



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**“Asociación entre respuesta completa patológica al tratamiento neoadyuvante y subtipos intrínsecos de cáncer mama.”**

GRADUACIÓN CON TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**PRESENTA:**

DR. RIXCI AUGUSTO LENIN RAMIREZ FALLAS

**TUTORES:**

DRA. YANIN CHAVARRI RODRÍGUEZ

DR. SAÚL CAMPOS GÓMEZ

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

México DF

2013



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.

## INDICE

1.- IDENTIFICACION.....	1
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
3.- ANTECEDENTES.....	3
4.- JUSTIFICACION.....	9
5.- OBJETIVOS E HIPÓSTEIS.....	11
6.- DISEÑO DEL ESTUDIO .....	12
7.- METODOLOGIA.....	13
8.- ASPECTOS ETICOS.....	22
9.- ORGANIZACIÓN.....	23
10.- RESULTADOS .....	25
11.- DISCUSION.....	35
12.- CONCLUSIONES.....	38
13.- REFERENCIAS.....	39
14.. ANEXOS.....	42

## **IDENTIFICACIÓN**

**1.1. TÍTULO: Asociación entre respuesta completa patológica al tratamiento neoadyuvante y subtipos intrínsecos de cáncer mama.**

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. SÍNTESIS DEL PROYECTO:**

El tratamiento de quimioterapia neoadyuvante o preoperatorio ha mostrado resultados similares al tratamiento adyuvante dando como beneficio además de disminuir el tamaño del tumor y realizar cirugías más conservadoras; permite valorar en forma individual la respuesta al tratamiento.

Los subtipos intrínsecos están ampliamente aceptados para la clasificación de cáncer de mama. Sin embargo no es posible contar en todos los casos con los datos de la expresión genética, por este motivo se ha propuesto un subrogado para la clasificación basada en inmunohistoquímica (IHQ). En el consenso reciente de St Gallen se recomienda utilizar este subrogado de subtipos intrínsecos para predecir resistencia a tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, considerando así que el Luminal A debe sólo recibir tratamiento endócrino.

El presente estudio busca valorar la asociación entre respuesta completa patológica al tratamiento neo-adyuvante y los subtipos intrínsecos en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que hayan recibido tratamiento neo-adyuvante en nuestro instituto.

Para esto se realizó una búsqueda en el archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), identificando a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama ingresadas durante el periodo de diciembre 2005 al diciembre del 2012 que recibieron tratamiento neo-adyuvante.

Se recabaron las características demográficas y clínicas de las pacientes, histopatológicas, estudios de imagen, tipo de tratamiento neo-adyuvante recibido, respuesta clínica y patológica post-neoadyuvancia y estado actual de las pacientes.

Se analizó la asociación entre la respuesta patológica completa con el tipo de tratamiento neoadyuvante y con el subtipo intrínseco de cáncer de mama, además del resto de las variables clínico-patológicas (edad, comorbilidades, estado de menopausia, histología, respuesta clínica y residual histológico). Se analizó la asociación de la respuesta patológica con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global por subtipo histológico.

## 2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Actualmente el cáncer de mama (CM) se considera la primera causa de muerte asociada a neoplasia a nivel global. En México, ocupa el primer lugar en mortalidad e incidencia superado al cáncer cervico-uterino. Dado que el CM es una enfermedad heterogénea en la toma de decisión de tratamiento deben considerarse distintas características clínicas y patológicas como estadio clínico, tipo histológico, grado nuclear entre otras.

En el proceso de tratar de identificar las características moleculares que puedan ayudarnos para toma de decisiones terapéuticas, se han identificado a través de arreglos genéticos, subgrupos poblacionales dentro del CM, los cuales son actualmente definidos como como subtipos moleculares intrínsecos.

Actualmente se sabe que las características moleculares propias del tumor nos ayudan a identificar criterios predictivos y pronósticos a tratamiento, por lo que los subtipos intrínsecos se encuentran bien aceptados e incluidos a partir del último congreso de St Gallen para la toma de decisiones y la selección de tratamiento neo o adyuvante, especialmente para países como el nuestro donde herramientas diagnósticas y predictivas disponibles a nivel mundial como oncotype y mamaprint no se encuentran al alcance de la mayoría de las pacientes principalmente por razones de costo y logística.

La evidencia actualmente, nos ha mostrado que existen subgrupos tumorales que son resistente a tratamientos de quimioterapia, como el subtipo Luminal A, para el que se recomienda utilizar tratamiento hormonal en el contexto neo o adyuvante. Además de las características moleculares descritas hasta el momento, se sabe que existen características propias según etnia-racial que pudieran influir en forma distinta a los grupos hispanos de los anglosajones.

Actualmente en nuestro país seguimos considerando sobre tratar a las pacientes con esquemas de quimioterapia tóxicos ya que no contamos con herramientas ni evidencia específica que nos ayuden a identificar el grupo de pacientes de mujeres mexicanas, que por sus características clínicas y moleculares realmente se beneficiarán de recibir tratamiento de quimioterapia y que presenten mayor respuesta patológica.

Además se ha considerado que a mayor respuesta patológica existe mayor beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad y global en el contexto neo-adyuvante según resultados de ensayos clínicos.

Es por eso que surge la pregunta, existe diferencia en cuanto a respuesta patológica completa por subtipo histológico en el grupo de pacientes mexicanas y en las tratadas en nuestro Instituto.

Además, existen otras características clínico-moleculares asociadas con la respuesta patológica completa que nos ayuden a determinar al subgrupo de pacientes que se beneficia de recibir tratamiento neoadyuvante basado en quimioterapia.

### 2.3. ANTECEDENTES:

El cáncer de mama continúa siendo el cáncer más común diagnosticado en mujeres en el mundo. Aproximadamente 1.38 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama a nivel mundial en el 2008, lo que representó 23% de todos los nuevos casos de cáncer reportados (1). Las tendencias mundiales de 1980 a 2010, muestran que tanto la incidencia y la mortalidad se han incrementado, sin embargo, las tasas han aumentado más rápido en países de bajos ingresos y de ingresos medios, empeorando así la carga de enfermedades evitables, discapacidad y muerte en las personas pobres (2).

Al igual que en otros países de ingresos medios, la mortalidad por cáncer ha aumentado en general en México, de 58 por 100 000 habitantes en 1998, a 67 por 100 000 habitantes en 2008. Desde 2006, el cáncer de mama ha sido la principal causa de la mortalidad por cáncer en las mujeres mexicanas, lo que representa el 14% de mortalidad relacionada a cáncer. La predicción del GLOBOCAN que en el 2030, 24,386 mujeres serán diagnosticadas y 40% van a morir de cáncer de mama en México, lo hace que esta enfermedad sea un reto importante para el sistema de salud. (3,4)

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que varía ampliamente en presentación clínica, respuesta a tratamiento y pronóstico (5). Estudios de expresión génica usando micro arreglos han identificado varios subtipos distintos de cáncer de mama, que difieren notablemente en el pronóstico y en las dianas terapéuticas que expresan. La lista de genes que diferencia a estos subtipos se llama la lista intrínseca y se compone de varios grupos de genes relacionados con expresión de receptor de estrógenos (RE) (el clúster luminal), la expresión y proliferación del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), un grupo único de genes llamado el grupo basal y el recientemente descrito "cludin-low" (6,7,8) (Figura 1). A continuación se describen las características más importantes de cada uno de los subtipos intrínsecos.

#### **Subtipos luminales**

**Luminal A:** Los tumores luminal A, representan alrededor del 40% de todos los cánceres de mama, por lo general tienen una alta expresión de genes relacionados con RE, baja expresión de genes HER2, y la baja expresión de genes relacionados con la proliferación



(8). Tumores luminal A son el subtipo más común y, en general tienen el mejor pronóstico de todos los subtipos de cáncer de mama (10). En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado la supervivencia global a tres años fue del 92% y la supervivencia libre de progresión 82% (11).

**Luminal B:** Los tumores luminales B son menos comunes, representa alrededor del 20% de los cánceres de mama; Estos tienen relativamente una más baja expresión de genes relacionados con RE (aunque todavía presentes), además de la expresión variable del grupo HER2, y una mayor expresión de genes de proliferación. Los tumores luminales B tienen un peor pronóstico que los tumores luminal A. (12) En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado la supervivencia global a tres años fue del 56% y la supervivencia libre de progresión 38%(13).

**HER2-sobre expresado:** previamente el subtipo llamado HER2-positivo/RE-negativo representa aproximadamente el 10 a 15 por ciento de los cánceres de mama y se caracteriza por una alta expresión del HER2 y grupos de genes de proliferación y baja expresión de los grupos luminal y basal. Por esta razón, estos tumores son más a menudo negativos para RE y RP y positivos para HER2. El mal pronóstico de estos tumores ha sido sin duda, alterado por las terapias anti HER2. En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que no recibieron terapia dirigida contra HER2, como trastuzumab, la supervivencia global reportada a tres años es del 24% y la supervivencia libre de progresión 18%(13).

**Subtipos con RE-negativos:** Incluyen los “basal-like”, “claudin-low”, ricos en interferón, portadores de receptores de andrógenos y el subtipo “normal-like”. La mayoría de ellos entran en la categoría de los cánceres de mama triple negativo, ya que también son receptores de progesterona (PR) negativos y HER2 negativo. Los cánceres triple negativo representan el 20% de todos los cánceres diagnosticados en todo el mundo. Estos tipos de cáncer tienden a comportarse de forma más agresiva que otros tipos de cáncer de mama. A diferencia de otros subtipos de cáncer de mama (es decir, los subtipos RE-positivos, HER2-positivo), no existen tratamientos específicos disponibles, excepto la administración de quimioterapia, lo cual les confiere un pobre pronóstico.

