



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO - @†-ou@°#@V  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "Dr. Eduardo Liceaga"  
SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA**

**"KI 67 COMO FACTOR PREDICTOR DE RESPUESTA EN PACIENTES  
CON CANCER MAMARIO METASTASICO DEL SERVICIO DE  
ONCOLOGIA MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO".**

### **TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA**

**PRESENTA:  
DRA. EVELYN SHIRLEY CHAVEZ CENTENO**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. Georgina Garnica Jaliffe**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
Dr. Jesús Miguel Lázaro León**

**MEXICO, D.F 2015**



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:**

**Dios**, tu amor y tu bondad no tienen fin, me permites sonreír ante todos mis logros que son resultado de tu ayuda, y cuando caigo y me pones a prueba, aprendo de mis errores y me doy cuenta que los pones en frente mío para que mejore como ser humano, y crezca de diversas maneras.

Este trabajo de tesis ha sido una gran bendición en todo sentido. Gracias por esta meta cumplida. Gracias por estar presente en cada etapa de mi vida.

*Evelyn Chávez Centeno.*

## **DEDICATORIA:**

### **A mis Padres:**

Jonás Chávez Larios Y Brenda Centeno Lira, porque me han enseñado a enfrentar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni el amor a los demás.

### **A mi Esposo:**

Dr. Alfonso Salinas Miranda, por su paciencia, su compromiso, su empeño, fuerza y amor. Por ser tolerante conmigo.

### **A mis Hermanos/as:**

Shary Ninette, Brenda Raquel y Jonás Aarón, por haber estado en los momentos difíciles y apoyarme cuando más lo necesitaba dándome palabras de aliento, gracias.

### **A mis Formadores/as:**

Por colaborar con mi formación de manera ejemplar.

*Evelyn Chávez Centeno.*

## RESUMEN:

**Objetivo:** Analizar Ki67 como factor predictor de respuesta en pacientes con cáncer Mamario metastásico del Servicio de Oncología Médica del Hospital General de México.

**Material y Método:** Estudio transversal, descriptivo, analítico, que incluyó 134 pacientes consecutivas con cáncer de mama en etapa metastásica. Se analizó la relación entre el Ki67 y la respuesta obtenida así como su relación con una serie de factores pronósticos y predictivos clásicos del cáncer de mama

**Resultados:** El subtipo molecular predominante fue Luminal A (38.8%), seguidas de Luminal B (30.6%), Triple Negativo (17.2%), y con sobreexpresión de HER 2(18%). Al correlacionar Respuesta Clínica y Ki 67 mediante la prueba de ANOVA, la prueba de medias en donde los intervalos de confianza en los puntos de corte de las variables para la medición de las variables de Respuesta Clínica: Completa, Parcial y Sin respuesta. Cuando se utilizan las tres variables, el intervalo de confianza no es muy amplia y si permite realizar la diferenciación en los grupos.

Cuando la respuesta clínica completa y parcial se asocian, el intervalo de confianza muestra que de manera significativa que los grupos se pueden clasificar de acuerdo al valor de las variables categóricas, en este caso ki 67, encontrando que los valores entre 34.43 y 36.83 no dan pronóstico, ya que es la zona difusa, pero que los valores menores de 34-43 son indicativos de que no hay respuesta clínica cuando el ki 67 es menor a este valor y cuando los valores de ki 67 son mayores de 36.83 son indicativos de respuesta clínica completas o parciales, asociados al tratamiento.

Con el fin de mejorar esta regla de decisión, se realizó un análisis discriminante con el propósito de clasificar a los pacientes de acuerdo a los niveles de las variables ki 67, incorporando también las variables receptores de estrógeno y receptores de progesterona. Encontrándose diferencia significativa en la respuesta clínica en los niveles de ki 67 con  $p = 0.021$  y receptores de progesterona con  $p = 0.007$ .

### Conclusión:

En este estudio se logró demostrar la correlación a Ki 67 como predictor de respuesta clínica, dando salida a nuestra hipótesis planteada.

# INDICE:

## CONTENIDO

	PÁGINA
I. INTRODUCCION	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
III. JUSTIFICACION	3
IV. OBJETIVOS	4
a. OBJETIVO GENERAL	
b. OBJETIVO ESPECIFICO	
V. MARCO TEORICO	5-26
VI. METODOLOGIA	27-31
a. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	
b. AREA DE ESTUDIO	
c. POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	
d. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	
e. METODO E INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS	
f. FUENTE DE INFORMACION	
g. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	
VII. RESULTADOS	32
VIII. DISCUSION	35-37
IX. CONCLUSIONES	38
X. BIBLIOGRAFIA	39-41
XI. ANEXOS	42-50

## **I. INTRODUCCION:**

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad que clínicamente presenta manifestaciones muy variables. Las pacientes con cáncer de mama en las que se detecta la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico constituyen un 5 o 6%, y el 30% de las mujeres diagnosticadas en un estadio precoz de la enfermedad experimentarán una recurrencia de la misma con metástasis a distancia (EBCTCG 2005, Puig Vives 2013). La supervivencia estimada a los 5 años en EEUU es del 23% (Altekruse 2010, ASCO 2011).

La prevalencia de la enfermedad metastásica es alta debido a que muchas mujeres conviven con la enfermedad durante varios años. Sin embargo, existe una importante carencia de datos precisos sobre la prevalencia en casi todos los países, ya que la mayoría de los registros de cáncer no recogen datos sobre las recaídas (ESMO 2012).

La mediana de edad de las pacientes diagnosticadas de metastásicas de inicio es de 65 años y en su mayoría son postmenopáusicas (79%), mientras que las pacientes con estadio precoz al diagnóstico y posterior recaída a distancia de la enfermedad son más jóvenes, con una mediana de edad de 56 años, aunque siguen siendo también en su mayoría postmenopáusicas (64%). La mediana de supervivencia global de estas mujeres es de 2,8 años para las diagnosticadas de inicio, y de 2,3 años para las que han recaído posteriormente.

Los principales factores pronóstico en el cáncer de mama los obtenemos de la biopsia, pero hay algunos que dependen de la propia paciente como la edad y el estado menopáusico. El resto de factores son: Tamaño tumoral. Afectación de los ganglios axilares, Grado de diferenciación celular. Expresión de receptores hormonales, Expresión o amplificación de HER2, Subtipo de cáncer de mama.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El cáncer de mama (CM) es el proceso tumoral maligno más frecuente en las mujeres y sigue constituyendo una verdadera amenaza para la salud en el mundo occidental.

Para concebir un programa terapéutico adecuado en el CM se debe identificar un conjunto de factores pronósticos, hacer una evaluación individual de cada paciente y conocer qué evolución va a tener cada paciente

El mejor conocimiento del comportamiento tumoral y las nuevas técnicas histopatológicas han permitido definir diversos patrones de pronóstico en el CM.

Los biomarcadores tumorales cada día toman un papel fundamental en el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama. El Ki67 aún no es considerado un marcador independiente de mal pronóstico y no está establecido dentro del estudio sistemático de la paciente con cáncer de mama.

**Por lo cual nos preguntamos si el Ki67 es un factor predictor de respuesta en pacientes con Cáncer Mamario Metastásico?**



### **III. JUSTIFICACION:**

La mortalidad por cáncer de mama ha disminuido significativamente en países desarrollados a partir de 1990. Los factores que han influido en la mejoría de la supervivencia global y libre de enfermedad del cáncer de mama, son la creación de sistemas de cribado para la detección temprana, así como la utilización sistemática y desarrollo de las terapias adyuvantes.

Actualmente las pautas del tratamiento en etapa metastásica en el cáncer de mama se basan en las características tumorales o biomarcadores, también llamados factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama.

Los factores pronósticos y predictivos utilizados clásicamente en el cáncer de mama nos han permitido diseñar estrategias de tratamiento y conocer mejor el pronóstico de cada paciente. Los más utilizados en la práctica diaria son: edad, tamaño tumoral, afectación ganglionar, tipo histológico, grado histológico, presencia de receptores hormonales y sobreexpresión de HER2.

El Ki67 es un marcador de proliferación celular cuya expresión en tumores mamarios se ha relacionado con peor pronóstico y buena respuesta al tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, aún no es considerado un marcador independiente y su uso no está extendido en la práctica clínica.

## **IV. OBJETIVOS:**

### **GENERAL:**

Analizar Ki67 como factor predictor de respuesta en pacientes con cáncer Mamario metastásico del Servicio de Oncología Médica del Hospital General de México.

### **ESPECIFICO:**

1. Describir características generales del grupo en estudio.
2. Identificar la relación entre Ki 67 y la respuesta clínica obtenida
3. Correlacionar Ki 67 con otros factores de mal pronóstico.

## **V. MARCO TEORICO:**

El cáncer de mama (C.M) es un problema de salud pública a nivel mundial. Su alta frecuencia, las implicaciones biológicas, el impacto emotivo y económico que acarrea en la paciente y sus familiares, hacen de esta enfermedad uno de los problemas de salud más discutidos a nivel médico -familiar y en la sociedad desde tiempo inmemorial hasta la actualidad. Las razones pueden encontrarse en la cultura en general y en la medicina en particular. La mama es un símbolo de la Maternidad y se relaciona directamente con la descendencia.

En términos fisiológicos la mama tiene una función única, ya que es el órgano productor de alimento del recién nacido y al concluir dicha función, continúa siendo parte de la figura, personalidad y belleza de la mujer. Por desgracia también es el sitio frecuente de desarrollar diferentes patologías, entre ellas el cáncer.

### **Breve historia:**

El Cáncer de Mama es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad desde tiempos ancestrales. En el Papiro de Edwin Smith, dedicado a la cirugía de los años 3000-2500 a C. se describen 8 casos de tumores mamarios.<sup>3</sup>

Fue Hipócrates (460-370 a. C.) quien dio el nombre de cáncer a las enfermedades malignas por su semejanza al cangrejo señalando en sus escritos posteriores la evolución mortal de las mujeres con tumores mamarios “ocultos”, y evitar cualquier tratamiento ya que éste aceleraba su muerte, la cual se presentaba por caquexia y las pacientes sin tratamiento vivían por largos períodos de tiempo.<sup>42</sup>

En el segundo siglo de la era Cristiana, Galeno (131-203 d. C) reafirmó la etiología humoral del cáncer postulada por Hipócrates, considero al C.M. como una enfermedad

sistémica causada por un aumento de la bilis negra (atrabilis) y recomendó para su manejo “limpia inicialmente el humor melancólico con purgantes y después, haz incisiones precisas alrededor del tumor sin dejar una sola raíz”. Recomendó exprimir los vasos sangrantes y sugirió no usar ligaduras ya que provocaban recurrencias en tejidos vecinos.<sup>19</sup>

Muy poco progreso hubo durante la edad media. Los postulados de Hipócrates y Galeno, persistieron durante este período, considerando casi una herejía su cuestionamiento. El concilio de Tours en 1162, no recomendó la cirugía como tratamiento del C. M. Fue durante la época del renacimiento entre los siglos XV y XVI, sobre todo en los años 1450-1550, cuando artistas, pintores y escultores -científicos, como Miguel Ángel y Leonardo da Vinci, mostraron en sus pinturas y esculturas parte de la anatomía humana, conocimientos que posiblemente obtuvieron al realizar disecciones sobre cadáveres humanos, procedimientos prohibidos en esa época, sus trabajos culminaron con el magnífico tratado de anatomía de André Vesalio (1514-1564), “De humani Corporis Fabrica de 1543”.<sup>2</sup>

Los conocimientos de anatomía y desarrollo de instrumentos de la época, dieron paso al tratamiento quirúrgico de los tumores mamarios, mediante la mastectomía total, la cual era realizada utilizando un instrumento circular con cuchillas en su interior a manera de guillotina, colocando la mama entre las dos hojas de la pinza, haciendo el corte con el cierre de las mismas.

