



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER, I.A.P.**  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

**FACTORES PRONÓSTICOS DE PACIENTES CON CÁNCER  
DE MAMA EN SUBTIPOS LUMINAL A Y TRIPLE  
NEGATIVOS EN RELACIÓN AL P53 Y SOBREEXPRESIÓN  
DE KI-67.**

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

**DRA. JANISSE KERSHENOVICH GERSSON**

ASESOR DE TESIS:  
**DRA. DANIELLA GÓMEZ PUE**

PROFESOR TITULAR:  
**DR. RODRIGO AYALA YAÑEZ**



CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2017.



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. AQUILES RAFAEL AYALA RUIZ**

JEFE DE DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MÉDICA

CENTRO MÉDICO ABC

FACULTAD DE MEDICINA UNAM



**DR. FELIX MUÑUZURI ÍNIGUEZ**

JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

CENTRO MÉDICO ABC



**DR RODRIGO AYALA YAÑEZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

CENTRO MÉDICO ABC



**DRA DANIELLA GÓMEZ PUE**

ASESOR DE TESIS

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

CENTRO MÉDICO ABC



**DRA MILAGROS PEREZ QUINTANILLA**

ASESOR METODOLÓGICO Y COASESOR DE TESIS

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

CENTRO MÉDICO ABC



**DR JESUS MIGUEL LÁZARO LEON**

COASESOR DE TESIS

ONCOLOGÍA MÉDICA

CENTRO MÉDICO ABC

*“ A todas las mujeres mexicanas con  
cáncer de mama.*

*Por su fuerza, actitud y valentía;  
esta tesis va dedicada a todas ustedes.”*

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>10</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>14</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>21</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>22</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>22</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>23</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>23</b>
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	24
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	24
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	24
<b>DEFINICIÓN Y VARIABLES .....</b>	<b>25</b>
VARIABLES INDEPENDIENTES.....	25
VARIABLES DEPENDIENTES .....	25
RECOLECCIÓN DE DATOS .....	26
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>26</b>
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA .....	27
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>28</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>38</b>
<b>CONCLUSIONES (1).....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>44</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama triple negativo (TN), representa aproximadamente el 15% de todos los subtipos de cáncer de mama. Dado que las opciones terapéuticas son limitadas, existe una necesidad global de comprender mejor la biología molecular y los papeles que juegan ciertos biomarcadores en el desarrollo de cáncer, con el objetivo de conocer el potencial pronóstico, predictivo y terapéutico. La mutación del p53 juega un papel importante en la carcinogénesis y la progresión de la enfermedad; los tumores con mutación en p53 tienen un comportamiento más agresivo, un alto grado histológico, gran tamaño tumoral, afección ganglionar y metástasis a distancia.

**Objetivos:** Analizar los factores pronósticos de pacientes con Cáncer de mama en subtipos Luminal A y triple negativos en relación al p53 y sobreexpresión de Ki-67 en el Centro Médico ABC en el periodo comprendido entre el primero de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2016.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 233 pacientes con cáncer de mama de las cuales 175 eran subtipo Luminal A y 58 triple negativos.

**Resultados y Conclusiones:** el 80% de las pacientes con subtipo triple negativo presentaban una mutación en el p53. La edad mayor de 60 años, estado menopáusico, estadio clínico avanzado y alto grado histológico se correlacionaban con la expresión del p53; y al comparar

las características clínicas e histopatológicas entre ambos subtipos, se encontró que la positividad de este gen tiene una correlación significativa y directamente proporcional con mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama TN en comparación con las pacientes con subtipo Luminal A. El Ki-67 no mostro significancia estadística como factor de riesgo o pronóstico en pacientes con cáncer de mama TN.

## INTRODUCCIÓN

La mama femenina siempre ha sido un símbolo de belleza, fertilidad y feminidad. Sin embargo, en la enfermedad, ha sido un tema controversial y desafiante desde épocas antiguas.

La historia del cáncer de mama es un laberinto complejo de intentos en entender la naturaleza de este fenómeno y la voluntad de los médicos de conquistarla mediante la eliminación física (cirugía), la destrucción celular (quimioterapia) y/o la terapia dirigida a los receptores celulares (Biomodulación). También es un reto para el oncólogo encontrar las herramientas para permitir el diagnóstico precoz. (1)

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor prevalencia y de causa de muerte en mujeres a nivel mundial, responsable del 25% de todos los tumores malignos y el 15% de todas las muertes por cáncer en las mujeres. (2)

El cáncer de mama triple negativo (TN) se caracteriza por una falta en la expresión de receptores hormonales de estrógeno y progesterona así como de amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y representa aproximadamente el 15% de todos los subtipos biológicos (3).

Este tipo de cáncer no se beneficia de la terapia endócrina o dirigida en comparación con los otros subgrupos moleculares, lo que lo hace particularmente más agresivo, con mayor tasa de recurrencias, frecuencia de metástasis y peor supervivencia global. (4)

Los regímenes de quimioterapia actuales, que incluyen antraciclinas y taxanos, han sido eficaces sólo en una pequeña proporción de pacientes con este subtipo molecular; más del 50% de estos tumores no responden a la quimioterapia, y las pacientes que no obtienen una respuesta completa tienen una mayor probabilidad de recidiva y recurrencia. Por lo tanto, el enfoque actual sigue siendo dirigido a nuevos modelos terapéuticos y para ello es necesario comprender mejor la biología molecular y los papeles que juegan ciertos biomarcadores asociados en el desarrollo de la enfermedad (4).

Aunque se han estudiado muchos biomarcadores tumorales, actualmente no existe un consenso sobre uno confiable para predecir el pronóstico, tampoco existe un acuerdo sobre si el marcador debe utilizarse de rutina en la práctica clínica o solicitarse únicamente en pacientes seleccionadas.

La proteína p53 (también conocido como TP53), es un gen supresor de tumor que se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y codifica para el factor de transcripción p53; este juega un papel vital en la determinación de ciclo celular cuando es expuesto a estímulos de

daño al ADN. La mutación de este gen se observa comúnmente en pacientes con cáncer de mama de alto grado, con gran tamaño tumoral, afección ganglionar y/o metástasis a distancia. En los últimos años se ha investigado con mayor detalle las alteraciones del p53 y el papel que juega en el pronóstico del cáncer de mama TN. (5)

El Ki-67 se ha considerado como un biomarcador eficaz para evaluar la velocidad de crecimiento de las células tumorales, siendo una de las proteínas más utilizadas en estudios de inmunohistoquímica (IHC) como un factor predictivo y pronóstico independiente en el cáncer de mama (6). Además es un parámetro importante en la sub-clasificación de los tumores luminales, siendo de buen pronóstico el subtipo Luminal A (<14%) y un peor pronóstico el luminal B. Sin embargo el valor pronóstico de Ki-67 en cáncer de mama TN aún no se ha determinado. (7)

## ANTECEDENTES

Según, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero de 2016, la tasa de mortalidad mundial anual por cáncer de mama fue de 1.3 millones de personas (8). En México cada año se diagnostican aproximadamente 23 mil nuevos casos y mueren 15 personas diarias a causa de esta enfermedad. En población latina se ha descrito una alta incidencia de este tipo de cánceres, con una frecuencia de **23.1% en México**; 21.3% en Perú; de 24.6% en Venezuela, y de 27% en Brasil (9). Se han observado, además, tasas más altas de cáncer de mama TN en mujeres jóvenes; esto podría estar asociado con una mayor probabilidad de mutaciones en el gen BRCA1. (10)

En septiembre del 2011 *Sorlie T y cols* publicaron por primera vez la importancia de la mutación de p53 en pacientes con cáncer de mama TN con una estadística de 82% frente a los subtipos Luminal A que representaban únicamente el 2% (11). Desde entonces este gen a sido de suma importancia en las investigaciones médicas como un factor pronóstico y predictivo en estas pacientes.