En un estudio de 2012 de 12,902 mujeres que acudieron a centros de NCCN (The National Comprehensive Cancer Network), en comparación con las mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, las mujeres con cáncer de mama triple negativo experimentaron:

- Peor supervivencia específica del cáncer de mama (HR 2.99, IC 95% 2.59-3.45).
- Peor supervivencia global (HR 2.72, IC 95% 2.39-3.10).
- Un aumento en la muerte dentro de los dos años del diagnóstico (HR 6.10, IC del 95% 4.81-7.74). (14, 15)

La décima segunda Conferencia Internacional St. Gallen (2011) adoptó una nueva clasificación de las pacientes con cáncer de mama con fines terapéuticos basada en el reconocimiento de los subtipos biológicos intrínsecos. Para efectos prácticos estos subtipos se pueden aproximar usando criterios clínico-patológicos en lugar de la expresión de genes (Figura 2). Aunque esta clasificación clínico-patológica es utilizada ampliamente es recomendación de expertos y se necesitarían más estudios para validarla principalmente con estudios fase III.

En general la recomendación del tratamiento sistémico de acuerdo a los diferentes subgrupos es: (9)

Subtipo intrínseco	Definición clínico-patológica	Recomendaciones de tratamiento
Luminal A	Receptor de estrógenos y/o progesterona positivos, HER2 negativo y Ki-67 bajo (<14%)	Solo terapia endócrina
Luminal B	<p><b>Luminal B (HER2 negativo)</b> Receptor de estrógenos y/o progesterona positivos, HER2 negativo y Ki-67 alto.</p> <p><b>Luminal B (HER2 positivo)</b> Receptor de estrógenos y/o progesterona positivos, HER2 sobre expresado o amplificado y cualquier valor de Ki-67</p>	<p>Terapia endócrina ± terapia citotóxica</p> <p>Terapia citotóxica + anti-HER2 + terapia endócrina</p>
Erb-B2 sobre expresado	<b>HER2 positivo no luminal</b> HER 2 sobre expresado o amplificado, receptor de estrógenos y progesterona ausentes	Terapia citotóxica + anti-HER2
"Basal-Like"	<b>Triple negativo (ductal)</b> Receptor de estrógenos y progesterona ausentes y HER2 negativo	Terapia citotóxica

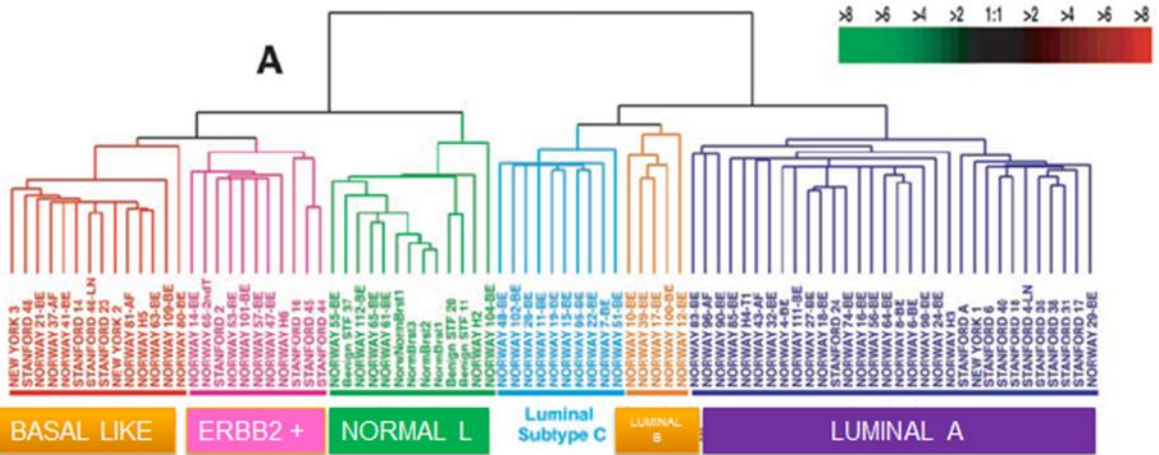
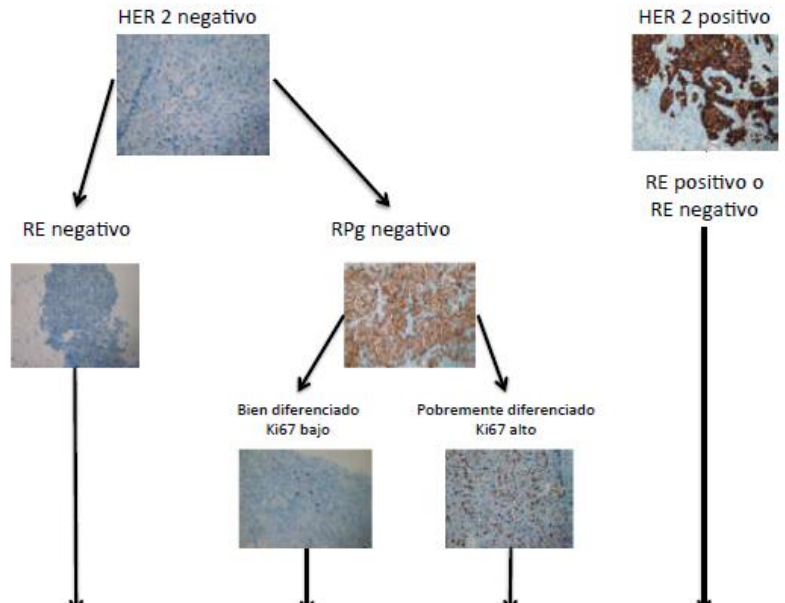


Figura 1. Los tumores se dividieron en cinco (o seis) subtipos basados en las diferencias en la expresión génica. El dendrograma muestra los cinco (seis) subtipos de tumores en color como: subtipo luminal A, de color azul oscuro; luminal subtipo B, amarillo; luminal subtipo C, azul claro, normal, con apariencia de seno, verde, basal-like, rojo, y ERBB21, rosa.



Variables patológicas	Tipo-Basal (%) (15-20%)	Luminal A (%) (40%)	Luminal B (%) (20%)	Tipo HER2 (%) (15%)
HER2 positivo (IHQ)	10	12	20	100
RE positivo (IHQ)	12	96	97	46
Grado III	84	19	53	74
Tamaño del tumor > 2cm	75	53	69	74
Galglios positivos	40	52	65	66

Figura 2. Correspondencia entre la clasificación molecular y características clínico patológicas de cáncer de mama

El enfoque del tratamiento del cáncer de mama depende también de la etapa a la presentación. Para propósitos de estadificación, el cáncer de mama se clasifica usando el sistema TNM (tumor en la mama, ganglios linfáticos y metástasis) bajo la dirección de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y UICC (Union for International Cancer Control) en (16):

- Etapa temprana: Incluye a los pacientes con estadio clínico I, IIA, IIB y un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio clínico IIIA (tumor > 5 cm pero no hay evidencia clínica de la afectación de los ganglios T3N0).
- Localmente avanzado: Incluye un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio clínico IIIA (T0 a T3 N2), y T4 independientemente del estado ganglionar. Aunque para fines terapéuticos es importante mencionar que muchos de los ensayos de neoadyuvancia, incluyen al grupo de tumores estadios IIB por considerar que se benefician a pesar que estrictamente por criterios no corresponden al grupo localmente avanzado.

**Etapa temprana:** Los pacientes con cáncer de mama en etapa temprana se someten a la cirugía primaria (tumorectomía o mastectomía) en la mama y a los ganglios regionales con o sin radioterapia. Después del tratamiento local definitivo, la terapia sistémica adyuvante puede ser ofrecido sobre la base de características del tumor primario, como el tamaño del tumor, grado, número de ganglios linfáticos implicados, y el estado de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), y la expresión HER2.

La terapia de conservación de mama, se compone de la cirugía conservadora de la mama (tumorectomía) más radioterapia. Los objetivos de la cirugía conservadora son proporcionar el equivalente de supervivencia que la mastectomía, un pecho cosméticamente aceptable, y una baja tasa de recurrencia en la mama tratada.

Para las pacientes que desean la terapia de conservación de la mama, pero no son candidatas al momento de la presentación, un enfoque alternativo es el uso de la terapia neoadyuvante, lo que puede permitir la conservación de la mama sin comprometer los resultados de supervivencia.

Mastectomía - Una mastectomía está indicada para pacientes que no son candidatos para la terapia conservadora de la mama y los que prefieren la mastectomía.

**Cáncer de mama localmente avanzado:** en el cáncer de mama localmente avanzado se trata mejor con la terapia multimodal que emplea la terapia sistémica y locorregional.

### Terapia sistémica neoadyuvante:

La mayoría de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado debe recibir terapia sistémica neoadyuvante. El objetivo del tratamiento es inducir una respuesta del tumor antes de la cirugía y permitir conservación de la mama.

