concuerda con lo reportado previamente en la literatura. Consideramos que este subgrupo es uno de los que tiene mayor beneficio de la QTNA, dado que permite conocer el pronóstico. Los pacientes luminal A y B1 tuvieron un buen pronóstico independientemente de la RPc, como lo reportado previamente en la literatura; por lo que consideramos que la RPc en estos subgrupos no es un subgrupo que prediga el pronóstico y la gran mayoría no tienen beneficio de recibir QTNA.

III. MARCO TEÓRICO

IIIa. Epidemiología del cáncer de mama

Cada año se diagnostican en el mundo más de 1.3 millones de casos de cáncer de mama. A pesar de los avances en prevención, tamizaje, quimioterapia, cirugía, y radioterapia, está estimado que 450 mil mujeres mueren anualmente por esta patología¹. En Estados Unidos se diagnostican alrededor de 200 mil casos anualmente². El cáncer de mama afectará a una de cada ocho mujeres que alcance una expectativa de vida esperada³. Uno de los factores de riesgo más importantes es la edad, pues entre mayor sea ésta, mayor será el riesgo de padecer cáncer de mama, tal y como se ilustra en el cuadro 1³. El uso de la mamografía a partir de los 50 años ha reducido la mortalidad asociada en un 20 a 30%².

En México el cáncer de mama es la principal causa de muerte con un 13.8% de las muertes atribuibles a cáncer en el sexo femenino⁴. Además, la edad promedio de aparición del cáncer de mama en mexicanas es 11 años menor que en la población de países desarrollados⁵. La tasa de incidencia estimada de aparición es de 27.2 por cada 100, 000 habitantes⁵. Esta neoplasia se suele diagnosticar en etapas localmente avanzadas en mujeres mexicanas (hasta un 68% de los casos) y un 14% se detecta en estadio IV⁶. La supervivencia de mujeres con cáncer de mama metastásico en general es menor de dos años, pero depende de los sitios de enfermedad a distancia; ya que el pronóstico es mejor si el sitio de metástasis es únicamente óseo⁷.

IIIb. Características clínico-patológicas del cáncer de mama

El 95% de los cánceres de mama lo representan los carcinomas, tumores derivados del tejido epitelial de la mama². Estos a su vez se pueden dividir en dos grandes grupos: el carcinoma *in situ* (no sobrepasa la membrana basal) y el carcinoma invasor, el cual tiene la capacidad de generar metástasis³. El carcinoma también puede clasificarse como ductal o lobulillar, dependiendo del sitio de origen². El subtipo más común de cáncer es el infiltrante, que representa el 70% de los casos⁸. El carcinoma lobulillar representa el 25% y es más difícil visualizarlo en la mamografía².

El cáncer de mama es uno de los cánceres con mayor heterogeneidad en términos de comportamiento clínico, desenlace y respuesta al tratamiento⁸. Ya que además del subtipo histológico, se ha clasificado al cáncer de mama mediante perfiles moleculares de ADN con distintas implicaciones clínicas: luminal A, luminal B, normal, HER2 y basaloides⁸. Estos subtipos muestran diferentes asociaciones con características antropométricas, epidemiológicas, y reproductivas que podrían indicar diferentes vías patológicas implicadas en el desarrollo del mismo⁹.

Dada la variabilidad en el comportamiento biológico es mandatorio obtener un perfil por medio de IHQ que permita saber la expresión del receptor de estrógenos, progesterona y HER2. La presencia de receptores estrogénicos (ER) y receptores de progesterona (PR) se relacionan generalmente con un mejor pronóstico. Se recomiendan medir por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ya que hay terapia hormonal dirigida para esta clase de tumores¹⁰.

Hay otro marcador de proliferación tumoral en cáncer de mama. Este es HER2, miembro de la familia de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Este marcador se presenta en aproximadamente un 15 a 30% de los cánceres de mama y su sobreexpresión está asociada a un comportamiento más agresivo. También se recomienda cuantificarlo por las implicaciones terapéuticas y de pronóstico, ya que estos pacientes son candidatos a recibir terapia anti HER2, como trastuzumab¹⁰. Existen en la actualidad otras terapias anti-HER2 como son: lapatinib, pertuzumab y T-DM1.

De las combinaciones entre estos tres receptores se pueden obtener varios grupos, como se ejemplifica en el cuadro 2. Esta es una clasificación simplificada de los subtipos biológicos del cáncer de mama⁸.

Ya se mencionó previamente que el cáncer de mama cuenta con diversos subtipos biológicos identificados por microarreglos¹¹. Los subtipos biológicos divididos de forma patológica por IHQ sólo representan una aproximación a esta descripción¹². Además de la medición de receptores hormonales y de HER2, se agregó la medición del antígeno de proliferación celular Ki-67 para una mejor clasificación de los subtipos luminales. Esta clasificación es llamada “St. Gallen” y se puede observar en el cuadro 3¹². Al ser una enfermedad heterogénea, se puede utilizar la clasificación de St. Gallen por las implicaciones terapéuticas de cada subtipo biológico^{12, 11}.

IIIc. Quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en cáncer de mama

Cuando el cáncer de mama está avanzado loco-regionalmente (tumores en mama \geq 5 cm. y/o enfermedad ganglionar positiva) y este no se ha diseminado a distancia, se considera que es un cáncer localmente avanzado¹³.

La QTNA está bien establecida para el tratamiento de cáncer de mama con enfermedad localmente avanzada y/o metástasis axilares aunque sus indicaciones están tendiendo a expandirse^{7, 14}. Conforme se han implementado nuevos fármacos, se ha desarrollado mayor interés en extender este abordaje en pacientes con enfermedad menos avanzada u operable¹⁴.

La administración de QTNA antes del tratamiento quirúrgico es igual de eficaz que la quimioterapia adyuvante, ya que también reduce la mortalidad e incrementa la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, algunos pacientes sólo experimentan los efectos adversos y no los beneficios¹⁵. Antes de iniciar la QTNA es vital establecer el diagnóstico histológico y evaluar los marcadores biológicos, los cuales tienen una implicación de pronóstico y terapéutica relevante¹⁶. Para el cáncer de mama invasor con ganglios clínicamente negativos, o no invasor bajo determinadas circunstancias (tamaño tumoral, multicentricidad), se estudia un ganglio centinela; el cual ha sido el método de elección para estadificar la axila⁷.

La neoadyuvancia no sólo permite realizar cirugías menos extensas, sino también permite evaluar la respuesta del tumor primario *"in vivo"* a un determinado tipo de esquema quimioterapéutico, bloqueo hormonal y/o terapia dirigida anti-HER2¹⁴. La respuesta patológica se evalúa una vez que se completa el tratamiento neoadyuvante al operar el tumor primario y estadificar la axila¹³.

La respuesta patológica completa (RPc) puede tener varias definiciones. En su definición más estricta se refiere a que en un examen microscópico patológico no se demuestre la presencia de enfermedad infiltrante o *"in situ"* en mama y axila^{14, 17}. Los pacientes que logran una RPc después de la QTNA tienen una mayor supervivencia libre de recaída¹³. El tener RPc en pacientes con un cáncer loco-regionalmente avanzado que recibieron QTNA es un predictor de mejor supervivencia para ciertos subtipos biológicos¹³.

El trastuzumab (terapia blanco anti-HER2) debe ser administrado de forma concomitante con la QTNA (taxanos) en pacientes con HER2 positivo. La terapia neoadyuvante hormonal es una opción de tratamiento en pacientes con receptores hormonales positivos¹³. La terapia neoadyuvante con tamoxifeno en los pacientes con receptores estrogénicos ha mejorado la supervivencia de 10 años comparada con la terapia estándar, aunque la recurrencia a largo plazo sigue siendo del 21.4%⁷.

Se han propuesto múltiples abordajes para predecir la respuesta patológica posterior a la QTNA. Sin embargo, ninguno de estos ha podido ser aplicable de forma generalizada y en todos los contextos clínicos. Esto debido a que dichos estudios no son reproducibles o tiene baja exactitud para predecir RPc¹⁵. Aunque se ha aceptado ampliamente que la QTNA puede lograr mayores tasas de respuesta clínica y patológica (lo cual permite realizar cirugía conservadora), aún quedan muchas preguntas por responder; y respecto a sus beneficios en la supervivencia global no es un factor pronóstico en todos los subtipos biológicos (tumores luminales)¹⁴.

En un estudio retrospectivo poblacional realizado por Dabakuyo y colaboradores en Francia donde compararon QTNA vs. adyuvancia, hicieron una selección aleatoria de 92 pacientes de cada grupo. La RPc

después de la QTNA fue de un 12%. Los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante tuvieron una mortalidad del 32% durante el tiempo de seguimiento (mediana de 10 años) vs. 42% en quienes no recibieron QTNA; y la supervivencia global a 1 y 5 años fue de 96 y 82% y de 97 y 72 % grupo QTNA y no QTNA, respectivamente, aunque no fue significativo ($p=0.25$). El único factor que tuvo impacto en la supervivencia de los pacientes fue la presencia de receptores hormonales tanto en el análisis univariado como en el multivariado (RR 0.44, IC 95% [0.23-0.85], $p= 0.014$)¹⁴.

Los efectos benéficos de la QTNA son mayores en los subgrupos de pacientes con cáncer de mama HER2 y triple negativo¹⁸. En contraste, los pacientes con receptores hormonales positivos tal vez no se beneficien de la QTNA. El subgrupo luminal a pesar de no contar con tasas altas de RPc, tiene mejor pronóstico que los subgrupos triple negativo y HER2 que no presentan RPc¹⁷.

La afirmación anterior se hizo en el estudio de Glück y cols. que incluyó de forma retrospectiva a 437 pacientes de 4 centros en Europa y Estados Unidos. Compararon la SLE de acuerdo a la RPc entre la clasificación MamaPrint/Blueprint (luminal A, luminal B, HER2 y basaloide) y la clasificación por IHC/FISH (RH, HER2 y Ki-67). La RPc después de QTNA fue de forma global de un 23%, pero difirió sustancialmente entre los subgrupos Mamaprint/Blueprint: luminal A, 6%; luminal B, 10%; HER2, 47 %; y basaloide, 37%. En la clasificación por IHC/FISH la supervivencia a 5 años libre de metástasis fue de 69% en el grupo triple negativo (59% sin RPc vs. 88% con RPc, $p= 0.003$) y 81% en el de receptores hormonales positivos (87% con RPc vs. 80% sin RPc, $p=0.271$). En la clasificación MamaPrint/BluePrint la SLE fue de 68% en el tipo basaloide (91% con RPc vs. 54 sin RPc, $p= 0.000$) y 93% en los Luminal A (75% con RPc vs. 94% sin RPc, $p=0.108$). Los triples negativos tuvieron RPc en el 34% de los casos (grupo IHC/FISH). En este estudio se mostró que los pacientes que son clasificados como luminal A tuvieron un porcentaje bajo de RPc. Sin embargo, presentaron una supervivencia a 5 años excelente, con lo que concluyeron que este grupo tiene un beneficio mínimo o nulo con el tratamiento quimioterapéutico y que la RPc no es un factor pronóstico. En contraste, en los pacientes con tumores HER2 positivos ($p=0.022$) y triple negativos ($p=0.003$) clasificados por IHC/FISH, la RPc si predijo la SLE a distancia a 5 años¹⁸.

El subgrupo luminal A tal vez se beneficie de recibir solamente terapia endocrina preoperatoria y/o adyuvante. Con esto se señala la importancia de clasificar a los pacientes en subtipos moleculares para seleccionar apropiadamente a los que se benefician de QTNA¹⁸.

La tasa de recurrencia del cáncer después de la QTNA es menor en los pacientes que consiguieron una RPc en los subgrupos con sobreexpresión de HER2 y triple negativo. Por otro lado, el manejo terapéutico óptimo es incierto en aquellos que no tuvieron RPc¹⁹.

