



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ONCOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA COMO PREDICTOR EN LA SUPERVIVENCIA
DESPUES DE QUIMIOTERAPIA DE NEOADYUVANCIA MAS TRASTUZUMAB EN
PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON
SOBREEXPRESION DE HER2 ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO " Dr. EDUARDO LICEAGA".**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MEDICA**

PRESENTA:

DR. WAGNER JOSE ESPINOZA AGUILAR

ASESOR DE TESIS:

**DR. MARIO ESCOBAR GOMEZ
(MEDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA)**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA MEDICA:

**DR. JESUS MIGUEL LAZARO LEON
(JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA)**



MEXICO D.F. JULIO DE 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Capítulo I	RESUMEN	3
Capítulo II	INTRODUCCIÓN	4
	Antecedentes o Marco Teórico	4
	Planteamiento del Problema	17
	Pregunta de investigación	18
	Justificación	19
	Objetivos	20
Capítulo III	MATERIAL Y MÉTODOS	21
Capítulo IV	RESULTADOS	24
Capítulo V	ANÁLISIS DE LOS DATOS	
	Discusión	27
	Conclusiones	30
Capítulo VI	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
Capítulo VII	ANEXOS Y FIGURAS	36

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA COMO PREDICTOR EN LA SUPERVIVENCIA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA DE NEOADYUVANCIA MÁS TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON SOBREENPRESIÓN DE HER2 ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

Introducción: El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo, donde se ha demostrado que el uso de antraciclinas, taxanos y trastuzumab en tumores HER-2 positivos de forma neoadyuvante aumenta las tasas de respuesta patológicas completas lo cual se asocia a un mejor pronóstico en términos de supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global.

Justificación: La supervivencia global en pacientes que alcanzan RPC tras el empleo de trastuzumab es mayor al 96%, mientras que las pacientes con enfermedad residual se encuentran en alto riesgo de recaída, hasta el momento no hay un estudio en nuestro hospital que permita conocer el estado actual de estas pacientes valorando las medidas de eficacia en términos de tasas de respuestas patológicas completas, sobrevida global, Sobrevida libre de progresión, respuestas clínicas y tasas de cirugía conservadora siendo esta la razón por la cual se requiere conocer las características clínico- patológicas, así como las tasas de respuesta patológicas completas como un predictor favorable en la supervivencia después de la quimioterapia neoadyuvante más trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado con sobreexpresión de HER2.

Objetivo: Evaluar la respuesta patológica completa como predictor en la supervivencia después de la quimioterapia de neoadyuvancia más trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado con sobreexpresión de HER 2 en pacientes atendidas en el servicio de Oncología del Hospital General de México.

Metodología: Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

Resultados: Entre Enero 2010 y Diciembre 2010, se registraron en el estudio 300 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado de las cuales solamente 40 pacientes fueron elegibles para evaluación en el estudio, con un tiempo de seguimiento promedio de 42.2 meses, La media de edad al momento del diagnóstico fue de 51.3 años, en contrando que Las pacientes menores de 40 años tienen 12% más posibilidades de presentar RPC (P: 0.916). El tamaño tumoral T4 y el grado nuclear G3 son de peor pronóstico (p: 0.388), la respuesta clínica completa fue de un 42.5% y la respuesta patológica completa de un 47.5%, la tasa de cirugía conservadora y la toxicidad cardíaca fue de 7.5% respectivamente, la sobrevida libre de enfermedad a 3.5 años para las que presentaron RPC fue del 68.5% en comparación con el 74.17% de las que no presentaron RPC (P: 0.818), con respecto a la SG solo hubo un caso de fallecimiento registrado en el grupo que no presento RPC, con supervivencia del 100% a las que presentaron RPC y un 95% para las que no las tienen (P:0.343).

Conclusiones: Las tasas de respuestas patológicas completas de nuestro estudio coinciden con lo encontrado en la literatura, no así las tasas de cirugía conservadora que está muy por debajo del promedio global, las pacientes mayores de 40 años de edad con T4, G3 y receptores hormonales negativos tienen peor pronóstico, la toxicidad cardíaca se reportó en 3 pacientes manifestada por descenso de la FEVI, en cuanto a la SLE y SG no se pudo establecer una diferencia significativa de supervivencia entre los grupos que presentaron RPC en comparación con los que no alcanzaron respuestas patológicas en vista a la muestra elegible del estudio que es baja y a que solo hubo un caso de fallecimiento registrado siendo este del grupo que no se obtuvo RPC por lo que pudiéramos inferir este resultado como un predictor subrogado favorable de sobrevida no así los tumores pobremente diferenciados que sí impactó en términos de supervivencia.

INTRODUCCION.

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo. ¹

El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan en países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control. ²

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir del 2006 este ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, desplazando de esta posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y mas años, lo que representa un incremento del 49.5% en los últimos 20 años. ³

Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad de tal forma que esta es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. Entre 1990 y 2000 hubo incrementos sustanciales en las tasas de mortalidad en las mujeres de 50 a 69 años y mayores de 79 años de edad, mientras que entre 2000 y 2010 dicho aumento se acentuó a partir de los 60 años. Cabe señalar que por cada muerte ocurrida en mujeres de 25 a 49 años por cáncer de mama en el 2010 hubo 2.5 defunciones en mujeres de 50 años en adelante. ³

Respecto a la incidencia, según los últimos datos del Registro Histopatológicos de Neoplasias Malignas (RH-NM), en 2003 se presentaron 12,433 nuevos casos de cáncer de mama, siendo la mayor parte en los grupos de 40 a 59 años y de 70 años y más. El porcentaje promedio de diagnósticos de acuerdo al estadio clínico es el siguiente: Estadio 0 y I 7.4%, estadio II, 34.4%, estadios III Y IV, 42.1%, no clasificables 16.1%. La mentablemente no se cuenta con un registro nacional que permita conocer la incidencia precisa de esta enfermedad, según unos de los datos más actuales al respecto en el 2008 la incidencia de cáncer de mama en nuestro país fue de 7.57 casos por cada 100 mil habitantes, afectando principalmente a las mujeres, quienes presentan una incidencia de 14.63 frente a 0.27 en los varones. ⁴

Factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama:

- A) Biológicos: Sexo femenino, Envejecimiento a mayor edad mayor riesgo, Antecedentes personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas, Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma ductal in situ por biopsia, menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años, densidad mamaria y ser portador de los genes BRCA 1 o BRCA 2.
- B) Iatrogenos o ambientales: Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o crecimiento, tratamiento con radioterapia en tórax.
- C) Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos: Nuliparidad, primer embarazo a término después de los 30 años de edad, terapia hormonal en la peri menopausia o postmenopausia por más de 5 años.

D) Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida: Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra, dieta rica en grasa animal, obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol mas de 15gr al día, tabaquismo. ⁵

Anatomía Patológica:

Desde el punto de vista histológico, los tumores infiltrantes son heterogéneos y casi todos son adenocarcinomas que se originan de los conductos terminales. El carcinoma Ductal infiltrante (CDI) representa el 85% de las lesiones invasoras y le sigue el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI), que representa el 5 a 10%.

En el contexto histológico, el CDI se relaciona con carcinoma ductal in situ en la mayor parte de los casos. Las características histológicas importantes son grado nuclear, invasión vascular-linfática, presencia de metástasis axilares y tamaño del tumor. El grado nuclear se divide en tres tipos, bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado, según el sistema Scarf-Bloom-Richardson (SBR).

El CLI se caracteriza por tener células epiteliales regulares y pequeñas que tienden a crecer alrededor de los conductos y lóbulos en fila india. Entre las más frecuentes existen variedades histológicas que en orden descendente, son el carcinoma clásico, el sólido, el alveolar, el tubulolobular, el trabecular y el pleomorfo. Existen otras variedades menos frecuentes que incluyen al carcinoma micro papilar, el metaplasico y el medular atípico, todas las cuales conllevan un peor pronóstico.

Estadificación:

La estadificación proporciona información sobre el pronóstico y orienta el tratamiento. Los estudios de extensión iniciales para estadificar a pacientes con cáncer de mama dependen de la sospecha clínica y del estadio clínico inicial. Esta estadificación sigue las normas del sistema TNM. ⁶

Agrupación por estadios:

ESTADIO	T	N	M
0	IS	0	0
I	1	0	0
IIA	0	1	0
	1	1	0
	2	0	0
IIB	2	1	0
	3	0	0
IIIA	0	2	0
	1	2	0
	2	2	0
	3	1	0
IIIB	3	2	0
	4	0	0
	4	1	0
	4	2	0
IIIC	Cualquier	3	0
IV	Cualquier	cualquier	1

Factores Pronósticos y Predictivos:

1. Estado de los ganglios axilares
2. Subtipo histológico
3. Permeación vascular y linfática
4. Tamaño tumoral / estadio al diagnóstico
5. Proliferación celular
6. Grado histológico o nuclear
7. Estado de los receptores de estrógenos y progesterona
8. Edad y estado menopáusico
9. Expresión de HER2 neu
10. Factores moleculares

El principal factor pronóstico es el estado ganglionar. El pronóstico guarda relación directa con el número de ganglios afectados, la carga metastásica y la extensión extra capsular.

En el subgrupo de pacientes con ganglios negativos, el tamaño tumoral representa el factor pronóstico más importante de supervivencia y recurrencia locales. La relación entre supervivencia y tamaño tumoral es lineal en estas enfermas. El pronóstico parece deteriorarse de forma significativa con un tumor mayor de 3 cm en las variantes histológicas consideradas de mejor pronóstico. En pacientes con variantes de pobre pronóstico, el valor de corte es controversial, aunque en la actualidad se considera el tamaño de 1cm en el proceso de decisión.^{7,8}

La permeación vascular linfática o afección del espacio micro vascular se reserva para instancias en las cuales las células tumorales están presentes fuera del endotelio. Se vincula con metástasis ganglionares y se ha descrito como factor pronóstico independiente en pacientes con ganglios positivos y negativos.^{7,8}

El estudio histológico y nuclear brinda información adecuada para el pronóstico. Las escalas de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), elevadas conllevan un peor pronóstico.

La edad representa otro factor pronóstico importante. Se considera que las pacientes menores de 35 años tienen peor pronóstico si se las compara con las mujeres mayores. Se ha descrito RR para muerte de 1 en mujeres de 40 a 45 años, de 1.8 para mujeres menores de 30 años y de 1.7 para mujeres de 30 a 34 años.^{7,8}

En la actualidad, los receptores de estrógenos (RE) y de Progesterona (PR), se consideran los factores pronósticos y predictivos más importantes, a 5 años del diagnóstico, numerosos estudios han demostrado que los tumores que contienen receptores hormonales en general tienen mejor pronóstico, con incremento en la supervivencia global y libre de enfermedad de 8 a 10% y a demás gozan de un periodo libre de enfermedad mayor. La mayor ventaja de supervivencia se observa en los primeros 4 a 6 años del diagnóstico.⁹

La proliferación celular es un marcador importante de las características biológicas del cáncer pues refleja el desequilibrio entre crecimiento y muerte celular, siendo un marcador de impacto pronóstico ya que las células en fase de proliferación alta responden mejor a la quimioterapia basada en antimetabolitos.¹⁰

La sobreexpresión de HER-2/neu se encuentra en 20 a 30% de las neoplasias malignas de mama. La ampliación y sobreexpresión de HER-2 es un fuerte factor predictivo de respuesta a tratamientos con trastuzumab y quimioterapia sistémica tales como antraciclinas y taxanos.^{11,12,13}

La sobreexpresión de HER-2 también ayuda a predecir la respuesta a la terapia endocrina en vista a que es un marcador de resistencia relativa a la terapia endocrina habida cuenta de que las pacientes se benefician del uso de inhibidores de aromatasas.^{14,15,16}

TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO LOCALMENTE AVANZADO.

En este grupo se incluyen los carcinomas mamarios en estadio III que están claramente especificados en la estadificación TNM. No obstante para fines de tratamiento se agregan también aquellos casos en etapa IIB, por T3N0M0.

Se considera que el tratamiento sistémico neoadyuvante con quimioterapia es la opción indicada en la mayoría de los casos de cáncer mamario localmente avanzado. Sin embargo en algunos casos se considera una opción adecuada de manejo la realización de un procedimiento quirúrgico locorregional radical inicial cuando la enfermedad sea técnicamente resecable y no sea factible o deseada por la paciente una conservación mamaria, o se considere que la efectividad de la quimioterapia neoadyuvante será escasa (tumores bien diferenciados, histología mucinoso o tubular, receptores positivos con títulos altos, HER-2 neu negativo, KI67 menos 14%, o su toxicidad muy alta y riesgosa).¹⁷

Tratamiento neoadyuvante en pacientes con estadios operables e inoperables.

El término neoadyuvante se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). Se han realizado estudios con el empleo de quimioterapia como tratamiento inicial en mujeres con estadios operables e inoperables. Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en estadios localmente avanzados, actualmente esta modalidad de tratamiento se utiliza también en pacientes con tumores considerados inicialmente operables, mayores de 2 cm y/o con ganglios positivos.¹⁷

Aunque el empleo de neoadyuvancia en tumores operables no ha dado como resultado mayores tasas de supervivencia global, sí se ha asociado con un rango de respuestas patológicas completas del 4% al 29% y una tasa de cirugía conservadora que va del 28% al 89%, por lo que las ventajas de utilizarla son:

1. Se incrementa las posibilidades de cirugía conservadora
2. La obtención tras la terapia neoadyuvante de respuesta patológicas completas (ausencia de tumor en mama y axila incluyendo carcinoma in situ o microinvasor) se asocia a un mejor pronóstico, por lo que es un objetivo a seguir.¹⁸

Quimioterapia neoadyuvante.