El tratamiento de quimioterapia neoadyuvante o preoperatorio ha mostrado resultados similares al tratamiento adyuvante (17, 18) dando como beneficio además el disminuir el tamaño del tumor y permitir realizar cirugías más conservadoras (19) y permitir el valorar en forma individual la respuesta al tratamiento. La terapia neoadyuvante representa una opción para pacientes con cáncer de mama temprano. La respuesta patológica completa (PCR) puede predecir los resultados a largo plazo de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en varios estudios neoadyuvante y por lo tanto es un potencial subrogado para la supervivencia. (20) No existe una definición estándar para la respuesta patológica, la más utilizada es la del grupo Alemán (GBG): ypT0ypN0 (no tumor invasivo en la mama ni en los ganglios linfáticos). Existiendo además otras definiciones utilizadas por distintos centros y grupos: (22)

Grupos	Definición
MD Anderson Cancer Center, ABCCSG, NBIG	<b>ypT0/is ypN0:</b> no tumor invasivo en la mama ni en ganglios linfáticos, con residual no invasivo permitido en la mama
NSABBP	<b>ypT0/is ypN0/+:</b> no tumor invasivo en la mama, con residual no invasivo en la mama y con infiltración a ganglios linfáticos
Grupo Francés	<b>ypT<math>\leq</math>1mic ypN0/+:</b> residual microscópico en la mama; con focos invasivos, no invasivos en mama y con infiltración a ganglios linfáticos permitidos

Según los resultado del meta- análisis de 12 estudios aleatorizados (N.13125) de los Grupos Colaborativos (CTNeoBC), los pacientes con subtipo luminal A tuvieron una respuesta patológica completa (ypT0 ypN0 o ypT0/is ypN0) de 7%; subtipo luminal B (HER2 negativo) 16%, subtipo luminal B (HER2 positivo) 30%; triple negativo de 34% y subtipo HER2 positivo (no luminal) 50%; los pacientes que obtuvieron respuesta patológica se asociaron a mejor supervivencias libre de enfermedad (HR 0.48) y de supervivencia global (HR =0.36) en comparación a los pacientes que no lograron la respuesta patológica completa. (20)

## 2.4. JUSTIFICACIÓN:

Existe evidencia que ha mostrado diferencias en cuanto a las características clínicas y características patológicas entre pacientes de raza blanca y afroamericana. Se sabe que las pacientes de origen afroamericano se presentan en edades más tempranas, en estadios más avanzados y tumores con características más agresivas, siendo mayor el porcentaje del subtipo histológico triple negativo. De igual manera se considera que existen diferencias genéticas asociadas al origen étnico-racial en el grupo de mujeres hispanas. Sin embargo hasta el momento existe poca información sobre las características clínico-patológicas en el grupo de mujeres de origen latinoamericano. En México, los principales datos se extraen de la serie basada en la experiencia del INCan (Lara-Medina F) donde se reporta una mayor incidencia del subtipo triple negativo en mujeres mexicanas en comparación con la literatura anglosajona. De misma manera el grupo de la Dra. Pérez et al, ha documentado diferencias en las características moleculares del cáncer de mama en el grupo de las mujeres latinas. (3, 23)

Desafortunadamente, la información acerca de la diferencia en cuanto a toxicidades por el tratamiento de cáncer de mama dependiente de la raza y grupo étnico es muy limitada. Recientemente se ha documentado que las mujeres de origen asiático comparado con las mujeres blancas y afroamericanas presentan mayor toxicidad a los esquemas neoadyuvantes basado en 5 fluoracilo, antraciclénos y ciclofosfamida, lo que ha permitido proponer un ajuste en cuanto a las dosis de tratamiento que evitan la toxicidad y los retrasos permitiendo mantener la intensidad de dosis. (24, 25)

Desafortunadamente no existen reportes en los grupos hispanos ni en nuestro país que valoren si existe diferencias en toxicidad en mujeres mexicanas que justifiquen ajuste a los esquemas neoadyuvantes estándar. En nuestra institución se ha demostrado en nuestras pacientes como parte del trabajo de tesis de Armengol et al mayor toxicidad hematológica en el grupo de pacientes con niveles bajos de prealbumina, por lo que el determinar además las características clínico patológicas que se asocia a mayor respuesta patológica completa, nos ayudara a tomar mejores decisiones departamentales en relación a la selección de tratamientos y evitar así exponer a toxicidades al grupo de pacientes que no se beneficiará de quimioterapia.

Los subtipos intrínsecos están ampliamente aceptados para la clasificación de cáncer de mama. Sin embargo no es posible contar en todos los casos con los datos de la expresión genética usando micro-arreglos, por los costos económicos y logísticos que esto implicaría, por este motivo se ha propuesto un subrogado para la clasificación basada en inmunohistoquímica (IHQ). En el consenso reciente de St Gallen 2011 se recomienda utilizar este subrogado de

subtipos intrínsecos para predecir resistencia a tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, considerando así que el Luminal A debe sólo recibir tratamiento endócrino. (9,24)

Actualmente contamos con poca información en relación a la respuesta patológica completa por subtipo histológico en el grupo de pacientes hispanas y en la población mexicana. De igual manera no contamos con la información del grupo de pacientes con cáncer de mama que fueron tratadas en nuestra institución.

Con la realización de este trabajo nos ayudará a conocer el porcentaje de respuesta por subtipo histológico en nuestras pacientes, siendo de utilidad para revisar en forma retrospectiva la experiencia de nuestra institución.

Además nos permitirá conocer si el grupo de pacientes mexicanas presentan el mismo comportamiento y porcentaje de respuesta a lo reportado en la literatura tanto a nivel mundial, en estudio con mujeres de origen hispano y estudios realizados en otras instituciones de nuestro país.

Nos ayudará a definir las características propias de las pacientes de nuestra cohorte que se encuentran asociadas a la respuesta patológica, y evaluar si puede considerarse como un subgrupo a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Estableceremos la información con el objetivo de poder evaluar las decisiones de tratamiento tomadas hasta el momento en nuestro departamento y poder realizar los cambios pertinentes que se consideren necesarios con el objetivo de poder desarrollar guías de tratamiento locales y el diseño de ensayos clínicos adaptados a nuestra institución que nos permitan corroborar nuestros resultados en forma prospectiva y confrontarlos con evidencia a nivel nacional e internacional.

## 2.5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

### 2.5.1. OBJETIVOS:

- **Objetivo general.**

Determinar la asociación entre respuesta patológica completa al tratamiento neo-adyuvante y el subtipo intrínseco de cáncer de mama determinado por inmunohistoquímica.

#### **Objetivos Específicos**

- Determinar la asociación de la respuesta tumoral clínica con la respuesta patológica al tratamiento neo-adyuvante por subgrupo histológico.
- Determinar la asociación entre respuesta patológica a neoadyuvancia por subgrupo histológico con la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global.
- Identificar si existe asociación entre la respuesta patológica con el resto de las características patológicas (tipo histológico [histología ductal, lobulillar, y otros subtipos menos comunes como mucinoso, mixto, células acinares] grado histológico, Ki67, receptores hormonales positivos, receptores hormonales negativos) de las pacientes.
- Determinar diferencias en respuesta patológica y características clínicas (subgrupo de edad, comorbilidades, estado hormonal [menopaúsico, pre menopaúsico], tipo tratamiento neo-adyuvante utilizado).
- Determinar la asociación entre el residual histológico (índice de regresión) por subgrupo con la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global.

### 2.5.2. HIPÓTESIS:

**Hipótesis:** El subtipo histológico es un predictor de la respuesta patológica completa al tratamiento neo-adyuvante en pacientes con cáncer de mama localizado

**Hipótesis nula:** El subtipo histológico no es un predictor de la respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localizado.



### **3. DISEÑO DEL ESTUDIO:**

#### **3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

- OBSERVACIONAL

#### **3.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

##### **3.2.1. Con relación al MÉTODO DE OBSERVACIÓN**

- ESTUDIO TRANSVERSAL

##### **3.2.2. CON RELACIÓN AL TIPO DE ANÁLISIS**

- ANALÍTICO

##### **3.2.3. EN RELACIÓN CON EL TIEMPO**

- RETROSPECTIVO

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1 LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO.**

Se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, ingresadas al INCMNSZ durante el periodo de diciembre 2005 a diciembre 2012, que cumplieron con los criterios de selección y recibieron tratamiento de quimioterapia neo-adyuvante.

### **4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y SUSPENSIÓN DE LOS PARTICIPANTES**

#### **• INCLUSIÓN**

1. Confirmación histológica de cáncer de mama infiltrante con panel de Inmuno-histoquímica (receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2), grado tumoral.
2. Medida tumoral de por lo menos 1 cm en la mama por ultrasonido de mama y/o mastografía, la axila se evaluó por clínica (palpación, ultrasonido de mama y/o mastografía); en el caso de ganglios negativos se confirmó la presencia de metástasis a ganglios linfáticos por la técnica de ganglio centinela previo al inicio del tratamiento neo-adyuvante o posterior del termino del tratamiento a discreción del equipo médico tratante.
3. Tener enfermedades tempranas o localmente avanzadas (etapa clínica I, II y III), T4 o inflamatorio fueron elegibles para recibir tratamiento.
4. Haber recibido por lo menos 2 ciclos de tratamiento con quimioterapia neo-adyuvante
5. Contar con los estudios de imagen diagnósticos al inicio y al final del tratamiento.
6. Contar con reporte histológico completo pre y post tratamiento o bien con muestra de patología para re-revisión en caso necesario.

## • EXCLUSIÓN.

1. Haber recibido < a 2 ciclos de tratamiento.
2. No contar con el expediente de imagen completo.
3. No contar con reporte completo de patología pre y post tratamiento.
4. No contar con archivo histológico en el hospital para realizar re-revisión de la patología en caso necesario.
5. No contar con las características histológicas necesarias para poder clasificarse en un subtipo histológico. (Her2, RE, RP, Grado SBR, Ki67%)
6. Neoplasias malignas sincrónicas (durante un periodo de 6 meses antes o después del diagnóstico).
7. Ser estadio clínico IV.

### 4.5. VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable Independiente: edad, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, enfermedades Hepática), estado de menopausia (pre y postmenopáusica), histología (ductal, lobulillar e histologías menos comunes [mixto, mucinoso, acinar), subtipo intrínseco (luminal A, luminal B - HER2 negativo, luminal B-HER2 positivo, triple negativo, HER2 no luminal), tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.

Variable dependiente: Respuesta clínica, Respuesta patológica, Respuesta patológica completa, Residual histológico.

#### 4.5.1 DEFINICIONDE VARIABLES

##### Variable Independiente:

**Edad:** las pacientes se dividirán en grupos de edad de acuerdo a los siguiente rangos, con el objetivo de identificar a un grupo de edad de mujeres jóvenes < de 40 años y mujeres > de 70 años.