Otra técnica consistía en la colocación de riendas en los bordes de la mama en forma circular, jalándolas hacia arriba, haciendo un corte rápido en toda la base de la glándula con un instrumento cortante con una sola maniobra. Para la hemostasia se utilizaba el hierro candente y compresión.

El concepto de curación del C. M. con cirugía, fue postulado por Jean Lovis Petit (1674-1750) afirmando “Las raíces del cáncer son los ganglios linfáticos crecidos. Los ganglios

deben ser buscados y extirpados con la fascia pectoral y algunas fibras del músculo deben ser removidas sin dejar cualquier tejido sospechoso”.<sup>21</sup>

Fue Henry Francois Le Dran (1685-1770),<sup>52</sup> quién consideró al cáncer como una enfermedad local en sus etapas iniciales y subrayó, que la única esperanza de curación era la cirugía temprana (hipótesis de enfermedad local).

Con la introducción de la anestesia general en el año 1846, se propusieron cirugías más radicales, recomendado la resección completa de la mama y el corte de los extremos superiores de los músculos pectorales, para obtener una mayor exposición de la axila durante la disección ganglionar. Es interesante mencionar a Billrot, quien trató al C.M. con “lumpectomía”, en etapas tempranas, recomendando, sin embargo, la extirpación completa de la mama en etapas avanzadas.

A pesar de los procedimientos quirúrgicos recomendados en esa época, existían voces pesimistas que dudaban de la curación de esta enfermedad. Sir James Paget en 1863, señaló en el Royal College of Surgeons en Inglaterra “No conozco un solo caso de recuperación franca; es decir, que la paciente de cáncer de mama haya vivido más de 10 años libre de enfermedad” (hipótesis enfermedad sistémica).

Treinta años después Halsted, (hipótesis enfermedad local), pronuncia su hipótesis de diseminación ordenada del cáncer mamario, al afirmar que el cáncer se originaba en la mama, para después a través de los linfáticos se extendía a los ganglios axilares; atribuía la alta tasa de recurrencia a la falta de lograr márgenes adecuados y proponía la resección en bloque de la mama incluyendo gran porción de la piel que la recubre, los músculos pectorales mayor, menor y el contenido celulo-adiposo ganglionar de la axila, desde el borde anterior del dorsal ancho por fuera hasta el ligamento costo-clavicular por dentro.<sup>9</sup> Este mismo autor reportó sus resultados en el año 1907, con sobrevividas del 85 % libre de enfermedad a 3 años, cuando en los ganglios axilares resecaados no se encontraron metástasis, disminuyendo al 34 % cuando estaban afectados.<sup>38,45</sup>

La mastectomía radical Tipo Halsted, se popularizó y fue la intervención quirúrgica estándar durante varias décadas, produjo una baja muy significativa en las recurrencias loco-regionales y marcó el inicio del tratamiento moderno de ésta enfermedad.

### **Epidemiología:**

El cáncer de mama invasivo es el tumor más frecuente en mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer en este sexo. La incidencia de Cáncer ha aumentado en las últimas décadas pero ha habido una disminución en tasas de mortalidad sugiriendo un beneficio en la combinación de detección temprana y tratamientos más efectivos.

La Organización Mundial de la Salud lo considera un importante problema de salud pública en los países desarrollados, se calcula que en Estados Unidos 235,030 mujeres serán diagnosticadas con Cáncer de mama y 40,430 mujeres morirán por esta causa.<sup>35</sup>

La incidencia varía mucho en todo el mundo, con tasas normalizadas por edad de hasta 99,4 por 100 000 en América del Norte. Europa oriental, América del Sur, África austral y Asia occidental presentan incidencias moderadas, pero en aumento. La incidencia más baja se da en la mayoría de los países africanos, pero también en ellos se observa un incremento de la incidencia de cáncer de mama.

En México, el cáncer de mama ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa 11.34% de todos los casos de cáncer, hay un incremento global de aproximadamente 1.5% anual, sin embargo en los países de economía emergente este incremento es alrededor de 5%. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad.<sup>22</sup> La mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9% relativo en los últimos años (de 13.06 en 1990 a 14.49 en el año 2000).

### **Supervivencia:**

Las tasas de supervivencia son los indicadores más directos de la gravedad del cáncer y del impacto del tratamiento. La supervivencia no sólo depende del tipo de cáncer y de las características del enfermo, sino que refleja múltiples factores implicados relacionados con el sistema sanitario, como son la presencia de actividades de prevención y diagnóstico precoz de la enfermedad, así como los tratamientos del cáncer.

El impacto del tratamiento sobre la supervivencia es un tema difícil de valorar. La mayoría de los datos publicados sobre este tema se basan en series hospitalarias, y estos resultados son difíciles de extrapolar a la población general. Por otra parte, para valorar correctamente el efecto del tratamiento es necesario hacer comparaciones en estudios experimentales. Basados en registros poblacionales se han realizado análisis retrospectivos del impacto del tratamiento de quimioterapia adyuvante sobre la supervivencia de mujeres con cáncer de mama, sugiriendo que la quimioterapia prolongó la supervivencia global y libre de enfermedad de la cohorte que la recibe al disminuir las recaídas locales y sistémicas y muertes por el tumor.<sup>18</sup>

### **Mortalidad del Cáncer de Mama:**

Las tasas de mortalidad son una medida directa del impacto y la tendencia del cáncer en la comunidad. A pesar de que la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama ha mejorado, las cifras de mortalidad no han disminuido, sino que han aumentado paralelamente a su incidencia desde los últimos cincuenta años.

La muerte se debe a la diseminación metastásica de la enfermedad. Un 10% de los cánceres de mama son diagnosticados en estadios avanzados, un 25-30% de los tumores sin afectación ganglionar axilar al diagnóstico y el 50-60% de los que presentaban afectación ganglionar al inicio, desarrollarán diseminación metastásica a lo largo de su evolución.

La elevada incidencia de recaídas tras el tratamiento correcto del tumor primario se debe a la presencia de micrometástasis en órganos distantes, que no pueden detectarse en el momento del diagnóstico por los métodos de imagen actuales.<sup>45</sup>

El cáncer de mama metastásico es, esencialmente una enfermedad incurable, aunque un mínimo porcentaje de enfermas (4 - 5%) puede obtener con el tratamiento de quimioterapia, remisiones completas mantenidas en el tiempo, compatibles con curación de la enfermedad.<sup>8</sup>

### **Factores Pronósticos de recaída**

El intervalo que transcurre hasta la aparición de metástasis, ha sido relacionado con datos pronósticos del tumor primario, como el tamaño tumoral, el número de ganglios afectados y el índice mitótico del tumor.<sup>16</sup>

#### **a) Tamaño tumoral:**

El tamaño tumoral en el momento del diagnóstico es uno de los factores pronósticos más importantes relacionado con la probabilidad de diseminación metastásica. Tubiana y cols. analizaron una serie de 2648 pacientes con cáncer de mama entre 1954 y 1972, tras un seguimiento de 10 a 25 años, observando que la relación entre el volumen tumoral al diagnóstico y la proporción acumulada de metástasis al diagnóstico es sigmoidea, de manera que para tumores de muy pequeño tamaño, la proporción de metástasis ocultas es escasa.<sup>45</sup>

La afectación axilar está en función del tamaño tumoral, siendo a veces difícil separar las dos variables, las cuales tienen un valor pronóstico independiente; de tal modo, que el riesgo de recidiva tumoral se multiplica cuando coexisten ambos factores. Carter y col. mostraron que la tasa de mortalidad a 5 años fue de 7% en pacientes sin afectación ganglionar y tumores primarios menor a 3 cms. y 15% en pacientes sin afectación ganglionar y tumores primarios mayores a 3 cms ; cuando el número de ganglios linfáticos afectados era de 1-3, la tasa de mortalidad aumentaba a 16,6% y 21,0%, respectivamente ; y cuando el número de ganglios afectados era mayor de 3 cms., la



tasa de mortalidad se incrementaba a 36,6%, cuando el tumor primario era menor de 3 cm., y 43,1% cuando el tumor primario era mayor de 3 cm.

**b) Afectación ganglionar:**

La afectación axilar ganglionar es el factor pronóstico más importante en cuanto al riesgo de recidiva tras la cirugía radical. El tamaño del tumor y el número de ganglios axilares afectados aumentan de forma paralela, así un 20% de los tumores menores de 0,5 cm, y un 70% de los tumores mayores de 5 cm tendrán infiltración ganglionar, sin embargo ambos factores contribuyen al pronóstico de modo independiente.

El número de ganglios invadidos es también muy importante. La afectación de 1-3 ganglios axilares disminuye la supervivencia a 5 años de un 78% (sin afectación ganglionar) a un 62%, mientras que con una afectación superior a 4 ganglios las cifras descienden a 32% .<sup>12,15</sup> Hallazgos recientes del NSABP han confirmado la validez de agrupar a las pacientes con cáncer de mama primario en grupos según tengan ganglios linfáticos negativos, de uno a tres ganglios axilares positivos y cuatro o más ganglios positivos.

Otro factor que contribuye a la afectación axilar es la localización mamaria del tumor. Así la infiltración axilar es más frecuente en los tumores de localización externa que aquellos que se ubican en cuadrantes mediales con drenajes preferentemente a los ganglios de la cadena mamaria interna. En el National Survey of the American College of Surgeons, el 43% de los pacientes con tumores laterales tenían afectación axilar, frente al 35% en los tumores mediales<sup>58</sup>, aunque no tuvieron diferente de supervivencia.<sup>28</sup>

La afectación ganglionar axilar es generalmente ordenada, desde el nivel I (inferior y lateral al borde inferior del pectoral menor), al nivel II (debajo del músculo pectoral menor) y al nivel III (superior y medial al músculo pectoral menor), sólo en un 3% de los casos se describe afectación de los niveles superiores sin afectar a niveles inferiores. En general, la afectación de los ganglios del nivel superior está asociada con un mayor número de ganglios involucrados y, por tanto un peor pronóstico.<sup>37</sup>

La segunda localización ganglionar en orden de frecuencia es la cadena de la mamaria interna. Una de las primeras series en las que se evalúa la afectación de la mamaria interna es la de Handley<sup>39</sup>, después de analizar biopsias de 1000 pacientes en 1975 : la afectación de la mamaria interna es menos 10 frecuente que la afectación axilar ( 22% frente a 54% ) ; la invasión de la mamaria interna es más frecuente cuando existe infiltración axilar ( 35% frente a 8% ) ; la infiltración de la mamaria interna es más frecuente cuando el tumor es de localización medial o central, si bien incluso en dichas localizaciones la afectación axilar sigue siendo predominante sobre la mamaria interna.