Se ha demostrado que los factores relacionados con el tratamiento neoadyuvante que se asocian con una mayor respuesta patológica completa (RPC) son: Un mayor número de ciclos (razón de momios (OR) 1,18 P: 0.009), el uso de antraciclinas (OR 1.55, p: 0.002), taxanos (OR 1.58, P: 0.009) y trastuzumab (OR 3.20, P: menor 0.001) en tumores HER-2 positivos. Por lo tanto, actualmente se considera que el estándar de quimioterapia es el uso de antraciclinas y taxanos ± trastuzumab.¹⁹

Por otra parte, la posibilidad de obtener RPC posterior a una terapia neoadyuvante óptima varía de acuerdo al subgrupo: hormono-sensible / HER-2 negativo: 7%, triple negativo: 30% y HER-2 positivo: 45 a 65%.¹⁹

Varios estudios han evaluado la secuencia óptima de antraciclinas y taxanos en neoadyuvancia y adyuvancia. Se reportó que en el contexto neoadyuvante los regímenes basados en la secuencia de taxanos primero se asocian con una mayor tasa de RPC y en el contexto adyuvante con una mayor intensidad de dosis.²⁰

En las mujeres con tumores triple negativos, la quimioterapia neoadyuvante será igual a la utilizada en los restantes subtipos tumorales. La adición de otros agentes quimioterapéuticos como capecitabina y gemcitabina no se ha asociado a mayor RPC.^{21,22.}

Terapias blanco en la neoadyuvancia.

Tres estudios fase III aleatorizados han demostrado que la adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante en enfermedad HER-2 positiva aumenta la RPC, con rangos de 32% a 67%.^{23,24}

La supervivencia global en pacientes que alcanzan RPC tras el empleo de trastuzumab es mayor del 96%, mientras que las pacientes con enfermedad residual se encuentran en alto riesgo de recaída.^{25,26}

En este último grupo en el que no se logra la RPC después del tratamiento neoadyuvante, se ha reportado que las pacientes no parecen beneficiarse del

trastuzumab adicional como fármaco único.²⁶ Sin embargo la recomendación actual continua siendo la de completar un año de tratamiento con trastuzumab.

Se ha estudiado el uso de doble terapia anti HER-2 (trastuzumab mas Lapatinib o mas pertuzumab) en el contexto neoadyuvante, con el fin de incrementar las tasas de RPC. Si bien los resultados iniciales han demostrado un incremento en estas, en el momento actual su uso en combinación con trastuzumab no se considera todavía un tratamiento estándar.^{27,28, 29, 30.}

En el estudio TECHNO donde se evaluó la respuesta patológica completa como predictor favorable en la supervivencia después de quimioterapia de neoadyuvancia más trastuzumab en el cáncer de mama con sobreexpresión de HER 2, se observo que el 39% de los pacientes alcanzaron RPC, la cirugía conservadora de mama se hizo en el 64% de los pacientes. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años fue de 88% en pacientes con RPC comparada con 73% en pacientes sin RPC (p: 0.01). La supervivencia global (SG) a tres años fue de 96% en pacientes con RPC comparada con 86% en pacientes sin RPC (p: 0.025).³¹

En un reciente análisis combinado de los ensayos de Neoadyuvancia alemanes sugiere que un número creciente de ciclos de trastuzumab de 4 ,8 a 12 ciclos se asocio con una ventaja respecto RPC en la enfermedad HER-2 positivo. Que el efecto del trastuzumab podría ser independiente de la duración del tratamiento ha sido sugerido en el estudio FInHER para el tratamiento adyuvante.^{32,33}

Una duración más corta de tratamiento simultáneo puede ser preferible tanto sobre el riesgo de toxicidades y los costos del tratamiento. El tratamiento a largo plazo con trastuzumab se encontró que se asocia con la disfunción cardíaca tales como la disminución de la FEVI o enfermedad cardíaca congestiva con una incidencia del 3.7% que está en consonancia con otros estudios.^{34,35.}

Los resultados del Estudio NOAH han demostrado que en pacientes con HER 2 positivo con cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio, la adición de 1 año de trastuzumab (comenzando como neo adyuvante y continuando terapia como adyuvante), mejora las tasas de respuesta global, casi duplica las tasas de respuesta patológicas completas y un menor riesgo de recaída, progresión o muerte en comparación con los pacientes que no recibieron trastuzumab, logrando alcanzar respuestas patológicas completas en un 38% vs 19% sin trastuzumab (p:0.001), la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 58.1% vs 47.5% (p:0.016), con supervivencia global a 5 años del 69.2% vs 60.2% (p:0.055).

En general, los resultados del estudio NOAH apoyan el papel de la RPC como un indicador temprano del beneficio (en términos de SLE Y SG) en los estudios futuros de neoadyuvancia con terapias anti-HER2.^{36.}

Un ensayo de Buzdar con pacientes con cáncer de mama no inflamatorio fue detenido tempranamente cuando la tasa de respuesta patológica completa en el grupo de trastuzumab fue más del doble de alta que la del grupo control (65% frente 26%) después de la terapia neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia con epirrubicina y paclitaxel.^{37.}

Los ensayos del estudio HERA y BCIRG 006 en el contexto adyuvante han demostrado un beneficio en la supervivencia con la adición de 1 año de trastuzumab a la quimioterapia.^{38, 39.}

El estudio GeparQuinto aleatorizó a 602 pacientes entre trastuzumab y lapatinib, en concomitancia con una quimioterapia de 4 ciclos de Epirrubicina/Ciclofosfamida y luego 4 ciclos de docetaxel, siendo el objetivo principal la respuesta histológica (RPC). El estudio es negativo, con resultados menos favorable para el Lapatinib, tanto en la pCR (22.7% vs 30.3%) p : 0.04 como en la toxicidad. Debe señalarse la poca disminución de la FEVI (1.4%) en el grupo de trastuzumab a pesar de la administración concomitante con una antraciclina.^{40.}

Neosphere es un estudio de Fase II en el que se aleatorizaron 417 pacientes para 4 ciclos de neoadyuvancia entre 4 brazos de tratamiento: docetaxel/trastuzumab (DT), docetaxel/trastuzumab/pertuzumab (DTP), trastuzumab/pertuzumab (TP), docetaxel/pertuzumab (DP). Las pacientes luego fueron operadas y posteriormente recibían 4 ciclos de FEC. El objetivo principal era la pCR. El estudio muestra una ventaja de la combinación de DTP (RPC: 46%), ante el brazo de DT (29%) y DP (24%), quedando ligeramente atrás el brazo sin quimioterapia (17%).^{41.}

El estudio NeoALTTO fue un ensayo Fase III donde se analizó las tasas de respuesta patológicas completas con Lapatinib/Trastuzumab vs ambas drogas por separado en cáncer de mama temprano HER2 positivo, encontrando una mayor tasa de RPC para la combinación del 51.3% vs 24.7 y 29.5% respectivamente, con mejor respuesta en tumores con receptores hormonales negativos.⁴²

El estudio de Cher-Lob donde se evaluó como punto primario la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo operables, quienes se sometieron a quimioterapia Neoadyuvante con Taxanos- Antraciclinas en combinación con Trastuzumab o Lapatinib o la combinación de Trastuzumab mas Lapatinib, obteniendo mejores RPC en la combinación de trastuzumab mas lapatinib del 46.7% comparado con el 25 y 26.3% que se logra con Trastuzumab y Lapatinib con $p: 0.019$.⁴³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo.