En sus 30 años de historia, el p53 ha pasado de ser considerado un oncogén para convertirse en un gen supresor de tumor. Se encuentra involucrado en múltiples procesos celulares entre los cuales se destacan: la apoptosis, la senescencia, el metabolismo, el desarrollo, las neoplasias, enfermedades cardiovasculares, la neurodegeneración y

el envejecimiento, entre otros. Del mismo modo, la información acumulada ha logrado trascender del campo teórico a la aplicación clínica, la cual continúa en progreso (12).

En cuanto al Ki-67, el consenso de *St. Gallen* en 2013, mencionó que era necesario establecer límites estandarizados para su clasificación (7). Para reducir la influencia, se establecieron puntos de corte, se analizó el valor pronóstico y predictivo del Ki-67 como una variable lineal, se presentó la distribución de la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Sin embargo aun no existe un valor universal establecido. A pesar de estas limitaciones, la medición del Ki-67 en tinciones de inmunohistoquímica (IHC) sigue siendo un método de bajo costo, adecuado y de uso generalizado en la práctica clínica, especialmente para la identificación de pacientes con cáncer de mama TN.

Varios estudios han demostrado que la respuesta inmune de Ki67 está estrechamente asociada con el ciclo celular. Además, puede predecir la tasa de remisión patológica en pacientes con cáncer de mama después de la quimioterapia neoadyuvante; un aumento en sus niveles indica un mal pronóstico (13).

*Keam y cols* en 2011 (14) reportaron que no existe una correlación significativa entre Ki67 y p53 en pacientes con cáncer de mama TN.

Posteriormente *Li H y cols.* en 2014 (15) concluyeron que la sobreexpresión de Ki67 puede ser un indicador de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama TN y una sobreexpresión de Ki67.

Un artículo reciente publicado en febrero del 2017 por *Yunbao Pan y cols.* (16) reportaron que el p53 era positivo en 71% y el Ki67 en 82% de las pacientes con cáncer de mama TN; estos marcadores se asociaron significativamente con el grado histológico. El tamaño tumoral, involucro ganglionar, la historia familiar, el Ki-67 y el p53 fueron variables independientes asociadas con la sobrevida. Las pacientes con cáncer de mama TN, un alto grado histológico y/o historia familiar de cáncer tuvieron una asociación significativa con mal pronóstico. Por lo que este estudio sugiere que el p53, Ki-67 y la historia familiar de cáncer son marcadores pronósticos/predictivos útiles en pacientes con cáncer de mama TN.

*Chu y cols.* (17) informaron que la supervivencia global a 5 años era mayor en las para las mujeres afroamericanas (77%) que en las mujeres caucásicas (72%). Según los últimos estudios publicados en el *Journal of Clinical Oncology* (18)(19) la tasa de supervivencia global a 5 años para todos los subtipos de cáncer de mama es de aproximadamente 89% y esta tasa desciende significativamente en las pacientes con cáncer de mama TN (77% a 80%).

## JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico, manejo y seguimiento del cáncer de mama TN es un reto para el especialista, ya que estos tumores no responden a la terapia endócrina y no se dispone de un tratamiento dirigido eficaz. Mas del 50% de las pacientes son resistentes a la quimioterapia y aquellas que no obtienen una respuesta patológica completa tienen una mayor probabilidad de recidiva, recurrencias, metástasis y un peor pronóstico que los pacientes con subtipos luminales (4). Por lo tanto, el enfoque sigue siendo dirigido a la terapia. Es por ello que las investigaciones están principalmente orientadas a la búsqueda de biomarcadores terapéuticos, con resultados limitados hasta la actualidad.

El valor pronóstico y predictivo del p53 y KI67 es un tema controvertido. Sin embargo, varios estudios apoyan que los tumores con mutaciones en p53 y un elevado índice proliferativo presentan peores resultados en cuanto a la supervivencia, pronóstico y supervivencia en pacientes con cáncer de mama TN.

El conocer con mayor detalle las alteraciones del p53, el Ki-67 y el papel que juega en el pronóstico del cáncer de mama TN nos ayudará de encontrar nuevos tratamientos dirigidos.

## MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor prevalencia y representa la segunda neoplasia maligna más común en mujeres a nivel mundial; responsable del 25 por ciento de todos los cánceres y el 15 por ciento de las muertes en mujeres entre 25 y 70 años (2).

Según la *OMS* en febrero de 2016, la tasa de mortalidad mundial anual por cáncer de mama fue de 1.3 millones de personas. En México cada año se diagnostican aproximadamente 23 mil nuevos casos y mueren 15 personas diarias a causa de esta enfermedad (8).

El término "cáncer de mama" incluye un grupo diverso de neoplasias con características clínicas y biológicas distintas; es por ello que se ha clasificado en distintos subgrupos. Molecularmente se dividen en función de la presencia o ausencia de receptores hormonales y de oncogenes, incluyendo RE, PR y HER2. Entre los cánceres de mama hormonales positivos se encuentran los subtipos luminales (A y B). Los cánceres de mama con receptores hormonales negativos incluyen los subtipos basales y los HER2 positivos / RE negativos. El cáncer de mama TN presentan ausencia de los 3 marcadores pronósticos / predictivos: RE, RP y HER2 (20).

Aunque los términos Basal-like y los triples negativos se utilizan a menudo de forma similar, no son la misma entidad. Los carcinomas de tipo basal son positivos para la citoqueratina 5 y / o receptor del factor

de crecimiento epidérmico (EGFR). Aunque la mayoría de los cánceres de mama de tipo basal son triples negativos, no todos los triples negativos son basales, es por eso que la sobrevida y la respuesta al tratamiento son distintos (21).

En cuanto a la epidemiología del cáncer de mama TN, existe una relación muy importante con la ascendencia racial y al igual que en las mujeres de grupos socioeconómicos bajos. Representa aproximadamente el 21% de todos los cánceres de mama en la población afroamericana y el 15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajona (22). En población latina se ha descrito una alta incidencia de este tipo de cánceres, con una frecuencia de **23.1% en México**; 21.3% en Perú; de 24.6% en Venezuela, y de 27% en Brasil (9). Se han observado, además, tasas más altas de CMTN en mujeres jóvenes; esto podría estar asociado con una mayor probabilidad de mutaciones en el gen BRCA1 (10)

Los parámetros clinicopatológicos de este tipo de cáncer, consisten en tumores grandes, con múltiples células apoptóticas, alto índice proliferativo, necrosis central indiferenciada y afectación ganglionar extensa. El principal tipo histológico es ductal y menos comúnmente el medular (23).

Debido a que el término triple negativo agrupa un conjunto de cánceres de mama que reúnen una serie de criterios de exclusión, su

diagnóstico no es tan sencillo como el interpretar la negatividad de un grupo de tres marcadores inmunohistoquímicos. Se ha señalado un 5% de discordancia en inmunohistoquímica para HER2 (24). Pese a la discordancia obtenida entre los métodos moleculares y la inmunohistoquímica, lo cierto es que rutinariamente, la inmunohistoquímica es la que cumple una función fundamental en el día a día, y de la que dependen las estrategias de tratamiento, además de las características clínicas del tumor. Comúnmente, el cáncer de mama TN está caracterizado por la ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona; no obstante, el punto de corte para definir a un tumor como positivo o negativo puede variar y algunos investigadores consideran que un tumor con una expresión de receptores hormonales menor del 10%, es negativo. Estos puntos de corte (entre 1 y 10%) permiten destacar a un subgrupo de cáncer de mama TN, denominado borderline. Habitualmente la mitad de estos cánceres son de origen luminal, y la otra mitad tienen orígenes diversos. Para los tumores de tipo borderline, la evaluación clínica no suele ser útil para elaborar un adecuado plan terapéutico; sin embargo, muchos investigadores recomiendan el uso de terapia antiestrogénica como una alternativa terapéutica (25).

