



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA**

**FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA RESPUESTA
PATOLÓGICA COMPLETA CON TRATAMIENTO
NEOADYUVANTE DE CÁNCER DE MAMA
LOCALMENTE AVANZADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:
DR. ESTEBAN DEL OLMO GIL**

TUTOR DE TESIS: DR. MARIO ESCOBAR GÓMEZ



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.



SERVICIO ONCOLOGÍA MÉDICA

TESIS

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA CON TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Dr. Esteban Del Olmo Gil

Residente Tercer Año
Oncología Médica
Hospital General de México

Dr. MARIO ESCOBAR GÓMEZ

Jefe de Servicio de Oncología Médica
Hospital General de México
Jefe del curso de Posgrado
Oncología Médica
Hospital General de México
Tutor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a mi esposa, María Paula Galindo López, mi amiga, mi novia, mi esposa y mi compañera de vida, quien ha estado a mi lado y apoyado durante todo este tiempo, durante la especialidad siendo mi soporte en los momentos más difíciles de esta.

A mi familia, mis padres que me han apoyado toda mi vida y las oportunidades que me han dado, en lo académico y personal, que me hicieron la persona que soy; mis hermanos con quienes he compartido tantas cosas. También a mi familia Política quienes no solo me han dado mi más grande tesoro, si no que me han apoyado en cada momento en lo personal y profesional, durante estos 7 años de aprendizaje.

A mis Profesores y Maestros durante mis 7 años de residencia en el Hospital General de México, en especial a todos aquellos que participaron en mi formación como Oncólogo Médico.

A todas las pacientes que hicieron posible tener el conocimiento para el manejo del cáncer de mama hasta nuestros días, en especial a Carolina Hínestroza, mi prima que fue una importante activista y apoyo a muchas mujeres en su detección y manejo.

“Por mi raza hablara el Espíritu” UNA

	Página
Resumen estructurado.....	2
Antecedentes.....	3
Planteamiento del problema.....	5
Justificación.....	6
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	8
Metodología.....	9
Procedimiento.....	12
Análisis estadístico.....	12
Aspectos éticos y bioseguridad.....	13
Resultados.....	14
Discusión de resultados	19
Conclusiones.....	21
Referencias.....	22

RESUMEN ESTRUCTURADO

Planteamiento del problema. En México el cáncer de mama tiene una incidencia de 24.8% y mortalidad de 14.2%. De estas el 35% se diagnostican en etapas clínicas localmente avanzadas. La pCR se ha propuesto como un predictor de beneficio clínico a largo plazo en los estudios. Es por esto que queremos identificar cuáles son los factores que contribuyen a la pCR con el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama localmente avanzado.

Objetivo. Determinar los factores que influyen de manera estadísticamente significativa en la pCR en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado posterior al tratamiento sistémico neoadyuvante.

Hipótesis. Los factores como edad, Estatus Hormonal, IMC, IHQ, Ki67 influyen de manera estadísticamente significativa en la pCR, en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

Metodología. Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional (revisión de expedientes clínicos). **Período:** 2011-2014. **Sitios:** Servicio Oncología Médica **Sujetos:** Pacientes tratadas por cáncer de mama localmente avanzado. **Recursos:** Aportados por los investigadores.

Estadística: Descriptiva. Medidas de tendencia central y de dispersión, frecuencias y proporciones. Inferencial. χ^2 y t de Student. **Significancia estadística:** Prefijada en <0.05 . **Ética:** El proyecto se sometió a los Comités de Ética e Investigación del HGM. **Bioseguridad:** No aplica.

Resultados. De los 1105 casos nuevos de cáncer de mama, 45.06% se dio tratamiento con intensidad neoadyuvante esquemas basados de Antraciclinas y Taxanos de manera secuencial, sola 313 se pudo establecer respuesta. Se presentó pCR en 107 (34.18%), 70 pacientes tuvieron enfermedad estable o progresión durante el manejo de quimioterapia. El estatus de los receptores tomándolos en cuenta por separado, las pacientes que no sobre expresaron RE presentando diferencia significativa con OR 0.51 IC 95%(0.32 a 0.82) $p=0.0074$. La presencia de los RP también tuvieron significancia estadística en la pCR con un beneficio del 42% en las pacientes que no sobre expresaban estos con un OR 0.58 IC 95%(0.36 a 0.93) $p=0.031$.