Von Minckwitz en un metaanálisis que incluyó 6377 pacientes de 7 ensayos clínicos, reportó que la SLE fue mayor en aquellas pacientes tratadas con QTNA que tenían RPc y pertenecían al subtipo luminal B/HER2 negativo (HR 5.95, IC 95% [1.46-24.25], $p=0.013$), RH negativo/HER2 positivo (tratados con trastuzumab) (HR 8.738, IC 95% [3.17-24.12], $p<0.001$) y triple negativo (HR 6.020, IC 95% [3.92-9.25], $p<0.001$). En contraste, la RPc no se asoció con la SLE en los subtipos luminal A (HR 1.305, IC 95% [0.71-2.39], $p=0.39$) y luminal B/ HER2 positivo (HR 1.227, IC 95% [0.63-2.37], $p=0.54$)¹⁷.

En el Instituto Nacional de Cancerología de 1998 al 2008 se trataron 2074 pacientes con cáncer de mama. Las variables incluidas en esta cohorte retrospectiva fueron: edad, HAS, DM2, IMC, número de embarazos, anticonceptivos, márgenes quirúrgicos microscópicos mayores de 3 mm. El criterio utilizado en la IHQ para la expresión de ER y PR fue menor de 5% para considerarse como negativo. El cáncer ductal infiltrante fue de un 82.7%. El estadio I, 9.7%; estadio II, 34.6%; estadio III, 44%; y estadio IV, 11.7%. El estadio II y III recibieron neoadyuvancia con antraciclenos. En tumores mayores de 5 cm, edema, o con úlceras cutáneas se daba quimioterapia perioperatoria. El ganglio centinela se realizó en un 97.5% de las pacientes que clínicamente tenían ganglios negativos (N0) para estadificar la axila. Un 63% recibieron radioterapia adyuvante. Hubo de forma global RPc en un 32.8% (41% HER2, 29 % CMTN y 9% ER/PR). El CMTN tuvo una incidencia del 23%. La mediana de tiempo para recurrencia local fueron 118 meses. El porcentaje de recurrencia global fue de 14.6% (mediana de seguimiento de 5 años). Los factores que impactaron la SLE en el análisis multivariado fueron el CMTN (HR 1.62, IC 95% [1.13-2.32], $p=0.009$) HER2 positivo (HR 1.4, IC 95% [1.04-1.93], $p=0.025$) y el estadio III (HR 2.23, IC 95% [1.69-2.95], $p<0.001$); dichos factores también fueron relacionados de forma significativa en la supervivencia global ($p=0.002$, $p=0.031$ y $p<0.001$). El subtipo con RH positivos/HER2 negativo tenía una supervivencia global superior a los otros dos grupos (HR 1.66, IC 95% [1.02-1.80], $p=0.002$). La supervivencia global a 5 años por subtipo biológico fue la siguiente: CMTN, 57.1%; RH positivos, 87.2%; y HER2 positivo, 69.1%⁵.

IIIId. Quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en cáncer de mama y proliferación celular: antígeno Ki-67

La expresión del antígeno Ki-67 se ha correlacionado con la tasa de proliferación tumoral, basándose en la observación de su expresión en las fases proliferativas del ciclo celular, con los niveles incrementando al máximo durante la mitosis²⁰. Aunque el porcentaje de expresión de Ki-67 puede determinar la eficacia de la quimioterapia para los diferentes subtipos biológicos, es controvertida la definición del punto de corte que determina si un tumor prolifera rápidamente o no^{20, 21}. Sueta y cols. en Japón realizaron un estudio para evaluar la RPc de acuerdo a los niveles de Ki-67 entre los diversos subtipos biológicos. Seleccionaron 121 pacientes que recibieron QTNA y cirugía ulterior, tratando cada subtipo biológico de acuerdo a la clasificación

de St. Gallen. Los niveles de Ki-67 elevados se relacionaron con mayor RPc en el subgrupo luminal (OR 6.24, IC 95% [1.4-27.7], $p=0.016$). Por lo tanto, el Ki-67 se reportó como un factor predictivo de respuesta en este subgrupo, con un área bajo la curva de 0.77 en los que tienen una expresión de RH mayor del 10%. El Ki-67 no tuvo valor predictivo de RPc en los subgrupos triple negativo ($OR=0.139$) y los HER2 positivos ($p=0.747$), aunque tendían a presentar valores más altos de Ki-67²⁰.

En el estudio prospectivo GeparTrio que incluyó 1137 pacientes del 2000 al 2002, se cuantificó el Ki-67 posterior a QTNA; de acuerdo al nivel del antígeno fueron clasificados en bajo grado ($\leq 15\%$), intermedio (15.1-35%), y alto ($>35\%$). La expresión de Ki-67 más alta fue en tumores con un diámetro mayor de 40 mm ($p=0.005$), presencia de enfermedad ganglionar ($p=0.0001$), tumores indiferenciados ($p=0.0001$) y en los que previo a la QTNA habían tenido expresión mayor de Ki-67 ($p=0.0001$). Los que presentaron Ki-67 alto tenían mayor riesgo de presentar recidiva (HR 4.53, IC 95%, $p=0.0001$) y muerte (HR 5.86, IC 95%, $p=0.0001$), comparados con los que tenían un Ki-67 post-tratamiento intermedio o bajo. Los niveles más altos de Ki-67 fueron encontrados en pacientes con RH positivo/HER2 negativo (HR 1.9, IC 95% [1.45-2.49]) y en los que tenían triple negativo (HR 2.29, IC 95% [1.68-3.14]). No hubo información pronóstica derivada de la medición de Ki-67 post-tratamiento y el cáncer lobulillar²¹.

IIIe. Cáncer de mama triple negativo (CMTN) y quimioterapia neoadyuvante

El subtipo de cáncer de mama llamado “triple negativo” (CMTN) se define como la ausencia de receptores de estrógenos, progesterona y HER2²². Afecta a 180 mil mujeres a nivel mundial²³. Es un tumor con un comportamiento oncológico más agresivo por lo que este se puede diagnosticar en los intervalos entre las mamografías de tamizaje³.

En un estudio retrospectivo realizado en California que incluyó a 2544 pacientes con distintos subtipos biológicos, el factor asociado al CMTN de forma significativa fue la edad de diagnóstico antes de los 50 años (OR 2.78, IC 95% [1.99-3.90], $p<0.0001$). El dar lactancia por más de 4 meses fue un factor protector con significancia estadística limítrofe (OR 0.78, IC 95% [0.59-1.03]). La obesidad (OR 0.76, IC 95% [0.49-1.17]), el número de partos (OR 0.99 [0.63-1.55] IC 95%) y el estado hormonal (OR 0.84, IC 95%) [0.55-1.27] no se asociaron de forma significativa²⁴.

Actualmente se considera triple negativo a aquel tumor que expresa menos del 1 % de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y que no sobreexpresa el receptor HER2^{23, 25}. Con los nuevos criterios para designar al cáncer de mama como triple negativo el porcentaje de casos identificados es del 9% a nivel mundial²⁵. Aunque hay series que reportan una frecuencia entre el 10 y el 15% (estudio norteamericano LACE, con 2538 pacientes)²⁴. En latinoamericanos también se ha reportado una frecuencia mayor del 20%

en una serie de 2074 pacientes del INCan y en un estudio multinacional de cáncer de mama en Latinoamérica^{5,6}.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se expresa en un 60% de los tumores de mama triple negativo¹. La expresión del Ki-67 suele ser mayor en el CMTN que en otra clase de tumores, como ya se refirió previamente^{21,26}.

El CMTN es insensible a algunas de las terapias más efectivas para cáncer, a diferencia de los subgrupos HER2 (sensible a trastuzumab) y RH positivo (sensible a hormonoterapia)²². Este tipo de cáncer se ha observado de forma frecuente en pacientes con ascendencia africana (OR 3.14 [2.12-4.66] IC 95%)^{27,28}. Mientras un estudio de población latina en EUA ha documentado una incidencia del 15.6%, hay otros estudios retrospectivos en población mexicana que reportan frecuencias de CMTN que van del 15.4% hasta un 22.3%. Este último porcentaje fue descrito en un estudio de 103 pacientes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el 2008; la valoración histopatológica incluyó además de RH y HER2, CK5-6 y EGFR,^{5,29,30}.

Hasta el momento no hay una terapia dirigida para CMTN. Lo convencional es tratarlo con quimioterapia citotóxica (antraciclenos, taxanos y platinos)³¹. Las pacientes con CMTN tratadas con QTNA que logran una RPc tienen mejor supervivencia global²⁸. La RPc es útil como marcador predictivo para respuesta clínica a largo plazo y supervivencia en este subgrupo^{32,33}. Aunque el porcentaje de RPc es mayor que en los demás subgrupos (OR 4.73, IC 95% [4.12-5.44], $p < 0.0001$) la mayoría no tienen RPc, tal y como se describió en el meta-análisis de Houssami realizado en Europa en el 2012, que incluyó 30 estudios con más de 11 mil pacientes y la frecuencia de RPc fue del 31%. Este subtipo suele tener un peor pronóstico, ya que se asocia a una menor SLE (HR 6.02, IC 95% [3.92-9.25], $p < 0.001$) y a una menor SG (HR 12.41, IC 95% [5.82-26.49], $p < 0.001$)^{34,32}. Con este subtipo biológico se aplica la paradoja de "peor resultado clínico a pesar de una alta sensibilidad a quimioterapia"³³.

La quimioterapia en tumores CMTN con ganglios negativos mayores de un centímetro es apropiada para la reducción del tamaño tumoral y probar la quimiosensibilidad. En tumores de 0.6 cm a 1 cm su uso es controvertido; en tumores de 0.5 cm o menos generalmente no está recomendada²³.

Un análisis prospectivo realizado en el M. D. Anderson de 1985 al 2004 reclutó 1118 pacientes que recibieron QTNA para estadios I-III. Doscientos cincuenta y cinco pacientes (23%) eran triple negativo. Las pacientes con CMTN tuvieron mayor RPc que los demás subtipos (22 vs 11 %, $p = 0.034$). Las pacientes con CMTN que tuvieron RPc mostraron una supervivencia global similar a las pacientes con cáncer de mama no triple negativo ($p = 0.24$). Las pacientes con CMTN y enfermedad residual tuvieron una supervivencia global

menor comparadas con las pacientes con cáncer de mama no triple negativo (HR 1.5, IC 95% [1.3-1.8], $p < 0.0001$)³⁵.

En otro estudio retrospectivo con 2534 pacientes en Europa de los cuales 228 (8.9%) eran triple negativo, el mayor porcentaje de tumores de CMTN se diagnosticó en estadios II y III (47% y 34% respectivamente). Un 84% de estos fue ductal invasor. El 31 % recibió quimioterapia neoadyuvante (4 ciclos en promedio). No hubo diferencias en cuanto a la SG entre el grupo que recibió AT (doxorrubicina y docetaxel) y el que recibió CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo). Se observaron metástasis en una tercera parte de los pacientes en un periodo de 6 años. Los principales sitios de metástasis fueron SNC (15%), pulmón (14%), huesos (11%), hígado (8%) y loco-regional (14%). Sin embargo, el sitio más frecuente donde se reportaba la primera recurrencia fue el pulmón. Con una mediana de seguimiento de 6 años, la SLE fue del 68% y la SG fue del 62%. Después de que recurrieron, la mediana de SG con metástasis en hígado fue de 3.5 meses, en pulmón de 9.8 meses, y en SNC de 6.3 meses. La recurrencia local fue del 14.6%. Los factores que afectaron la SLE fueron: el estadio (E) a partir de EII (HR 8.13, IC 95% [1.95-33.77], $p=0.004$.) y el haber recibido quimioterapia neoadyuvante (HR 0.38, IC 95% [0.2-0.73], $p=0.004$). Los factores que determinaron la SG fueron: el tamaño del tumor (T) a partir de T2 (HR 4.47, IC 95% [1.05-19], $p=0.042$) y la presencia de invasión ganglionar (N) a partir de N1 (HR 1,7, IC 95% [1.03-3.07], $p=0.040$)²⁵.