La afectación ganglionar supraclavicular representa un estadio tardío de la afectación ganglionar axilar y comporta un pronóstico grave. En varias series la incidencia varía de 1 a 26% (64, 29), según el estado de invasión axilar y el uso de la radioterapia postoperatoria. Jackson y col<sup>43</sup>, comunicaron que la incidencia de infiltración supraclavicular era de 15,5% en las pacientes con invasión de los ganglios axilares, un 11% si habían recibido radioterapia postoperatoria axilar y supraclavicular, y un 20% si no recibieron ningún tratamiento adyuvante. Entre las pacientes sin afectación de los ganglios axilares, se detectaron un 5,5% de pacientes con metástasis supraclaviculares, 3% si habían recibido radioterapia postoperatoria y un 7% entre los que no recibieron ningún tratamiento adyuvante.

El pronóstico de las pacientes con adenopatías supraclaviculares es sombrío, y la supervivencia es similar en las pacientes con diagnóstico inicial de afectación de los ganglios supraclaviculares, con recidiva supraclavicular o con metástasis en otros órganos, lo que permitió considerar la afectación de la fosa supraclavicular como un indicador de enfermedad metastásica.<sup>43</sup>

### **c) Grado histológico:**

Los carcinomas de mama se han clasificado en tres grados histológicos de malignidad, según el tamaño de las células, el tamaño de los núcleos, el grado de hiperchromatismo

y el número de mitosis. Los tumores de bajo grado de malignidad se han denominado grado 1 y los de alto grado, grado 3.

En el análisis del NSABP un 69,6% de los tumores eran de grado 3 y sólo un 2,3% estaban lo suficientemente bien diferenciados para clasificarlos como grado 1.<sup>27</sup>

Se han utilizado dos clasificaciones para determinar el grado histológico. La clasificación de *Scarff-Bloom-Richardson*<sup>68</sup> considera tres parámetros: tendencia a configurar túbulos, malignidad nuclear y actividad mitótica. La clasificación de *Elston*<sup>25</sup> es más rigurosa, y considera la formación de túbulos porcentualmente, define criterios más precisos para definir el grado nuclear y la puntuación de las mitosis depende del área microscópica.

El problema fundamental del grado histológico es que puede existir una enorme variabilidad interobservacional<sup>41</sup>, lo cual explica los resultados contradictorios en diversos estudios.

En general se considera que el grado histológico es un factor pronóstico independiente capaz de discernir un grupo de pacientes con un curso poco agresivo, es el caso de los tumores de mama con grado histológico 1, de otros con un curso más agresivo, grado histológico 3.<sup>44</sup>

#### **d) Actividad mitótica:**

El número de mitosis que se observa con un microscopio óptico es una medida de la proporción de células de la población de un tumor que se encuentran en el reservorio proliferativo (fracción de crecimiento). Esta cuantificación tiene una importante variabilidad interobservadores y depende en ocasiones de factores ajenos a la enfermedad.

Una aproximación más eficaz a la verdadera actividad mitótica se realiza con técnicas de inmunohistoquímicas de detección de factores de proliferación celular (Marcado con

bromodeoxiuridina o timidina tritiada, PCNA, MIB1/Ki67), o con los histogramas de DNA por citometría de flujo o citodensitometría estática.

- **Marcaje con timidina tritiada:** Se incuba una muestra del tumor con timidina marcada con H3 que se incorpora específicamente en el DNA de las células que están en fase de mitosis (fase S). Es posible entonces calcular la proporción de células marcadas en relación al total de células, mediante una autorradiografía.
- **Anticuerpo Ki-67 (MIB-1):** Es una proteína que ha demostrado tener un papel importante en la regulación del ciclo celular, ausente en las células estacionadas o sin replicación, y alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis.

El gen de Ki67 está ubicado en el brazo largo del cromosoma humano número 10. Varios estudios han comprobado la relación entre el Ki67 con otros marcadores de proliferación celular como el índice mitótico y la tirosina quinasa.

Actualmente el uso de Ki67 como factor pronóstico o predictivo es controvertido. Esto se debe principalmente a una falta de consenso sobre qué niveles de Ki67 son considerados de peor pronóstico y a que se basa en un método que genera mucha variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores. Sin embargo, estudios han reconocido su valor como factor predictivo, demostrando su utilidad para medir la respuesta a un determinado tratamiento adyuvante, además, altos niveles de Ki67 predicen una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia.

En cuanto a su papel como factor pronóstico, altos niveles de Ki67 se asocian a mayor probabilidad de recaída en cáncer en estadios tempranos, independientemente de la afectación axilar.

Los subtipos genéticos del cáncer de mama pueden clasificar mejor el tipo de enfermedad y la mayoría de los estudios actuales buscan relacionar fenotípicamente estos subtipos con los factores clásicos utilizados en el cáncer de mama. La intención es

tener mayor precisión en el pronóstico de la enfermedad, y predecir el comportamiento frente a los tratamientos adyuvantes de una manera más certera.

El último Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen 2013 incluye el nivel de expresión de Ki67 como marcador Ki67 como factor pronóstico en el cáncer de mama fenotípico para diferenciar entre los subtipos moleculares del cáncer de mama. En este consenso se utiliza el Ki67 como marcador diferencial principal, entre los subtipos moleculares del cáncer de mama, por ejemplo el Luminal A, presenta un Ki67 bajo o menor del 20%, mientras el Luminal B, presenta valores de Ki67 altos >20%. Igualmente se reconoce que hasta ahora siguen existiendo dificultades para la unificación de la medición de Ki67, así como la definición del punto de corte para clasificar Ki67 de alto o bajo grado. Sin embargo, el consenso de St. Gallen 2013 explica también la importancia de la utilización del Ki67, y que a pesar de este inconveniente, habrá que trabajar para lograr unificación de criterios sobre la lectura y la obtención de Ki67. .

Los biomarcadores tumorales cada día toman un papel fundamental en el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama. El Ki67 aún no es considerado un marcador independiente de mal pronóstico y no está establecido dentro del estudio sistemático de la paciente con cáncer de mama.

#### **e) Receptores hormonales**

La dependencia hormonal del cáncer de mama es conocida desde 1896, cuando Beatson<sup>4</sup> publicó el caso de dos mujeres premenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama inoperable, cuyo tumor primario regresó después de la ovariectomía.

Los receptores estrogénicos en el cáncer de mama se han utilizado principalmente para predecir la respuesta de este tumor a la terapia endocrina. Entre un 50-60% de los tumores con receptor estrogénico positivo, responden a diversos tratamientos hormonales. En cambio, si la determinación es negativa, la probabilidad de respuesta es menor al 10%.<sup>35</sup>

Se ha evidenciado que los tumores con niveles indetectable o bajos (0-3 fmoles/mgr.) tienen una proporción de respuesta del 8-17%, siendo del 40-45% entre los 3 a 100 fmoles/mgr. y del 61-83% con valores mayores a 100 fmoles/mgr<sup>48</sup>. Sin embargo, la determinación de los receptores de estrógenos no siempre predice la respuesta a la terapia hormonal; al menos un 35% de las mujeres con tumores con receptores positivos no responderán a la hormonoterapia. Una posible explicación es que en el proceso de diferenciación, algunos tumores conservan la capacidad de unión del estradiol, pero no se llevan a cabo los siguientes pasos de acción de los estrógenos, tal como la migración al núcleo del complejo estrógeno-receptor, activación de la transcripción de genes (Gen del receptor de progestágenos y de pS2), e iniciación de la mitogénesis. Estos tumores tendrán receptores para estrógenos pero serán hormonorresistentes.

Es posible que la determinación del producto final de la acción de los estrógenos refleje la integridad de todos los pasos implicados, y prediga mejor la respuesta a la hormonoterapia que la presencia de los receptores de estrógenos. El receptor de progesterona parece ser el producto final, al inducir su transcripción los estrógenos. Así, en la actualidad se piensa que la determinación de los receptores de estrógenos junto a progesterona es el mejor factor de predicción de respuesta a la hormonoterapia.<sup>38</sup>

Numerosos ensayos han confirmado esta hipótesis, y es bien conocido que mujeres con tumores con ambos receptores tienen un 80% de probabilidad de respuesta a la terapia hormonal.<sup>14</sup>

Los receptores de estrógenos y progesterona se han utilizado también como factor pronóstico del cáncer de mama primario con diversos resultados. El estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project ( NSABP )<sup>27</sup>, realizado sobre 1157 mujeres con cáncer de mama primario sin afectación ganglionar mostró diferencias significativas en cuanto a supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) de las pacientes con receptores de estrógenos positivos en relación al grupo con receptores de estrógenos negativos ; sin embargo, la magnitud de la diferencia entre ambos grupos parece insuficiente (8% en SLE y 10% en SG a los 5 años ) para discriminar claramente entre

las pacientes con buen y mal pronóstico. La estratificación según el nivel de receptores de estrógenos o la utilización de los receptores de progesterona no aumenta el valor discriminatorio de los receptores de estrógenos.

La valoración de la literatura es complicada. Uno de los problemas que nos encontramos son las distintas técnicas de medición de los receptores hormonales utilizadas, aunque en general la correlación entre ellas es buena. Además las diferencias en la tasa de recidiva anual según la positividad o no de los receptores hormonales son mayores en los primeros años, para disminuir posteriormente. Así, las curvas de supervivencia tienden, con el paso de los años, a hacerse paralelas e incluso a converger. Cuando se analizan estudios con tiempos de seguimiento más cortos, las diferencias en supervivencia son mayores entre receptores positivos y negativos que cuando el seguimiento es más largo.

Por ello en 1996 la American Society of Clinical Oncology<sup>17</sup>, concluyó que los receptores de estrógenos y progesterona son marcadores con un alto valor predictivo de respuesta a la terapia hormonal pero de escaso valor pronóstico.

A pesar de estos datos de la literatura, que no demuestran una clara significación pronóstica de los receptores hormonales, algunas fuentes reconocidas, como la Conferencia de Consenso de St. Gallen, continúan clasificando a las pacientes con ganglios negativos en función, entre otras variables, de los receptores hormonales.