El diagnóstico, manejo y seguimiento del cáncer de mama TN es un reto para el especialista, ya que estos tumores no responden a la terapia endócrina y no se dispone de un tratamiento dirigido eficaz. Mas del 50% de las pacientes son resistentes a la quimioterapia y

aquellas que no obtienen una respuesta patológica completa tienen una mayor probabilidad de recidiva, recurrencias, metástasis y un peor pronóstico que los pacientes con subtipos luminales (4). Por lo tanto, el enfoque sigue siendo dirigido a la terapia. Es por ello que las investigaciones están principalmente orientadas a la búsqueda de biomarcadores terapéuticos, con resultados limitados hasta la actualidad.

El número de parámetros disponibles para predecir el pronóstico de las pacientes ha crecido considerablemente en los últimos años. Los factores pronósticos incluyen las características histológicas (tipo histológico, grado histológico, invasión linfovascular), tamaño del tumor, estado de los ganglios linfáticos, estado de los receptores hormonales y la edad (26).

Debido a su naturaleza tan agresiva y a la necesidad impaciente de una terapia eficaz, los estudios más recientes están enfocados en comprender mejor la biología subyacente y los papeles que juegan ciertos biomarcadores moleculares en la carcinogénesis, el pronóstico y la supervivencia, para proponer nuevos blancos terapéuticos. Aunque existen muchos marcadores tumorales estudiados, actualmente no hay consenso sobre un marcador confiable para predecir el pronóstico. Varios estudios han investigado marcadores basales tales como citoqueratina (CK) 5/6, CK14, CK17 y EGFR.

Sutton et al. informaron una mayor expresión intratumoral de CK5 / 6 y EGFR en pacientes con cáncer de mama TN que presentaron metástasis ganglionares y a distancia (27). A pesar de la correlación de los marcadores basales con el pronóstico, no hay un acuerdo sobre el nivel de expresión o sobre si el marcador debe utilizarse en la práctica clínica rutinaria.

El p53, también conocido como TP53, es un gen supresor de tumor que codifica para el factor de transcripción p53. Tiene una longitud de 20 pares de kilo-base y se localiza en el brazo corto del cromosoma 17. Contiene 11 exones y su mRNA codifica para una proteína con un peso molecular de 53 kDa que contiene 393 aminoácidos. Su función normal es proteger al genoma contra los daños, reparándolo o por medio de apoptosis y eliminación de estas células. La inactividad del gen debido a alguna mutación conduce a la alteración de proteínas o a la pérdida alélica. Este gen tiene un papel importante en la regulación del destino de las células en respuesta a diversos tipos de estrés; tales como radiación, carcinógenos, fármacos tóxicos, hipoxia, deficiencia de nucleótidos, actividad oncogénica, desfragmentación de los microtúbulos o pérdida de la conexión celular normal (28).

Las alteraciones de p53 se han investigado mas profundamente en los últimos años. Los estudios mas recientes sugieren que el gen p53 es el gen supresor tumoral mas frecuentemente mutado en las neoplasias malignas y están presentes en el 30% de los cánceres de mama (29).

La frecuencia de mutaciones del p53 en el cáncer de mama se basa en el subtipo molecular y es inversamente proporcional a mayor número de receptores hormonales que exprese. La mutación de este gen puede representar un evento temprano en el progreso tumoral, ya que es evidente en etapas tempranas del cáncer. Además, probablemente estimula la proliferación celular y genera un fenotipo más agresivo. La disponibilidad de detección de la proteína p53 mutante en el tejido humano ha permitido valorar la supervivencia en estudios retrospectivos a largo plazo. En los últimos años se ha investigado con mayor detalle las alteraciones del p53 y el papel que juega en el pronóstico del cáncer de mama TN (30).

Por otro lado el Ki-67 es una proteína nuclear no histona que se correlaciona con el crecimiento celular. La expresión de Ki-67 varía según el ciclo celular, con diferentes niveles de expresión en las fases G1, G2 / M y S pero indetectables en la fase G0. Al contrario que muchas otras proteínas asociadas al ciclo celular, el antígeno Ki-67 se encuentra ausente en las células latentes y no es detectable durante los procesos de reparación del ADN por lo que su presencia ha sido asociada con la aceleración del ciclo celular y una vida media corta; Es por eso, que la presencia de este antígeno sugiere un papel importante en el mantenimiento o regulación del ciclo de división celular, lo que lo hace un biomarcador eficaz para evaluar la fracción de crecimiento de las células tumorales (31). Se ha utilizado en los estudios de inmunohistoquímica (IHC) como factor predictivo y

pronóstico independiente en el cáncer de mama. Además es un parámetro importante en la sub-clasificación tumores luminales, donde a menor antígeno (subtipo A <14%) mejor pronóstico y viceversa. Por ello se ha considerado como un biomarcador eficaz para evaluar la velocidad de crecimiento de las células tumorales (6).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los biomarcadores p53 y Ki 67 son factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama.

Lograr identificar los factores de riesgo oportunamente brindará la oportunidad para un mejor tratamiento en la sobrevivencia de estas pacientes.

Por lo anterior, la pregunta de investigación es la siguiente:

¿Cuáles son los factores pronósticos de las pacientes con Cáncer de mama subtipos Luminal A y triple negativos en relación al p53 y a la sobreexpresión de Ki-67 en el Centro Médico ABC en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2016?

## **OBJETIVO GENERAL**

Analizar los factores pronósticos de pacientes con Cáncer de mama en subtipos Luminal A y triple negativos en relación al p53 y sobreexpresión de Ki-67 en el Centro Médico ABC en el periodo comprendido entre el primero de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2016.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Conocer los hallazgos clínicos e histopatológicos de las pacientes con cáncer de mama subtipos Luminal A y triple negativos.
2. Evaluar los hallazgos clínicos e histopatológicos de las pacientes con cáncer de mama subtipos Luminal A y triple negativos en relación al resultado del p53 y Ki67.
3. Identificar la sobrevida y repuesta al tratamiento de las pacientes con cáncer de mama subtipos Luminal A y triple negativos según los resultados obtenidos de p53 y Ki67.

## HIPÓTESIS

Los biomarcadores p53 y Ki 67 son factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama subtipos Luminal A y triple negativos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Tipo de Estudio: Estudio retrospectivo, analítico, cohorte retrospectivo.
- Población de estudio
  - Todas las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas en el Centro Médico ABC en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2012 a 31 de Diciembre del 2016 (390 pacientes).
- Tamaño de muestra:
  - La muestra fue a conveniencia seleccionando las pacientes de acuerdo a los subtipos de cáncer de mama considerando 3 controles (Luminal A) para cada caso (triple negativo) con un total de 233 pacientes.
    - 58 casos con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo
    - 175 controles (Luminal A)

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores a 18 años.
- Pacientes con subtipos triple negativo o Luminal A por inmunohistoquímica.
- Pacientes con resultados histológicos realizados el departamento de patología del Centro Médico ABC.
- Pacientes con reporte completo de inmunohistoquímica que incluyan: p53, Ki 67, receptores hormonales y HER2

#### Criterios de exclusión

- Pacientes que no se le haya realizado P53 o Ki-67
- Paciente con histologías no epiteliales.
- Otros subtipos de cáncer de mama: Luminal B y sobreexpresión de Her2.
- Paciente con carcinoma de otro sitio metastásico a mama.
- Pacientes de género masculino.
- Pacientes con diagnóstico de lesiones premalignas.