Conclusiones. En el presente estudio se intentó demostrar los factores que contribuyen a la pCR en nuestra población. La ausencia de receptores hormonales como factores que significativamente contribuyeron a estos cambios, el porcentaje de pacientes con pCR en este HER2 positivo y triple negativo fue similar al reportado en otros estudios. No se puede descartar que esto sea relacionado a otros factores de la población mexicana, en particular en la que acude al HGM

Palabras clave. Cáncer de Mama, Tratamiento Neoadyuvante, pCR.

ANTECEDENTES

Al año mueren a nivel mundial 8.2 millones de personas, 13% de las muertes a nivel mundial, y en las próximas 2 décadas se espera que se incremente el 70% de nuevos casos según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ Según Globocan el Cáncer de mama es la 1° causa de muerte entre las mujeres con cáncer a nivel mundial y la de mayor incidencia, siendo de la mortalidad mayor en los países en vías de desarrollo.²

En México el cáncer de mama tiene una incidencia de 24.8% y mortalidad de 14.2%, siendo el cáncer de mayor incidencia y prevalecía en las mujeres de nuestro país y también la primera causa de mortalidad por esta causa en las mujeres de nuestro país.³

De estas el 35% se diagnostican en etapas clínicas localmente avanzadas. Todas estas serán candidatas a recibir tratamiento con Quimioterapia Sistémica Neoadyuvante.^{4,5}

La Quimioterapia Neoadyuvante es el estándar de tratamiento para la el cáncer de mama localmente avanzado, refiriéndose a la terapia preoperatoria o terapia primaria sistémica primaria.⁶ Los objetivos de esta tipo de terapia son: 1. Tratamiento temprano de las micro metástasis clínicamente ocultas 2. Disminución de la diseminación tumoral microscópica durante la resección quirúrgica.^{6,7,8} 3. Oportunidad de administrar agentes citotóxicos a un tumor con vasculatura intacta 4. Proveer un modelo in-vivo para valorar la respuesta tumoral (quimiosensibilidad in-vivo)^{6,9} 5. Mejores resultados quirúrgicos (cirugía conservadora de mama).^{6,10}

La combinación de Antraciclinas y taxanos es el régimen que más se ha utilizado en los estudios clínicos.⁶ Los esquemas secuenciales con Antraciclinas y Taxanos, han demostrado Respuesta Patológicas Completas (pCR) por arriba del 20%^{9,11,12} Lo cual ha establecido como estándar en el tratamiento este esquema

secuencial en el tratamiento,⁵ con la adición de Trastuzumab o algún agente Platinado a los taxanos, según las características moleculares del tumor.^{13,14,15,16} Esto ha demostrado mejores resultados quirúrgicos, así como cCR, y pCR, y en algunos casos Periodo Libre de Enfermedad (DFS) y la Sobrevida Global (OS).^{6,16.}

Diversos estudios han demostrado que la quimioterapia neoadyuvante es equivalente a la quimioterapia adyuvante^{7,9,11,17.} Los estudios NSABP B-18 y B-27 fueron los primeros en demostrar que no hubo diferencia en el DFS y OS. En los seguimientos a 5 y 8.5 años.^{7,11,17.} En el análisis de la pCR de estos dos estudios, sin importar el tipo de tratamiento neoadyuvante, se observó que este grupo de pacientes presentaba significativamente superiores DFS y OS.

La Respuesta Patológica Completa (pCR) se ha propuesto por estudios como un predictor de beneficio clínico.^{17,18,19.} Aunque en los diversos estudios se contemplaron diferentes definiciones de pCR, ya que contemplaban la enfermedad in situ, como pCR.^{7,11,17,19.} Lo cual se ha demostrado que impacta en las superiores DFS y OS.^{20.} Recientemente la US Food and Drug Administration (FDA) estableció un grupo de trabajo internacional conocido como Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC), para determinar el impacto de la pCR en el beneficio clínico a largo plazo.^{19.} Encontrando que esta tiene una importante asociación con la DFS y OS, siendo mayor en las pacientes con enfermedad más agresiva como aquellas que sobre expresan el receptor del Factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2), y los Triple Negativos, pero esto no pudo confirmar a la pCR como un sustituto de la DFS y OS.¹⁹