#### **f) Oncogenes (expresión o amplificación de oncogenes o de sus proteínas)**

En tumores de mama se han identificado múltiples alteraciones cromosómicas que involucran deleciones en los cromosomas 3p, 11p, 13q y 17p y también pérdida de heterocigocidad en los cromosomas 1p, 1q, 17q y 18q entre otras. El modelo de carcinogénesis secuencial, con acumulación progresiva de alteraciones oncogénicas está más o menos claro en cáncer de colon y mama. Se admite que la formación de un cáncer invasivo tiene que pasar por las fases de lesiones hiperplásicas, carcinoma in situ, carcinoma invasivo y metástasis. El orden activación /inactivación de las diversas

alteraciones oncogénicas en cáncer de mama no está claro, y pueden localizarse en todas las rutas bioquímicas que conllevan aumento de la proliferación celular.

De este modo se distinguen oncogenes que son homólogos a factores de crecimiento y hormonas (oncogén sis, homólogo del factor de crecimiento derivado de las plaquetas tipo b -PDGF-F-) ; oncogenes homólogos a receptores de los factores de crecimiento ( oncogén erb-B, receptor del factor de crecimiento epidérmico, oncogén fms, receptor estimulante de la formación de colonias de macrófagos) ; oncogenes citoplasmáticos implicados en la traducción de señal y en el sistema de segundos mensajeros ( oncogén ras y sus activadores y diversas quinasas citoplasmáticas - MEKK , MEK , raf-1-) ; oncogenes nucleares implicados en la activación de otros genes con capacidad de inducir proliferación celular - c-fos, c-jun, c-myc-) ; inactivación de genes supresores ( p53, gen del 19 retinoblastoma) ; oncogenes que intervienen en la reparación del DNA (MSH-2).

- **Oncogén c-erb-B2**

En 1987 Slamon y col. describieron por primera vez el valor pronóstico de la amplificación de un gen en cáncer de mama<sup>69</sup>. En dicho estudio evaluaron la significación pronóstica del oncogen HER-2/neu en las pacientes con cáncer de mama, dicho oncogen se encontró amplificado en un 30% de estos tumores, siendo dicha amplificación un predictor significativo de baja supervivencia. En los estudios con seguimiento clínico, se ha correlacionado la expresión de erb-B2 con la aparición de recaídas y con la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama <sup>42,43,44</sup>. Esta correlación no se ha observado siempre, y ha ocurrido sobre todo en series grandes, con seguimiento clínico prolongado, siendo más aparente en los casos que no presentan otros factores adversos (como en tumores bien diferenciados, con receptores positivos, o con receptores de factor epidérmico de crecimiento negativo).

El oncogén erb-B2 también parece predecir la sensibilidad del tumor a agentes quimioterápicos y hormonales. Los pacientes con sobreexpresión HER2 parecen tener



un similar patrón de respuesta al tratamiento: resistencia a quimioterapia estándar con taxanos y ciclofosfamida, y quimiosensibilidad a altas dosis de antraciclinas.<sup>10,36,40,42,43,44</sup>

La relación de erb-B2 con la resistencia o sensibilidad a la quimioterapia parece estar en relación con la topoisomerasa II. La sobreexpresión HER2 también parece predecir la resistencia a la terapia hormonal debido a que la mayoría de los tumores con sobreexpresión del oncogen c-erb-B2 son receptor estrogénico negativo, y presentan una menor tasa de apoptosis.

El erb-B2 parece estar implicado en la metastatización precoz. Brandt y col. han descrito que las células con sobreexpresión HER2 tienen mayor capacidad de motilidad y deformidad, lo que les permite cambiar de forma y atravesar el endotelio (un primer paso en la cascada de metastatización).

- **Oncogén p53**

p53 es un gen localizado en el cromosoma 17p13, cuyo producto es una fosfoproteína de vida media muy corta y se halla en cantidades muy pequeñas en las células normales<sup>34</sup>. p53 se ocupa de controlar el crecimiento celular mediante la regulación del paso de las fases G1 a S del ciclo celular, y a través la muerte celular programada o apoptosis.

Las alteraciones de p53 son la anormalidad genética más frecuente en los cánceres humanos, observándose en un 40% de los casos. Estas alteraciones son sobre todo mutaciones, aunque también deleciones e inserciones, y suelen asociarse a la pérdida de la función normal de p53. En el cáncer de mama, se observan alteraciones de p53 en el 20-50% de los casos y conlleva un aumento de la vida media de la proteína, de modo que p53 se detecta en cantidades muy elevadas en las células malignas. La acumulación de la proteína p53 puede detectarse fácilmente por métodos semicuantitativos como la inmunohistoquímica y la inmunotransferencia, y por ensayos cuantitativos como la inmunoabsorbencia enzimática (ELISA).

La sobreexpresión de p53 es más frecuente en los tipos histológicos de carcinoma ductal infiltrante y comedocarcinoma, y es más raro en carcinomas lobulares y papilares. La sobreexpresión de p53 se ha correlacionado también con indicadores de proliferación celular como el grado histológico y la fracción de fase S.

La asociación del pronóstico del tumor con la sobreexpresión de p53 no está clara, entre otros motivos por la falta de estudios prospectivos y por los diferentes anticuerpos usados en las técnicas de inmunohistoquímica. En general en la mayoría de los estudios de pacientes con ganglios negativos, p53 es un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante de peor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Además, la inactivación de la función normal del oncogén p53 puede inducir una mayor resistencia a la muerte celular y una menor sensibilidad a los fármacos quimioterápicos, hormonales y a la radioterapia, aparentemente medida por un déficit en los mecanismos de apoptosis celular.

#### **CANCER DE MAMA METASTASICO:**

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad esencialmente incurable. La mediana de supervivencia es de tan solo 2 años con una probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años de un 2-5%.

La quimioterapia adyuvante a dosis convencionales combinada con la cirugía y la radioterapia ha mostrado poseer un moderado potencial curativo en el cáncer de mama precoz (estadio II), al incrementar la supervivencia libre de enfermedad del conjunto de las enfermas a los 10 años en cerca del 9% respecto al grupo control sin tratamiento adyuvante, según han demostrado los metanálisis del Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group.

Por el contrario, el cáncer de mama metastásico es esencialmente incurable con las pautas quimioterápicas convencionales. En general, el porcentaje de respuestas objetivas a la monoquimioterapia oscila entre un 15-35% con menos del 5% de

remisiones completas, una duración media de las respuestas entre 3 y 6 meses y una supervivencia entre 10 y 15 meses. Con poliquimioterapia el índice de respuestas oscila entre el 50-80% de los casos (dependiendo de la exposición previa a quimioterapia adyuvante), con un número de remisiones completas de alrededor del 20%, una duración de la respuesta entre 10-15 meses y una supervivencia media entre 13 y 18 meses.

La tasa de remisiones completas mantenidas a largo plazo (5-10 años del inicio del tratamiento) se sitúa entre el 0 y el 2% del total de enfermas tratadas con quimioterapia convencional. Se han realizado numerosos estudios encaminados a mejorar el número de respuestas y la supervivencia con quimioterapia, pero no se ha podido demostrar una clara mejoría cuando se variaba el número de fármacos (2-3 vs más 3), tipo de esquema (antraciclinas vs no antraciclinas), dosis de los fármacos (estándar vs altas dosis), duración del tratamiento, esquemas alternantes, ni combinando la quimioterapia con la hormonoterapia.

No obstante, en los últimos años se están produciendo importantes avances, como el desarrollo de nuevos fármacos como el paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, adriamicina liposomal, etc, con tasas de remisiones completas por encima del 40% tanto en régimen de monoterapia como sobre todo de poliquimioterapia, y novedosas vías de tratamiento como son los anticuerpos anti c-erbB-2 ( HER2-neu) dirigidos a células que sobreexpresan dicho oncogén que les confiere una aparente resistencia a ciertos tipos de citostáticos, o inhibidores de la angiogénesis, como el marimastat. Estos estudios aportan una visión optimista al comprobar que aunque el cáncer de mama diseminado ha sido considerado una enfermedad incurable, es un tumor quimiosensible.

## **FACTORES PRONOSTICOS DEL CANCER DE MAMA METASTASICO**

En la práctica diaria las pacientes con cáncer de mama metastásico reciben tratamiento de quimioterapia intensiva fuera de protocolos cooperativos randomizados, sin conocer lo que este tratamiento les puede aportar. Esto explica que aunque carecemos de datos que demuestren de forma definitiva el beneficio de la quimioterapia intensiva en el cáncer

de mama metastásico, el número de pacientes que han recibido este tratamiento ha aumentado de forma exponencial de 1989 a 1995 en EEUU.

Por ello el estudio de los factores pronósticos ayudarán a predecir la evolución del cáncer de mama diseminado y nos permitirá definir un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de la quimioterapia intensiva.

### **LOCALIZACION DE LAS METASTASIS**

Alrededor del 50% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama desarrollarán metástasis en diversos órganos, siendo las localizaciones más frecuentes de la primera recaída el lecho quirúrgico (28-46%) , el esqueleto (27-31%) , los pulmones (11-19%) , el hígado ( 6-15%) , y el cerebro ( 1%).La mayoría de las ocasiones cuando se detecta la diseminación de la enfermedad está limitada a un solo órgano (65%), y posteriormente pueden afectarse otros. Algunos estudios como el de Vogel y cols. han mostrado que la localización de las metástasis tiene valor pronóstico de la supervivencia de las pacientes, siendo más prolongada cuando se localizan en tejidos blandos o hueso, y menor cuando existe invasión visceral.

#### **a) Recidiva cutánea**

La recurrencia en la piel ocurre en el 20% de las pacientes con cáncer de mama operable e intervenida quirúrgicamente. Habitualmente recidivará en los tres primeros años desde la intervención, y suele presentarse inicialmente sin extensión a otros órganos. La agresividad de la intervención quirúrgica no parece disminuir la tasa de recurrencia; similares tasas se han observado en pacientes tratados con mastectomía radical o mastectomía simple y radioterapia. Sin embargo, el tratamiento de radioterapia adyuvante sobre el lecho quirúrgico ha disminuido la tasa de recurrencia al 4-5%.

El interés de esta localización se debe a que en algunos casos es posible el control de la enfermedad metastásica con tratamiento local, pero en otras muchas pacientes la presencia de metástasis cutánea, precede a la diseminación en otros órganos. La localización de las metástasis sólo en tejidos blandos tiene valor predictivo de la

respuesta a la quimioterapia, y valor pronóstico de la supervivencia. Weaver, publicó una serie de 21 pacientes en remisión completa mantenida después de 4 años de los cuales 5 tenían recaída en piel, 8 ganglionar y 10 ósea, concluyendo que la afectación visceral (pulmonar o hepática) era un factor predictivo significativo de mala respuesta a la quimioterapia de inducción. Otros estudios no han llegado a esta misma conclusión posiblemente por el pequeño tamaño muestral.