#### Criterios de eliminación

- Expedientes que no tengan información completa.
- Resultados de patología externa al Centro Médico ABC.
- Pacientes sin seguimiento oncológico en el periodo determinado.

- Resultados de Her 2 indeterminado sin FISH.

## **DEFINICIÓN Y VARIABLES**

- El diagnóstico de CMTN se realizó con análisis de IHQ, los niveles de estrógeno y progesterona tomados en cuenta para la definición fueron de 0% con HER2 de 0% o con 1+ o 2+ confirmada por amplificación de FISH.
- P53 se definió como positivo si alguna de las células neoplásicas se teñía con un porcentaje mayor al 1%.
- Se considero un índice proliferativo alto con una sobreexpresión de Ki-67 mayor a 14%.
- Los controles fueron pacientes con subtipos Luminal A (Ki-67 <14%) p53 positivo.

### Variables independientes

- Características sociodemográficas, características clínicas, e histopatológicas.

### Variables dependientes

- Los subtipos de cáncer de mama ( luminal A y triple negativo), P53, Ki67.

### Recolección de datos

- Se obtuvo la información por fuente secundaria revisando el expediente electrónico TIMSA y se realizó un formulario por cada paciente, llenando una ficha de recolección de datos que incluye datos sociodemográficos, clínicos así como hallazgos histopatológicos. El investigador revisó en el departamento de patología los resultados de histológicos de mama, que incluyeran estudios moleculares de P53 y Ki-67.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Una vez capturada la información en Microsoft Excel versión 14, (Microsoft Corporation; Redmond, Washington, EUA), se realizó un análisis exploratorio consistente en la obtención de medias de resumen y gráficos de cada conjunto de datos, con la finalidad de identificar errores en su captura, como valores atípicos, extremos y perdidos.

Se realizó estadística descriptiva, presentado en tabla de contingencia. En los datos obtenidos se aplicaron pruebas analíticas de probabilidad, intervalo de confianza del 95% y Chi cuadrada para variables categóricas, con el objetivo de identificar diferencias entre variables; las comparaciones del porcentaje de células positivas a p53 o Ki-67

entre los dos subgrupos de pacientes se analizaron mediante estas pruebas. Las asociaciones entre la expresión de P53, Ki-67 y el subtipo de cáncer de mama se realizó con Odd Ratio (OR) y riesgo relativo (RR). La regresión logística se utilizó en análisis multivariados para identificar los factores de riesgo que afectaban la recurrencia. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## **ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

La recurrencia del cáncer se definió como la recaída locoregional o a distancia en cualquier sitio (32). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se calculó como el tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la recurrencia, metástasis o muerte por cualquier causa. La supervivencia global (SG) se definió como el período desde el diagnóstico inicial hasta la muerte independientemente de la causa. El tiempo medio de seguimiento entre los 233 pacientes fue de 48 meses, oscilando entre 4 y 69 meses. El seguimiento de la paciente fue censurado en el momento de la muerte o finalización del estudio.

Las curvas de supervivencia se trazaron usando el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre las curvas de supervivencia se determinaron usando el test log-rank.

Los análisis estadísticos se realizaron en el software SPSS versión 22.0 (SPSS, Chicago, IL).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

No aplica debido a estudio, dado a que fue revisión de expedientes, y no hubo contacto con las pacientes.

## RESULTADOS

En este trabajo, analizamos retrospectivamente 233 casos de pacientes con cáncer de mama (175 (75.1%) Luminal A / 58 (24.9%) triples negativos), una relación 3 a 1, para investigar la asociación que existe entre la expresión del p53/Ki-67 con las variables clínicas, histopatológicas y el pronóstico del cáncer de mama TN en comparación con los subtipos Luminal A. Todas las pacientes se obtuvieron de una misma institución, esto para asegurar la estabilidad y la calidad equitativa de los biomarcadores patológicos.

### **1. Hallazgos clínicos y histopatológicos de las pacientes con cáncer de mama subtipos Luminal A y triple negativos**

La media de edad de las pacientes fue de 57 años (con un rango de 32 a 79 años). El 67% de las pacientes (118) con subtipo Luminal A eran menores de 60 años. La mayoría de las pacientes en ambos grupos no presentaba ningún antecedente familiar de cáncer. El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 21-24; 86 eran Luminal A (49%) y 24 (41%) triples negativos. Del total de pacientes 142 (60.9%) eran

menopáusicas y de estas 98 (56%) eran Luminal A y 44 (75%) triple negativo. El 75% de las pacientes presentó un estadio clínico temprano. En cuanto a las características histológicas, el tipo ductal se observó en 179 pacientes (76.8%). Seguido de lobulillar en el 15% y el mixto en el 3%. El 55% de las pacientes con subtipo Luminal A presentó un grado histológico 2, mientras que el 65% de los triple negativo presentó un grado histológico indiferenciado. La afección ganglionar se observó en 65 pacientes (27.9%), únicamente el 3% presento mas de 10 ganglios positivos. 26 pacientes presentaron metástasis a distancia, 25% (15/58 pacientes) del total de los triples negativos y 6% de los Luminal A (11/175). El p53 fue positivo en 200 pacientes (85%) y el Ki-67 fue mayor de 14% en 53 pacientes con subtipo triple negativo representando el 91% del total. Las características clinicopatológicas se resumen en la *Tabla 1*.

*Tabla 1. Características clínicas e histopatológicas de pacientes con cáncer de mama luminal A y triple negativo, Centro Médico ABC, 2012- 2016.*

<b>Características clínicas</b>	<b>Luminal A N=175</b>	<b>Triple Negativo N= 58</b>	<b>Total</b>
<b>Edad (años)</b>			
<60	118 (50.6%)	34 (14.6%)	152 (65.2%)
>60	57 (24.5%)	24 (10.3%)	81 (34.8%)
Mediana: 57			
<b>Antecedentes Familiares</b>			
Ca de Mama 1er grado	31 (13.3%)	13 (5.6%)	44 (18.9%)
Ca de Mama 2do grado	27 (11.6%)	12 (5.2%)	39 (16.7%)
Otros	37 (15.9%)	12 (5.1%)	49 (17%)
Negativos	80 (34.3%)	21 (9%)	101 (43.3%)
<b>IMC</b>			
<20	12 (5.2%)	5 (2.1%)	17 (7.3%)

21-24	86 (36.9%)	24 (10.3)	110 (47.2%)
>25-30	63 (27%)	24 (10.3%)	87 (37.3%)
>30	14 (6%)	5 (2.1%)	19 (8.2%)
<b>Menopausia</b>			
SI	98 (42.1%)	44 (18.9%)	142 (60.9%)
NO	77 (33%)	14 (6%)	91 (39.1%)
<b>Tamaño tumoral</b>			
< o = 2 cm	144 (61.8%)	31 (13.3%)	175 (75.1%)
< 2.1 – 5cm	26 (11.2%)	22 (9.4%)	48 (20.6%)
> 5.1 cm	5 (2.1%)	5 (2.1%)	10 (4.3%)
<b>Estadio Clínico (EC)</b>			
I	112 (41.8%)	34 (14.6%)	146 (62.7%)
II	46 (19.7%)	21 (9.0%)	67 (28.8%)
III	14 (6.0%)	2 (0.9%)	16 (6.9%)
IV	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (1.7%)
<b>Características histológicas</b>			
<b>Tipo histológico</b>			
Ductal	128 (54.9%)	51 (21.9%)	179 (76.8%)
Lobulillar	34 (14.6%)	1(0.4%)	35 (15%)
Mixto	8 (3.4%)	0 (0%)	8 (3.4%)
Medular	0 (0%)	4 (1.7%)	4 (1.7%)
Cribiforme	5 (2.1%)	1 (0.4%)	6 (2.6%)
Adenoideo quístico	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
<b>Grado Histológico</b>			
G1	59 (25.3%)	3 (1.3%)	62 (26.6%)
G2	97 (41.6)	17 (7.3%)	114 (48.9%)
G3	19 (8.2%)	38 (16.3%)	57 (24.5%)
<b>Enfermedad ganglionar</b>			
1-3 ganglios	28 (12%)	12 (5.2%)	40 (17.2%)
3-10 ganglios	13 (5.6%)	4 (1.7%)	17 (7.3%)
>10 ganglios	8 (3.4%)	0(0%)	8 (3.4%)
Sin afección ganglionar	126 (54.1%)	42 (18%)	168 (72.1%)
<b>Metástasis</b>			
Negativo	164 (70.4%)	43 (18.5%)	207 (88.8%)
Positivo	11 (4.7%)	15 (6.4%)	26 (11.2%)
<b>P53</b>			
Negativo	26 (11.2%)	7 (3.0%)	33 (14.2%)
Positivo	149 (63.9%)	51 (21.9%)	200 (85.8%)
<b>Ki 67</b>			
<14%	175 (75.1%)	5 (2.1%)	174 (74.7%)
>14%	0	53 (22.7%)	59 (25.3%)