- 35-49
- 50-59
- 60-69
- >70

##### Subtipo intrínseco

Subtipo intrínseco	Definición clínico–patológica
Luminal A	Receptor de estrógenos y/o progesterona positivos, HER2 negativo y Ki-67 bajo (<14%), en el caso de no contar con el Ki-67 se tomó el grado tumoral (grados 1 y 2) (22)
Luminal B	<b>Luminal B (HER2 negativo)</b> Receptor de estrógenos y/o progesterona positivos, HER2 negativo y Ki-67 alto. En el caso de no contar con el Ki-67 se tomó el grado tumoral (grado 3) (22)  <b>Luminal B (HER2 positivo)</b> Receptor de estrógenos y/o progesterona positivos, HER2 sobre expresado o amplificado y cualquier valor de Ki-67
Erb-B2 sobre expresado	<b>HER2 positivo no luminal</b> HER 2 sobre expresado o amplificado, receptor de estrógenos y progesterona ausentes
“Basal-Like”	<b>Triple negativo (ductal)</b> Receptor de estrógenos y progesterona ausentes y HER2 negativo

## **Estado de menopausia:**

Menopausia se definirán según las guías clínicas de NCCN versión 3.2013. Se define como la profunda y permanente disminución en la síntesis de estrógenos ováricos basados en alguno los siguientes criterios:

- ooforectomía bilateral
- edad mayor de  $\geq 60$  años
- edad menor de  $< 60$  años con amenorrea por un periodo de 12 o más meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno, supresión ovárica, o FSH y estradiol plasmáticos en rangos postmenopáusicos
- Si se encuentra tomando tamoxifeno o toremifeno, y es  $< 60$  años y FSH y estradiol plasmáticos en rangos postmenopáusicos.

## **Tratamiento de neoadyuvancia**

- Esquema con antraciclenos: AC (adriamicina, ciclofosfamida), FAC (5-fluouracilo, adriamicina, ciclofosfamida), FEC (5-fluouracilo, epirubicina, ciclofosfamida).
- Esquema con taxanos: paclitaxel semanal, docetaxel semanal o trisemanal, TC (docetaxel, ciclofosfamida).
- Antraciclenos seguido de taxanos: AC, FAC, FEC luego paclitaxel semanal o docetaxel semanal o trisemanal.
- Taxanos seguido de antraciclenos: paclitaxel semanal o docetaxel semanal o trisemanal luego AC, FAC, FEC.
- Quimioterapia más trastuzumab: cualquier esquema de quimioterapia mencionado anteriormente más trastuzumab.
- Hormonal más trastuzumab: cualquier esquema de terapia hormonal mencionado arriba más trastuzumab.

## **Variable dependiente:**

### **Respuesta clínica**

Se utilizará la medición por imagen al inicio y al final del tratamiento con quimioterapia utilizando las Guías del **RECIST (versión 1.1)**.

Para definir respuesta evaluada por resonancia magnética se utilizará el siguiente criterio: respuesta completa (La desaparición de todas las lesiones blanco en la mama). Cualquier ganglios linfáticos patológicos, ya sea objetivo o no objetivo debe tener reducción en eje corto a <10 mm); respuesta parcial (por lo menos una disminución del 30% en la suma de diámetros de las lesiones blanco en la mama, tomando como referencia la diámetros iniciales antes del tratamiento); progresión de la enfermedad (por lo menos un aumento del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana. Además del aumento relativo del 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm, la aparición de una o más lesiones nuevas también considerado la progresión); enfermedad estable (ni la disminución suficiente para calificar como respuesta parcial, ni suficiente aumento para calificar para progresión de la enfermedad).

### **Respuesta clínica por ultrasonido mamario**

Respuesta completa (no evidencia de enfermedad en la mama), respuesta parcial (reducción en producto de dos diámetros perpendiculares del tumor primario en  $\geq 50\%$ ), progresión de la enfermedad (un incremento de tamaño del 25% o nuevas lesiones mamarias) y el resto de escenarios se definió como enfermedad estable o como no cambios.

### **Respuesta patológica completa**

Se utilizó para este estudio la usada por los grupos de MD Anderson Cancer Center, ABCCSG, NBIG: ypT0/is ypN0: no tumor invasivo en la mama ni en ganglios linfáticos, con residual no invasivo permitido en la mama. (21)

### **Residual histológico (índice de regresión)**

Propuesto por Sinn HP y colaboradores, conocido como el índice de regresión del tumor en la mama luego de tratamiento neo-adyuvante:

- RS4 (sin tumor residual ni células viables en la mama)
- RS3 (residual no invasivo)
- RS2 (foco residual invasivo menor de 5mm)

- RS1 (mínimos signos de regresión)
- RS0 (sin regresión). (26)

## **SLE**

Se definirá como sin evidencia de recurrencias de cáncer de mama ya sean locales, regionales, a distancia, o tumores contralaterales desde la fecha de la cirugía definitiva a la fecha de último seguimiento según los guías de NCCN versión 3.2013 o muerte.

## **SG**

Incluye el análisis de todas las muertes sean relacionadas al cáncer de mama o no; ocurridas desde de la fecha de la cirugía definitiva hasta la fecha del último seguimiento o muerte.

## **4.7. TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS Y MÉTODOS DE CONFIABILIDAD**

### **Cirugía (mastectomía conservadora, mastectomía radical)**

La decisión de someter a una paciente al distinto tipo de cirugía fue tomada de los criterios internacionales y criterios internos del Hospital tanto del departamento de cirugía oncológica como el departamento de oncología a través de una evaluación multidisciplinaria.

### **Toma de muestra**

La biopsia diagnóstica pre-tratamiento se obtuvo por medio de trucut o BAAF, para enviarse a revisión a la unidad de patología. El espécimen se fijó en formaldehído al 10% con el procesamiento rutinario con inclusión en bloque de parafina de acuerdo a los protocolos internos del departamento de patología.

### **Patología**

Los patólogos asignados de la institución revisaron todos los especímenes. El diagnóstico histológico de la muestra se definió de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de Salud por medio de tinción de Hematoxilina-Eosina. Además se sometió a análisis de inmunohistoquímica para determinación de RE, RP, Her2 y Ki67.

### **Proceso de fijación:**

La muestra obtenida se fijó en formol al 10%, realizado en una relación volumen de 1 a 20. Se vertió primero el fijador en el frasco limpio, y una vez colocado el tejido en el fijador se agitó

levemente durante unos minutos, dejándolo en el fijador para ser transportado a la unidad de patología.

#### **Aclaración del tejido:**

Una vez obtenida la deshidratación absoluta de la pieza por el alcohol, se colocó a la misma en un líquido, que mezclándose con el alcohol, tenga al mismo tiempo la propiedad de disolver la parafina. Se utilizó el “Líquido intermediario” dependiendo del protocolo del departamento de patología (cloroformo, toluol, xilol y benzol), se dejó por un periodo de 1-3 horas.

#### **Impregnación en parafina (inclusión propiamente dicha):**

Las piezas, después de haber sido aclaradas, se pasan a una mezcla de parafina líquida y líquido intermediario en partes iguales y se las lleva a la estufa durante una hora. Luego se las introduce en un recipiente que tenga parafina líquida y se guarda en la estufa para que la parafina impregne totalmente el tejido en toda su intimidad. La inclusión completa de las piezas dura aproximadamente 4 horas.

#### **Obtención de cortes:**

Con el objeto de realizar los cortes adecuados para el estudio al microscopio, se utilizó un micrótopo de parafina tipo Minot (cuchilla fija) para obtener cortes seriados de 2um.

#### **Montaje del corte:**

Los cortes se retiran del micrótopo con un pincel de pelo fino y se extienden en agua corriente contenida en una bandeja o cápsula de Petri. Luego de ser lavados, se vertirán en el mismo recipiente agua a 45° C para que los cortes se extiendan bien y uniformemente. Luego en esa misma agua se introducen los portaobjetos desgrasados y bien limpios, sobre los cuales anteriormente se ha depositado una fina capa de albúmina glicerizada o albúmina de Mayer (mezcla en partes iguales de clara de huevo y glicerina con un cristal de timol como antiséptico), para que la adherencia del tejido sea mayor y con la ayuda de una aguja histológica se empujan los cortes que flotan en el líquido hasta colocarlos en el portaobjeto. Posteriormente se llevan los portaobjetos ubicados en una escalerilla de madera a la estufa para mejorar su adherencia por coagulación de la albúmina.

#### **Técnica de coloración con Hematoxilina y Eosina**

Se realizará de acuerdo al protocolo del departamento de patología.



## **Análisis Inmunohistoquímico**

Se evaluó la expresión de los receptores hormonales a través de la tinción de inmunoperoxidasa (Dako, Glostrup, Denmark). Se cuantificó el nivel de los receptores hormonales a través de análisis (Biogenex, San Ramón, Calif.), considerándose como: Positivos: si  $\geq 1\%$  de los núcleos de las células tumorales son inmunorreactivas. Negativo: Si  $< 1\%$  de los núcleos de las células tumorales son inmunorreactivas en presencia de un control positivo (27).

El KI 67% se determinó como bajo:  $< 14\%$  y alto:  $> 14\%$ . El grado de diferenciación se basó en la escala de Scarf Bloom Richardson: Bien diferenciado (puntaje: 1-5) Moderadamente diferenciado (puntaje: 6-7) Pobremente diferenciado (puntaje: 8-9).(28)

HER2 positivo se definió a través de inmunohistoquímica como: positivo cuando la expresión de 3+ de la proteína en la superficie celular (definida como la tinción de membrana intensa uniforme  $>30\%$  de las células tumorales invasoras) (Hercep Test, Dako) o FISH sobre expresado (promedio  $>6$  copias del gen / núcleo de la prueba sin control interno de la sonda control) o la proporción HER2/CEP 17 de más de 2.2 cuando e CEP 17 es una prueba centronómica para cromosoma 17 en donde reside el gen HER2 (Vysis, Des Plaines, III). Intermedio (indeterminado): Expresión de 2+ con tinción de la proteína de membrana que es o no uniformes pero débil evidente en menos del 30% de las células (HercepTest, Dako); por lo que requiere amplificación por FISH (Vysis, Des Plaines, III). Negativo: Resultado por inmunohistoquímica de 0 o 1+ para la expresión celular de la proteína de membrana, o FISH HER/CEP17 menos de 1.8 o un promedio de menos de 4 copias del gen HER2 para los sistemas sin sonda interna de control (Vysis, Des Plaines, III).(29)

#### 4.6. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las pacientes se clasificaron en grupos de acuerdo al subtipo histológico; Luminal A, Luminal B, Basaloide (Triple negativo) y Her2 positivo. Los datos se tabularon además por tipo de respuesta patológica como; RPC (Respuesta Patológica Completa) y NRPC (No Respuesta Patológica Completa). Se utilizó pruebas de Phi y Correlación Biserial para determinar la asociación entre las variables predictivas (subtipo histológico, características moleculares, tipo de quimioterapia etc) y la respuesta patológica. Consideramos la significancia clínica de  $p \leq 0.05$  con IC de 95%.