En una cohorte retrospectiva del M. D. Anderson que incluyó 965 pacientes, de los cuales 125 (12,9%) eran CMTN, se corroboró que cuando no hay invasión ganglionar existe una posibilidad del 15% de recurrir a 5 años (SLE 85.2% IC 95% [77.6-90.4] $p < 0.0001$)³¹.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento no hay un estudio en población latinoamericana que clasifique el subtipo biológico del cáncer de mama y el porcentaje de respuesta patológica de acuerdo a la clasificación de St. Gallen.

Se desconoce de acuerdo al subtipo biológico (catalogado por la clasificación de St. Gallen) cual es la SG, la SLE y la RPc en mujeres mexicanas tratadas con QTNA. En la literatura está reportado que la incidencia de CMTN en hispanicos es de hasta un 23%, mientras que a nivel mundial es de un 15-20 %. Los estudios previos realizados en países desarrollados han reportado que la tasa de RPc en las pacientes con CMTN varía de un 20-30% Desconocemos si este comportamiento es similar en nuestra población.

Se ha documentado en estudios realizados en población latinoamericana que hay un 20% de pacientes con cáncer de mama que se diagnostican a edad temprana (antes de los 44 años) en comparación con la población anglosajona (12%). Con este estudio se pretende corroborar si en nuestro centro hay un mayor diagnóstico de cáncer de mama a edad temprana.

V. JUSTIFICACIÓN

En México el cáncer de mama es la principal causa de muerte atribuible a cáncer en mujeres, con un 13.8%. Se ha observado que el cáncer de mama tiende a presentarse en mujeres mexicanas a edades más tempranas y suele diagnosticarse tardíamente por múltiples razones (baja cobertura del tamizaje, no acceso a diagnóstico/tratamiento oportuno, nivel educativo, socioeconómico, etc.). También se presenta una mayor frecuencia de subtipos biológicos más agresivos, como el CMTN, de acuerdo a reportes previos. Esto tiene que ver posiblemente con las características epidemiológicas particulares aun no conocidas de la población latinoamericana o de México, que probablemente difieren de los países desarrollados.

En población mexicana no contamos con algún reporte de casos o revisión retrospectiva de acuerdo a la clasificación de St. Gallen. En este estudio se busca identificar la prevalencia de los subtipos biológicos de acuerdo a los criterios de St. Gallen. Los criterios usados hasta el momento para clasificar en población latinoamericana con cáncer de mama son los de subtipo molecular simplificado (luminal, HER2 y triple negativo). Por lo tanto, se requiere corroborar si nuestra población se comporta de forma similar a las series internacionales clasificadas por los criterios de St. Gallen

VI. HIPÓTESIS

Hi: la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad a distancia y la RPc se asocian con el subtipo biológico en pacientes con cáncer de mama infiltrante tratad con QTNA.

Ho: la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad a distancia y la RPc no se asocian con el subtipo biológico en pacientes con cáncer de mama infiltrante tratado con QTNA.

VII. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y la RPc de acuerdo al subtipo biológico en pacientes con cáncer de mama tratadas con QTNA.

Objetivos específicos

Identificar los subtipos biológicos (clasificación de St. Gallen) de cáncer de mama localizado/localmente avanzado en pacientes que recibieron QTNA.

Describir las características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama localizado/localmente avanzado que recibieron QT NA.

Reportar el porcentaje de Rpc y su asociación con la SG y la SLE de acuerdo al subtipo biológico.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional, retrolectivo de cohorte.

Variables

Neoadyuvancia: tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento primario que generalmente consiste en cirugía.

Respuesta patológica completa: ausencia medible de células malignas (carcinoma ductal infiltrante) en tejido mamario así como en ganglios axilares.

Luminal A: presencia de receptores hormonales (ER o PR), ausencia de sobreexpresión HER2 y, un grado histológico 1 ó 2 y/o Ki67 <14%.

Luminal B1: presencia de receptores hormonales (ER o PR), ausencia de sobreexpresión HER2, un grado histológico 3 y/o Ki67 >14%.

Luminal B2: presencia de receptores hormonales (ER o PR), y presencia de sobreexpresión HER2 con cualquier grado.

HER2 positivo: presencia de sobreexpresión HER2.

Cáncer de mama triple negativo: subtipo molecular de cáncer de mama que tiene ausencia de receptores estrogénicos, de progesterona y de sobreexpresión HER2

Supervivencia global (específica del cáncer): tiempo transcurrido entre el diagnóstico histológico y la muerte secundaria a cáncer.

Supervivencia libre de enfermedad: tiempo transcurrido entre el diagnóstico histológico y la recurrencia de enfermedad ya sea local o sistémica.

Supervivencia libre de enfermedad a distancia: tiempo transcurrido entre el diagnóstico histológico y la recurrencia de enfermedad sistémica.

Edad al diagnóstico: años transcurridos desde el momento de nacimiento hasta la fecha del diagnóstico histológico de cáncer de mama.

IMC: resultado de la división del peso entre la estatura al cuadrado.

Número de partos: cantidad de partos al momento del diagnóstico de cáncer de mama.

Edad de menarquía: años transcurridos entre el nacimiento y la fecha de primera menstruación.

Enfermedad residual: persistencia de tumor infiltrante (mama y/o axila) después de haber recibido tratamiento.

Comorbilidad: otra patología distinta al cáncer de mama al momento del diagnóstico.

Menopausia: al momento del diagnóstico el estado definido por la ausencia de menstruación por más de un año.

Antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama/ovario: historia de algún familiar de primer grado con cáncer de mama y/o ovario.

ECOG: escala para medir el estado funcional del paciente oncológico.

TNMc: método de estadificación del cáncer de mama basado en exploración física y estudios de imagen, que se categoriza del I al IV.

Respuesta clínica completa: ausencia de lesión tumoral en tejido mamario y ganglios evaluada por exploración física.

Respuesta radiológica completa: ausencia de lesión tumoral en tejido mamario y ganglios evaluada por estudios de imagen.

Focalidad: distribución de una lesión neoplásica (unifocal, multifocal y multicéntrica)

TNMP: método de estadificación del cáncer de mama basado en el estudio patológico del tejido resecado, que se categoriza del I al IV.

Grado histológico: grado de diferenciación de las células malignas (bien diferenciado, moderadamente diferenciado y mal diferenciado).

Ki-67: proteína nuclear que está relacionada con la proliferación celular y se reporta en porcentaje.

Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

Criterios de inclusión

- Sexo femenino.
- Diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer de mama infiltrante por BAG.
- IHQ y/o FISH que identifique ER, PR, HER2 y Ki-67.
- Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (antraciclenos/taxanos)/ trastuzumab en HER2.

Criterios de exclusión

- Cáncer sincrónico (excepto piel no melanoma y CaCU in situ) al momento del diagnóstico.
- No haberse realizado cirugía después de la QTNA.
 - Tratamiento de QTNA fuera del Instituto.
 - Para análisis de SLE, SGce, RRx, RCc y RPC no haber recibido trastuzumab en el subgrupo HER2 positivo.

Materiales y procedimientos para la obtención de datos

Se revisaron del archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, expedientes que conforme con la clasificación de diagnósticos CIE-10 tuvieron el diagnóstico de cáncer de mama a partir de febrero de 2004 (año en que se empezaron a realizar en el departamento de Patología IHQ para receptores estrogénicos (ER), de progesterona (PR) y factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). De estos expedientes se seleccionaron las pacientes que fueron tratadas con QTNA. Se realizó una base de datos con las siguientes variables: edad de la paciente al diagnóstico, estadio TNMc, tipo histológico, tipo de tratamiento recibido, número de partos y menarquía. Se eliminó del análisis de supervivencia a todas aquellas pacientes del subgrupo HER2 positivo que no recibieron trastuzumab. También se eliminaron del análisis a las pacientes que no tuvieron datos de patología completos (tamaño del

tumor residual, el número de ganglios infiltrados y aquellos que no fue posible catalogar el subtipo molecular no contar con IHQ para los receptores de ER, PR, HER2 y Ki67).

Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación en humanos

Para asegurar la integridad de los pacientes que se incluyeron en este estudio se realizaron las siguientes maniobras:

- Se mantuvieron los datos personales de las pacientes en el anonimato.
- No hubo ninguna clase de intervención terapéutica que influyera en el pronóstico de las pacientes ya que se trató de un estudio retrospectivo observacional.
- Se cuidó que la información obtenida de este estudio fuera utilizada con fines de que este conocimiento sirviera para encontrar mejores estrategias terapéuticas y de prevención en la población hispánica, sin ningún tinte de discriminación.
- No hubo manipulación de la información para beneficio de alguien en particular, sea individuo, el propio Instituto o farmacéutica.
- Se llevó a cabo este estudio bajo los lineamientos de la declaración de principios éticos para a investigación médica en seres humanos de Helsinki.

Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva se usaron variables de dispersión y de tendencia central para variables continuas. Para las variables categóricas se usaron intervalos de confianza y proporciones.

En cuanto a la estadística inferencial, se utilizó U de Mann Whitney para la comparación de medianas entre los grupos; se utilizó la prueba exacta de Fisher para el análisis de variables categóricas. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan Meyer las curvas se contrastaron mediante la prueba de log rank.

IX. RESULTADOS

Del 2002 al 2014 hubo un registro de 925 pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama en el Instituto. De esas pacientes se seleccionaron a las pacientes que eran estadio I al III y que recibieron tratamiento neoadyuvante y cirugía posterior dentro del Instituto. En base a la disponibilidad de los receptores se incluyeron pacientes a partir de febrero del 2004 que en total fueron 107. Sin embargo, para el análisis de supervivencia se eliminaron 13 pacientes con sobreexpresión del receptor HER2 que no recibieron trastuzumab. Ver figura 1 Desgaste de la cohorte.

El grupo luminal A correspondió a 16 pacientes (15%); el grupo luminal B1 ocupó el mayor porcentaje con 37 pacientes (34.5%), el subgrupo luminal B2 contó 20 pacientes (18.6%); el subgrupo HER2 positivo presentó 11 pacientes (10.4%) y el subgrupo triple negativo (CMTN) contó 23 pacientes (21.5%). Ver cuadro 4 Subtipos biológicos.

Al dividir por subtipos biológicos simplificados, El subgrupo luminal fue el más frecuente con 53 pacientes (49.5%), el subgrupo HER2 positivo contó con 31 pacientes (29%) y el subgrupo triple negativo con 23 pacientes (21.5%).

IXa. Características clínicas basales

Veintinueve pacientes (27.1%) de las 107 fueron diagnosticadas con el cáncer de mama antes de los 44 años de edad. Ver cuadro 5. En las pacientes menores de 44 años la frecuencia de pacientes por subtipo biológico fue la siguiente: luminal A, 6 (20.7%); luminal B1, 17 (24.1%); luminal B2, 4 (13.8%); HER2, 3 (10.3%); y CMTN, 9 (31%). En las pacientes mayores de 44 años la distribución fue la siguiente: luminal A, 10(12.8%); luminal B1, 30 (38.5%); luminal B2, 16 (20.5%); HER2, 8 (10.3%); y CMTN 14, (17.9%). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de presentación y el subtipo biológico ($p=0.364$).

En el cuadro 6 se muestra una comparación de las frecuencias de los subtipos biológicos por grupo simplificado con un estudio realizado en Alemania ($n= 4193$) y con un estudio del Instituto Nacional de Cancerología ($n= 819$). La distribución del Instituto es muy similar a lo reportado en la literatura internacional en los grupos luminal ($p=0.686$), HER2 ($p=0.857$) y triple negativo ($p =0.954$). Al comparar con los datos del INCan, la distribución fue parecida en el grupo luminal ($p=0.53$) y en el triple negativo ($p=0.408$), pero difirió la en el grupo HER2 ($p=0.006$).