Fuente: Ficha de recolección de datos y expediente electrónico.

## **2. Hallazgos clínicos e histopatológicos de las pacientes con cáncer de mama subtipos Luminal A y triple negativos en relación al resultado del p53 y Ki67.**

La expresión del p53 y Ki-67 fue detectado por estudios de inmunohistoquímica. Los hallazgos clínicos e histopatológicos de las pacientes con cáncer de mama subtipos Luminal A y triple negativos en relación al resultado del p53 se resume en la *Tabla 2*. De igual manera se realizó análisis estadístico de p53 negativo sin embargo no mostró significancia estadística por lo que no se documentó en este estudio.

Los resultados mostraron que el ser mayor a 60 años, tener un subtipo triple negativo con p53 positivo era un factor de riesgo en comparación con las pacientes con subtipo Luminal A (X2: 3.9 OR 1.9 IC95% 1.3-3.73 P0.048). Esto se corrobora con el estado menopáusico el cual también mostró significancia estadística (X2 9.58 OR 2.3 IC 95% 1.3-4.2 P 0.002).

El estado tumoral > 2 cm fue factor protector en comparación con los mayores de 2.1 cm en pacientes con subtipo triple negativo con p53 positivo (X2 3.7 OR 0.24 IC95% 0.11-0.5 P 0.000).

El estadio clínico II en las pacientes con subtipos triple negativos p53+ fue un factor de riesgo en comparación con los subtipos Luminal A (X2 1.9 OR 2 IC 95% 0.99-4 P 0.0026).

**Tabla 2.** Hallazgos clínicos e histopatológicos de las pacientes con cáncer de mama subtipos Luminal A y triple negativos en relación al resultado del p53, Centro Médico ABC, 2012- 2016.

P53	Características clínicas	Luminal A P53	TN P53	P
POSITIVO	<b>Edad (años)</b> <60 >60	107 (53.5%) 42 (21%)	29 (14.5%) 22 (11%)	X2:3.9 <b>P: 0.048</b> OR: 1.9 IC95%: 1-3.73
POSITIVO	<b>Antecedentes Familiares</b> Ca de Mama 1er grado Ca de Mama 2do grado Negativos	29(14.5%) 20 (10%) 72 (36%)	12(6%) 10 (5%) 19 (9.5%)	X2:0.61 P: 0.43
POSITIVO	<b>Menopausia</b> SI NO	77(38.5%) 72(36%)	39 (19.5%) 12 (6%)	X2: 9.58 <b>P: 0.002</b> OR: 2.3 IC 95%: 1.3-4.2
POSITIVO	<b>Tamaño tumoral</b> < o = 2 cm < 2.1 – 5cm	123 21	27 19	X2: 3.7 <b>P: 0.000</b> OR: 0.24 IC 95%: 0.11-0.5
POSITIVO	<b>Estadio Clínico (EC)</b> I II	101 (50.5%) 33 (16.5%)	29 (9.5%) 19 (9.5%)	X2: 1.9 <b>P: 0.05</b> OR: 2 IC 95%: 0.99-4
POSITIVO	<b>Tipo histológico</b> Ductal Lobulillar Mucinoso Medular Otros	111 ( 55.5%) 29 (14.5%) 6 (3%) 0 (0) 3 (1.5%)	45 (22.5%) 1 (0.5%) 0 (0%) 3 (1.5%) 2 (1%)	X2: 2.2 <b>P: 0.026</b> OR: 3.08 IC: 1.1- 8.33
POSITIVO	<b>Grado Histológico</b> G1 G2 G3	50 (25%) 81 (40.5%) 18 (9%)	3 (1.5%) 14 (7%) 34 (17%)	X2: 5.8 <b>P: &lt;0.0001</b> OR: 10.9 IC 95%: 4.8 -24.4
POSITIVO	<b>Enfermedad Ganglionar</b> SI NO	119 111	14 37	X2: 3.060 P:0.0022 OR: 0.35 IC95%: 0.18-0.68

POSITIVO	<b>Metástasis a distancia</b> SI NO	11 (5.5%) 138 (69%)	14 (7%) 37 (18.5%)	X2: 13.9 <b>P: &gt; 0.000</b> OR: 14 IC 95%: 6.7- 31
POSITIVO	<b>Recurrencia</b> SI Libre de enfermedad	10 (5.5%) 139 (69.5%)	12 (6%) 39 (19.5%)	X2: 3.12 <b>P: 0.0018</b> OR: 4.27 IC: 1.71- 10.6

Fuente: Ficha de recolección de datos y expediente electrónico.

El P53 mutado en pacientes con grado histológico indiferenciado también obtuvo un impacto positivo en pacientes con CMTN (X2 2.2 OR 3.08 IC95% 4.8-24.4). La metástasis a distancia fue mayor en pacientes con p53 positivo (X2: 13.9 OR: 14 IC 95%: 6.7- 31 P: > 0.0001) al igual que la recurrencia (X2: 3.12 OR: 4.27 IC 95% 1.71- 10.6 P: 0.0018). No se observó ninguna asociación entre el p53 y la historia familiar de cáncer.

El Ki-67 no mostró significancia estadística en ningún parámetro estudiado. Se tomó únicamente a las pacientes con CMTN y un valor de Ki-67 >14%.

El 90% de las pacientes con subtipo triple negativo presentó una sobreexpresión de Ki-67 >14% con un rango de 14-70%. La mayoría de los pacientes eran menores de 60 años de edad (60% vs. 40%). El 67% de las pacientes con Ki-67 >14% presentaban un grado histológico indiferenciado, frente al 1% que presentaron un grado 1.

Sin embargo, no observamos ninguna asociación entre la sobreexpresión del Ki-67 y el tipo histológico, estadio tumoral, historia familiar, estado menopáusico, enfermedad ganglionar, metástasis ni recurrencia.

**Tabla 3.** Hallazgos clínicos e histopatológicos de las pacientes con CMTN en relación al la sobreexpresión del Ki-67. Centro Médico ABC, 2012- 2016.