En diferentes estudios se ha demostrado la eficacia y seguridad de la quimioterapia preoperatoria al aumentar las tasas de cirugía conservadora de mama a un 67%, con respuestas global (RG) de 80% y respuestas clínicas completas (RCC) de 36%.

El pronóstico de la quimioterapia se basa en los hallazgos de la cirugía, la respuesta patológica completa confiere grandes beneficios en términos de supervivencia hay un incremento de 5 a 9 años con un 85% y un 75% en términos de seguimiento.

Se ha demostrado que los factores relacionados con el tratamiento neoadyuvante que se asocian con una mayor respuesta patológica completa (RPC) son: Un número mayor de ciclos, el uso de antraciclinas, taxanos y trastuzumab en tumores HER 2 positivos. Por lo tanto, actualmente se considera que el estándar de quimioterapia es el uso de antraciclinas y taxanos ± trastuzumab. La recomendación es aplicar toda la quimioterapia programada (seis a ocho ciclos) antes de la cirugía.

En nuestro hospital si bien existe una secuencia de tratamiento similar en pacientes con cáncer de mama localmente avanzados con sobreexpresión de HER 2, aún no se han realizado estudios de caracterización de los mismos, donde se evalué las tasas de respuesta patológicas completas como un predictor en la sobrevida de nuestras pacientes por lo cual se plantea la siguiente pregunta de investigación:



PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con sobreexpresión de HER2 atendida en el servicio de Oncología del Hospital General de México?

JUSTIFICACION:

El cáncer de mama ocupa a partir del 2006 en México, el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, desplazando de esta posición al cáncer cervicouterino representando un incremento del 49.5% en los últimos 20 años. Por esto es un problema de salud pública cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías hasta en un 52%.

En este sentido se han realizado estrategias de tratamiento para el manejo del cáncer de mama localmente avanzado con sobreexpresión de HER2 con la finalidad de mejorar la supervivencia global e intervalo libre de enfermedad de estas pacientes, siendo actualmente la quimioterapia Neoadyuvante más la adición de trastuzumab el tratamiento estándar en el manejo de estas pacientes ya que aumenta las tasas de respuestas patológicas completas, con rangos de 32 a 67%.

La supervivencia global en pacientes que alcanzan RPC tras el empleo de Trastuzumab es mayor del 96%, mientras que las pacientes con enfermedad residual se encuentran en alto riesgo de recaída, hasta el momento no hay un estudio en nuestro hospital que permita conocer el estado actual de estas pacientes valorando las medidas de eficacia en términos de tasas de respuestas patológicas completas, supervivencia global, Supervivencia libre de progresión, respuestas clínicas y tasas de cirugía conservadora siendo esta la razón por la cual se requiere conocer las características clínico- patológicas, así como las tasas de respuesta patológicas completas como un predictor en la supervivencia después de la quimioterapia neoadyuvante más trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado con sobreexpresión de HER2.

OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la respuesta patológica completa como predictor en la supervivencia después de la quimioterapia de neoadyuvancia más trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado con sobreexpresión de HER 2 en pacientes atendidas en el servicio de Oncología del Hospital General de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Analizar la respuesta clínica del tumor
- Conocer el estado patológico de los ganglios linfáticos axilares
- Estimar la tasa de cirugía conservadora de mama
- Determinar la sobrevida libre de progresión (SLP).
- Analizar la sobrevida global (SG)
- Relacionar la respuesta patológica completa y la sobrevida.

III. MATERIAL Y METODOS

Metodología

a) Tipo y Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

b) Población y Tamaño de Muestra

Se realizó búsqueda dentro del universo de pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de oncología del Hospital General de México.

Se documentaron 300 casos totales con cáncer de mama localmente avanzados atendidas del período de Enero 2010 a Diciembre 2010, donde se excluyeron a 260 pacientes de las cuales 140 fueron HER-2 negativas, 72 no completaron la quimioterapia neoadyuvante y 48 fueron operadas fuera de la unidad. Logrando obtener una muestra final de 40 pacientes.

c) Criterios de inclusión

- Expediente clínico de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado incluyendo las etapas clínicas IIb.
- Enfermedad HER 2 positiva determinada localmente es decir Inmunohistoquímica 3+ y/o amplificación genética por FISH.
- Pacientes tratadas de forma inicial con quimioterapia neoadyuvante con 4 ciclos de Doxorrubicina + ciclofosfamida seguida de Paclitaxel + trastuzumab x 4 ciclos previo al tratamiento quirúrgico.
- Pacientes operadas dentro del servicio de tumores mamarios de la unidad de Oncología del Hospital General de México.

d) Criterios de exclusión

- Expedientes clínicos con reportes de patología e inmunohistoquímica incompletos.
- Pacientes con cáncer de mama HER 2 negativo.
- Pacientes con enfermedad metastásica.
- Pacientes operadas fuera de la unidad de oncología del Hospital General de México.
- Pacientes diagnosticadas y tratadas fuera del período de estudio.
- Pacientes que no recibieron toda la quimioterapia neoadyuvante previo al tratamiento quirúrgico.