La supervivencia fue evaluada por el estimador de Kaplan-Meier en donde la comparación de grupos de respuesta fue analizada con la prueba de Log-rank. Se tomó como variable de referencia la recurrencia. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS (versión 20.0; SPSS, Chicago,III)

## 5. ASPECTOS ÉTICOS

### 5.1. - CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17 se trata de una investigación con riesgo mínimo debido que los datos se obtienen de forma retrospectiva a partir del archivo clínico.

### 5.2. RIESGOS PREVISIBLES Y PROBABLES

Se clasifica en riesgo mínimo ya que ya que no existe intervención activa sobre los sujetos de estudio.

## 6. ORGANIZACIÓN

### 6.1. RECURSOS HUMANOS

Dr. Rixci Augusto Ramírez Fallas, Residente de oncología médica. Identificación de pacientes, recolección de datos, realización de la base de datos, su análisis y redacción de la tesis.

Dra. Yanin Chávarri Guerra como asesor principal de especialidad y metodológico en el desarrollo del estudio y análisis de datos.

Dr. Saúl Campos Gómez como asesor de especialidad, metodológico y estadístico del estudio.

Dr. Eucario León Rodríguez: fungirá como asesor como profesor titular del curso.

#### 6.1.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	DIC	ENE	FEB	MAR	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
Presentación y aprobación de proyecto de tesis	X	X						
Elaboración de protocolo		X	X					
Registro de protocolo ante el Comité de Investigación			X					
Recolección de la información			X	X	X	X	X	
Captura de datos			X	X	X	X	X	
Análisis de datos								X

Interpretación de resultados								X
Redacción de artículo científico								X

## 6.2. RECURSOS MATERIALES

Requirió únicamente de recursos materiales básicos para la documentación de los casos y registro en forma impresa de papel. Se utilizó para el análisis estadístico paquete SPSS IBM para Mac V20.

.

## 6.4. FINANCIAMIENTO

El proyecto no tendrá un financiado económico específico por alguna institución externa.

## 7.0. RESULTADOS

Se revisó el registro de tumores del departamento de patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de donde se identificó a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasor y posterior a esto la revisión en el archivo de las pacientes que recibieron tratamiento neo-adyuvante durante el periodo de diciembre del 2005 a diciembre 2012.

En total se identificaron 88 casos de pacientes diagnosticados con cáncer de mama (CM) sometidas a tratamiento neo-adyuvante.

Del total de los casos se excluyeron del estudio 11 pacientes por no contar con el expediente completo, no tener imagen o la patología disponible. Se reclutaron 77 pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad para el estudio. (Figura 3)

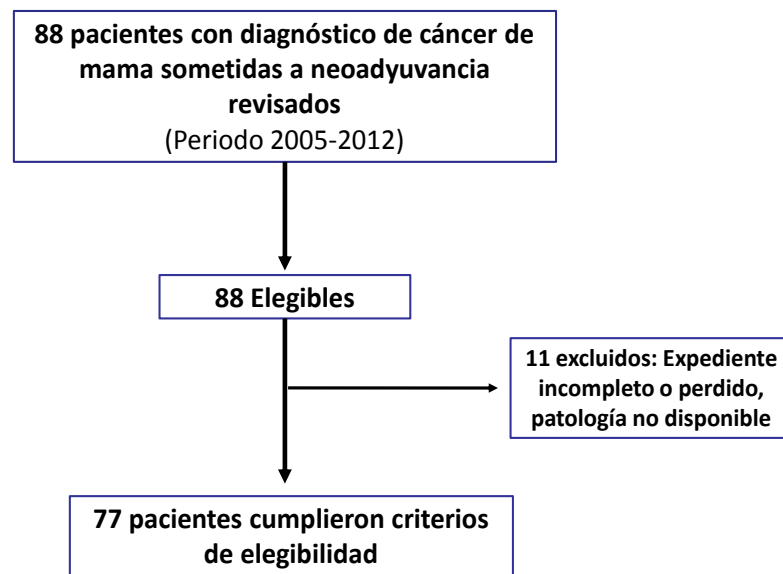


Figura 3. Selección de la muestra

## Características demográficas y clínicas

Las características demográficas y clínicas se muestran en la tabla 1.

La media de edad al diagnóstico fue 54 años (rango: 36-90) para la cohorte global. En cuanto a la división por grupos de edad, el 36% (n=28) de las pacientes se encontraba dentro de rango de 36-49 años, 29% (n=22) de 50 – 59 años, 19 % de 60-69 años y el 17% restante a mayores de 70 años. 22 (29%) pacientes contaban con alguna comorbilidad registrada en el expediente, siendo de las más frecuente DM en 9 pacientes (12%) e hipertensión arterial (HA) en 6 pacientes (8%).

El 60% (n=46) de las pacientes se encontraban al diagnóstico en un estado hormonal de menopausia y determinado por criterios clínicos definidos en las variables de inclusión. Al momento del diagnóstico inicial el tamaño tumoral mamario fue clasificado como T1 en el 22%, T2 en el 47 %, T3 en el 16% y T4 en el 15% de las pacientes. La mayoría (51%) presentó ganglios negativos; del 49% con positividad en ganglios, 34 (44.2%) se presentó con 1 a 3 ganglios positivos (N1) y sólo 4 pacientes correspondían a N3 clínico al diagnóstico. (Figura 2)

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas**

Variable	No. N=77	Porcentaje 100%
<b>Grupo de edad</b>	<b>Mediana 54a (36-87)</b>	
39-49	28	36%
50-59	22	29%
60-69	15	19%
>70	12	16%
<b>Comorbilidad</b>		
Ninguna	55	71%
Diabetes	9	12%
Hipertensión Arterial	6	8%
Otros ( CI, IRC, Dislipidemia)	7	9%
<b>Estado Hormonal</b>		
Pre-menopáusica	31	40%
Menopáusica	46	60%
<b>T clínica</b>		
cT1	17	22%

cT2	36	47%
cT3	12	16%
cT4	12	15%
<b>N clínica</b>		
cN0	39	51%
cN1	34	44%
cN2	0	0%
cN3	4	5%

## Características histopatológicas

En cuanto a la histología, del total de las pacientes el 74% tenían un carcinoma de tipo ductal, el 19.5% tipo lobulillar y el 6.5% restante se clasificó como otros (mucinoso, tubular-ductal, acinar, medular, sarcomatoso y apócrino). Según los grupos de subtipo histológico el 32.5% correspondía a luminal A, 28.6% luminal B, 11.7% luminal B-Her2+, 22.1% triple negativo y 5.2 % Her2 sobre-expresado. (Tabla 2).

El grado (SBR) fue reportado por histología en la totalidad de los tumores, y en el 64% se realizó además el marcador de inmunohistoquímica para Ki67. En su mayoría correspondieron a un grado intermedio - alto por SBR (81%) y por Ki67 (44.2%). (Tabla 2)

**Tabla 2. Características histopatológicas**

Histología	N	porcentaje
Ductal	57	74%
Lobulillar	15	19%
Otros	5	6%
<b>Subtipo intrínseco</b>		
Luminal A	25	32%
Luminal B1 (HER2 negativo)	22	29%
Luminal B2 (HER2 positivo)	9	12%
Basaloide (triple negative)	17	22%
HER2 (no luminal)	4	5%
<b>Receptores de estrógeno</b>		
Negativo	27	35%
Positivos	50	65%
<b>Recetores de Progesterona</b>		
Negativo	30	39%

Positivo	47	61%
<b>Ki67</b>		
NR ( no realizado)	27	35%
<14%	16	21%
>14%	34	44%
<b>Grado (SBR)</b>		
1 bajo	14	18%
2 intermedio	36	47%
3 alto	26	34%
<b>HER2</b>		
positivo	13	17%
negativo	64	83%

### Tratamiento neo-adyuvante

En cuanto al esquema de quimioterapia, 12 pacientes recibieron monodroga, con antraciclenos (7.8%) ó taxanos (7.8%); quimioterapia combinada con antraciclenos y taxanos (67.6%), quimioterapia combinada con trastuzumab (7.8%). El 9.1% restante no recibió quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, 6 recibieron neoadyuvancia hormonal y 1 hormonal en combinación con trastuzumab.