<b>KI67</b>	<b>Características clínicas</b>	<b>TN N= 58</b>	<b>P</b>
>14%	<b>Edad (años)</b> <60 >60	32 (55.2%) 21 (36.2%)	X2: 0.7 P: 0.3
>14%	<b>Menopausia</b> SI NO	40 (75.5%) 13 (24.5%)	X2: 0.051 P: 0.821
>14%	<b>Tamaño tumoral</b> < o = 2 cm > 2.1 – 5cm		X2 0.2 P: 0.8
>14%	<b>Estadio Clínico (EC)</b> I II III IV	30 (56.6%) 20 (37.7%) 2 (3.8%) 1 (1.9%)	X2: 0.84 P: 0.39
>14%	<b>Grado Histológico</b> G1 G2 G3	1 (1.7%) 16 (27.6%) 36 (62.1%)	X2: 1.2 P: 0.22
>14%	<b>Enfermedad Ganglionar</b> SI NO	15(28.3%) 38 (71.7%)	X2: 0.4 P:0.69
>14%	<b>Metástasis a distancia</b> SI NO	15(28.3%) 38 (71.7%)	X2: 1.09 P: 0.167
>14%	<b>Recurrencia</b> SI Libre de enfermedad	12 (22.6%) 39 (73.6%)	X2: 1.7 P: 0.628

Fuente: Ficha de recolección de datos y expediente electrónico.

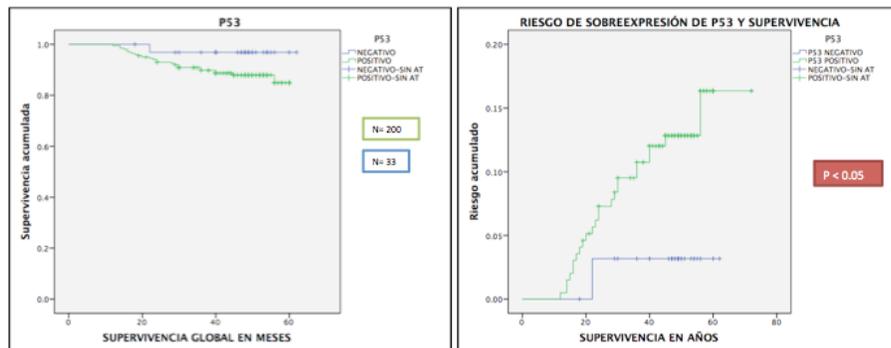
### 3. Identificar la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama subtipos Luminal A y triple negativos según los resultados obtenidos de p53 y Ki67.

Se compararon únicamente los parámetros clínicos e histopatológicos significativos en relación al p53.

La supervivencia global de las 233 pacientes fue de 66.5 meses, con 25 casos (10.6%) que presentaron recurrencia o muerte por la enfermedad; de estos 24 pacientes fueron p53 positivo.

La supervivencia global media fue 60 meses, en relación al periodo estudiado. Se encontró que las pacientes con p53 negativo tuvieron una media de supervivencia de 60.7 meses, y las pacientes que eran p53 positivo tuvieron una media de supervivencia de 55.7 meses, con una supervivencia global para el grupo estudiado de 57.8 meses.

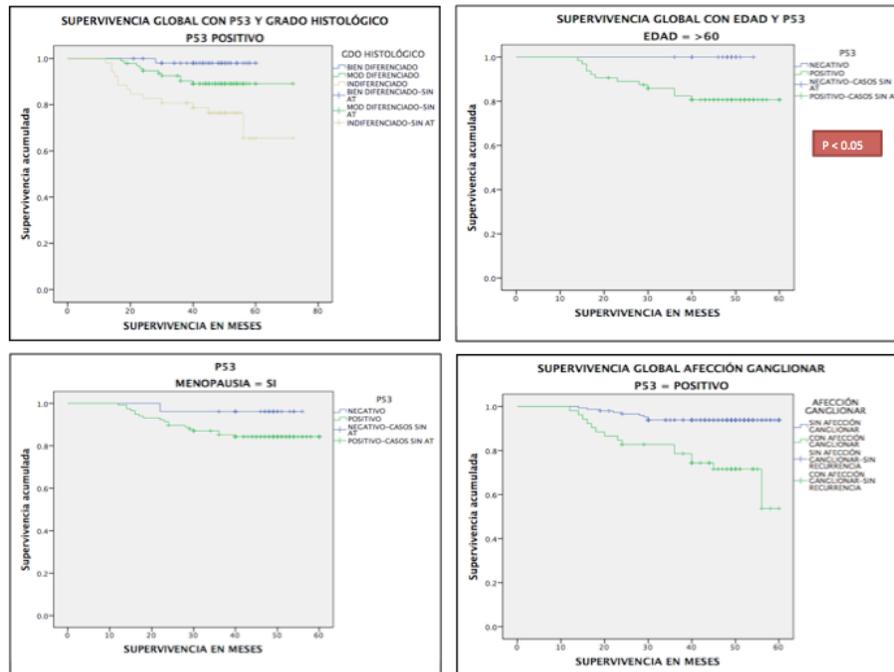
*Figura 1. Supervivencia global en relación a p53 de las pacientes con CMTN en relación a la sobreexpresión del Ki-67. Centro Médico ABC, 2012- 2016.*

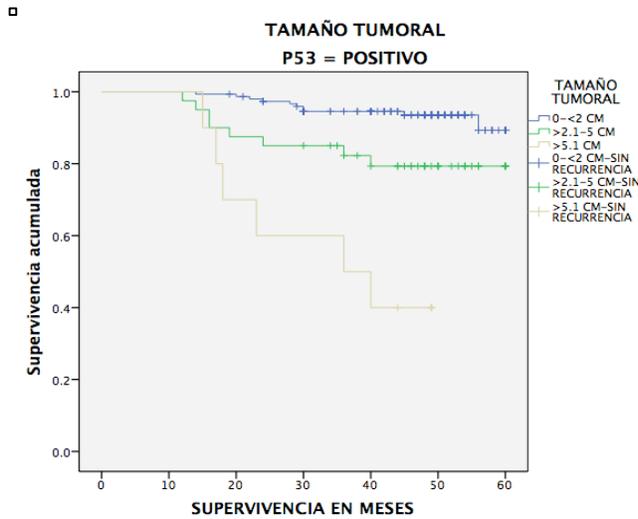


La supervivencia global disminuye en paciente con grado histológico indiferenciado y p53 positivo a 59.1 meses en relación a los bien diferenciado y moderadamente diferenciado que presentaron una media de supervivencia de 61 a 67 meses respectivamente, con un riesgo de 3 veces mas que los bien diferenciado y moderadamente diferenciado.(  $p < 0.001$ ).

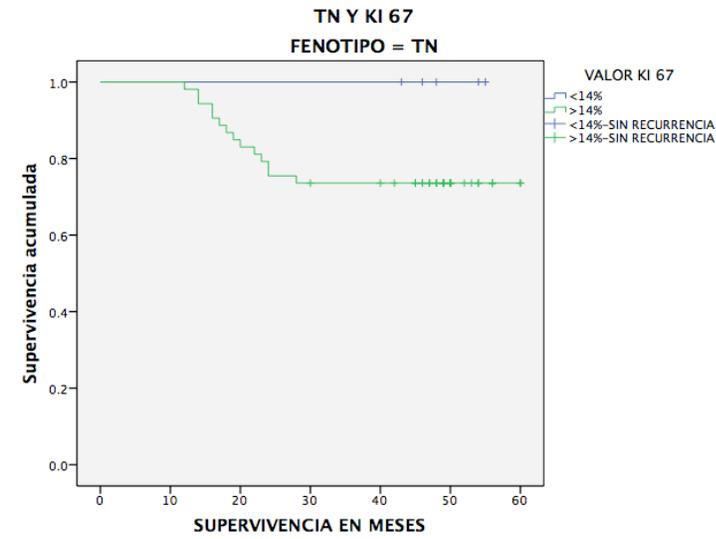
La edad mayor a 60 años también mostró una disminución de la supervivencia en pacientes con p53 positivos. ( $p < 0.05$ )

**Figura 3.** Supervivencia global en relación a las características clinicopatológicas y p53 de las pacientes con CMTN. Centro Médico ABC, 2012- 2016.