### **b) Recidiva ganglionar**

La cadena ganglionar axilar es el sitio que con mayor frecuencia recidiva el cáncer de mama, y generalmente se diagnostica antes de que otros órganos estén afectados. Históricamente, la recaída ganglionar se manejaba con un tratamiento local por considerar que no influía en la supervivencia; sin embargo, muchos pacientes con recaída ganglionar presentarán metástasis a distancia a pesar del control local. Además el 15,5% de las pacientes con metástasis axilares tienen afectación de la fosa supraclavicular lo que les confiere un pronóstico ominoso. En un estudio realizado por McKinna y cols. en 759 mujeres con cáncer de mama en estadios I y II, la tasa de recidiva ganglionar fue de 38%, y en la mayoría (61%), la recaída ganglionar precedió la diseminación a distancia.

La recidiva ganglionar al igual que ocurre con las metástasis cutáneas tiene valor predictivo de la respuesta a la quimioterapia, y valor pronóstico de la supervivencia de pacientes con cáncer de mama metastásico. El estudio de Pedrazzini y cols. que incluyó 422 pacientes con cáncer de mama diseminado tratadas con quimioterapia convencional y hormonoterapia, mostró diferencias significativas en la incidencia de remisiones completas según el sitio de metástasis, predominando las respuestas completas cuando la diseminación era en partes blandas.

### **c) Recidiva pulmonar**

El pulmón y la pleura se encuentran afectados en el 11% de las pacientes con cáncer de mama diseminado, pero sólo en el 25% de ellas fue el único órgano de recurrencia. Ello da una idea del enorme volumen tumoral que van a tener estas pacientes, y explica la

razón de que las mujeres con cáncer de mama y diseminación pulmonar tengan unas bajas tasas de respuesta al tratamiento de quimioterapia y una supervivencia menor a las de otra localización metastásica.

Sin embargo, en los estudios de Rizzieri y cols, y de Rowlings y cols, la presencia de sólo metástasis pulmonares no tiene valor pronóstico ni predictivo de la respuesta a la quimioterapia, pero cuando además presenta diseminación en otros dos órganos o están afectados el hígado o el cerebro el pronóstico es muy desfavorable. Existen casos publicados de pacientes con cáncer de mama y diseminación pulmonar aislada en remisión completa mantenida tras un tratamiento de quimioterapia, como el estudio de Park y cols, que de 23 pacientes en remisión completa tras quimioterapia, 6 mujeres están vivas y sin enfermedad tras 5 años de seguimiento, 4 de las cuales tuvieron nódulos pulmonares.

#### **d) Recidiva hepática**

El cáncer de mama no suele inicialmente metastatizar en el hígado (6-15%), y en tal caso se presenta afectando múltiples órganos. En casi todos los análisis multivariante publicados la localización hepática representa un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento de quimioterapia, y un factor pronóstico desfavorable, incluso aún siendo la única localización metastásica. La probabilidad de obtener una respuesta parcial con quimioterapia convencional cuando existe afectación visceral es de 0,77, y asciende a 0,92 cuando no hay afectación visceral.

De igual modo, la supervivencia global de las pacientes con diseminación hepática es 1,7 veces menor que para aquellas mujeres con cáncer de mama metastásico sin afectación hepática.

Pese a estos datos, existen estudios que ponen de manifiesto que las pacientes con recaída hepática por cáncer de mama que tienen un performance status de 1 ó 2, sin ictericia ni ascitis y bioquímica hepática normal (albúmina > 4,5 g/ dL, LDH, SGOT < 2 veces el valor normal y bilirrubina <1) pueden llegar a una supervivencia media de unos

14 meses. Merced a esto, las pacientes con recaída hepática, y sobre todo con ictericia, ascitis, mal performance status y/o alteración de la bioquímica hepática deberían recibir tratamientos en investigación dentro de ensayos clínicos o tratamiento de soporte, dada la mala respuesta y corta supervivencia con los tratamientos convencionales.

#### **e) *Recaída ósea***

La afectación ósea ocurre en el 31% de las pacientes con cáncer de mama metastásico. Es el segundo lugar más frecuente de recaída, y habitualmente sin afectación de otros órganos. Quizás una de las razones por las que existe controversia en relación al valor pronóstico y predictivo de la recaída ósea, es la dificultad del diagnóstico de las metástasis óseas (en un 7% de las pacientes con cáncer de mama y estudio radiológico normal se detecta infiltración ósea en la biopsia), y la valoración de la respuesta al tratamiento. Greenberg y cols. registraron una tasa de remisiones completas de 16,6% sobre 1581 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron tratamiento de quimioterapia convencional, siendo el 25% remisiones completas y 37% remisiones completas mantenidas de localización ósea. En algunos análisis multivariante las recaídas óseas no tienen valor predictivo ni pronóstico; sin embargo, en otros la supervivencia libre de progresión de las pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama es significativamente mayor, e intermedia entre las pacientes con metástasis viscerales y en partes blandas (28 meses).

Yamashita y col. revisó un total de 82 pacientes con cáncer de mama y metástasis inicialmente óseas, y encontró como factores pronósticos de mayor supervivencia la ausencia de metástasis extraósea, metástasis craneales, metástasis ósea solitaria, presencia radiográfica de osteoesclerosis y ausencia de hipercalcemia.

Por lo tanto, lo que sí está claro es la incuestionable respuesta de las metástasis óseas al tratamiento de quimioterapia y hormonoterapia, lo que favorece para incluir pacientes con recaída ósea de cáncer de mama en ensayos randomizados de altas dosis, y demostrar así el beneficio de este tratamiento.

### **NÚMERO DE METÁSTASIS:**

La mayoría de las pacientes recién diagnosticadas de cáncer de mama metastásico presentan un sólo órgano afecto. Sólo el 20% de las enfermas presentan diseminación tumoral en dos órganos, y el 12% en tres órganos. El valor pronóstico y predictivo del número de localizaciones metastásicas no está claro. Aunque hay estudios que lo confirman, otros no llegan a esta conclusión. En muchos trabajos nos encontramos con limitaciones importantes, como son la falta de una concreta y estandarizada valoración del volumen tumoral que permita comparaciones con otros estudios, y la ausencia de datos sobre la repercusión funcional. Esto explica que en algunos estudios puede haber pacientes con una única localización metastásica pero con mayor carga tumoral que otros con un número mayor de órganos afectados.

No obstante, hay varios trabajos que resaltan el valor pronóstico y predictivo del número de localizaciones metastásicas. Rowlings PA y cols, en 1188 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron tratamiento de quimioterapia intensiva, encontró que la supervivencia de las enfermas con metástasis en 1 ó 2 sitios era similar y significativamente superior a la que presentaban las pacientes con afectación de tres órganos o metástasis hepáticas o cerebrales. También, Pedrazzini y cols, en 422 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron un tratamiento de hormonoterapia y quimioterapia convencional, encontró que la tasa de respuestas completas aumentaba conforme era menor el número de localizaciones metastásicas : 26% de remisiones completas cuando sólo estaba afectado un órgano, 17% cuando eran dos, y 9% en el caso de tres. Una solución a esta cuestión sería clasificar a las pacientes con el mismo número de localizaciones metastásicas atendiendo al número de lesiones en cada órgano, con el fin de conocer mejor el volumen tumoral.



## **VI. METODOLOGIA:**

### **A. Tipo y diseño del estudio**

Estudio transversal, descriptivo, analítico.

### **B. Área del estudio**

Este estudio se realizó en la unidad de Oncología Médica del Hospital General de México en el periodo del 1 de enero del 2011 al 31 de Diciembre del 2014.

### **C. Población y tamaño de la muestra**

Se analizaron 1105 expedientes de pacientes con cáncer de mama, de los cuales 134 correspondieron a etapa clínica IV, confirmados por biopsia, con realización de inmunohistoquímica confirmada del marcador de proliferación ki 67, receptores de Estrógeno (RE), receptores de Progesterona (RP) y HER 2 obtenidos por medio de la revisión de los reportes histopatológicos del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de México.

Las pacientes fueron valoradas en el servicio de Tumores Mamarios, en donde se realizó biopsia por trucut confirmatoria de neoplasia, etapificación clínica y estudios de extensión para confirmar enfermedad metastásica que incluían gammagrama óseo, telerradiografía de tórax y ultrasonido hepático, así como exámenes que incluían valoración orgánica con biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación. Posterior a la evaluación primaria, y protocolo diagnóstico las pacientes eran enviadas al servicio de Oncología Médica. En este servicio, de acuerdo a la inmunohistoquímica del tumor, así como confirmación clínica del estadio clínico, se decidía el tratamiento sistémico paliativo.

La respuesta clínica se clasificó dentro de 3 categorías y fue por medio de la clínica con medición tumoral: Respuesta Clínica Completa con ausencia clínica del tumor primario y ganglios axilares, Respuesta Clínica Parcial con disminución importante del tumor (más del 50%), Sin respuesta clínica completa o enfermedad estable.

#### **D. Criterios de inclusión**

- Diagnóstico confirmado por patología de Cáncer de Mama Invasor.
- Realización de Inmunohistoquímica con los siguientes marcadores: Ki 67, Receptores de estrógeno (RPE) y Receptores de progesterona (RP).
- Estudios de imagen o patología que confirmen actividad tumoral a distancia.

#### **E. Método e instrumento para análisis de la información**

Fuente de información secundaria: Expediente clínico.

Los datos obtenidos se clasificaron y tabularon a través de una matriz de frecuencia de datos diseñada en una base de datos del sistema estadístico SPSS versión 23. A partir de la cual se procesó la información y se generaron las respectivas tablas y gráficos. Los datos nominales como numéricos se describen en términos de frecuencia y porcentaje, y se ilustraron en tablas de contingencias.