Del total de las pacientes, 21 (n= 27%) se sometieron a cirugía conservadora y 55 (71%) a mastectomía radical. (Tabla 3)

**Tabla 3.- Tratamiento neoadyuvante y cirugía**

Esquema de quimioterapia	N	Porcentaje
Antraciclenos	6	8%
Taxanos	6	8%
A → T	32	42%
T → A	20	26%
QT + Trastuzumab	6	8%
Hormonal	6	8%
H + Trastuzumab	1	1%
<b>Tipo de Cirugía</b>		
MRM	55	71%
Cirugía Conservadora	21	27%



## Respuesta patológica completa

De acuerdo con las definiciones de RPC, se identificaron 10 pacientes de las 77 (13%) con respuesta patológica completa. En base al subtipo histológico, el 40% de las respuestas completas correspondía a Luminal B, y 40% a triple negativo. Solo una paciente (10%) del grupo Luminal A presentó RPC. Es de llamar la atención, que el 70% de las respuestas completas pertenecieron a pacientes del grupo de edad jóvenes (36-49 años), en su mayoría no presentaba comorbilidad (70%), eran histológicamente de tipo ductal (80%), recibieron quimioterapia de combinación (70%) y correspondieron a grado intermedio (56%) o alto (44%). En cuanto a la asociación entre variables clínico-patológicas con la respuesta patológica completa se determinó significancia estadística para la edad ( $p=0.05$ ), estado hormonal ( $p=0.040$ ) y subtipo intrínseco ( $p=0.032$ ). (ver Tabla 4)

**Tabla 4. Variables y relación por tipo de respuesta**

Variable	RPC ypT0/isN0		NO RPC ypTmicN0N+		Total, n (%)	p value
	n=10 (13%)	%	n=67 (87%)			
<b>Grupo de edad</b>					<b>N=77 (100%)</b>	0.05
35-49	7(9.1%)	70%	21(27.3%)	31.3%	28 (36.4%)	
50-59	1(1.3%)	10%	21(27.3%)	31.3%	22 (28.6%)	
60-69	1(1.3%)	10%	14(18.2%)	20.9%	15 (19.5%)	
>70	1(1.3%)	10%	11(14.3%)	16.4%	12 (15.6%)	
<b>Comorbilidad</b>						0.6
Ninguna	7(9.1%)	70%	48(62.3%)	71.6%	55 (71.4%)	
Diabetes	1(1.3%)	10%	8(10.4%)	11.9%	9 (11.7%)	
Hipertensión Arterial	0(0%)	0%	6(7.8%)	9%	6 (7.8%)	
Otros ( CI, IRC, Dislipidemia)	2(2.6%)	20%	5(6.5%)	7.5%	7 (9.2%)	
<b>Estado Hormonal</b>						0.040
Pre-menopáusica	7(22.6%)	30%	24(77.4%)	64.2%	31 (40.3%)	
Menopáusica	3(6.5%)	70%	43(93.5%)	35.8%	46 (59.7%)	
<b>Histología</b>						0.67
Ductal	8(10.4%)	80%	49(63.6%)	73.1%	57 (74%)	
Lobulillar	0(0%)	0%	15(19.5%)	22.4%	15 (19.5%)	
Otros	2(2.6%)	20%	3(3.9%)	4.5%	5 (6.5%)	
<b>Esquema de neoadyuvancia</b>						0.614
Antraciclenos	0(0%)	0%	6(7.8%)	7.8%	6 (7.8%)	
Taxanos	1(1.3%)	10%	5(6.5%)	7.5%	6 (7.8%)	
A → T	4(5.2%)	40%	28(36.4%)	41.8%	32 (41.6%)	
T → A	3(3.9%)	30%	17(22.1%)	25.4%	20 (26%)	
QT + Trastuzumab	2(2.6%)	20%	4(5.2%)	6.0%	6 (7.8%)	
Hormonal	0(0%)	0%	6(7.8%)	9.0%	6 (7.8%)	

H + Trastuzumab	0(0%)	0%	1(1.3%)	1.5%	1 (1.3%)	
<b>Tipo de Cirugía</b>						0.56
MRM	7(9%)	70%	48(63.2%)	72.7%	55 (72.2%)	
Cirugía Conservadora	3(3.9%)	30%	18(23.7%)	27.3%	21 (27.6%)	
<b>Subtipo intrínseco</b>						0.032
Luminal A	1(1.3%)	10%	24(31.2%)	35%	25(32.5%)	
Luminal B1 (HER2 negativo)	2(2.6%)	20%	20(26%)	29.9%	22(28.6%)	
Luminal B2 (HER2 positivo)	2(2.6%)	20%	7(9.1%)	10.4%	9(11.7%)	
Basaloide (triple negativo)	4((5.2%)	40%	13(16.9%)	19.4%	17(22.1%)	
HER2 (no luminal)	1(1.3%)	10%	3 (3.9%)	4.5%	4(5.2%)	
<b>Receptores de estrógeno</b>						0.081
Negativo	6(7.8%)	60%	21(27.3%)	31.3%	27(35.1%)	
Positivos	4(5.2%)	40%	46(59.7%)	68.7%	50(64.9%)	
<b>Recetores de Progesterona</b>						0.133
Negativo	6(7.8%)	60%	24(32%)	35%	30(39%)	
Positivo	4(5.5%)	40%	43(55.8%)	65%	47(61%)	
<b>Ki67</b>						0.732
NR ( no realizado)	5(6.5%)	50%	22(28.6%)	32.8%	27(35.1%)	
<14%	0(0%)	0%	16(20.8%)	23.9%	16(20.8%)	
>14%	5(6.5%)	50%	29(37.7%)	43.3%	34(44.2%)	
<b>Grado (SBR)</b>						0.224
1 bajo	0(0%)	0%	14(18.4%)	20.9%	14(18.4%)	
2 intermedio	5(6.6%)	55.65	31(40.8%)	46.3%	36(47.4%)	
3 alto	4(5.3%)	44.4%	22(28.9%)	32.8%	26(34.2%)	
<b>HER2</b>						0.221
positivo	3(3.9%)	70%	10(13%)	85%	13(16.9%)	
negativo	7(9.1%)	30%	57(74%)	15%	64(83.1%)	

## Supervivencia

Las pacientes con respuesta patológica completa ypT0 ypN0 en forma general experimentaron mejor supervivencia libre de enfermedad con una media de 63 meses (rango 50 meses –75 meses;  $p= 0.3522$ ) y supervivencia global con una media de 72 meses (rango 64-79;  $p= 0.2836$ ) comparadas con los que no presentaron una respuesta patológica completa. (Figuras 4-7)

Cuando se analizó la supervivencias por grupos en base al índice de regresión tumoral (tumor residual) posterior a neo-adyuvancia, se observó una diferencia entre los grupos, siendo mejor para RS4 y menor para RS3, RS2, RS1 y RS0 en forma secuencial con una diferencia entre las curvas cercana la significancia estadística ( $p= 0.06$ ) (Figuras 5 y 6)

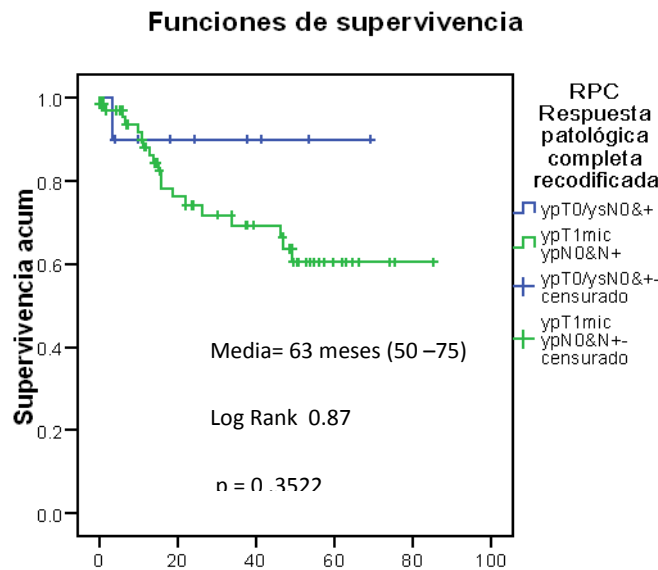
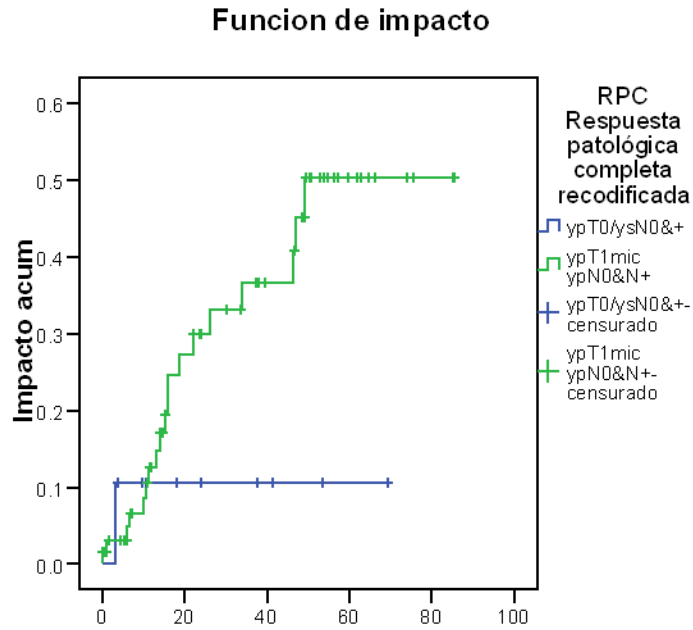
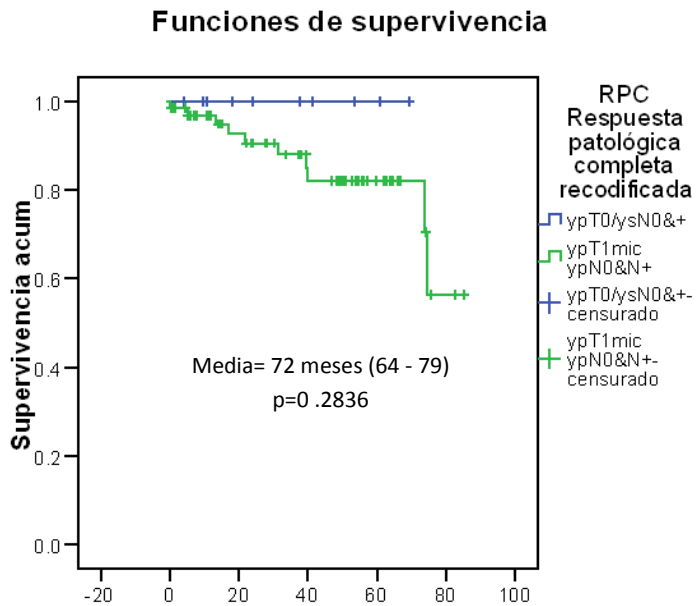