En el cuadro 7 y 8 se muestran las características clínicas al momento de realizar el diagnóstico. El mayor porcentaje de pacientes fue diagnosticado en estadios II y III en todos los subgrupos. La mediana de la edad de diagnóstico fue de 53 años, la de menarquía y menopausia fue de 12 y 46 años, respectivamente. Un 33 % de las pacientes tenía HAS y un 12 % tenía DM2 al momento del diagnóstico histológico del cáncer de mama. El mayor número de casos se identificó por autoexploración (75%). El 56% tenía un IMC ≥ 25 kg/m²/SC. La distribución de frecuencias en el TNMc fue la siguiente: IA, 4%; IIA, 31%; IIB, 34%; IIIA, 20%; IIIB, 6%; y IIIC, 5%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas de los subtipos biológicos de nuestra cohorte.

IXb. Respuesta clínica, radiológica y patológica posterior a la QTNA

Para el análisis de supervivencia y respuesta al tratamiento se excluyeron 13 pacientes que tenían sobreexpresión de HER2 debido a que no recibieron trastuzumab (antes de que se incluyera el tratamiento de cáncer de mama en el seguro popular no todas las pacientes tenían acceso a la terapia blanco). En el cuadro 9 se muestra la frecuencia de pacientes que tuvo respuesta clínica, respuesta radiológica y respuesta patológica completa.

No hubo diferencias significativas entre los subgrupos de St. Gallen en cuanto a la respuesta clínica. La respuesta radiológica si fue distinta por subgrupo biológico y estas diferencias fueron significativas ($p=0.039$). La RRx completa fue de un 0% en las pacientes luminal A, 3% de las pacientes luminal B1, 8.3% en las pacientes luminal B2, 0% en las HER2 y 22.7% en las pacientes triple negativo. Sin embargo, el mayor porcentaje de cada subgrupo tuvo respuesta radiológica parcial (luminal A, 68.7%; luminal B1, 81%; luminal B2, 58.3%; HER2, 83.3%; y triple negativo, 50%). Ver cuadro 9.

La R_{Pc} de forma global fue del 16%. Al analizar los subtipos biológicos tuvieron R_{Pc}: luminal A, ninguna paciente; luminal B1, 2 pacientes (5.4%); luminal B2, 5 pacientes (25%); HER2 positivo, 2 pacientes (18.2%); y CMTN, 8 pacientes (34.8 %). La diferencia entre los subgrupos fue estadísticamente significativa ($p=0.008$).

La mediana de seguimiento fue de 91 meses (7 años y 6 meses) con SLE para toda la cohorte del 65.9 %, una SLE a distancia del 76.8% y una SG del 75.8% y. Ver figura 2, 3 y 4.

Como se puede observar en las figuras 5, 6 y 7, por subgrupos simplificados no hubo diferencias significativas en la SLE (recurrencias locales y a distancia) ($p=0.124$). Existieron diferencias significativas entre los subgrupos en cuanto a la SLE a distancia (log rank=0.004) y SG (log rank=0.016).

En la clasificación por subgrupos de St. Gallen, no hubo diferencias significativas en cuanto a la SLE (recurrencias locales y a distancia) (log rank=0.26). En la SLE a distancia (log rank=0.021) y SG (log rank=0.020) si hubo diferencias significativas por subgrupo biológico, tal y como se muestra en las figuras 8, 9 y 10.

Cuando se comparó el grupo de pacientes con RPc vs. el grupo sin RPc de toda la cohorte, el primero tuvo una SLE del 100% y el segundo del 72% (log rank= 0.110). El grupo con RPc presentó un 100% de SG y el grupo de no RPc del 70% (log rank=0.182).Ver figuras 11 y 12.

Al hacer la comparación de supervivencia de acuerdo a grupo simplificado y RPc, la SLE y la SG no fueron diferentes entre los grupos HER2 y luminal, tal y como se muestra en las figuras 13,14,15 y 16.

En cambio, en el subgrupo de CMTN si hubo diferencias significativas tanto en la SLE (log rank=0.005) como en la SG (log rank=0.036). Las pacientes con RPc tuvieron una SLE del 100% y las pacientes sin RPc del 36%.Las pacientes con RPc presentaron una SG del 100%; sin RPc la SG fue del 33%. Ver figura 17 y 18 .

X. DISCUSIÓN

Dado que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, la clasificación clínica por subtipos biológicos de St. Gallen es útil para segmentarlo en grupos pronósticos y terapéuticos. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio en México donde se utiliza esta clasificación.

Al realizar la división por grupos simplificados y compararlos, se observa que la distribución es muy similar a lo reportado en la literatura mundial; y difiere de forma significativa de la serie del Instituto Nacional de Cancerología. Esto podría atribuirse probablemente a alguna subestimación de la sobreexpresión HER2 en la población estudiada en el INCan; pues el año de inicio de la cohorte fue 1998 (cuando HER2 todavía no era un factor pronóstico y terapéutico).

Un 27.1% de las pacientes se diagnosticó a una edad temprana (antes de los 44 años) y concuerda con lo reportado en pacientes latinoamericanas. En contraste, los reportes en países desarrollados indican que este porcentaje suele ser del 12%. Aunque no se ha encontrado una causa directa que pudiera explicarlo, se han propuesto múltiples factores (hereditarios y ambientales) que pueden estar interactuando⁶.

Se ha reportado que las mujeres latinoamericanas tienen una mayor frecuencia en la mutación en el gen BRCA (25%), situación que condiciona la aparición de cáncer de mama a edades más tempranas^{5,23}. Por otra parte, el CMTN tiene una frecuencia más alta en mujeres latinas que en población caucásica y este suele aparecer a edades más tempranas y en pacientes con mayor IMC. Se conoce que la obesidad es un problema de salud pública en nuestra población debido a los cambios que se han presentado en el estilo de vida en las últimas décadas^{5, 6, 23}. Otro factor de riesgo es la paridad, pues se ha descrito una asociación entre el número de partos con ciertos subtipos biológicos. En nuestra población aun no se conocen si los factores de riesgo son los mismos que para otras poblaciones (Norteamérica o Europa).

Anderson y cols en una revisión de 35 estudios asevera que el cáncer de mama con RE/RP tiene una relación inversa significativa con el número de partos (19 de 22 estudios incluidos reportan esta asociación). Describe también que el CMTN se asocia con no dar lactancia materna (significancia estadística en 8 de 11 estudios incluidos)³⁷; otros autores sólo reportan una asociación limítrofe. En un estudio retrospectivo de 2544 pacientes en California el dar lactancia por más de 4 meses fue un factor protector con significancia estadística limítrofe (OR 0.78, IC 95% [0.59-1.03]. La obesidad (OR 0.76, IC 95% [0.49-1.17]), el número de partos (OR 0.99 [0.63-1.55] IC 95%) y el estado hormonal (OR 0.84, IC 95% [0.55-1.27] no han sido asociados de forma significativa (estudio en california retrospectivo que incluyó 2544 pacientes)²⁴. En

nuestro estudio la mediana de partos fue de 3 de forma global y no encontramos diferencias significativas entre los subtipos biológicos ($p=0.44$).

Otros autores han propuesto que el tener una talla inferior en la adolescencia se relaciona con la aparición de cáncer en mujeres premenopáusicas latinas habitando en E.U.A. Incluyeron 475 pacientes premenopáusicas y encontraron diferencias entre el peso normal y el peso bajo de acuerdo a las curvas de percentil a los 10 años ($OR=0.58$ IC 95% [0.37-0.94], $p=0.05$) y 15 años de edad ($OR =0.53\%$ IC95% [0.32-0.86], $p<0.01$) entre los casos y los controles³⁸. Habría que corroborar estos datos en nuestra población, pero no contamos con los datos referidos de talla en la adolescencia. Es importante considerar estas asociaciones, ya que la desnutrición infantil al igual que la epidemia de la obesidad es una realidad en los países en vías de desarrollo. El hecho de presentar un mayor porcentaje de pacientes con aparición temprana de cáncer de mama es relevante, ya que se ha reportado que en estas pacientes suele haber un retraso en el diagnóstico y generalmente se detectan en etapas avanzadas, impactando en el pronóstico³⁹. Esto tal vez tenga implicaciones en las recomendaciones de tamizaje de la población mexicana. Sin embargo, falta mucho por esclarecer en el cáncer de mama temprano en la mujer latina y en mujeres mexicanas en cohortes prospectivas.

En cuanto a la forma de diagnóstico, independientemente del subtipo biológico, un gran porcentaje de las pacientes se diagnosticó por autoexploración mamaria (forma de diagnóstico más común en México). Esto tal vez tenga relación con el hecho de que la mayoría de las pacientes incluidas en este estudio pertenecían a los estadios II y III (enfermedad localmente avanzada) y por esa razón se les administro QTNA.

Las características clínicas al momento del diagnóstico no difirieron de forma significativa entre los subgrupos. En el grupo luminal A tenían DM2 un 12.5%, en el luminal B1 un 27%; en el subgrupo HER2 y triple negativo sólo lo presentaban un 9.1% y un 8.7% de las pacientes, respectivamente. Estas diferencias fueron significativas al considerar los subgrupos simplificados ($p=0.031$). Estos hallazgos pudieran estar en relación con la edad de presentación que generalmente es mayor (mayor probabilidad de comorbilidades) y en mujeres postmenopausicas en los subtipos luminales; sin embargo en nuestra cohorte no detectamos diferencias significativas en cuanto a edad y subtipo histológico. Se ha propuesto que el uso de metformina está relacionado con una menor expresión de subtipos HER2⁴⁰. Este hallazgo se ha sustentado en ensayos donde se ha sugerido una regulación negativa de la expresión de la proteína HER2 con el uso de metformina in vitro y se ha corroborado in vivo⁴¹.

El IMC tampoco difirió significativamente en los subgrupos. Se puede observar que aproximadamente la mitad de las pacientes tenía un IMC mayor o igual a 25 kg/m²/SC. Por lo tanto, el sobrepeso no parece tener relación con algún subtipo biológico en particular en este estudio. Esto tal vez

tenga que ver con la cantidad de pacientes incluidos, ya que si se ha demostrado una relación importante entre el cáncer de mama triple negativo y un mayor IMC²³.

El estadio tampoco difirió de forma significativa entre los subtipos biológicos. Sin embargo, el subtipo luminal A tendía a presentarse en etapas más tempranas (43.8% en IIA), contrastando con el subgrupo triple negativo (43.5% IIB y 21.7% IIIA). Esto concuerda con la literatura, en la cual ya se ha asociado al CMTN con un tamaño tumoral e involucro ganglionar mayor al momento del diagnóstico, debido a la alta tasa de proliferación celular²³.

Al evaluar la respuesta clínica, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos biológicos. Dicho hallazgo sugiere que es indispensable evaluar la respuesta al tratamiento con un estudio de imagen pues la evaluación clínica no es un buen predictor por la variabilidad inter-observador. Esto coincide con lo reportado en la literatura en la cual además se hace énfasis en una evaluación exacta del tamaño tumoral, pues esto puede tener implicaciones terapéuticas.

Observamos que el cáncer de mama triple negativo afecta a una quinta parte de las pacientes. Dicha frecuencia concuerda con lo reportado hasta el momento en pacientes latinoamericanas. Este hallazgo se puede asociar a los factores de riesgo que se han identificado tanto genéticos como ambientales en esta población. El CMTN está asociado a un mayor IMC, y la obesidad es un problema de salud epidémico en población mexicana. Además, también se ha relacionado el CMTN a la mutación BRCA. Se ha encontrado que las pacientes con CMTN tienen la mutación BRCA1 un 15.6% y la mutación BRCA2 un 3.9% en población norteamericana²³. Aunque no contamos con estudios en México publicados que hayan evaluado esta asociación e incidencia, estudios en población latina habitando en países desarrollados han reportado una mayor incidencia de esta mutación en mujeres hispanas. El estudio más grande (746 pacientes) en mujeres latinas con cáncer de mama y ovario encontró que 189 pacientes (25%) tenían la mutación BRCA1 y/o BRCA2. De estas, 124 pacientes eran BRCA1 (17%) y 65 pacientes eran BRCA2 (8.7%). Actualmente se realiza un estudio prospectivo en mujeres mexicanas para identificar la frecuencia y tipo de estas mutaciones⁴².