#### **F. Variables del estudio**

- Edad
- Escolaridad
- Enfermedades crónicas
- Antecedentes familiares
- Histología
- Grado histológico
- Tamaño tumoral
- Adenopatías axilares
- Sitio de metástasis
- Receptores de estrógeno

- Receptores de progesterona
- Receptor HER2
- Ki 67
- Tipo de cirugía
- Respuesta clínica

VARIABLE	DEFINICION	VALOR
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> </ul>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escolaridad</li> </ul>	Grado académico	0. Analfabeta 1. Primaria 2. Secundaria 3. Preparatoria 4. Técnica 5. Licenciatura
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades crónicas</li> </ul>	Enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta	0. Ninguna 1. DM2 2. HAS 3. Artritis 4. Lupus 5. Vasculitis 6. Hipotiroidismo 7. Dislipidemia 8. DM2/HTA 9. AR/HTA 10. HipotiroidismoO/HTA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes familiares</li> </ul>	Historial familiar que supone un factor de riesgo para la enfermedad.	0. Ninguno 1. Ca mama 2. Ca Ovario 3. Ca Colon 4. Ca Gástrico

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo Histológico</li> </ul>	Subtipo celular del cáncer de mama	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Canalicular</li> <li>2. Lobulillar</li> <li>3. Neuroendocrino</li> <li>4. Epidermoide</li> <li>5. Sarcomatoide</li> <li>6. Mucinoso</li> <li>7. Medular</li> <li>8. Micropapilar</li> <li>9. Indiferenciado</li> <li>10. Metaplasico</li> <li>11. Paget</li> <li>12. Canalicular/Lob</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado histológico</li> </ul>	Grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bien diferenciado</li> <li>2. Moderadamente diferenciado</li> <li>3. Pobrementemente diferenciado</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamaño tumoral</li> </ul>	Medida bidimensional del tumor	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. T0</li> <li>1. T1</li> <li>2. T2</li> <li>3. T3</li> <li>4. T4</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenopatías axilares</li> </ul>	Ganglios axilares encontrados clínicamente o en el RHP.	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. N0</li> <li>1. N1</li> <li>2. N2</li> <li>3. N3</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitio de metástasis</li> </ul>	Sitio anatómico donde se documentó la metástasis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Óseo</li> <li>2. Pulmonar</li> <li>3. Hígado</li> <li>4. SNC</li> <li>5. Mama contralateral</li> <li>6. Otros</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptores de estrógeno</li> </ul>	Determinación de la expresión de receptores de estrógeno	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Negativo</li> <li>2. Positivo</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptores de progesterona</li> </ul>	Determinación de la expresión de receptores de progesterona	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Negativo</li> <li>2. Positivo</li> </ol>

*KI 67 COMO FACTOR PREDICTOR DE RESPUESTA EN PACIENTES CON CANCER MAMARIO METASTASICO DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.*

---

<ul style="list-style-type: none"><li>• Receptor HER2</li></ul>	Determinación de la amplificación del gen HER2	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Negativo</li><li>2. Positivo</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ki 67</li></ul>	Factor de proliferación celular	Numérica
<ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta clínica</li></ul>	Respuesta obtenida con el tratamiento empleado	<ol style="list-style-type: none"><li>0. Sin respuesta</li><li>1. Completa</li><li>2. Parcial</li><li>3. Progresión</li></ol>

## **VII. RESULTADOS:**

Del estudio sobre Ki 67 como factor predictor de respuesta en pacientes con Cáncer Mamario metastásico del servicio de Oncología Medica del Hospital General de México se obtuvieron los siguientes resultados:

### **TABLA 1.**

En relación a la edad en el grupo menor de 30 años correspondió a 2.2% (3), grupo de 31 a 45 años 22.4% (30), en el grupo de 46-60 año 38.1% (51), en el grupo de 61 a 75 años 25.4% (34) y mayores de 76 años 11.9% (16). En cuanto a sitio de metástasis el 59.7% (80) correspondió a Metástasis Oseas, 16.4% (22) Pulmonares, 4.5% (6) Hepáticas, 1.5% (2), Mama contralateral 15.7% (21), y otros sitios 2.2% (3).

En relación a la T (tamaño tumoral) encontrado fue principalmente menor de 5 cm con 11.9% (16) y con T mayor de 5cm 88.1% (118). En cuanto al estado ganglionar se encontró N0 4.5% (6), N1 23.1% (31), N2 54.5% (73), N3 17.9% (24). El subtipo histológico más frecuente fue Carcinoma Canalicular con 88.1% (118) seguido de Lobulillar con 7.5% (10), Epidermoide 1.5% (2), Mucinoso 2.2% (3), indiferenciado 0.7% (1). En relación a grado histológico 15.7% (21) correspondió a GI, el 50.7% (68) GII, y el 33.6% (45) correspondió a GIII.

Se encontró que el 44% (59) de la población en estudio tenia sobreexpresión del HER2, mientras que el 56% (75) eran HER2 negativo. El 93.3% (125) tenía buen estado funcional con ECOG menor de 2, y el 6.7% (9) presentó un ECOG 3-4. El 35.8% (48) se encontró en estado premenopáusico y el 64.2% (86) en estado postmenopáusico. El 67.2% (90) no presentaba ninguna enfermedad crónica al momento del diagnóstico, se encontró Diabetes Mellitus tipo 2 en 9%(12), Hipertensión Arterial Sistémica en 17.2% (23) e Hipotiroidismo en 6.7% (9). En cuanto a Escolaridad el 16.4% (22) eran analfabetas, 44.8% (60) presentaban educación primaria, 23.1% (31) presentaban educación secundaria, 11.9%(16) preparatoria, y carrera técnica o profesionista 3.7% (5).

El 85.8% (115) de los pacientes no presentaba antecedentes oncológicos en familiares de primer grado, el 11.2% (15) presentaba antecedente familiar de Cáncer de mama, el 1.5% (2) presentaba antecedente de cáncer de colon y el 1.5% (2) antecedente de cáncer gástrico.

Cabe destacar que el 36.6% (49) de las pacientes habían abandonado tratamiento, el 41% (55) se encontraban aun en algún esquema de tratamiento, el 14.2% (19) estaba documentado en el expediente que habían fallecido y que el 8.2% (11) se encontraban en vigilancia.

#### **TABLA 2.**

El subtipo molecular predominante fue Luminal A (38.8%), seguidas de Luminal B (30.6%), Triple Negativo (17.2%), y con sobreexpresión de HER 2(18%).

#### **TABLA 3 y 4.**

Al correlacionar Respuesta Clínica y Ki 67 mediante la prueba de ANOVA, la prueba de medias en donde los intervalos de confianza en los puntos de corte de las variables para la medición de las variables de Respuesta Clínica: Completa, Parcial y Sin respuesta. Cuando se utilizan las tres variables, el intervalo de confianza no es muy amplia y si permite realizar la diferenciación en los grupos.

Cuando la respuesta clínica completa y parcial se asocian, el intervalo de confianza muestra que de manera significativa que los grupos se pueden clasificar de acuerdo al valor de las variables categóricas, en este caso ki 67, encontrando que los valores entre 34.43 y 36.83 no dan pronóstico, ya que es la zona difusa, pero que los valores menores de 34-43 son indicativos de que no hay respuesta clínica cuando el ki 67 es menor a este valor y cuando los valores de ki 67 son mayores de 36.83 son indicativos de respuesta clínica completas o parciales, asociados al tratamiento.

**TABLA 5.**

Con el fin de mejorar esta regla de decisión, se realizó un análisis discriminante con el propósito de clasificar a los pacientes de acuerdo a los niveles de las variables ki 67, incorporando también las variables receptores de estrógeno y receptores de progesterona. Encontrándose diferencia significativa en la respuesta clínica en los niveles de ki 67 con  $p = 0.021$  y receptores de progesterona con  $p = 0.007$ .

**TABLA 6-12.**

Considerando que el punto de corte en el que se obtiene respuesta clínica completa o parcial encontrado en nuestra población de estudio fue de 36.83 se decidió correlacionar Ki 67 con otras variables ya identificadas como pronósticas o predictivas, para fines estadísticos se tomó como Ki 67 menor de 37 y mayor de 37, encontrando los siguientes hallazgos:

En cuanto a grado histológico y Ki 67 no se encontró significancia estadística la chi cuadrada fue de 1.66,  $P 0.19$  con OR 1.896 (IC 0.712-5.050). Se correlaciono Histología y Ki 67 sin significancia estadística, la chi cuadrada fue de 0.55,  $P 0.45$  con OR 0.664 (IC 0.226-1.945). Al relacionar edad y Ki 67 no se encontró significancia estadística ya que la chi cuadrada fue de 0.102,  $P 0.75$  y OR 0.84 (0.29-2.39).

Se correlacionó Ki 67 y HER2 encontrando significancia estadística a favor de la sobreexpresión de HER2 con chi cuadrada de 5.47,  $P 0.019$  y OR 0.43 (0.21-0.87). Cuando se relacionó Receptores de Estrógeno y Ki 67 no se encontró significancia estadística, chi cuadrada 2.35,  $P 0.125$  y OR 0.56 (0.27-1.17). Se encontró significancia estadística al correlacionar Receptores de progesterona y Ki 67 con chi cuadrada 4.21,  $P 0.04$  y OR 0.48 (0.24-0.97).

**TABLA 13.**

En búsqueda de aplicación de los resultados en la clínica se correlacionó Ki 67 con HER 2 positivo y la respuesta clínica, no encontrando significancia clínica al encontrar chi cuadrada 0.39,  $P 0.53$  y OR =1.40 (0.48-4.05).



## **VIII. DISCUSION:**

Igual a lo reportado en la literatura <sup>22</sup> el grupo de 46 a 60 años (38%) menor de 60 años fue el más afectado, así como en edades jóvenes 31 a 45 años con un 22.4% que es cada vez más frecuente el diagnostico en mujeres jóvenes confiriéndole un pronóstico más desfavorable ya que va relacionado con subtipos moleculares más agresivos.

El sitio de metástasis más frecuente fue a nivel óseo (59.7%) seguido de metástasis pulmonares (16.4%) que son los sitios de metástasis más frecuentes descritos en la literatura, algunos estudios como el de Vogel y cols. han mostrado que la localización de las metástasis tiene valor pronóstico de la supervivencia de las pacientes, siendo más prolongada cuando se localizan en tejidos blandos o hueso, y menor cuando existe invasión visceral <sup>12</sup>.

Se encontró que el 88.1% de los pacientes se encontraban al momento del diagnóstico con t3-t4 que se correlaciona según la literatura con pobre pronóstico ya que probablemente se encuentren metástasis a distancia ocultas o no, según lo descrito por Tubiana y cols. analizaron una serie de 2648 pacientes con cáncer de mama entre 1954 y 1972, tras un seguimiento de 10 a 25 años, observando que la relación entre el volumen tumoral al diagnóstico y la proporción acumulada de metástasis al diagnóstico es sigmoidea, de manera que para tumores de muy pequeño tamaño, la proporción de metástasis ocultas es escasa <sup>50</sup>.

En su mayoría las pacientes 54.5% presento N2 seguido de N3 con 17.9 lo cual se correlaciona con la literatura ya que se correlaciona con las metástasis ocultas que se puedan encontrar, además se ha documentado que el estado ganglionar es un factor pronóstico muy importante en cuanto a riesgo de recidiva <sup>14</sup>.