Variables a evaluar

VARIABLE	MEDICION	VALORES
Edad de diagnóstico: Años cumplidos al momento del diagnóstico de Ca mama	Variable Cuantitativa Continua	Edad en años
Estadio Clínico TNM: etapa clínica del tumor de acuerdo a la escala de la AJCC.	Variable Cuantitativa numérica	IIB IIIA IIIB IIIC
Grado tumoral: Grado histológico de acuerdo a la escala de Bloom-Richardson	Variable Cuantitativa continua	G1 3 a 5 puntos G2 6 a 7 puntos G3 8 a 9 puntos
Tipo de Tumor: Clasificación del tumor de acuerdo a las características histológicas.	Variable Cualitativa discreta	Inflamatorio Invasivo ductal Invasivo lobular
Estatus de los receptores hormonales y HER 2: Presencia de receptores de estrógenos y/o progesterona, así como sobreexpresión del HER2 definido por 3+ o amplificación del gen por FISH.	Variable Cualitativa discreta	RE y/o RP positivos RE y RP negativos HER 2 positivo
Respuesta clínica del tumor: Ausencia clínica del tumor en mama y axila o reducción del 50% o más del tamaño tumoral	Variable Cualitativa ordinal	Respuesta completa Respuesta parcial Respuesta no valorable
Respuesta Patológica completa:	Variable Cualitativa	SI

Ausencia de tumor en mama y axila	Dicotómica	NO
Cirugía conservadora: resección tridimensional del tumor primario y tejido sano circundante, con márgenes libres de tumor y tratamiento de la región axilar correspondiente.	Variable cualitativa Dicotómica	SI NO
Progresión tumoral: Aumento de las lesiones o aparición de nuevas lesiones durante el tratamiento	Variable Cualitativa Dicotómica	SI NO
Recurrencia Tumoral: recaída tumoral posterior al tratamiento	Variable Cualitativa Dicotómica	SI NO
Toxicidades: efectos o reacciones adversas secundarias al tratamiento	Variable Cualitativa discreta	Hematológica Cardiaca Otras
Muerte: finalización de las actividades vitales de la paciente	Variable Cualitativa Dicotómica	SI NO
Intervalo Libre de Enfermedad: Tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la recurrencia de la enfermedad.	Variable Cuantitativa numérica	Numero de meses
Sobrevida Global: Tiempo transcurrido desde el diagnóstico y fecha de última consulta	Variable Cuantitativa numérica	Numero de meses

Análisis estadístico

La información recolectada se capturó en una hoja electrónica (Microsoft Excel 2010), posteriormente manejo estadístico mediante SPSS 21, utilizando estadística descriptiva y tablas de salida para cada objetivo se realizó análisis mediante t de Student.

Se realizó una comparación entre la supervivencia de los pacientes que presentaron RPC y los que no, utilizando el método de Kaplan-Meier al realizar una prueba de log-rank así como para determinar DFS y la SG. DFS se calculó a partir de la fecha de la cirugía hasta la fecha de la primera recaída o muerte como resultado de cualquier causa. OS se midió a partir de la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa o de la fecha de la última consulta. El análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para estimar los cocientes de riesgo (HR) y sus IC del 95%. Las respuestas se calcularon como porcentajes de todos los pacientes de la población por intención de tratar y el IC del 95% fue calculado para la tasa de respuesta global.

IV. Resultados

Entre Enero 2010 y Diciembre 2010, se registraron en el servicio de Oncología del Hospital general de México 300 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado de las cuales solamente 40 pacientes fueron elegibles para evaluación en nuestro estudio, con un tiempo de seguimiento promedio de 42.2 meses, siendo el máximo de 53 meses y el mínimo de 15 meses.

La media de edad al momento del diagnóstico fue de 51.3 años, siendo la edad mínima de 33 años y máxima de 73 años. (Tabla 1)

Las pacientes menores de 40 años tienen RR 1.12 mayor de presentar RPC en comparación con las mayores de 40 años con P: 0.916 (Tabla 2).

La mayoría de las pacientes estaban en etapas clínicas IIIA (52.5%), seguida de la etapa clínica IIIB (37.5%), siendo el tamaño tumoral T3 (35%) el que más predominó (Tabla 1) teniendo el T4 un RR: 2.1 mayor de no presentar RPC cuando se compara con los T1-T3 con P: 0.277 (Tabla 2).

En relación a los Ganglios Linfáticos axilares el N2 clínico fue el que más predominó (67.5%), sin poder determinar el RR en vista a que todas las pacientes presentaban ganglios linfáticos positivos.

El grado tumoral G2 fue el que más sobresalió en un 60% de los casos, seguido del G3 (27.5%), (Tabla 1) teniendo este último un RR: 0.53 de no presentar RPC con P: 0.388 (Tabla 2).

El tipo histológico de tumor que más predominó en nuestra población de estudio fue el invasivo lobulillar en un (57.5%), con un RR: 1.56 con P: 0.492 (Tabla 2) seguido del invasivo ductal (42.5%). (Tabla 1)

El estatus de los receptores hormonales de Estrógeno y/o Progesterona fueron positivos en un (57.5%), siendo un 42.5% negativos (Tabla 1), teniendo este último grupo un RR: 1.46 con P: 0.554 (Tabla 2).

En cuanto a la respuesta del tumor posterior a toda la secuencia de la neoadyuvancia solamente el 42.5% de las pacientes presentaron respuestas clínicas completas vs un 52.5% de respuestas parciales. (Tabla 1)

En relación a la Respuesta Patológica Completa fueron reportadas en 19 pacientes que corresponde a un (47.5%) de los 40 pacientes en estudio, de los cuales 4 presentaron recurrencia local y ósea en un 21%, un poco más de la mitad de casos no se logró obtener respuestas patológicas completas (52.5%), presentando también 4 recurrencias en este último grupo que corresponde al 19%. (Tabla 1)

La tasa de cirugía conservadora fue posible solamente en un 7.5% de las pacientes contra un 92.5% de pacientes que se les realizó Mastectomía Radical Modificada.

De todas las pacientes del estudio solamente 8 (20%) presentaron recurrencia, durante una mediana de 42 meses, siendo la recurrencia local y ósea los sitios más afectados con un 7.5% respectivamente, seguida de la Hepática con un 5%. (Tabla 1)

La terapia con trastuzumab fue bien tolerada siendo la toxicidad Cardíaca la que mas estaba relacionada a esta, reportada en 3 pacientes (7.5%), en cuanto la toxicidad asociada a la quimioterapia la neutropenia la toxicidad hematológica más frecuente en un 57.5%. (Tabla 1)

El promedio de Tiempo de Sobrevida libre de enfermedad a 3.5 años para las pacientes que presentaron respuesta patológicas completas fue de 29 meses (68.5%) en comparación con 31.3 meses (74.17%) de los que no tuvieron respuestas patológicas completas con P: 0.818.

Con respecto a la Supervivencia Global, solo tuvimos un caso de fallecimiento y se presentó en el grupo sin Respuesta Patológica Completa, es decir la supervivencia

durante el período de estudio de las pacientes que sí lograron respuestas patológicas completas fue de 100% mientras que para los que no la tienen RPC fue de 95%, sin



embargo se corrió una prueba de Log-rank y tampoco se puede concluir que haya una diferencia de supervivencias entre los grupos con P: 0.343.

Las características del caso de fallecimiento fueron las siguientes: La paciente tenía más de 40 años de edad con etapa clínica IIIB, Receptores hormonales de estrógeno y progesterona Negativos, que logró respuesta clínica parcial, no respuesta patológica completa, con recurrencia hepática logrando solamente un ILE de 7 meses y SG de 18 meses.