El subtipo biológico con mayor RPc fue el triple negativo con un 34.8%, lo cual es similar a lo reportado previamente en la literatura. La quimioterapia consistió taxanos y antraciclenos en la mayoría (quimioterapia secuencial). Sin embargo, hay que destacar que el 65.2% de las pacientes con CMTN no tuvo RPc y la mortalidad en este grupo fue del 67% en los primeros años de seguimiento.

Los subtipos Luminal A y B1 tuvieron poca o nula respuesta a la quimioterapia (0% y 5.4%, respectivamente) acorde a lo ya reportado. A pesar de ello, la SG y SLE no difirió de forma significativa entre los que presentaron RPc y los que no la tuvieron. Coincide con lo reportado en los subgrupos luminales y nos

confirma que la RPc en el subgrupo luminal A y B1 no puede ser utilizada como un subrogado de SLE en todos los subtipos biológicos.

Durante el tiempo de seguimiento (mediana de seguimiento de 7.6 años) existieron diferencias significativas en cuanto a la SG al dividir por grupos simplificados a las pacientes ($p=0.016$). Esto concuerda con la literatura mundial, siendo el cáncer de mama triple negativo el más agresivo. No hubo diferencia en cuanto a la SLE entre los subgrupos, pero sí en la supervivencia libre de enfermedad a distancia. Esto puede deberse a que a las recaídas loco-regionales fueron tratadas con tratamiento local y este fue exitoso en todos los casos independientemente del subgrupo biológico. Como ya se ha documentado en otros estudios, en el CMTN sin RPc suele haber una alta tasa de recurrencia a distancia (46%), mientras que en el subtipo luminal A, la SLE a distancia a 5 años aproximadamente es del 94% en pacientes con enfermedad residual post QTNA¹⁸.

En el análisis de supervivencia por grupos de St. Gallen hubo un comportamiento similar al del análisis por grupos simplificados. Existieron diferencias significativas en la supervivencia global (log rank=0.020) y en la recurrencia a distancia (log rank=0.021). El subtipo biológico con el peor pronóstico sin RPc para SLE (log rank=0.005) y SG (log rank=0.036) fue el CMTN. Dichos hallazgos destacan la importancia de aplicar la división de St. Gallen para sub-clasificar a los grupos y parece disecarlos de forma adecuada en cuanto al pronóstico.

En el análisis de supervivencia al dividir a las pacientes de acuerdo a la RPc, se observó una diferencia no significativa en la SLE a distancia (log rank=0.110) y en la supervivencia global (log rank=0.182). A pesar de ello, el 100% de las pacientes que tuvieron RPc estaban vivas vs. 72% de las que no tuvieron RPc, lo cual a pesar de que estadísticamente no fue significativo, clínicamente lo consideramos significativo.

En la evaluación de SLE, SG y RPc de acuerdo a la clasificación simplificada, el único grupo que tuvo diferencias significativas fue el triple negativo. En este grupo el 100% de las pacientes que tuvieron RPc estaban libres de enfermedad a distancia, mientras que sólo el 36% de las pacientes sin RPc estaban libres de enfermedad ($p=0.005$). Sólo el 33% de las pacientes sin RPc estaban vivas, comparado con un 100% de las que tuvieron RPc ($p=0.036$). Estos datos nos señalan la importancia de la QTNA en las pacientes con cáncer de mama triple negativo para disecar los grupos pronósticos. Dada la alta mortalidad de las pacientes sin RPc es imperioso buscar alternativas terapéuticas para este grupo de pacientes sin respuesta patológica a la QTNA.

XI. CUADROS Y FIGURAS

Edad (años)	Riesgo normal	Riesgo genético*
45	1%	42%
55	3%	72%
65	6%	80%
75	9%	84%

*Para BRCA-1 y BRCA-2

Cuadro 1. Probabilidad de que una mujer desarrollar cáncer mama por edad. Adaptado de la referencia ², R.C. Richie y cols, "Breast Cancer: A review of the Literature", Journal of Insurance Medicine, 2003; 35:85–101.

Subtipo molecular	Estatus del receptor	
	Positivo	Negativo
Resultado por IHQ		
Luminal A	ER/PR	HER2
Luminal B	ER/PR; HER 2	
Her2 positivo	HER 2	ER/PR
Basaloide*		ER/PR; HER 2

*Hay una discordancia molecular entre "basal-like" y triple negativo en un 25% de los casos.

Cuadro 2. Subtipo molecular de acuerdo al estatus del receptor. Adaptado de la referencia ⁹, D.C. Brady-West y cols, "Triple Negative Breast Cancer: Therapeutic and Prognostic Implications", Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 12, 2129-2133, 2011.

Subtipo biológico	Definición clínico-patológica
Luminal A	ER y/o PR(+),HER2 (-), Ki-67 <14%
Luminal B1	ER y/o PR(+),HER2 (-), Ki-67 >14%
Luminal B2	ER y/o PR(+),HER2 (+), cualquier Ki-67
HER2	ER y PR(-),HER2 (+)
Basaloide	ER y PR(-),HER2 (-)

Cuadro 3. Clasificación clínico patológica de St. Gallen que toma en cuenta el Ki-67. Adaptado de la referencia¹², A. Goldhirsch, "Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer". *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 22(8), 1736–47, 2011.

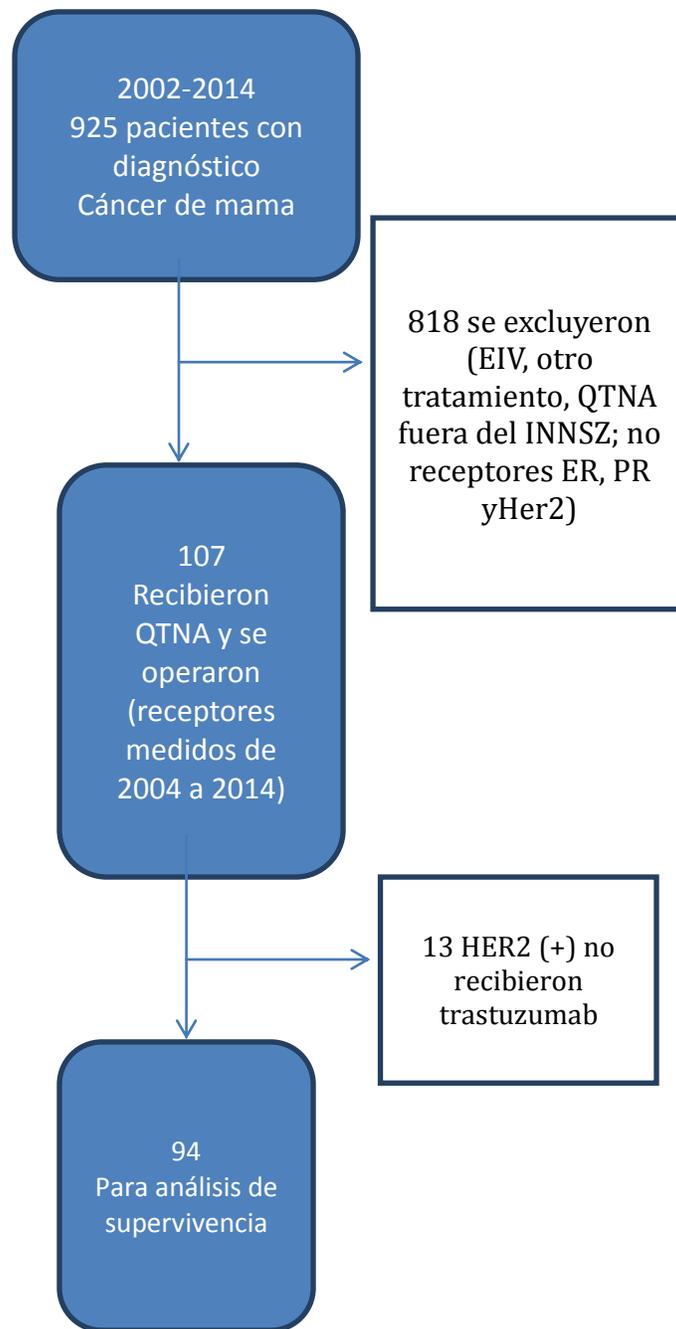


Figura 1. Se muestran los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y los que quedaron seleccionados después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Subtipo biológico	n=107(%)
Luminal A	16 (15)
Luminal B1	37 (34.5)
Luminal B2	20 (18.6)
HER2	11 (10.4)
Triple negativo	23 (21.5)

Cuadro 4. Frecuencia de acuerdo a subtipo biológico.

Edad al diagnóstico	n=107
≤44 años	29 (27.1)
>44 años	78(72.9)

Cuadro 5. Edad al diagnóstico.

Subtipo biológico simplificado	INNSZ n=107 (%)	German Breast Group n=4193(%)	p	INCan n=819 (%)	p
Luminal	53 (49.5)	1994 (47.5)	.686	486 (59.3)	.053
HER2	31(29.5)	1288(30.7)	.857	145(17.7)	.006
Triple negativo	23 (21.5)	911(21.7)	.954	208 (21.5%)	.408

Cuadro 6. Comparación de la frecuencia por subtipo biológico simplificado con un estudio alemán y con un estudio del INCan.

n=107 Característica	Luminal A Mediana (p25-75)	Luminal B1 Mediana (p25-75)	Luminal B2 Mediana (p25-75)	HER2 Mediana (p25-75)	Triple negativo Mediana (p25-75)	p
Edad	50 (40-60)	58 (45-63)	55 (45-58)	52 (36-64)	50 (42-59)	0.814
Menarquía	12 (11-13)	13 (12-14)	12 (11-14)	13 (11-14)	13 (12-14)	0.343
Menopausia	44 (45-52)	49 (45-51)	47 (44-50)	46 (44.5-55)	45 (41.5-48.5)	0.261
Gestación	2	2	3	3	2	0.449

Cuadro 7. Edad de diagnóstico, menarquía, menopausia y número de gestas.

n=107 Característica	Luminal A n (%)	Luminal B1 n (%)	Luminal B2 n (%)	HER2 n (%)	Triple negativo n (%)	p
Antecedente heredo-familiar						
Cáncer mama/ovario 1ra. línea	3 (18.8)	5 (13.5)	4 (20)	0 (0)	7 (30.4)	.199
Antecedente personal						
HAS	6 (37.5)	16 (43.2)	5 (25)	3 (27.3)	8 (34.8)	.695
DM2	2 (12.5)	10 (27)	1 (5)	1 (9.1)	2 (8.7)	.131
DLP	4 (25)	14 (37.8)	1 (5)	0 (0)	6 (26.1)	.191
ECOG						.476
0	14 (87.5)	29 (78.4)	17 (85)	7 (63.6)	20 (87)	
1	2 (12.5)	8 (21.6)	3 (15)	4 (36.4)	3 (13)	
IMC						.818
IMC <25 kg/m ² /SC	7 (44)	11 (43)	7 (54)	4 (36)	10 (43)	
IMC ≥25 kg/m ² /SC	9 (56)	26 (57)	13 (46)	7 (64)	13 (57)	
DIAGNÓSTICO						.111
Autoexploración	13 (81.3)	27 (73)	11 (55)	10 (90.9)	17 (73.9)	
Tamizaje	1 (6.3)	6 (16.2)	7 (35)	1 (9.1)	2 (8.7)	
Personal de salud	2 (12.5)	4 (10.8)	0 (0)	0 (0)	4 (17.4)	
Incidental	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	
T CLÍNICO						.240
T1	2 (12.5)	6 (16.2)	3 (15)	1 (9.1)	2 (8.7)	
T2	11 (68.8)	21 (56.8)	9 (45)	3 (7.3)	10 (43.5)	
T3	1 (6.3)	8 (21.6)	7 (35)	5 (45.5)	9 (39.1)	
T4	2 (12.5)	2 (5.6)	1 (5)	2 (18.2)	2 (8.6)	
N CLÍNICO						.251
Nx	1 (6.3)	2 (5.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
N0	9 (56.3)	22 (59.5)	7 (35)	3 (27.3)	10 (43.5)	
N1	6 (37.5)	9 (24.3)	13 (65)	6 (54.5)	11 (47.8)	
N2	0 (0)	3 (8.1)	0 (0)	1 (9.1)	1 (4.3)	
N3	0 (0)	1 (2.7)	0 (0)	1 (9.1)	1 (4.3)	
TNMc						.424
IA	1 (6.3)	3 (8.1)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	
IIA	7 (43.8)	16 (43.2)	6 (30)	1 (9.1)	6 (26.1)	
IIB	4 (25.0)	10 (27.0)	8 (40)	4 (36.4)	10 (43.5)	
IIIA	2 (12.5)	5 (13.5)	5 (25)	3 (27.3)	5 (21.7)	
IIIB	2 (12.5)	2 (5.4)	0 (0)	1 (9.1)	1 (4.3)	
IIIC	0 (0)	1 (2.7)	0 (0)	2 (18.2)	1 (4.3)	