Figura 4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD RPC VS NRP

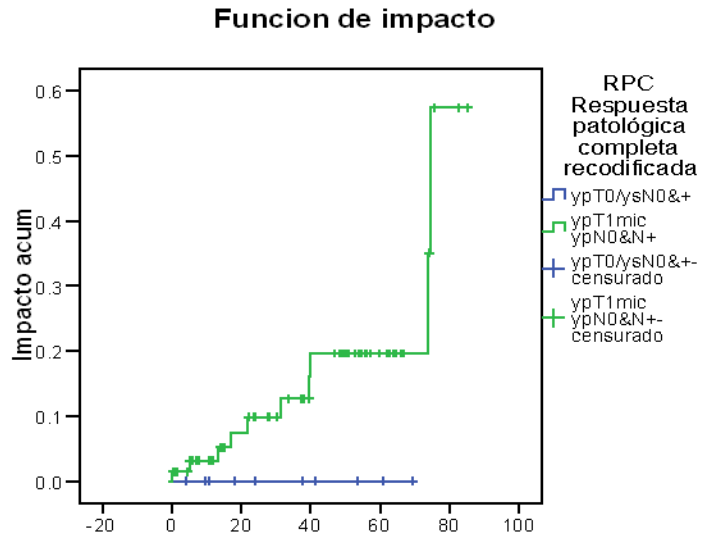


**Figura 5. IMPACTO ACUMULADO DE SUPERVIVENCIA**

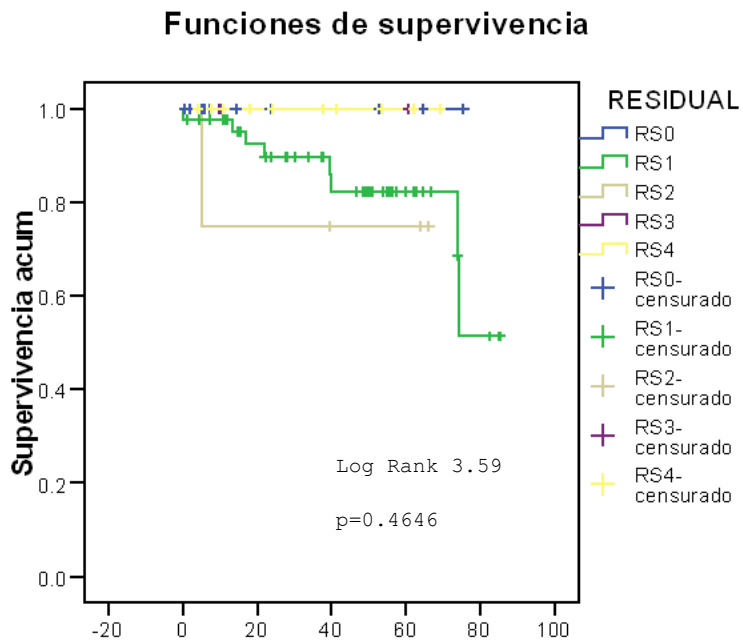
### LIBRE DE ENFERMEDAD RPC VS NRP



**Figura 6. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN MESES POR RPC VS NRPC**



**Figura 7.- IMPACTO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN MESES POR RESIDUAL**



**Figura 8. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR RESIDUAL**

### Funciones de supervivencia

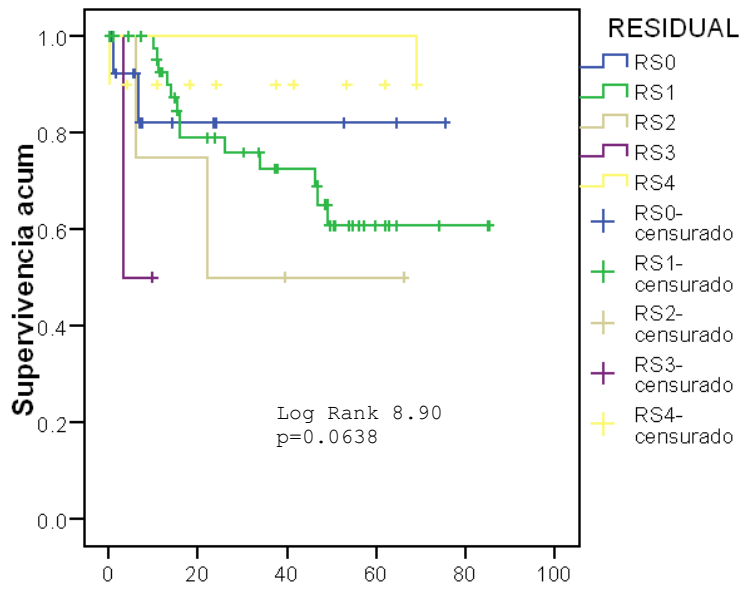


Figura 9. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR RESIDUAL

## 8.0 DISCUSSION

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y con fenotipos diversos. Sus características biológicas intrínsecas hacen que tengan distintos comportamientos así como respuesta al tratamiento. Esto se ha demostrado a lo largo de la historia, donde desde hace más de un centenario de años se observó que las pacientes con cáncer de mama que eran privadas de los ovarios tenían un beneficio terapéutico, sin embargo no sucedía en todas.

A lo largo del tiempo se han hecho esfuerzos por tratar de caracterizar a las pacientes con cáncer de mama. Con el desarrollo de técnicas sofisticadas como micro arreglos génicos ha sido posible evaluar en forma simultánea miles de genes hasta poder determinar un perfil que nos ha ayudado a identificar distintos grupos o subpoblaciones dentro de los tumores mamarios. Este desarrollo de perfiles génicos a la vez nos ha permitido desarrollar firmas genéticas que nos pueden determinar pronóstico en donde se relacionan además de las características moleculares, las características clínicas de las pacientes relacionadas con cada subpoblación dentro de los tumores mamarios.

Dentro de las características clínicas relacionadas con cáncer de mama, se sabe que a nivel global existe una mayor incidencia en grupo de mujeres por arriba de los 50 años de edad. Sin embargo, existe evidencia que en las mujeres afro-americanas se presenta en edades más tempranas. Existe poca información en relación a la edad de presentación en las poblaciones hispanas. En nuestro estudio, la media de edad fue de 54 años con un rango de 36 a 90 años para la cohorte global, sin embargo en cuanto a la proporción por grupo de edad, la mayoría de nuestras pacientes se encontraba dentro del rango de mujeres jóvenes, menores de 50 años de edad (36%). Esto coincide con lo reportado por estudios realizados en nuestro país; en el estudio de Rodríguez-Cuevas S et al. y lo reportado por el INCan (Lara-Medina et al.) donde la edad promedio de las pacientes con cáncer de mama al diagnóstico fue de 49 y 54 años respectivamente. Comparado con la literatura global; donde la mayoría de las pacientes son de raza blanca; la población de origen hispano tiene una tendencia a presentar cáncer de mama en mujeres más jóvenes con una diferencia aproximada de  $\pm 10$  años, lo cual se cree puede estar explicado en base a las características genéticas relacionadas con el origen racial-étnico. (3, 30,31)

De igual forma, la evidencia ha mostrado diferencias en las características clínicas y características patológicas entre las pacientes de raza blanca y afroamericana. En forma general, se ha documentado que las pacientes afroamericanas presentan tumores con características más agresivas, siendo mayor el porcentaje del subtipo triple negativo. (1) Existe poca información en relación a las mujeres hispanas y la frecuencia de los subtipos histológicos.

Del estudio inicial en donde se presentan por primera vez los subtipos moleculares en el cáncer de mama, se extrae que los subtipos luminal A, luminal B, Triple negativo y Her2 positivo representan el 40%, 20%, 15% y 15% respectivamente. En nuestro estudio se observó una incidencia de 32%, 41%, 22% y 5% para esos grupos, observándose una mayor proporción para el grupo de luminal B representando casi el doble de la población para ese subtipo. De igual manera, en la serie de la experiencia del INCan (3) la mayor proporción de las pacientes en neo-adyuvancia, fue para el tipo luminal (RH positivos) seguido de TN correspondiendo al 23% de la muestra.

Como objetivo de nuestro trabajo, se sabe que las características propias de cada tumor influyen en la respuesta al tratamiento. En base al subtipo histológico, el 40% de nuestras respuestas completas correspondió a subtipo Luminal B, y 40% a triple negativo. Solo una paciente (10%) del grupo Luminal A presentó RPC. Siendo significativo la diferencias entre las respuestas patológicas por subtipo intrínseco con la respuesta patológico ( $p=0.032$ ) de manera individual y así como las relación multivariada aunque solo con tendencia a la significancia estadística B de 0.88 (IC95% -0.31 – 1.34  $p=0.06$ ), resultados similares a lo reportado de manera internacional, en donde se sabe que el tener receptores hormonales positivos y una tasa de proliferación celular baja ( $Ki <14\%$ ) condiciona pobre respuesta a tratamiento de quimioterapia, por lo que debe de considerarse en este subgrupo de pacientes ofrecer tratamiento basado en terapia hormonal. (9, 21,22)

Además en cuanto al esquema de quimioterapia, nuestra pacientes recibieron monodroga; antraciclenos en el 7.8% o taxanos en 7.8% y quimioterapia combinada con antraciclenos y taxanos en 67.6%. De esto se obtuvo que la mayoría de las respuestas patológicas completas (70%) fueran dentro del grupo de terapia combinada. Esto confirma lo establecido por múltiples estudios a nivel mundial, donde se ha demostrado que el agregar taxanos al régimen de quimioterapia neoadyuvante se traduce en mayores tasas respuesta patológica completa. (31,32).