*Figura 3. Supervivencia global de las pacientes TN y la sobreexpresión KI 67. Centro Médico ABC, 2012- 2016.*



## DISCUSIÓN

El cáncer de mama TN tiene un mal pronóstico, esto debido a que presenta un comportamiento biológico agresivo y a la falta de terapias dirigidas disponibles; para ello es primordial conocer con más precisión el comportamiento biológico de estos tumores y mejorar los resultados de las pacientes.

A pesar de que existen varios escenarios clínicos y metodológicos aplicados para explorar el estado del p53 en la respuesta al tratamiento y pronóstico del paciente con cáncer, los resultados de este estudio son contradictorios (33).

Examinamos la mutación de la proteína p53 en 58 casos de pacientes con cáncer de mama TN y encontramos que este fue positivo en el 87% de los casos (51 pacientes). Los resultados fueron mayores a los reportados en la literatura actual (56-71%) (34). La asociación entre p53 y los parámetros clínicos e histopatológicos fueron variables en este estudio. Encontramos que la edad > 60 años, el estado menopáusico, el estadio clínico avanzado y un alto grado histológico se correlacionaban con la expresión del p53; al contrario de lo que reporta *Li H y cols* (15) en su estudio publicado en 2015, donde no observaron relación con la edad.

Al comparar las variables sociodemográficas entre ambos subtipos, encontramos que la positividad del p53 tiene una correlación

significativa y directamente proporcional con mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama TN en comparación con las pacientes con subtipo Luminal A, la cual va acorde con estudios previos donde reportan que la mutación de p53 representa un factor pronóstico negativo en cáncer de mama TN. (35)(36).

La aplicación del Ki-67 como un marcador pronóstico en cáncer de mama ha sido estudiado ampliamente; se ha demostrado que el aumento en su expresión se correlaciona con tumores de gran tamaño, alto grado histológico, afección ganglionar, corto periodo libre de enfermedad y una pobre supervivencia (37)(38). Se ha reportado una asociación positiva entre la expresión del Ki67 y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (39) (40). Sin embargo, existe pocas publicaciones reportadas acerca de KI67 y el cáncer de mama TN. (41) (42) (43). En la investigación realizada se encontró que las pacientes cáncer de mama TN que la alta expresión de KI 67( >14%) está significativamente relacionada con un peor pronóstico una menor sobrevivida global, en relación con las de menos del 14%. Esto coincide con el estudio Plus One publicado en 2017 por *Yunbao y cols* que encontró una disminución del periodo libre de enfermedad en las Ki 67 mayor del 14% (16).

Aunque los niveles de tinción de Ki-67 entre 10%-20% han sido los más comúnmente utilizados para clasificar a las poblaciones de alto índice proliferativo (44), todavía no existe un valor de corte estandarizado en la práctica clínica lo que limita el estudio. Las

mediciones de rutina de Ki-67 no se han establecido firmemente, y el método de tinción carece de validez analítica. Además se han utilizado diversos valores de corte en los estudios previamente mencionados, lo que podría sesgar la información al comparar nuestro trabajo con estudios previos. A pesar que el 90% de las pacientes con subtipo triple negativo presentaron una alta expresión del Ki-67 nuestra población fue baja para lograr una significancia estadística. Habría que ampliar la muestra para conseguir mejores resultados.

Esta reportado que hasta el 10 a 20% de los pacientes con cáncer de mama son genéticos y hereditarios. Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 representa el 70% de los cáncer genéticos, y esta asociado a los subtipos triple negativo. (45). En nuestro estudio, la prevalencia de cáncer de mama con antecedentes familiares de primer grado fue de 16% en pacientes con subtipo Luminal A y 20% para pacientes con TN, similar a los reportado en la literatura (6.2% - 27.1%), sin embargo, no se observó disminución de la supervivencia global en este grupo. (46)(47)

## CONCLUSIONES

- Las características clínicas e histopatológicas del grupo estudiado fue mujeres con edad media de 57 años, con antecedentes heredofamiliares negativos, menopáusicas, en etapas clínicas tempranas, tipo histólogo ductal y grado histológico moderadamente diferenciado.
- El P53 fue positivo en 85.8% de la pacientes, con una menor sobrevida global en las pacientes con subtipo Triple negativo.
- El tener mas de 60 años, ser postmenopáusicas, con alto grado histológico y con p53 positivo representó factor de mal pronóstico en mujeres con cáncer de mama TN en comparación con el subtipo Luminal A.
- El 90% de las pacientes con subtipo triple negativo presentaron una alta expresión del Ki-67 con menor sobrevida global en relación Ki-67 menor de 14%.
- El grado histológico indiferenciado presenta una menor supervivencia global 3 veces menor en relación a los bien diferenciados.
- La evaluación inmunohistoquímica del p53 y Ki-67, es un subtipo mas agresivo y con un pronóstico diferente.

## RECOMENDACIONES

-Es importante en todas las pacientes con cáncer de mama se les realice la cuantificación de p53 ya que es un factor de mal pronóstico principalmente en las pacientes con cáncer de mama TN.

-Un Ki-67 >14% en pacientes con cáncer de mama TN hay que tomarlo en cuenta en pacientes >60 años, postmenopáusicas y con un grado histológico indiferenciado. Esto nos ayudara a guiarnos hacia una mejor terapia citotóxica y mejores resultados en estas pacientes

## ANEXOS

Ficha de recolección de datos



### BIOMARCADORES P53- KI 67 EN CANCER DE MAMA LUMINAL A- TRIPLE NEGATIVO

#### CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Nº FICHA:

Nº FOLIO:

CODIGO DE PATOLOGÍA

FECHA DE NACIMIENTO:

FECHA DE DIAGNÓSTICO:

EDAD:

EDAD: < 60 \_\_\_\_\_ > 60 A \_\_\_\_\_

MENOPAUSIA:

SI:

NO:

PESO AL INICIO DE TRATAMIENTO:

IMC:

<20: \_\_\_\_\_

21-25: \_\_\_\_\_

25-30: \_\_\_\_\_

>30: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

1ER GRADO

2DO GRADO

FECHA DEL DIAGNÓSTICO

#### CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

TAMAÑO TUMORAL:

< 2 CM \_\_\_\_\_

2- 5 CM \_\_\_\_\_

> 5.1 CM \_\_\_\_\_

AFECCIÓN GANGLIONAR

0 GL

1-3 GL

4-10 GL

> 10 GL

ESTRIPE HISTOLÓGICA

DUCTAL

LOBULILLAR

MEDILAR

CRIBIFORME

ADENOIDEO QUÍSTICO

GRADO HISTOLÓGICO

G1: BIEN DIFERENCIADO

G2: MODERADAMENTE DIFERENCIADO

G3: INDIFERENCIADO

#### INMUNOHISTOQUÍMICA

ESTRÓGENO

-SI

-NO

PROGESTERONA

-SI

-NO

HER 2

-POSITIVO

-NEGATIVO

-INDIFERENCIADO

P53

-POSITIVO

-NEGATIVO

KI-67

VALOR:

VALOR: <14% \_\_\_\_\_ >14% \_\_\_\_\_

#### SEGUIMIENTO

METASTASIS

-SI

-NO

SITIO DE LA METÁSTASIS

-PULMON

-HUESO

-SNC

-OTROS

ESTADO ACTUAL

-VIVO SIN AT

-MUERTO SIN AT

-VIVO CON AT

-MUERTO SIN AT

## BIBLIOGRAFIA

1. Lakhtakia R. A Brief History of Breast Cancer: Part I: Surgical domination reinvented. *Sultan Qaboos Univ Med J* [Internet]. 2014 May;14(2):e166-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24790737>
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Mar;65(2):87–108. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21262>
3. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Nov 11;363(20):1938–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1001389>
4. Oakman C, Moretti E, Galardi F, Biagioni C, Santarpia L, Biganzoli L, et al. Adjuvant systemic treatment for individual patients with triple negative breast cancer. *The Breast* [Internet]. 2011 Oct;20:S135–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977611703113>
5. Walerych D, Napoli M, Collavin L, Del Sal G. The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer. *Carcinogenesis* [Internet]. 2012 Nov 1;33(11):2007–17. Available from: <https://academic.oup.com/carcin/article-lookup/doi/10.1093/carcin/bgs232>
6. Gui Y, Xu S, Yang X, Gu L, Zhang Z, Luo X, et al. A meta-analysis of biomarkers for the prognosis of triple-negative breast cancer patients. *Biomark Med* [Internet]. 2016 Jul;10(7):771–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339713>
7. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 Sep;24(9):2206–23. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt303>

8. WHO. Cancer Incidence and Mortality Worldwide [Internet]. WHO. 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
9. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* [Internet]. 2011 Aug 15;117(16):3658–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387260>
10. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2003 Oct 1;95(19):1482–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519755>
11. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2001 Sep 11;98(19):10869–74. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.191367098>
12. Guzmán EJO. Cáncer de mama triple negativo, estado actual. *Rev Espec Médico-Quirúrgicas*. 2010;15(4):228–36.
13. Masuda H, Masuda N, Kodama Y, Ogawa M, Karita M, Yamamura J, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2011 Apr;67(4):911–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20593180>
14. Keam B, Im S-A, Lee K-H, Han S-W, Oh D-Y, Kim JH, et al. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2011 Apr 2;13(2):R22. Available from: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr2834>
15. Li H, Han X, Liu Y, Liu G, Dong G. Ki67 as a predictor of poor prognosis in patients with triple-negative breast cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 2014 Oct

- 15; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2014.2618>
16. Pan Y, Yuan Y, Liu G, Wei Y. P53 and Ki-67 as prognostic markers in triple-negative breast cancer patients. Coleman WB, editor. PLoS One [Internet]. 2017 Feb 24;12(2):e0172324. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0172324>
17. Chu QD, Henderson AE, Ampil F, Li BDL. Outcome for Patients with Triple-Negative Breast Cancer Is Not Dependent on Race/Ethnicity. *Int J Breast Cancer* [Internet]. 2012;2012:1–6. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijbc/2012/764570/>
18. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Dec 20;24(36):5652–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116942>
19. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer* [Internet]. 2007 May 1;109(9):1721–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.22618>
20. Eroles P, Bosch A, Alejandro Pérez-Fidalgo J, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2012 Oct;38(6):698–707. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737211002441>
21. Sullivan HC, Oprea-Ilies G, Adams AL, Page AJ, Kim S, Wang J, et al. Triple-negative breast carcinoma in African American and Caucasian women: clinicopathology, immunomarkers, and outcome. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM* [Internet]. 2014 Jan;22(1):17–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23455177>
22. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al.

- Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* [Internet]. 2006 Jun 7;295(21):2492–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757721>
23. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need. *Oncologist* [Internet]. 2011;16 Suppl 1:1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278435>
  24. Grimm EE, Schmidt RA, Swanson PE, Dintzis SM, Allison KH. Achieving 95% cross-methodological concordance in HER2 testing: causes and implications of discordant cases. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2010 Aug;134(2):284–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660333>
  25. Yehia L, Boulos F, Jabbour M, Mahfoud Z, Fakhruddin N, El-Sabban M. Expression of HIF-1 $\alpha$  and Markers of Angiogenesis Are Not Significantly Different in Triple Negative Breast Cancer Compared to Other Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Future Therapy. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):e0129356. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046764>
  26. Kim M, Shin KH, Jung S-Y, Lee S, Kang H-S, Lee ES, et al. Identification of Prognostic Risk Factors for Transient and Persistent Lymphedema after Multimodal Treatment for Breast Cancer. *Cancer Res Treat* [Internet]. 2016 Oct;48(4):1330–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26875199>
  27. Dogra A, Doval DC, Sardana M, Chedi SK, Mehta A. Clinicopathological characteristics of triple negative breast cancer at a tertiary care hospital in India. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014;15(24):10577–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605142>
  28. Williams AB, Schumacher B. p53 in the DNA-Damage-Repair Process. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2016 May 2;6(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048304>
  29. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Hostetter R, Cleary K, et al.

- Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* [Internet]. 1989 Dec 7;342(6250):705–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2531845>
30. Pan Y, Yuan Y, Liu G, Wei Y. P53 and Ki-67 as prognostic markers in triplenegative breast cancer patients. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(2):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0172324>
  31. Feng X, Li H, Kornaga EN., Dean M, Lees-Miller SP, Riabowol K, et al. Low Ki67/high ATM protein expression in malignant tumors predicts favorable prognosis in a retrospective study of early stage hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2015 Nov 7; Available from: <http://www.oncotarget.com/abstract/12622>
  32. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 May 20;25(15):2127–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513820>
  33. Petitjean A, Achatz MIW, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene* [Internet]. 2007 Apr 2;26(15):2157–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401424>
  34. Soleimani A, Rahmani Y, Farshchian N, Delpisheh A, Khassi K, Shahmohammadi A, et al. The Evaluation of p53 Polymorphism at Codon 72 and Association With Breast Cancer in Iran : A Systematic Review and Meta-analysis. 2016;21(4):288–93.
  35. Pharoah PD, Day NE, Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 1999 Aug;80(12):1968–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471047>
  36. Børresen-Dale A-L. TP53 and breast cancer. *Hum Mutat* [Internet]. 2003 Mar;21(3):292–300. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12619115>
37. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 Oct;153(3):477–91. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341751>
  38. Tashima R, Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Okumura Y, Nakano M, et al. Evaluation of an Optimal Cut-Off Point for the Ki-67 Index as a Prognostic Factor in Primary Breast Cancer: A Retrospective Study. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):e0119565. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177501>
  39. Carey LA. Directed Therapy of Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist* [Internet]. 2011 Jan 1;16(Supplement 1):71–8. Available from:  
<http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2011-S1-71>
  40. Calhoun BC, Portier B, Wang Z, Minca EC, Budd GT, Lanigan C, et al. MET and PTEN gene copy numbers and Ki-67 protein expression associate with pathologic complete response in ERBB2-positive breast carcinoma patients treated with neoadjuvant trastuzumab-based therapy. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Aug 30;16:695. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27576528>
  41. Keam B, Im S-A, Lee K-H, Han S-W, Oh D-Y, Kim JH, et al. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2011 Mar 2;13(2):R22. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21366896>
  42. Miyashita M, Ishida T, Ishida K, Tamaki K, Amari M, Watanabe M, et al. Histopathological subclassification of triple negative breast cancer using prognostic scoring system: five variables as candidates. *Virchows Arch* [Internet]. 2011 Jan;458(1):65–72. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21104095>
43. Wang W, Wu J, Zhang P, Fei X, Zong Y, Chen X, et al. Prognostic and predictive value of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2016 May 24;7(21):31079–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27145269>
  44. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2011 Nov 16;103(22):1656–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960707>
  45. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* [Internet]. 2014 Mar 28;343(6178):1466–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675953>
  46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2001 Oct 27;358(9291):1389–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705483>
  47. Moslehi R, Freedman E, Zeinomar N, Veneroso C, Levine PH. Importance of hereditary and selected environmental risk factors in the etiology of inflammatory breast cancer: a case-comparison study. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 May 26;16:334. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27229687>