V. DISCUSIÓN

De manera general nuestro estudio intentó establecer la Respuesta Patológica Completa como un predictor en la supervivencia después de quimioterapia neoadyuvante más trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado con sobreexpresión de HER 2.

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja a pesar de los avances de la oncología moderna donde se han experimentados diferentes blancos moleculares sigue siendo en la actualidad la primera causa de muerte a nivel mundial donde el 70% ocurre en los países en desarrollo, afectando principalmente a las mujeres mayores de 50 años lo cual coincide con la media de edad en nuestro estudio que fue de 51 años, donde se observó que las pacientes menores de 40 años tenían 12% más posibilidades de presentar RPC que las mayores, siendo la edad un factor de riesgo importante tanto para el desarrollo del cáncer de mama así como un factor pronóstico y predictivo relacionado a esta patología.

El porcentaje promedio al diagnóstico de acuerdo al estadio clínico según la literatura los estadios III y IV son los que más se presentan con el 42%, siendo el estado ganglionar el principal factor pronóstico que guarda relación directa con el número de ganglios afectados, la carga metastásica y la extensión extra capsular, habiendo un subgrupo de pacientes con ganglios negativos donde el tamaño tumoral representa el factor pronóstico más importante de supervivencia y recurrencia local, donde el pronóstico parece deteriorarse de forma significativa con un tumor mayor de 3 cm, lo cual coincide con nuestros resultados donde la etapa clínica IIIA fue la que más predominó con un 52.5%, siendo el Tamaño tumoral T4 el de peor pronóstico ya que tiene 2.1 veces más posibilidades de no alcanzar respuestas patológicas completas cuando se compara con T1-T3.

Desde el punto de vista histológico, los tumores infiltrantes son heterogéneos y casi todos son adenocarcinomas que se originan de conductos terminales, representando el Carcinoma ductal infiltrante el 85% de las lesiones invasoras seguido del carcinoma lobulillar infiltrante con el 5-10%, dicha proporción no coincide con nuestra población de

estudio donde el tipo histológico que más predominó fue el invasivo lobulillar en un 57.5% seguido del invasivo ductal con un 42.5%, dicha discrepancia pudiera deberse a las características histológicas propias de nuestra población así como a la experiencia del patólogo.

En relación a las características histológicas el grado nuclear juega un factor pronóstico importante en esta patología, siendo los pobremente diferenciados los de peor pronóstico, lo que coincide con nuestros resultados donde se observó que los G3 tienen cerca de la mitad de posibilidades de presentar RPC que aquellos con tumores bien diferenciados.

El estatus de los receptores hormonales de estrógeno y progesterona en la actualidad se consideran los factores pronósticos y predictivos más importantes a 5 años, donde numerosos estudios han demostrado que los tumores que contienen receptores hormonales en general tienen mejor pronóstico, sin embargo cabe señalar que la quimioterapia neoadyuvante será escasa en tumores bien diferenciados, histología mucinoso o tubular con receptores positivos con títulos muy altos, lo cual coincide de forma global en nuestro estudio donde la mayoría en un 57.5% fueron positivos, presentando el grupo de receptores negativos casi 3 veces más posibilidades de presentar recurrencias en comparación con aquellos que tienen estatus positivo.

Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en estadíos localmente avanzados, actualmente esta modalidad de tratamiento se utiliza también en pacientes con tumores considerados inicialmente operables mayores de 2cm y/o con ganglios positivos, el empleo de ésta en tumores operables no ha dado como resultados mayores tasas de supervivencia global, pero si se ha asociado con un rango de respuestas patológicas completas del 4 al 29% y una tasa de cirugía conservadora del 28 al 89%, tres estudios Fase III aleatorizados han demostrado que la adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante en enfermedad HER 2 positiva aumenta la RPC con rangos de 32 a 67% Las tasas de respuestas patológicas completas de nuestro estudio fue del 47.5% la cual coincide con los encontrado en la literatura, no así las tasas de cirugía conservadora donde se logró solamente un 7.5% muy por debajo de lo encontrado en el estudio TECHNO que fue del 64% así como del promedio global que es del 28 al 89%.

La toxicidad cardíaca solamente se reportó en 3 pacientes (7.5%), los cuales suspendieron el tratamiento con trastuzumab durante la adyuvancia por descenso de la FEVI en más del 10% en 2 ocasiones, siendo este porcentaje un poco por encima de lo encontrado en la literatura que oscila entre el 2 al 4.1% que pudiera explicarse por el número de la población de nuestro estudio que es pequeña.

En cuanto al promedio de tiempo de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que tuvieron respuestas patológicas completas fue discretamente inferior 68.5% vs 74.17% con respecto a los que no tuvieron respuestas patológicas completas sin observar diferencia estadística significativa, lo que discrepa en el estudio TECHNO y NOAH donde si impacta la respuesta patológica completa en el período libre de enfermedad en 88% vs 73% sin respuestas y un 71% vs 56% respectivamente con P estadísticamente significativas dicha diferencia pudiera estar en relación con el número reducido de la muestra.

Con respecto a la supervivencia global sólo hubo un caso de fallecimiento registrado en el grupo que no logró respuesta patológica completa, sin embargo es muy bajo los números de casos para establecer una diferencia entre el grupo que logró respuestas completas y los que no con P sin diferencia estadística significativa, sin embargo podemos decir que los pacientes que tuvieron un grado pobremente diferenciado tienen 15.8 veces más riesgo de muerte en relación a los bien diferenciados.

Finalmente resaltamos las limitaciones del presente estudio en relación al tamaño pequeño de la muestra y el diseño retrospectivo que ponen en evidencia su bajo poder estadístico para establecer asociaciones, no obstante los resultados deben ser analizados críticamente considerando el gran aporte al conocimiento de las características clínico-patológicas de nuestras pacientes.