Cuadro 8. Características clínicas al momento del diagnóstico.

n=94	Luminal A n(%)	Luminal B1 n(%)	Luminal B2 n(%)	HER2 n (%)	Triple negativo n (%)	p
R. Clínica						
RC	3(18.8)	7(19)	1(8.3)	3(27)	8(34.7)	.190
RP	9(56.2)	24 (64.8)	6 (50)	2 (18)	11 (48)	
EE	4(25)	3 (8.1)	4 (33.4)	1 (9)	1 (4.3)	
PE	0	3(8.1)	1 (8.3)	0	3 (13)	
RRx						
RC	0	1(3)	1 (8.3)	0	5 (22.7)	.039
RP	11 (68.7)	29(81)	7 (58.3)	5 (83.3)	11 (50.0)	
EE	5 (31.3)	1 (3)	3 (25)	1 (16.7)	4 (18.2)	
PE	0	5 (14)	1 (8.3)	0	2 (9.1)	
RPC	0	2 (5.4)	5 (25)	2 (18.2)	8 (34.8)	0.008

Cuadro 9. Respuesta del tumor primario a la QTNA.

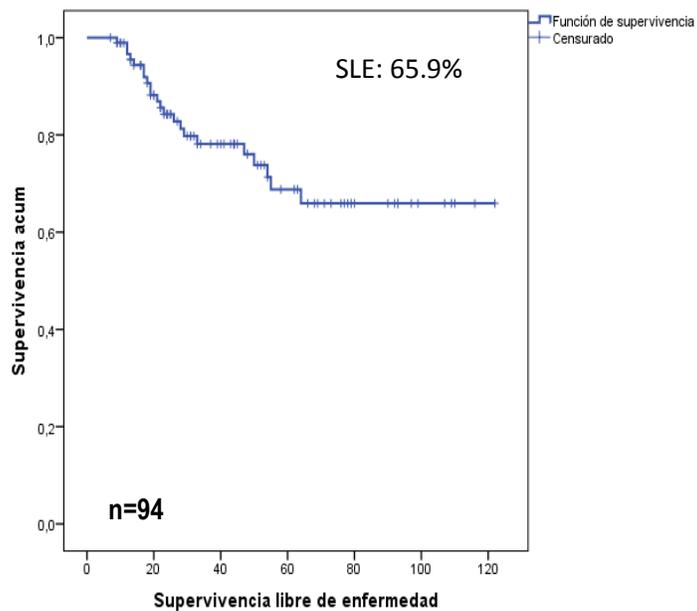


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad.

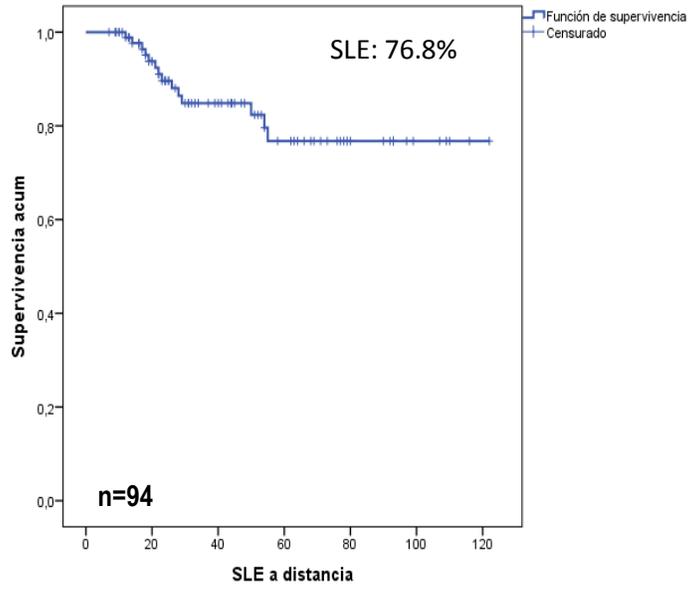


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad a distancia.

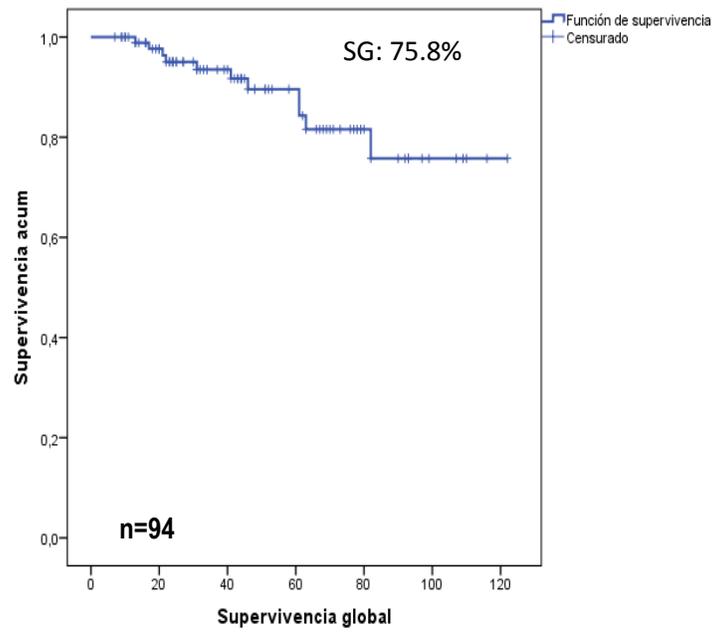


Figura 4. Supervivencia global

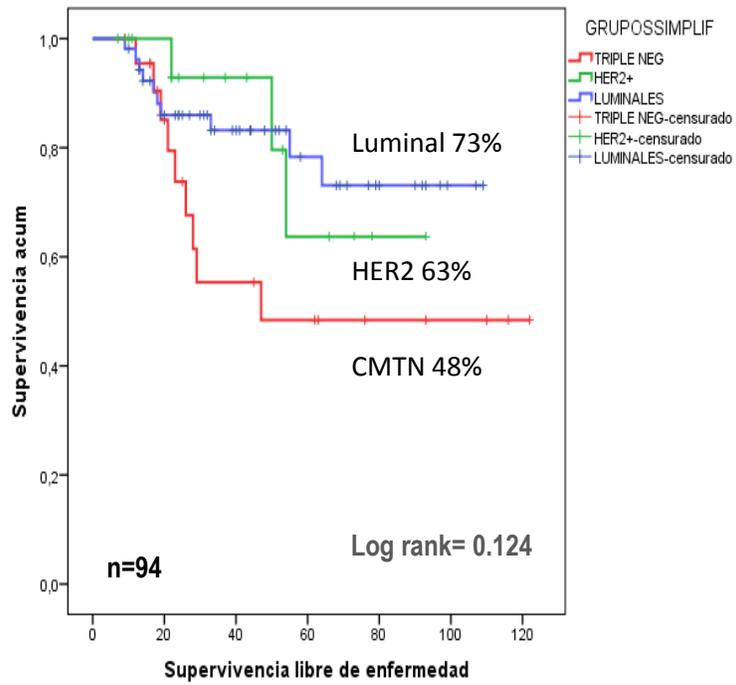


Figura 5. SLE por grupo simplificado

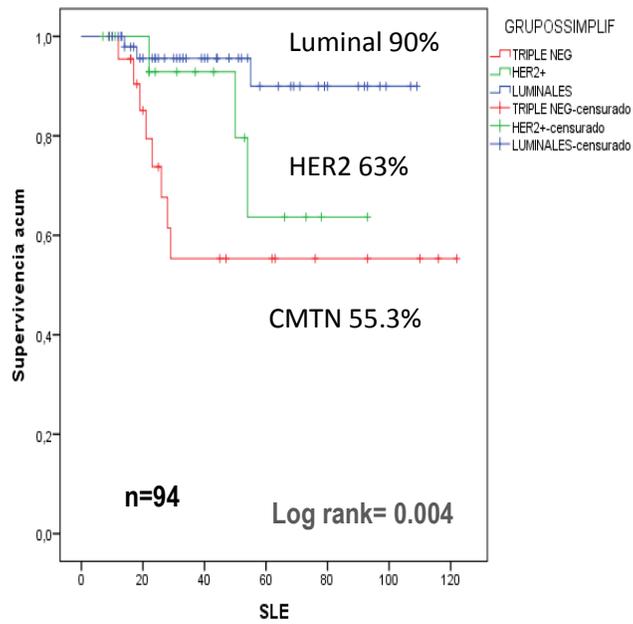


Figura 6. SLE a distancia por grupo simplificado.

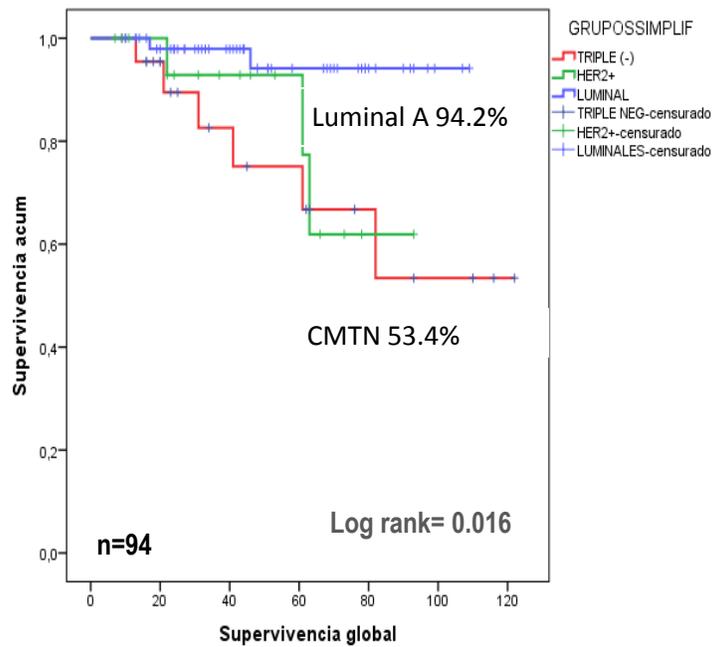


Figura 7. SG por grupo simplificado.