Aun así, tomando en cuenta la importancia que tiene la pCR para el beneficio a largo plazo, sino en la realización de cirugías conservadoras,^{7,9,11} uno de los objetivos del tratamiento neoadyuvante.⁶ Es por esto que hemos querido establecer las características o factores que contribuyen a la respuesta patológica completa en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, posterior a completar el manejo sistémico a base de Antraciclinas y Taxanos pre quirúrgico, ya que nunca se ha establecido en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el cáncer de mama tiene una incidencia de 24.8% y mortalidad de 14.2%, siendo el cáncer de mayor incidencia y prevalecía en las mujeres de nuestro país y también la primera causa de mortalidad por esta causa en las mujeres de nuestro país. De estas el 35% se diagnostican en etapas clínicas localmente avanzadas. Todas estas serán candidatas a recibir tratamiento con Quimioterapia Sistémica Neoadyuvante. La Respuesta Patológica Completa (pCR) se ha propuesto como un predictor de beneficio clínico a largo plazo en los estudios, en sustitución del Periodo Libre de Enfermedad (DFS) y la Sobrevida Global (OS). Es por esto que queremos identificar cuáles son los factores que contribuyen a la respuesta patológica completa con el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama localmente avanzado.

El HGM es un hospital de referencia nacional, pero en su gran mayoría la población pertenece a la región central del país. La población es heterogénea y pertenece a los distintos estratos socio-económicos, por lo cual la presentación de enfermedades similares es de un carácter más amplio y las características son semejantes a la población en general.²¹

En estudios anteriores ya se ha contemplado que la pCR es un posible predictor de beneficio clínico a largo plazo en las pacientes con Cáncer de Mama que se someten a Quimioterapia sistémica con intención neoadyuvante, encontrando una asociación importante entre esta y DFS y OS, esta no se ha podido establecer como sustituto de la DFS y OS.¹⁹

Además que el tratamiento sistémico con intención neoadyuvante ha contribuido a aumentar el manejo conservador de la mama en los estudios clínicos, en las pacientes que cumplen con los criterios establecidos para cirugía conservadora, y que presenten respuestas clínicas y patológicas.^{7,11.}

A pesar de el gran número de pacientes tratadas en el HGM, y un número importante de pacientes que presentan pCR, posterior a completar el manejo sistémico a base de Antraciclinas y Taxanos pre quirúrgico, nunca se ha establecido en nuestra población la características o factores que contribuyen a la respuesta patológica completa en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

HIPÓTESIS

Los factores como edad, Estatus Hormonal, IMC, subtipo Histológico, clasificación por Inmunohistoquímica (IHQ), Ki67 influyen de manera estadísticamente significativa en la pCR, en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

OBJETIVOS

Primario

- Determinar los factores que influyen de manera estadísticamente significativa en la pCR en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado posterior al tratamiento sistémico neoadyuvante a base de Antraciclinas y Taxanos de manera secuencial, con o sin Trastuzumab o Carboplatino según las características moleculares de tumor.

Secundarios

- Determinar el porcentaje de pacientes con pCR con cáncer de mama localmente avanzado posterior al tratamiento sistémico neoadyuvante a base de Antraciclinas y taxanos de manera secuencial, con o sin Trastuzumab o Carboplatino según las características moleculares de tumor.
- Determinar el porcentaje de pacientes con pCR con cáncer de mama localmente avanzado posterior al tratamiento sistémico neoadyuvante según el tipo molecular (Receptores Hormonales Positivos(RH+), Receptores Hormonales Positivos y HER-2 Positivo (RH+/HER2+), HER-2 Positivo Puros (HER2+), Triple Negativo (TN).