CONCLUSIONES

1. La edad es un factor pronóstico y predictivo muy importante logrando alcanzar en las menores de 40 años mayores tasas de respuesta patológica completa.
2. El tamaño Tumoral T4 representa un factor pronóstico para recurrencia local ya que tiene el doble de posibilidades de no alcanzar respuestas patológicas completas.
3. El subtipo histológico más frecuente fue el invasivo lobulillar, siendo los pobremente diferenciados los de peor pronóstico, siendo esta la única variable en nuestro estudio con significancia estadística que guarda relación con la tasa de riesgo de supervivencia.
4. Hay un 46% más de posibilidades de presentar RPC si se tiene RE y/o RP negativo en contraste con una respuesta positiva.
5. La tasa de cirugía conservadora fue de 7,5% por debajo de lo reportado a nivel mundial.
6. La toxicidad cardíaca se presentó solamente en 3 pacientes (7.5%) con descenso de la fracción ventricular izquierda asintomáticas.
7. La adición de Trastuzuamb a la quimioterapia neoadyuvante en enfermedad HER 2 positiva aumentó la respuesta clínica completa en un 42.5% y la respuesta patológica completa en un 47.5%.
8. No se encontró diferencias estadísticas significativas en relación a la sobrevida libre de enfermedad a 3.5 años en el grupo que presentó respuesta patológica completa comparada con los pacientes sin respuesta patológica ($p:0.818$)
9. En relación a la sobrevida global no se pudo establecer una diferencia significativa de supervivencia entre los grupos que presentaron respuesta patológicas completas en comparación con los que no alcanzaron respuestas patológicas en vista a que solo hubo un caso de fallecimiento registrado siendo este del grupo que no se obtuvo respuesta patológica completa por lo que pudiéramos inferir este resultado como un predictor subrogado favorable de sobrevida.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Primer Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer mamario. Rev. Inst Nal Cancerol (Mex) 1995:136-145.
2. Primera Revisión del Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Ginecol Obst Mex 2002:70:349-358.
3. Tercera Revisión del Consenso Nacional Sobre el Diagnostico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2008; 7(suppl 6).
4. Cuarta Revisión del Consenso Nacional Sobre el Diagnostico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2011; 10 (suppl 6).
5. Cummings SR, Lee JS, Luis LY, et al. Sex hormones , risk factors and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in older women : a long-term prospective study. Cancer Epidemiol Biomarker Prev 2005; 14: 1047-1051.
6. American Joint Committee on Cancer. Breast. En: Manual for Staging of Cancer. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co. 2002: 257-281.
7. O'Relly SM, Camplejohn RS, Millis RR. Proliferative activity, histological grade and benefit from adjuvant chemotherapy in node positive breast cancer. Eur J Cancer 1990, 26: 1035-1038.
8. Davis BW, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials for adjuvant therapy for breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:1474.
9. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. J Clin Oncol 2003; 21:1973.
10. Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needlebiopsy (CNB) as diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). Breast Cancer 2004; 11: 339-342.

11. Anonymous. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (see comments). *Lancet* 1998, 351: 1441-1451.
12. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER 2 Status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:14-20. PMID: 18159072.
13. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1496-1506. PMID: 17928597.
14. Ravdin PM. Is HER2 of value in identifying patients who particularly benefit from anthracyclines during adjuvant therapy? A qualified yes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30:80.
15. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2 positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: evidence from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3808.
16. Houston SJ, Plunkett TA, Barnes DM, Smith P, Rubens RD, Miles DW. Over expression of c-erbB2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1999; 79: 1220-1226. PMID: 10098763.
17. Kaufmann M, Puztai L. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2011, 117: 1575-82.
18. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1508-1516.
19. Von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125:145-56.
20. Wildiers H, Forceville K, Paridaens R, Joensuu H. Taxanes and anthracyclines in early breast cancer: which first? *Lancet Oncol* 2010; 11: 219-220.

21. Polyzos A, Malamos N, Boukovinas I, et al. FEC versus sequential docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with axillary node-positive early breast cancer: a randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119:95-104.
22. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 310-20.
23. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13:228-33.
24. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer: Cardiac safety and efficacy data from the hereceptin, cyclophosphamide and epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1473-80.
25. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3351-7.
26. Loibl S, von Minckwitz G, Blohmer JU, et al. S5-4:pCR as a surrogate in HER 2 positive patients treated with trastuzumab. *Cancer Research* 2012; 71:S5-4.
27. Schneeweiss A, Chia S, et al. S5-6: neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: randomized phases II study (TRYPHAENA). *Cancer Research* 2012; 71 (24):S5-6.
28. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2 positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379:633-40.
29. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus Lapatinib, trastuzumab, or both in HER 2 positive breast cancer (CHER-LOB trial). *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 507.

30. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER 2 positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:25-32.
31. Untch. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival. *TECHNO. JCO* 2011, 29(25); 3351-3357.
32. Von Minckwitz G, Untch M, Nusch E, et al: Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer subtypes: pooled multilayer analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trial. *Clin Oncol* 28:15s, 2010.
33. Joensuu H, Kellokumpu-lehtinen P-L, Bono P, et al: adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354; 809-820, 2006.
34. Martin M, Esteva FJ, Alba E, et al: Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: Review and expert recommendations. *Oncologist* 14: 1-11, 2009.
35. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al: Cardiac safety analysis of doxorubicin and Cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 26: 1231-1238, 2008.
36. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol* 2007, 25(suppl):532.
37. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2 positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:3676-85.
38. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al, for the HERA study team. 2 year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:29-36.

39. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide and trastuzumab in HER 2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 Study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94.
40. Untch M, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto,GBG 44): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(2): 135-44.
41. Gianni L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory or early HER2 positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2011.
42. Baselga J,Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2 positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379:633-40.
43. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus Lapatinib, trastuzumab, or both in HER 2 positive breast cancer (CHER-LOB trial). *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 507.

ANEXOS**a) Tablas y Gráficas****Tabla 1. Características base y respuestas patológicas y clínicas en cirugía**

Característica		No.	%
Edad, años			
Media	51.3		
Mediana			
Mínimo	33		
Máximo	73		
Edad	≤40	4	10
	40-49	13	32.5
	50-59	15	37.5
	60-69	4	10
	≥70	4	10
Estado clínico del tumor	cT1	3	7.5
	cT2	11	27.5
	cT3	12	30
	cT4	14	35
	Desconocido	0	0
Estado clínico del nodo linfático	cN0	1	2.5
	cN1	10	25
	cN2	27	67.5
	cN3	2	5
	cNx o desconocido	0	0
Estado M	MO	40	100
Grado de Tumor	1	5	12.5
	2	24	60
	3	11	27.5
Tipo del tumor	Inflamatorio	0	0
	Invasivo ductal	17	42.5
	Invasivo lobulillar	23	57.5
	Otro	0	0
Estatus del receptor esteroide	RE Y/O RP Positivos	23	57.5
	RE Y RP Negativos	17	42.5
Resp. Clínica	1. completa	17	42.5
	2. parcial	21	52.5
	3. no valorable	2	5
Resp. Patol Completa	1. SI	19	47.5
	2. NO	21	52.5
	1. SI	3	7.5
	2. NO	37	92.5
Recurrencia	1. SI	8	20
	2. NO	32	80
Siti Recurrencia	Hepatica	2	5
	local	3	7.5
	NS	32	80
	Osea	3	7.5
Toxicidad	1. neutropenia	23	57.5
	2. anemia	7	17.5
	4. cardiaca	3	7.5
	5. nausea y vomito	7	17.5

TABLA 2. ANALISIS DE ASOCIACION DE FACTORES BASE CON LA RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA EN ANALISIS INI Y MULTIVARIADO.