En las pacientes tratadas con terapia neoadyuvante, la ausencia de enfermedad tumoral al final el tratamiento tanto en la mama como en la axila se considera como una respuesta patológica completa. Se sabe que el tener una RPC pudiera ser un subrogado de la supervivencia libre de enfermedad y global, sin embargo no ha sido comprobado en forma contundente en estudios fase III lo cual lo mantiene en controversia pero si en el análisis de 12 de los principales estudios de neoadyuvancia mostrado en el meta análisis de Cortazar P et al. (21)

Está bien reconocido, que el tumor que responde, tiene un comportamiento menos agresivo; en nuestro trabajo cuando se analizan las curvas de supervivencia comparando respondedores vs no respondedores, se observa una diferencia con tendencia a la significancia entre los dos



grupos, sin embargo el hecho que la respuesta completa según la literatura así como en nuestro estudio se corresponda a menos un tercio de la población (21,31,32), hace que exista un desbalance importante entre los grupos a comparar en cuanto a número de pacientes, lo cual en nuestro estudio es una limitante por la muestra total, lo que puede condicionar a no alcanzar la significancia estadística a pesar observarse una brecha importante entre las dos curvas de supervivencia tanto libre de recurrencia como supervivencia global.

Para tratar de compensar el equilibrio entre los grupos, decidimos realizar una valoración de la supervivencia libre de recurrencia y global en base a el índice de regresión patológica la cual dividió la muestra en 5 categorías que van desde no residual hasta la no respuesta a tratamiento. Con esto se obtuvo que existe diferencias con tendencia a la significancia ( $p=0.06$ ) entre los 5 grupos, observado en forma clara en las curvas. Gunter von Minckwitz et al, corroboraron en 5273 pacientes clasificadas en base al índice de regresión, un beneficio significativo tanto en supervivencia global como en SLE para el grupo de mayor regresión RS4 con un HR de 2.21 ( $p < 0.001$ ) (22).

Existen limitaciones en nuestro estudio: el número pequeño de pacientes en la cohorte; además, la naturaleza retrospectiva de la recolección de datos. Por lo que se necesitarían estudios de carácter prospectivo con mayor número de pacientes para poder dar conclusiones con mayor evidencia.

## 9.0 CONCLUSIONES

Como conclusiones, nuestro estudio corrobora nuestra hipótesis inicial, en donde existe diferencias de la respuesta al tratamiento neo-adyuvante por subtipo histológico, documentando mayor respuesta patológica completa en el subtipo luminal B y TN.

En base a estos resultados, corroboramos en nuestras pacientes que al igual que la literatura en nuestras pacientes el luminal B y TN son subtipos respondedores que se benefician de recibir tratamiento de quimioterapia neoadyuvante con el objetivo de tratar de lograr respuesta patológicas completas. Además el subtipo luminal A presentó las tasas más bajas de respuesta por lo que se considerará continuar ofreciendo preferiblemente tratamiento hormonal como tratamiento neoadyuvante evitándole así toxicidad a este subgrupo de pacientes.

Además, documenta que las pacientes en nuestra población se presenta en edades más tempranas que la población mundial y con una distribución de los subtipos histológicos de cáncer de mama diferente a proporciones reportadas en la literatura anglosajona pero con comportamiento forma similar a lo reportado en mujeres hispanas, donde existe una mayor incidencia a subgrupo luminal B y TN lo que puede estar en relación la edad de presentación y características genéticas propias de la etnia-racial.

En forma secundaria, se corroboró la diferencia en cuanto a pronóstico en relación a la supervivencia libre de recurrencia y global, siendo mejor en el subgrupo de tumores de cáncer de mama que presentan RPC o bien mayor índice de regresión tumoral.

## REFERENCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* (2011); 61:69-90.
2. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* (2011). 378: 1461–84.
3. Fernando Lara-Medina, MD; Víctor Pérez-Sánchez, MD; David Saavedra-Pérez, MD. et al Triple-Negative Breast Cancer in Hispanic Patients. *Cancer.* (2011); 117:3658–69).
4. Chávarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PER, Knaul F, Mohar A, Finkelstein DM, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *The lancet oncology*; (2012).13(8):e335–43.
5. Roman Rouzier, Charles M. Perou, W. et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clin Cancer Res* (2005);11:5678-5685.
6. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* (2007)13:2329- 2334.
7. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*; (2001). 98(19):10869.
8. Prat A, Parker JS, Karginova O. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*; (2010) 12(5):R68).
9. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes: Dealing with the diversity of breast cancer—Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer (2011). *Ann Oncol* 22:1736-1747.
10. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*; (2006) 355(6):560.
11. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*; (2003)100(18):10393.
12. Therese Sørliea, Charles M. Peroua, Robert Tibshiranie, et al Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS* (2001); September 1, vol. 98, no.19:10869–10874.
13. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B. et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*; (2006) 355(6):560).

14. Therese Sørlie, Charles M. Perou, Robert Tibshiranie, et al Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS (2001); September 1, vol. 98, no.19:10869–10874).
15. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. Cancer. Nov; (2012) 118(22):5463-72.
16. Lisa A. Carey, E. Claire Dees, Lynda Sawyer, et al. The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes. Clin Cancer Res; (2007)13:2329-2334.
17. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Philadelphia, PA: lippincott Raven Publishers, 2010.
18. Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst (2009) 101:736–750.
19. Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Increasing steroid hormone receptors expression defines breast cancer subtypes non responsive to preoperative chemotherapy. Breast Cancer Res Treat (2009) 116:359–369.
20. Hannemann J, Oosterkamp HM, Bosch CA, et al. Changes in gene expression associated with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol (2005) 23:3331–3342.
21. P Cortazar, L Zhang, M Untch, K Mehta, et al. Meta-analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). Cancer Research: December 15, (2012); Volume 72, Issue 24, Supplement 3 (San Antonio).
22. Gunter von Minckwitz, Michael Untch, Jens-Uwe Blohmer, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. J Clin Oncol (2012) 30:1796-1804 (respuesta a QT).
23. Tejal A. Patel, Gerardo Colon-Otero, Celyne Bueno Hume. Et al Breast Cancer in Latinas: Gene Expression, Differential Response to Treatments, and Differential Toxicities in Latinas Compared with Other Population Groups. The Oncologist (2010);15: 466–475.
24. Mariana Chavez-MacGregor, MD; Jennifer Litton, MD; Huiqin Chen, MS et al Pathologic Complete Response in Breast Cancer Patients Receiving Anthracycline- and Taxane-Based Neoadjuvant Chemotherapy Evaluating the Effect of Race/Ethnicity. Cancer (2010);116:4168–77).

25. Hyo Sook Han, Isildinha M. Reis, Wei Zhao et al Racial differences in acute toxicities of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *European Journal of Cancer* 47 (2011) 257-23545.)
26. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, et al. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* (1994) Oct;54(10):552-8.
27. M. Elizabeth H. Hammond, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). *Arch Pathol Lab Med—Vol 134*, July 2010.
28. Pérez et al, *Cancerología* 3 (2008): 7-17).
29. Antonio C. Wolff, M. Et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol* (2007) 25:118-145).
30. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer causes & control: CCC*. 2009 Sep;20(7):1071–82.
31. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778.
32. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2019.

**ANEXOS**  
**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (ANEXA)**

1	Nombre	
2	Registro	
3	Edad	
4	Comorbilidades	0. Ninguna 1. DM 2. HTA 3. ICC 4. Enf. Hepática 5. Otros
5	Fecha de Dx	
6	Pre menopáusica	1. Si 2. No
7	Histología	1. Ductal 2. Lobulillar 3. Otros
8	RE%	
9	RP%	
10	Her2	
11	Ki67	0. No disponible 1. <14% 2. >14%
12	Grado	1. Bajo G1 (3-5) 2. Int G2 (6-7) 3. Alto G3 (8-9)
13	Estudio Dx	1. USG 2. Masto 3. autopal 4. tamizaje
14	Tumor	1. cT0 7. cT1c 2. cTis 8. cT2 (CDIS) 9. cT3 3. cTis 10. cT4a (CLIS) 11. cT4b 4. cT1mi 12. cT4c 5. cT1a 13. cT4d 6. cT1b
15	Ganglios	1. cN0 2. cN1 3. cN2 4. cN3
16	Fecha de Inicio de QT	
17	Neoadyuvancia	1. Antraciclenos 2. TAX 3. A → T 4. T → A 5. QT + Trastu 6. Hormonal
18	Respuesta clínica	1. EE 2. RP 3. PE 4. RC
19	Esquema completo	1. Si 2. NO
20	Numero de ciclos	

21	Cirugía	1. MRM 2. Cx conservadora 3. No cirugía
22	Fecha de fin de QT	
23	RCP	1. ypT0ypN0 2. ypT0/is ypN0 3. ypT0/is ypN0/+ 4. ypT≤1mic ypN0/+ 5. ypT1> mic / ypN+ (NRC)
24	Res. Patológica	1. pT0 7. pT1c 2. pTis 8. pT2 (CDIS) 9. pT3 3. pTis 10. pT4a (CLIS) 11. pT4b 4. pT1mi 12. pT4c 5. pT1a 13. pT4d 6. pT1b
25	Ganglios	1. pN0 2. pN1 3. pN2 4. pN3
26	Adyuvancia	1. TMX 2. IA 3. Swich 4. Trastu
27	RT adyuvante	1. Si 2. No
28	Residual	1. RS4 (tumor no viable) 2. RS3 (residual no invasivo) 3. RS2 (focal invasivo) 4. RS1 (mínimos signos de regresión) 5. RS0 (sin regresión)
29	Estado actual	1. Viva sin enfermedad 2. Viva con enfermedad 3. Muerta sin enfermedad 4. Muerta con enfermedad 5. Desconocido
30	Recurrencia	1. Si 2. No
31	Fecha Recurr	
32	Sitio de Recurr	1. Local 2. Distancia _____ _____
33	Causa de muerte	1. Tumor 2. Otra
34	Fecha de muerte	