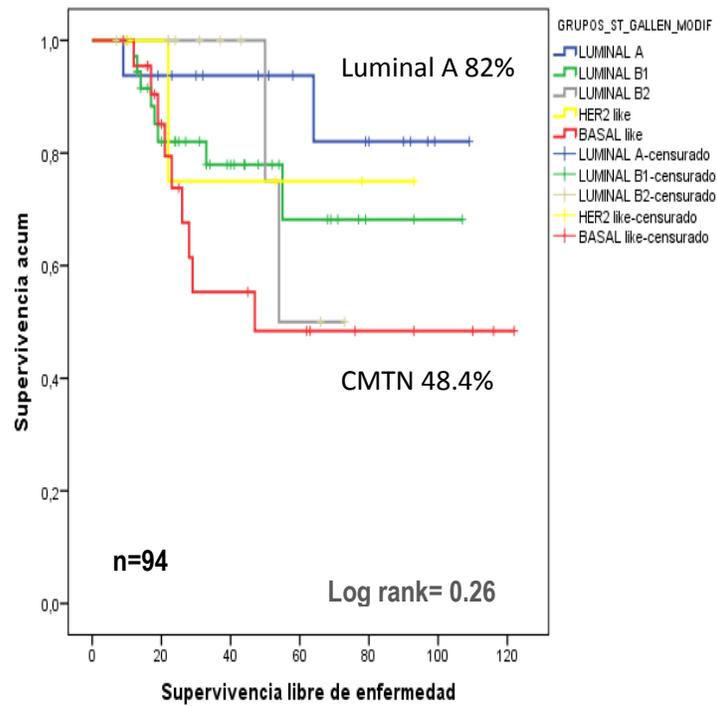


Figura 8. SLE por grupos de St. Gallen.

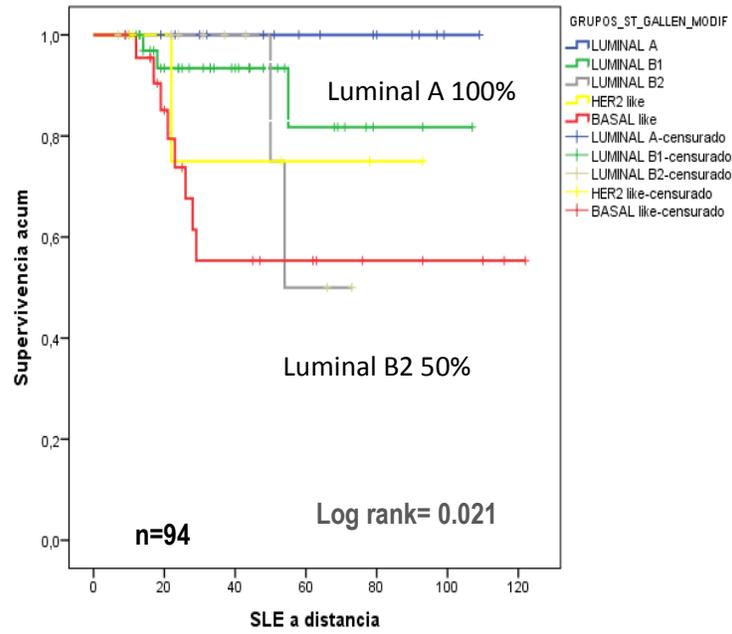


Figura 9. SLE a distancia por grupos de St. Gallen.

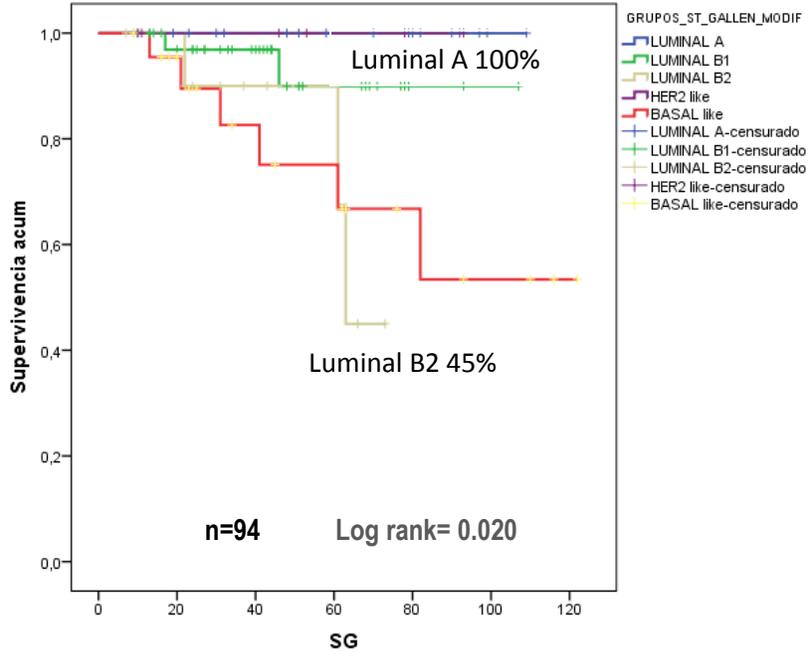


Figura 10. SG por grupos de St. Gallen.

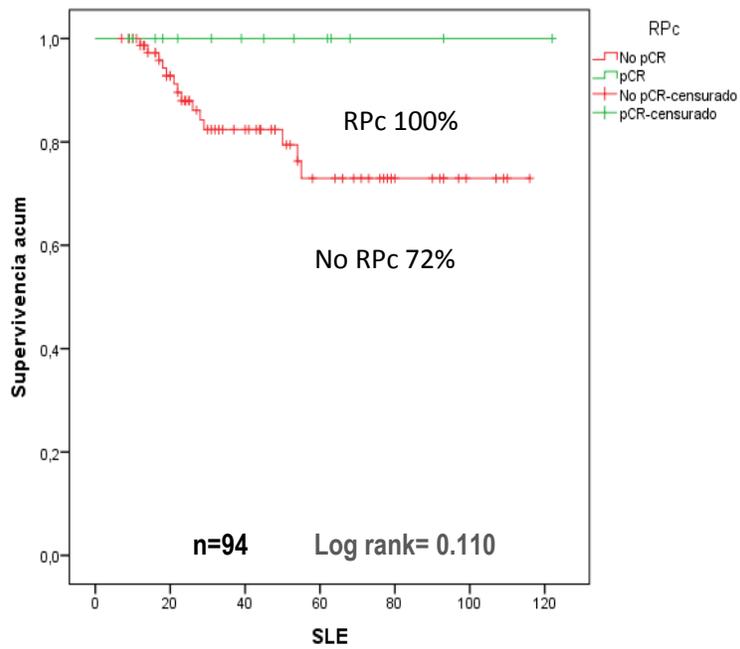


Figura 11. SLE de acuerdo a RPC vs no RPC.

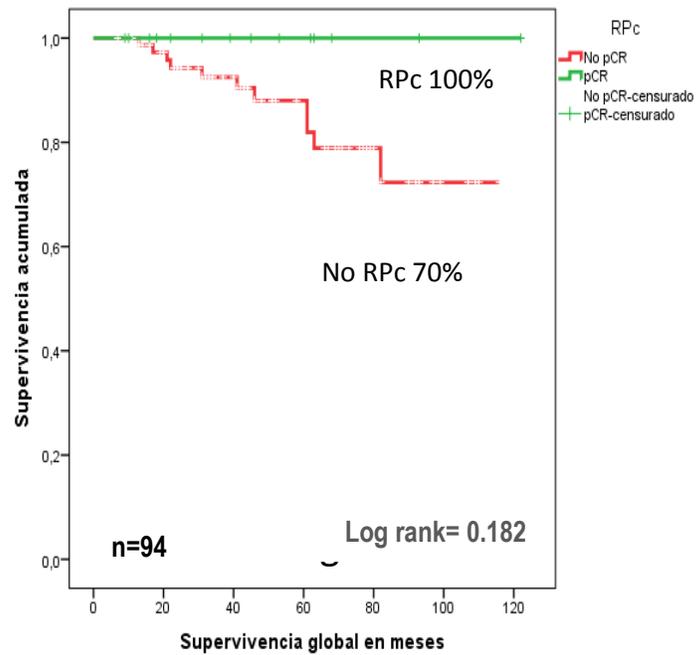


Figura 12. Supervivencia global de acuerdo a RPC vs no RPC.

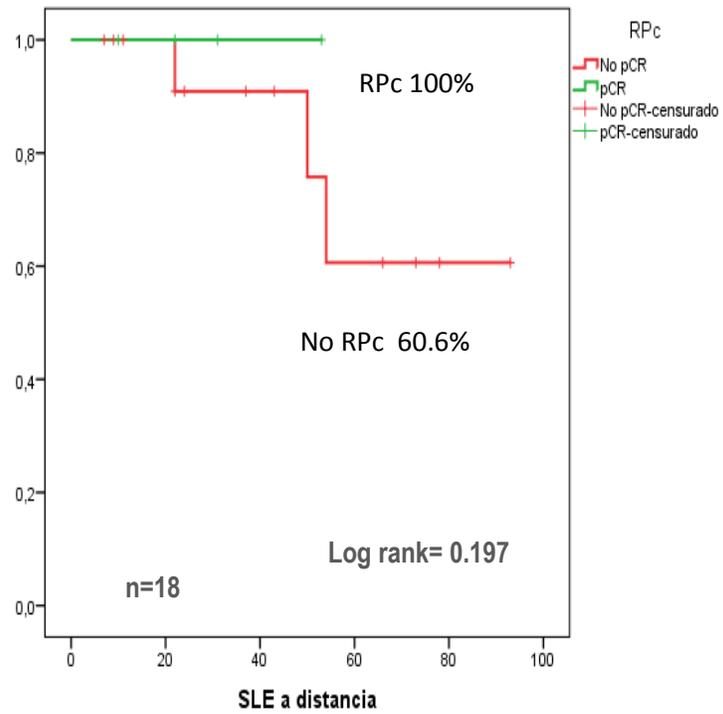


Figura 13. SLE a distancia en HER2 de acuerdo a grupos simplificados y RPC.

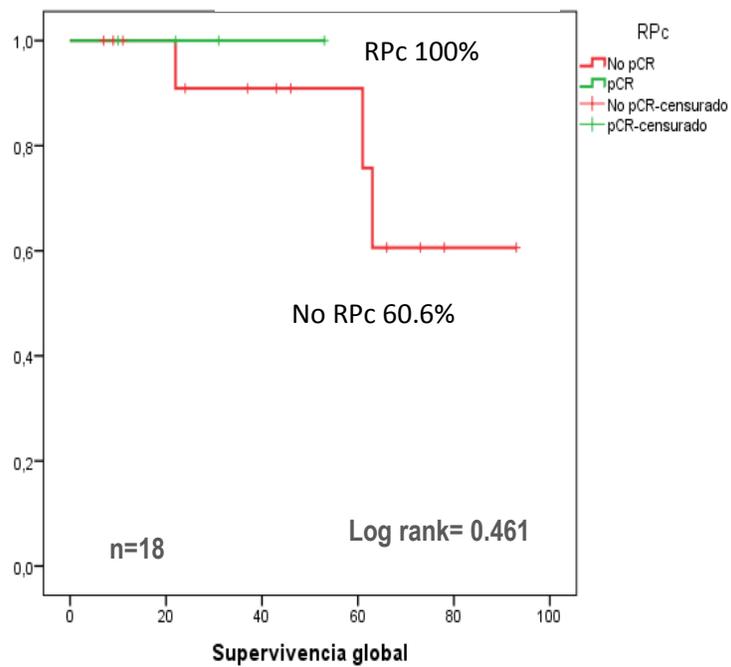


Figura 14. SG en HER2 de acuerdo a grupos simplificados y RPC.

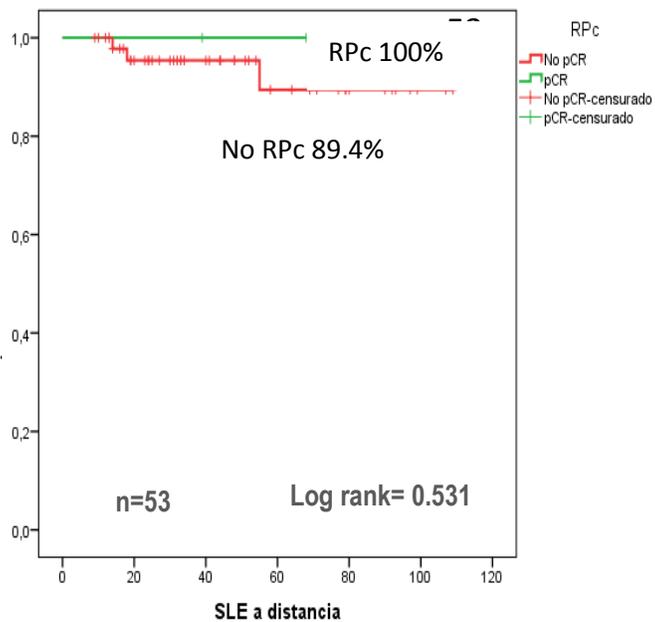


Figura 15. SLE a distancia en pacientes luminal de acuerdo a grupos simplificados y RPC.