PARAMETRO	RPC	ANALISIS UNIVARIADO			ANALISIS MULTIVARIADO				
		No	%	OR	IC del 95%	P	OR	IC DEL 95%	P
EDAD				1.12	0.14 a 8.83	0.916	0.66	0.07 a 6.43	0.723
< 40	2 (10,53)								
≥ 40	17 (89.47)								
GRADO				0.53	0.13 a 2.22	0.388	0.34		0.226
3	4 (21.05)								
1 o 2	15 (78.95)								
TAMAÑO TUMORAL				2.1	0.55 a 8	0.277	2.68	0.58 a 12.31	0.206
T1 - T3	14 (73.68)								
T4	5 (26.32)								
ESTADO GANGLIONAR				0	ND	0.996	0	ND	0.997
CN POSTIVOS	19 (100)								
CN NEGATIVOS	0 (100)								
TIPO HISTOLOGICO				1.56	0.44 a 5.53	0.492	2.08	0.5 a 8.59	0.311
INVASIVO LOBULILLAR	12 (63.16)								
DUCTAL/OTRO INVASIV	7 (36.84)								
ESTATUS RE y/o RP				1.46	0.41 a 5.15	0.554	1.9	0.43 a 8.45	0.397
NEGATIVOS	9 (47.37)								
CUALQUIERA DE LOS 2 O AMBOS POSITIVOS	10 (52.63)								

TABLA 3. EFECTO DE FACTORES BASE Y RPC SOBRE DFS Y OS EN ANALISIS UNI Y MULTIVARIADO.

PARAMETRO	RPC	ANALISIS UNIVARIADO			ANALISIS MULTIVARIADO		
DFS	No %	OR	IC del 95%	P	OR	IC DEL 95%	P
EDAD		0	ND	0.997	0	ND	0.9975
< 40	0 (0,00)						
≥ 40	8 (100,00)						
TAMAÑO TUMORAL		0.45	0.09 a 2.19	0.326	1.55	0.29 a 8.31	0.6068
T1 – T3	4 (50,00)						
T4	4(50,00)						
ESTATUS RE y/o RP		2.78	0.56 a 13.76	0.2108	2.34	0.43 a 12.66	0.3246
NEGATIVOS	5 (62.50)						
CUALQUIERA DE LOS 2 (+)	3 (15.79)						
RPC		1.13	0.24 a 5.34	0.8742	1.09	0.2 a 5.77	0.9238
SI	4(21,05)						
NO	4 (21,05)						
OS		NO SE REALIZO EL ANALISIS DADO QUE SOLO ES UN INDIVIDUO ENTRE 40.					
EDAD							
< 40	0 (0,00)						
≥ 40	1 (100,00)						
TAMAÑO TUMORAL							
T1 – T3	0 (0,00)						
T4	1 (100,00)						
ESTATUS RE y/o RP							
NEGATIVOS	1 (100,00)						
CUALQUIERA DE LOS 2 (+)	0 (0,00)						
RPC							
SI	0 (0,00)						
NO	1 (100,00)						

GRAFICO 1. ESTIMACION DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

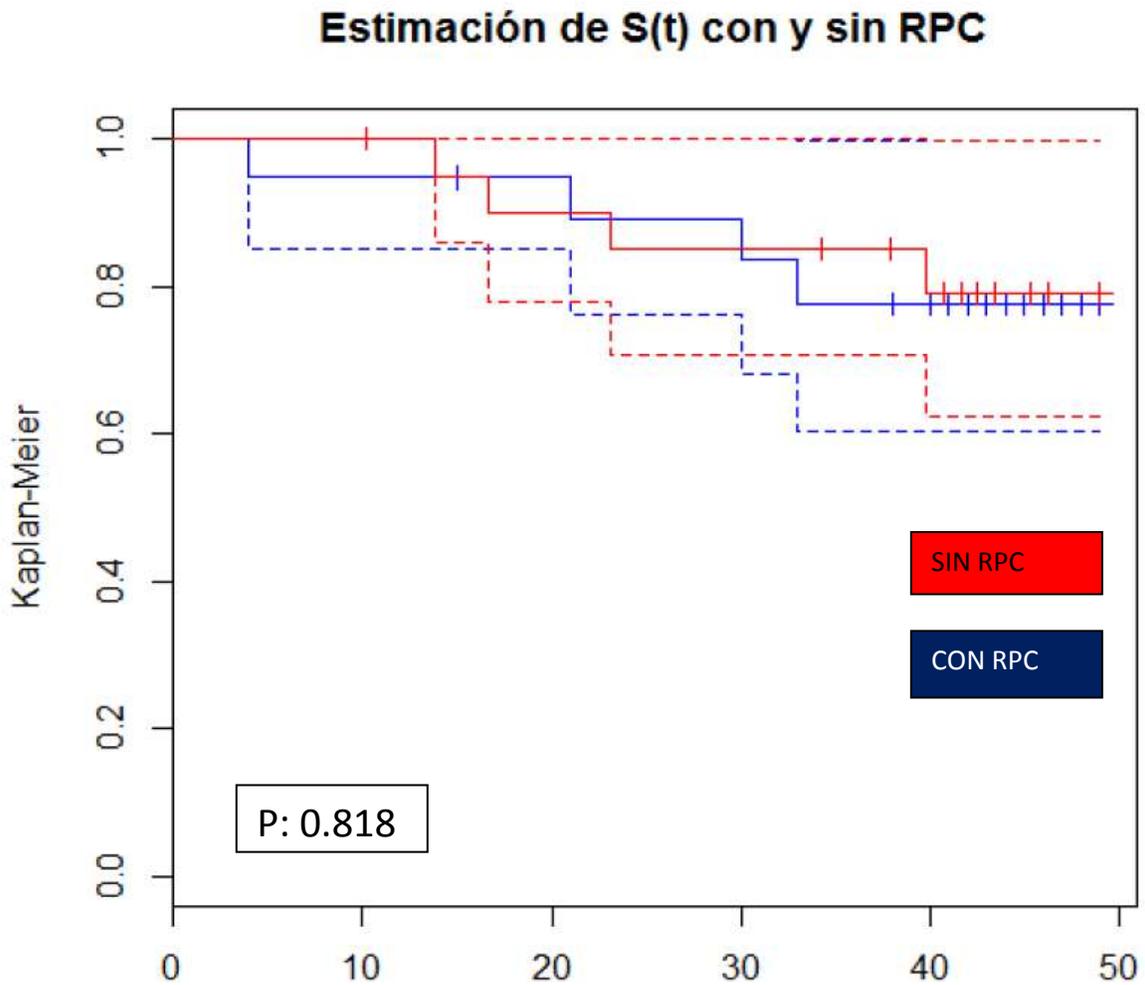


GRAFICO: 2 ESTIMACION DE LA SOBREVIDA GLOBAL