El grado histológico más frecuente encontrado fue GII con 50.7% y el GIII con 33.6% lo que se correlaciona con los hallazgos en el análisis del NSABP un 69,6% de los tumores eran de grado 3 y sólo un 2,3% estaban lo suficientemente bien diferenciados para clasificarlos como grado 1.<sup>27</sup> En general se considera que el grado histológico es un factor pronóstico independiente capaz de discernir un grupo de pacientes con un curso poco agresivo, es el caso de los tumores de mama con grado histológico 1, de otros con un curso más agresivo, grado histológico 3.<sup>44</sup>

En esta revisión se encontró que el 44% de los pacientes tenían sobreexpresión del HER 2 lo que se correlaciona con literatura internacional como la descrita por En 1987 Slamon y col. En donde evaluaron la significación pronóstica del oncogen HER-2/neu en las pacientes con cáncer de mama, dicho oncogen se encontró amplificado en un 30% de estos tumores, siendo dicha amplificación un predictor significativo de baja supervivencia. El oncogén erb-B2 también parece predecir la sensibilidad del tumor a agentes quimioterápicos y hormonales. Los pacientes con sobreexpresión HER2 parecen tener un similar patrón de respuesta al tratamiento: resistencia a quimioterapia estándar con taxanos y ciclofosfamida, y quimiosensibilidad a altas dosis de antraciclinas <sup>10,36,40,58,60,61</sup>. El erb-B2 parece estar implicado en la metastatización precoz. Brandt y col. han descrito que las células con sobreexpresión HER2 tienen mayor capacidad de motilidad y deformidad, lo que les permite cambiar de forma y atravesar el endotelio (un primer paso en la cascada de metastatización).

La distribución de los diferentes subtipos moleculares fue principalmente Luminal A 38.8% seguido de Luminal B con 30.6%, y proporciones similares triple negativo y HER 2 con 17.2 y 18 % respectivamente lo cual se correlaciona con la distribución a nivel internacional.

Cuando se asoció respuesta clínica y parcial con Ki 67 se encontraron que las pacientes que presentaban KI 67 menor de 34.43 son indicativos de que no hay respuesta, en el rango de Ki 67 de 34.43 a 36.83% no dan pronostico ya que es una zona difusa y las pacientes con KI 67 mayor de 36.83 son indicativos de respuesta clínica completas o

parciales, lo cual es un corte muy particular de la población en estudio que nos permitió realizar cruces con otras variables pronósticas y predictivas.

Se encontró significancia estadística al correlacionar Ki 67 y receptores de progesterona no así al correlacionarlo con receptores de estrógeno. Los receptores de estrógenos y progesterona se han utilizado también como factor pronóstico del cáncer de mama primario con diversos resultados. El estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project ( NSABP ) <sup>27</sup>, realizado sobre 1157 mujeres con cáncer de mama primario sin afectación ganglionar mostró diferencias significativas en cuanto a supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) de las pacientes con receptores de estrógenos positivos en relación al grupo con receptores de estrógenos negativos ; sin embargo, la magnitud de la diferencia entre ambos grupos parece insuficiente (8% en SLE y 10% en SG a los 5 años ) para discriminar claramente entre las pacientes con buen y mal pronóstico.

Además las diferencias en la tasa de recidiva anual según la positividad o no de los receptores hormonales son mayores en los primeros años, para disminuir posteriormente. Así, las curvas de supervivencia tienden, con el paso de los años, a hacerse paralelas e incluso a converger. Por ello en 1996 la American Society of Clinical Oncology <sup>17</sup>, concluyó que los receptores de estrógenos y progesterona son marcadores con un alto valor predictivo de respuesta a la terapia hormonal pero de escaso valor pronóstico.

Se correlacionaron otras variables conocidas como pronósticas o predictivas tales como edad, grado histológico e histología sin encontrarse significancia estadística como predictores de respuesta.

Según los datos encontrados en nuestro estudio las pacientes con sobreexpresión de HER2 y Ki67 elevado (mayor de 37 según el corte encontrado en nuestra población de estudio) las pacientes tienen tendencia a presentar mejores tasas de respuesta clínica parcial o completa sin embargo sin significancia estadística.

## **IX. CONCLUSIONES:**

1. En el periodo de estudio se encontraron principalmente pacientes en grupo de edad de 46-60 años (38.1%). Las metástasis documentadas fueron principalmente a nivel óseo 59.7%. En cuanto a tamaño tumoral (T) se encontró que el 88.1% presentaban tamaños mayores a 5cm. En el 54.5% de las pacientes se encontró N2. El subtipo histológico más frecuente fue Carcinoma Canalicular con 88.1%. El grado histológico más frecuente fue GII con 50.7%. El 44% de la población en estudio presentó sobreexpresión de HER2. El 64.2% de las pacientes eran menopáusicas. En su mayoría las pacientes 67.2 no presentaba comorbilidades asociadas.
2. El subtipo molecular en mayor proporción fue Luminal A con 38.8% seguido de Luminal B con 30.6%.
3. Se encontró significancia estadística al correlacionar ki 67 y la sobreexpresión de HER2 (P 0.019) y receptores de progesterona (P 0.04), no así al correlacionar Ki 67 con edad (P 0.75), histología (P 0.45), grado histológico (P 0.19) y receptores de estrógeno (P 0.12).
4. Se determinó el corte de Ki 67 en nuestra población de estudio, donde se puede predecir respuesta clínica, siendo menor de 34.43 sin respuesta y mayor de 36.83 con respuesta clínica completa y parcial, encontrándose significancia estadística con una P=0.021 de Ki 67 como predictor de respuesta. Se correlaciono pacientes con Sobreexpresión del HER2 y Ki 67 alto como predictor de respuesta sin embargo no hubo significancia estadística (P 0.53).

## **X. BIBLIOGRAFIA:**

1. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: Are there age differentials? *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16:35-42.
2. Andre Vesalio (1514-1564) *De Humani Corporis Fábrica* de 1543. *Historia Universal de la Medicina*. Tomo IV. *Medicina Moderna*.
3. Beasted J H, Editor. *The Edwin Smith Surgical Papyros*. Chicago II. The University of Chicago Press: 1930 Special Edition 1984.
4. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304:10-15.
5. Bonnier P, Romain S, Charpin C et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995; 62:138-144.
6. Brandt et al. EGFR/c-erbB-2 as dominant heterodimerization partners serve as motogenic switch in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 50(3):231.
7. *Cancer Res* 1994; 54:4855-4878. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumorsupressor ene. *N Engl J Med* 1993; 329:1318-1327.
8. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-87.
9. Clark GM, Dressler IG, Owens MA. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 1989; 320: 627-633.
10. Clark GM, MacGuire WL. Progesterone receptors and human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3: 157-63.
11. Clark GM, y col. Prognosis and predictive factors. En *Diseases of the breast*. Harris, JR, Morrow M, Hellman S, 3ª. De. Lippincott-Raven (eds.), Philadelphia, 1996; 16:461.20, 21.
12. Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. *Cancer* 1991; 68:1309-17. *Clin Oncol* 1992; 10:1049-1056.
13. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *Clin Oncol* 1996; 14:2843-2877.
14. Cold S, Jensen NV, Brintier H. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer a population based study of patients treated in the 1950s, 1960s and 1970s. *Eur J Cancer* 1993 ;29 A: 1146/52
15. Cotlar M. Alvin, Dubose J. Joseph, Rose D. Michel. *Current Surgery* 2003;60:329-33

16. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341:1039-1043.
17. De Moulin D.A. Short history of breast cancer. Boston Martinos Nijhoff 1983p, 1-107.
18. Dirección General de Epidemiología, Secretaria de Salud. RHNM 2003
19. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. En *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Page,DL ; Anderson TJ (eds). Churchill Livingstone, 1987, pp. 3000-3311.
20. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1076-1087
21. Fisher B, Slack NH, Ausman RK y col. Location of breast carcinoma and prognosis. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 129:705-719.
22. Fletcher GH, Montague E. Does adequate irradiation of the internal mammary chain and supraclavicular nodes improve survival rates? *Int J Radiat Oncol. Biol. Phys*, 1978; 4: 481-492.
23. Guías NCCN 2015
24. Guterson BA et al. Pronostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J*
25. Haagensen CD y col. *Diseases of the Breast*. Rev 2nd de p 405. Phidadelphia, WB. Saunders, 1971.
26. Halsted W. The results of operations for care of cancer of the breast performed of John Hopkins Hospital. *John Hopkins Hosp Bull* 1894;4-497.
27. Handley R. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl*, 1975; 57:59
28. Hayes. The CALGB experience with HER2 as a predictive marker. Minisymposium presentation at the 21st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 1998.
29. Henson D, Oberman HA, Hutter RV. Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with cancer of the breast: a publication of the Cancer Committee College of Americans Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1997; 121: 27-33.
30. J. Jouanna: *Corpus Hippocraticum*. The Johns Hopkins Press, Baltimore 1999.
31. Jackson SM. Carcinoma of the breast- The significance of supraclavicular lymph node metastases. *Clin Radiol*, 1966; 17: 107-114.
32. Johnson H, Masood S, Belluco C, y col. Prognostic factors in node-negative breast cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1386-1391.

33. Kamel OW, Franklin WA, Ringus JC, Meyer JS. Thymidine labelling and Ki-67 growth fraction in lesions of the breast . Am J Pathol 1989;134:107-13.
34. Kiricuta IC, Willner J, Kölbl O, Bohndorf W. The prognostic significance of the supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994; 28(2): 387-393.
35. Koscielny S, Le M, Tubiana M. The natural history of human cancer: The relationship between involvement of axillary lymph nodes and the initiation of distant metastases. Br J Cancer, 1989; 59:775
36. Landys K, Persson S, Kovarik J, Hultborn R, Holmberg E. Valor pronóstico al inicio del diagnóstico de la biopsia de médula ósea en pacientes con cáncer de mama operable: resultados seguidos durante una media de 20 año. Breast Cancer Res Treat 1998; 49: 27/33.
37. Leonardo da Vinci (1452-1519) L'artiste at la savant. Paris 1892. HistoriaUniversal de la Medicina. Tomo IV. Medicina moderna.
38. Lundgren B. The growth rate of breast cancer as a dynamic indicador of prognosis. Australasian Radiology 1983; 27:178-80
39. Manni A. Hormone receptors and breast cancer. N Engl J Med 1983; 309:1383-1385.
40. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R y col. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. Cancer, 1983; 51:1333.
41. Olivotto I, Bajdik C, Plenderleith I y cols. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. N Eng J Med 1994 ; 330 : 805-10.
42. Paik et al. ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90(18):1361-1370.
43. Paik et al. ErbB-2 overexpression and response to chemotherapy- NSABP study. Breast Cancer Res Treat 1998; 50(3):231.
44. Pierquin B, Mazon J, Glaubiger D. Conservative treatment of breast cancer in Europe: Report of the group European du Curietherapie. Radiother Oncol, 1986; 6:187-198.
45. Plunkett et al. HER2 overexpression is a marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998; 50(3):238.

## XI. ANEXOS:

TABLA 1.

### CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION

VARIABLES		NUMERO	PORCENTAJE
<b>ECOG</b>	0	92	68.7%
	I	25	18.7%
	II	8	6.0%
	III	8	6.0%
	IV	1	0.7%
<b>ESTADO HORMONAL</b>	Premenopáusica	48	35.8%
	Postmenopausica	86	64.2%
<b>ENFERMEDADES CRONICAS</b>	Ninguna	90	67.2%
	DM2	12	9.0%
	HTA	23	17.2%
	Hipotiroidismo	9	6.7%
<b>ESCOLARIDAD</b>	Analfabeta	22	16.4%
	Primaria	60	44.8%
	Secundaria	31	23.1%
	Preparatoria	16	11.9%
	Carrera tecnica	2	1.5%
	Profesionista	3	2.2%
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>	Ninguno	115	85.8%
	Cancer de mama	15	11.2%
	Cancer de colon	2	1.5%
	Gastrico	2	1.5%
<b>ULTIMO ESTADO CLINICO</b>	En tratamiento	55	41.0%
	Abandono	49	36.6%
	Muerte	19	14.2%
	Vigilancia	11	8.2%



*KI 67 COMO FACTOR PREDICTOR DE RESPUESTA EN PACIENTES CON CANCER MAMARIO METASTASICO DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.*

<b>VARIABLES</b>		<b>NUMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>EDAD</b>	<30	3	2.2
	31-45	30	22.4
	46-60	51	38.1
	61-75	34	25.4
	>76	16	11.9
<b>SITIO DE METASTASIS</b>	Osea	80	59.7
	Pulmonar	22	16.4
	Higado	6	4.5
	SNC	2	1.5
	Mama contr	21	15.7
	Otros	3	2.2
<b>T</b>	0	1	.7
	1	2	1.5
	2	13	9.7
	3	41	30.6
	4	77	57.5
<b>N</b>	0	6	4.5
	1	31	23.1
	2	73	54.5
	3	24	17.9
<b>HISTOLOGIA</b>	Canalicular	118	88.1
	Lobulillar	10	7.5
	epidermoide	2	1.5
	Sarcoma	3	2.2
	Mucinoso	1	.7
<b>HER2</b>	Positivo	59	44.0
	negativo	75	56.0
<b>GRADO HISTOLOGICO</b>	1	21	15.7
	2	68	50.7
	3	45	33.6

**TABLA 2.**

**SUBTIPOS MOLECULARES**

CLASIFICACION	NUMERO	PORCENTAJE
LUMINAL A	52	38.8%
LUMINAL B	41	30.6%
TRIPLE NEGATIVO	23	17.2%
HER 2	18	13.4%
<b>TOTAL</b>	<b>134</b>	<b>100</b>

FUENTE: EXPEDIENTE

**TABLA 3.**

**RESPUESTA CLINICA Y KI 67**

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
SIN RESPUESTA	20	49.750	28.4917	6.3709	36.415	63.085	.0	100.0
RESPUESTA CLINICA COMPLETA	28	33.679	26.8398	5.0722	23.271	44.086	.0	90.0
RESPUESTA CLINICA PARCIAL	51	29.431	26.1696	3.6645	22.071	36.792	.0	80.0
PROGRESION	35	37.771	27.8759	4.7119	28.196	47.347	.0	90.0
<b>Total</b>	<b>134</b>	<b>35.530</b>	<b>27.6592</b>	<b>2.3894</b>	<b>30.804</b>	<b>40.256</b>	<b>.0</b>	<b>100.0</b>

FUENTE: EXPEDIENTE

**ANOVA**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	6212.842	3	2070.947	2.818	.042
Dentro de grupos	95536.538	130	734.896		
Total	101749.381	133			

**TABLA 4.**

**RESPUESTA CLINICA AGRUPADA Y KI 67**

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
<b>SIN RESPUESTA CLINICA</b>	79	30.937	26.3163	2.9608	25.042	36.831	.0	90.0
<b>RESPUESTA COMPLETA Y PARCIAL</b>	55	42.127	28.4378	3.8345	34.439	49.815	.0	100.0
<b>Total</b>	134	35.530	27.6592	2.3894	30.804	40.256	.0	100.0

**ANOVA**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	4060.588	1	4060.588	5.487	.021
Dentro de grupos	97688.793	132	740.067		
Total	101749.381	133			

**CORTES DE KI67 PARA RESPUESTA CLINICA**

**SIN RESPUESTA CLINICA**

**ZONA DIFUSA**

**RESPUESTA CLINICA COMPLETA O PARCIAL**

KI 67 <34.43

KI 67 ENTRE 34.43 Y 36.83

KI 67 >36.83



**TABLA 5.**

RESPUESTA CLINICA Y RECEPTORES HORMONALES				
RESPUESTA CLINICA		RE	RP	Ki67
SIN RESPUESTA	Media	47.000	18.750	49.750
	N	20	20	20
	Desviación estándar	40.0132	31.0295	28.4917
RESPUESTA COMPLETA	Media	52.143	27.500	33.679
	N	28	28	28
	Desviación estándar	40.9478	33.2638	26.8398
RESPUESTA PARCIAL	Media	47.647	35.412	29.431
	N	51	51	51
	Desviación estándar	39.1836	34.8919	26.1696
PROGRESION	Media	40.714	16.086	37.771
	N	35	35	35
	Desviación estándar	39.3353	27.5215	27.8759
Total	Media	46.679	26.224	35.530
	N	134	134	134
	Desviación estándar	39.4699	32.8884	27.6592

**RESPUESTA CLINICA AGRUPADA Y RECEPTORES HORMONALES**

RESPUESTA CLINICA		PROMEDIO	DESVIACION TIPICA	PACIENTES
SIN RESPUESTA	RE	49.241	39.6142	79
	RP	32.608	34.3210	79
	Ki67	30.937	26.3163	79
RESPUESTA COMPLETA Y PARCIAL	RE	43.000	39.3300	55
	RP	17.055	28.5893	55
	Ki67	42.127	28.4378	55
Total	RE	46.679	39.4699	134
	RP	26.224	32.8884	134
	Ki67	35.530	27.6592	134

**PRUEBA DE IGUALDAD DE LAS MEDIAS DE GRUPOS**

Prueba de igualdad de las medias de grupos					
	Lambda de Wilks	F	df1	df2	Sig.
RE	0.994	.809	1	132	.370
RP	0.945	7.612	1	132	.007
Ki67	0.960	5.487	1	132	.021

**TABLA 6.**

**VARIABLES PRONOSTICAS Y SU RELACION CON KI 67**

VARIABLES		Ki67			
		Menor de 37		Mayor de 37	
		Número	%	Número	%
<b>EDAD</b>	<40 años	8	11.1	8	12.9
	>40 años	64	88.9	54	87.1
<b>SITIO DE MESTASTASIS</b>	Osea	45	62.5	35	56.5
	Pulmón	12	16.7	10	16.1
	Higado	2	2.8	4	6.5
	SNC	1	1.4	1	1.6
	Mama contralateral	12	16.7	12	19.3
<b>T</b>	0	1	1.4	0	0.0
	1	2	2.8	0	0.0
	2	8	11.1	5	8.1
	3	27	37.5	14	22.6
	4	34	47.2	43	69.4
<b>N</b>	0	3	4.2	3	4.8
	1	20	27.8	11	17.7
	2	35	48.6	38	61.3
	3	14	19.4	10	16.1
<b>HISTOLOGIA</b>	Ductal	62	86.1	56	90.3
	Lobulillar	6	8.3	4	6.5
	Epidermoide	0	0.0	2	3.2
	Mucinoso	3	4.2	0	0.0
	Indiferenciado	1	1.4	0	0.0
<b>RE</b>	Negativo	20	27.8	25	40.3
	Positivo	52	72.2	37	59.7
<b>RP</b>	Negativo	29	40.3	36	58.1
	Positivo	43	59.7	26	41.9
<b>HER2</b>	Positivo	25		34	
	Negativo	47		28	
<b>GRADO HISTOLOGICO</b>	Bien diferenciado	14	19.4	7	11.3
	Moderadamente diferenciado	36	50.0	32	51.6
	Pobrememente diferenciado	22	30.6	23	37.1

**TABLA 7.**

**GRADO HISTOLOGICO Y KI 67**

GRADO HISTOLOGICO	Ki 67		TOTAL
	<37%	>37%	
G I	14	7	21
G II-GIII	58	55	113
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>62</b>	<b>134</b>

X<sup>2</sup>= 1.66

P=0.19

OR 1.896 (IC 0.712-5.050)

**TABLA 8.**

**HISTOLOGIA Y KI 67**

HISTOLOGIA	Ki 67		TOTAL
	<37%	>37%	
DUCTAL	62	56	118
NO DUCTAL	10	6	16
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>62</b>	<b>134</b>

X<sup>2</sup>= 0.55

P=0.45

OR 0.664 (IC 0.226-1.945)

**TABLA 9.**

**EDAD Y KI 67**

EDAD	Ki67		Total
	<37	>37	
<40 años	8	8	16
>40 años	64	54	118
<b>Total</b>	<b>72</b>	<b>62</b>	<b>134</b>

X<sup>2</sup>= 0.102

P= 0.75

OR 0.84 (0.29-2.39)

**TABLA 10.**

**SOBRE EXPRESION DE HER 2 Y KI 67**

		<b>Ki67</b>		<b>Total</b>
		<b>&lt;37</b>	<b>&lt;37</b>	
<b>HER2</b>	Positivo	25	34	59
	negativo	47	28	75
<b>Total</b>		72	62	134

X<sup>2</sup>= 5.47

P= 0.019

OR 0.43 (0.21-0.87)

**TABLA 11.**

**RECEPTORES DE ESTROGENO Y KI 67**

		<b>Ki67</b>		<b>Total</b>
		<b>&lt;37</b>	<b>&lt;37</b>	
<b>RECEPTORES DE ESTROGENO</b>	NEGATIVO	20	25	45
	POSITIVO	52	37	89
<b>Total</b>		72	62	134

X<sup>2</sup> 2.35

P 0.125

OR 0.56(0.27-1.17)

**TABLA 12.**

**RECEPTORES DE PROGESTERONA Y KI 67**

		<b>Ki67</b>		<b>Total</b>
		<b>&lt;37</b>	<b>&lt;37</b>	
<b>RECEPTORES DE PROGESTERONA</b>	NEGATIVO	29	36	65
	POSITIVO	43	26	69
<b>Total</b>		72	62	134

X<sup>2</sup> 4.21

P 0.04

OR 0.48 (0.24-0.97)

**TABLA 13.**

**SOBREXPRESION HER 2 Y SU CORRELACION CON KI 67 Y RESPUESTA CLINICA**

		<b>ki67</b>		<b>Total</b>
		<b>&lt;37</b>	<b>&lt;37</b>	
<b>RESPUESTA</b>	<b>SIN RESPUESTA</b>	16	19	35
<b>CLINICA</b>	<b>COMPLETA Y PARCIAL</b>	9	15	24
<b>Total</b>		25	34	59

X<sup>2</sup> = 0.39

P = 0.53

OR = 1.40 (0.48-4.05)