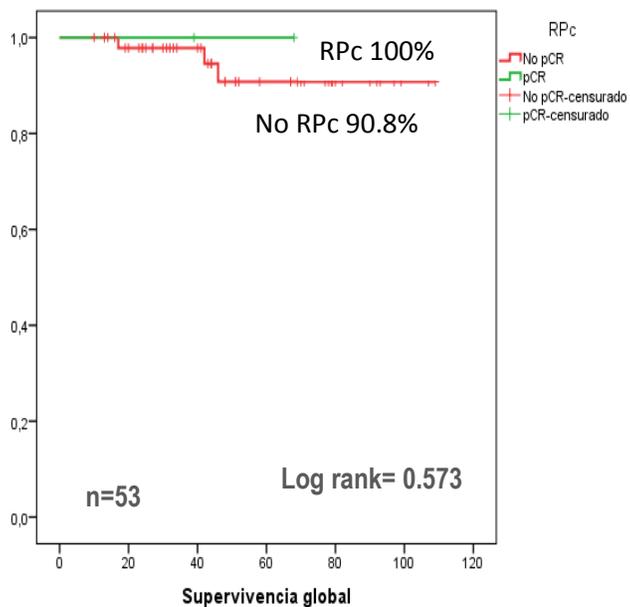


Figura 16. SG en pacientes luminal de acuerdo a grupos simplificados y RPC.

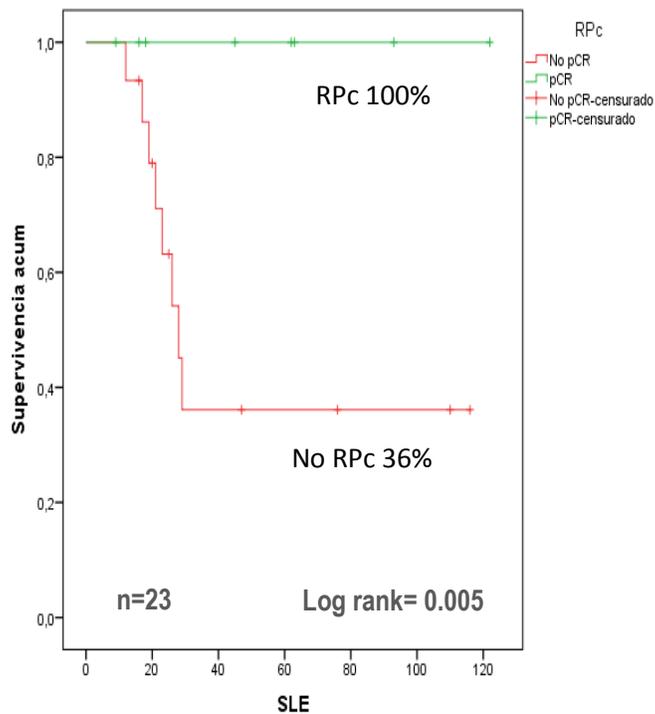


Figura 17. SLE en pacientes CMTN de acuerdo a RPC.

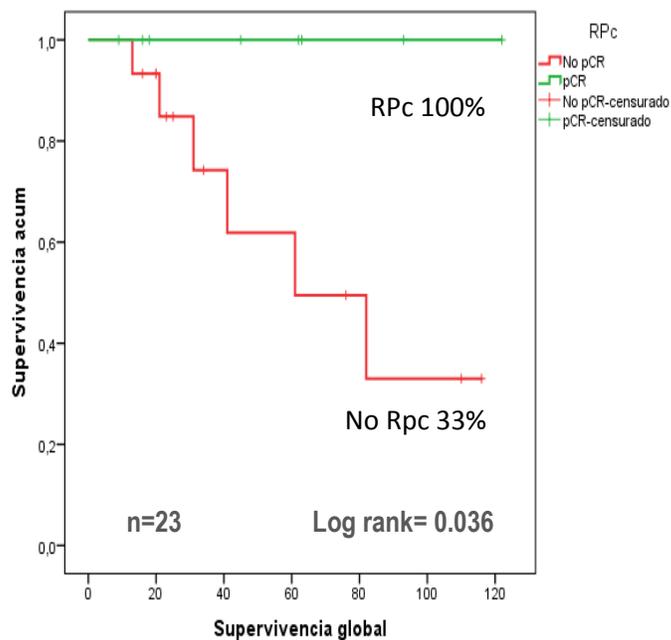


Figura 18. SG en pacientes CMTN de acuerdo a RPC.

XII. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ A. Gucalp, "Triple-negative Breast Cancer: adjuvant Therapeutic Options", *Chemotherapie Research and Practice*, Volume 2011, Article ID 696208.
- ² American Cancer Society, "Breast Cancer", revised 1/31/2014.
- ³ R.C. Richie, "Breast Cancer: A review of the Literature", *Journal of Insurance Medicine*, 2003; 35:85–101.
- ⁴ Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México (INEGI), 2012.
- ⁵ F. Lara-Medina, "Triple-Negative Breast Cancer in Hispanic Patients", *Cancer* 2011;117:3658–69.
- ⁶ C. Villarreal-Garza, "Breast Cancer in Young Women in Latin America: An Unmet, Growing Burden", *The Oncologist* 2013, 18:26-34.
- ⁷ L. J. Graham, "Current Approaches and Challenges in Monitoring Treatment Responses in Breast Cancer", *Journal of Cancer*, 5(1): 58-68, doi: 10.7150/jca.7047, 2014.
- ⁸ Min-Jun-Kim, "Expression of metabolism-related proteins in triple-negative breast cancer", *Internal Journal Clinical Expert Pathology* 7 (1):301-312, 201422, 2014.
- ⁹ D.C. Brady-West, "Triple Negative Breast Cancer: Therapeutic and Prognostic Implications", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12, 2129-2133, 2011.
- ¹⁰ L. Harris, "American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer", *Journal of Clinical Oncology*, 25:5287-5312, 2007.
- ¹¹ T. Sørlie, "Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(19), 10869–74, 2001.
- ¹² A. Goldhirsch, "Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer". *Annals of Oncology* ,22(8), 1736–47, 2011.
- ¹³ B. Yalcin, "Overview on Locally Advanced Breast Cancer: Defining, Epidemiology, and Overview on Neoadjuvant Therapy", *Experimental Oncology*, 35, 4, 250–252, 2013.
- ¹⁴ T.S. Dabakuyo, "Impact of neoadjuvant chemotherapy on survival in breast cancer patients in daily practice: a population-based study", *European Journal of Cancer Care* 22, 638–647, 2013.
- ¹⁵ J. J. de Ronde et. al., "Breast Cancer Subtype Specific Classifiers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy do not Outperform Classifiers Trained on all Subtypes", *Plos One* 9(2): e88551, 2014.
- ¹⁶ Yu-Feng Yang et. al., "Changes in ER, PR and HER2 Receptors Status After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer", *Pathology – Research and Practice*, 209 797– 802, 2013.

- ¹⁷ G. von Minckwitz, "Definition and impact of pathologic cancer response after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes". *Journal of Clinical Oncology* 30:1796-1804,2012.
- ¹⁸ S. Glück, "Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant Chemotherapy", *Breast Cancer Research Treatment* 139:759–767, 2013.
- ¹⁹ T. Iwase, "The effect of molecular subtype and body mass index on neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer patients", *The Breast xxx* (2014) 1e9.
- ²⁰ A. Sueta, "Clinical Significance of Pre therapeutic Ki67 as a Predictive Parameter for Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer; is it Equally Useful Across Tumor Subtypes?" *Surgery*, article in press, 2014.
- ²¹ G. von Minckwitz, "Cancer Ki67 Measured after Neoadjuvant Chemotherapy for Primary Breast", *Clinical Cancer Research* 2013; 19:4521-4531.
- ²² R.S. Mehta, "Dose-dense and/or metronomic schedules of specific chemotherapies consolidate the chemosensitivity of triple-negative breast cancer: a step toward reversing triple-negative paradox". *Journal of Clinical Oncology* 26 (19): 3286-8; 3288, 2008.
- ²³ C.K. Anders, "The Management of Early-Stage and Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Review", *Hemato-Oncology Clinics of North America*, 27, 737–749, 2013.
- ²⁴ M. L. Kwan, "Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors". *Breast Cancer Research : BCR*, 11(3), R31, 2011.
- ²⁵ K. Pogoda, "Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients", *Medical Oncology*, 30:388, 2013.
- ²⁶ Y. Yamamoto, "Clinicopathological features and treatment strategy for triple negative breast cancer". *Internal Journal Clinical Oncology*, 15:341-351, 2010.
- ²⁷ K. Sakuma, "Pathological tumor response to neoadjuvant chemotherapy using anthracycline and taxanes in patients with triple-negative breast cancer", *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2: 257-264, 2011.
- ²⁸ M. Fornier, "The Paradox of Triple Negative Breast Cancer: Novel Approaches to Treatment", *The Breast Journal*, Volume 18 Number 1, 2012 41–51.
- ²⁹ M. P. Benegas, "Heterogeneity of breast cancer subtypes and survival among Hispanic women with invasive breast cancer in California. *Breast cancer Research and Treatment*, Apr; 144(3):625-34, 2014.
- ³⁰ A. Armengol, "Factores pronósticos subcelulares de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo", tesis de post-grado de la Universidad Autónoma de México, agosto del 2008.
- ³¹ A. M. Gonzalez-Angulo, "High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller", *Journal of Clinical Oncology*. 27(34), 5700–6, 2009.
- ³² G. von Minckwitz, "Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC)", *Annals of Oncology* 23 (Supplement 6): vi35–vi39, 2012.

- ³³ F. O. Ademuyiwa, "Neoadjuvant Therapy in Operable Breast Cancer: Application to Triple Negative Breast Cancer", *Journal of Oncology*, Volume 2013, Article ID 219869, 8 pages.
- ³⁴ N. Houssami, "Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy". *European Journal of Cancer* 48(18), 3342–54, 2012.
- ³⁵ C. Liedtke, "Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer", *Journal of Clinical Oncology* 26:1275-1281, 2008.
- ³⁶ H. Masuda, "Differential Response to Neoadjuvant Chemotherapy Among 7 Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes", *Clinical Cancer Research* 2013;19:5533-5540.
- ³⁷ K. N. Anderson, "Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature". *Breast Cancer Research and Treatment*, 144(1), 1–10, 2014.
- ³⁸ M. Sangaramoorthy, "Early-life factors and breast cancer risk in Hispanic women: The role of adolescent body size". *NIH Public Access*, (1). doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0848, 2012.
- ³⁹ K. J. Ruddy, "Breast cancer presentation and diagnostic delays in young women", *Cancer*, 120(1), 20–5, 2014.
- ⁴⁰ G. Hou, "Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of 1,013 breast cancer patients with diabetes". *Breast Cancer Research and Treatment*, 137(3), 807–16, 2013.
- ⁴¹ V. N. Anisimov, "Metformin extends life span of HER-2/ neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo", *Cell Cycle* 9:188–197, 2014.
- ⁴² J. N. Weitzel, "Prevalence and Type of BRCA Mutations in Hispanics Undergoing Genetic Cancer Risk Assessment in the Southwestern United States: A Report From the Clinical Cancer Genetics Community Research Network", *Journal of Clinical Oncology* ,31:210-216, 2012.