Tipo y diseño del estudio. Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional (revisión de expedientes clínicos)

Población. Pacientes mayores de 18 años tratadas por cáncer de mama localmente avanzado en el servicio de Oncología Médica (OM) Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (HGM)

Periodo. 2011-2014

Tamaño de la muestra. No requerido ya que se analizará todo el censo.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con expediente en archivo vigente del HGM.
- Mayores de 18 años.
- Diagnosticadas con cáncer de mama localmente avanzado en el servicio de Oncología Médica (OM) Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (HGM) de en el periodo de 2011 a 2014
- Recibido completo tratamiento sistémico neoadyuvante a base de Antraciclinas y taxanos de manera secuencial, con o sin Trastuzumab o Carboplatino según las características moleculares de tumor.
-

Criterios de exclusión.

- Que no cumplan con los criterios de inclusión.
- Que no completaran tratamiento.
- Que fallecieran por alguna causa no oncológica durante el tratamiento.
- Que posterior a tratamiento sistémico no se realizara manejo quirúrgico, y no se pudiera determinar la respuesta patológica.

Criterios de eliminación.

- Información incompleta.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDICIÓN
Edad	Edad cumplida en años al momento de defunción	Discontinua	Años
Sexo	Fenotipo asociado a caracteres sexuales primarios y secundarios	Dicotómica	Masculino Femenino
Menopausia	Pacientes con Ooforectomía Bilateral, >60 años, < 60 años y amenorrea por 12 o más meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica y niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradio en rangos postmenopausia.	Dicotómica	Si/No
IMC	Método utilizado para determinar el estado nutricional de una persona	Continua	Kg/m ²
Receptores de estrógenos (RE) positivo	Tumor con expresión de receptores de Estrógeno en al menos 10% de las células, realizado con prueba de IHQ	Dicotómica	Si/No
Porcentaje de RE positivo	Porcentaje de expresión en el tumor de RE, realizado con prueba de IHQ	Continua	Porcentaje
Receptores de progesterona (RPr) positivo	Tumor con expresión de receptores de Progesterona en al menos 10% de las células, realizado con prueba de IHQ	Dicotómica	Si/No
Porcentaje de RPr positivo	Porcentaje de expresión en el tumor de RE, realizado con prueba de IHQ	Continua	Porcentaje
HER2	Sobreexpresión del Receptor del Factor de Crecimiento Epidermoide tipo 2 (HER2) por IHQ expresado como 3+ en un rango de 0 a 3+.	Dicotómica	Si/No
KI67	Proteína nuclear asociada y necesaria para la proliferación celular, realizado con IHQ	Continua	Porcentaje

Receptores Hormonales Positivo (RH+)	Tumor con expresión de RE y/o RPr en al menos 10% de las células, realizado con prueba de IHQ	Dicotómica	Si/No
Receptores Hormonales Positivo y HER-2 Positivo (RH+/HER2+)	Tumor con expresión de RE y/o RPr en al menos 10% de las células y HER2 expresado como 3+ en un rango de 0 a 3+ , realizado con prueba de IHQ	Dicotómica	Si/No
HER2 positivo puro (HER2+)	Tumor sin expresión de RE y/o RPr y sobreexpresión HER2 por IHQ expresado como 3+ en un rango de 0 a 3+	Dicotómica	Si/No
Triple Negativo (TN).	Tumor sin expresión de RE y/o RPr y sin sobreexpresión HER2 por IHQ .	Dicotómica	Si/No
RESPUESTA PATOLOGIA COMPLETA (pCR)	Ausencia de Tumor en la mama (ypT0) y en Ganglios Axilares (ypN0) posterior a tratamiento Sistémico con intensidad neoadyuvante	Dicotómica	Si/No

PROCEDIMIENTO

Se revisará los expedientes clínicos de las Diagnosticadas con cáncer de mama localmente avanzado en el servicio de Oncología Médica (OM) Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (HGM) de en el periodo de 2011 a 2014. Se obtendrá el registro de las variables en estudio y se documentarán los resultados en el formato de captura.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descriptivo. Medidas de tendencia central y de dispersión, frecuencias y proporciones. Inferencial. χ^2 y t de Student para muestras independientes, dependiendo del tipo de variable, para conocer lo correlación entre las variables y la pCR.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado o, si acaso, consentimiento informado verbal

Este estudio ha sido autorizado para su realización por el comité de Investigación y el comité de bioética, del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, y por los jefes de servicio de Oncología Médica.

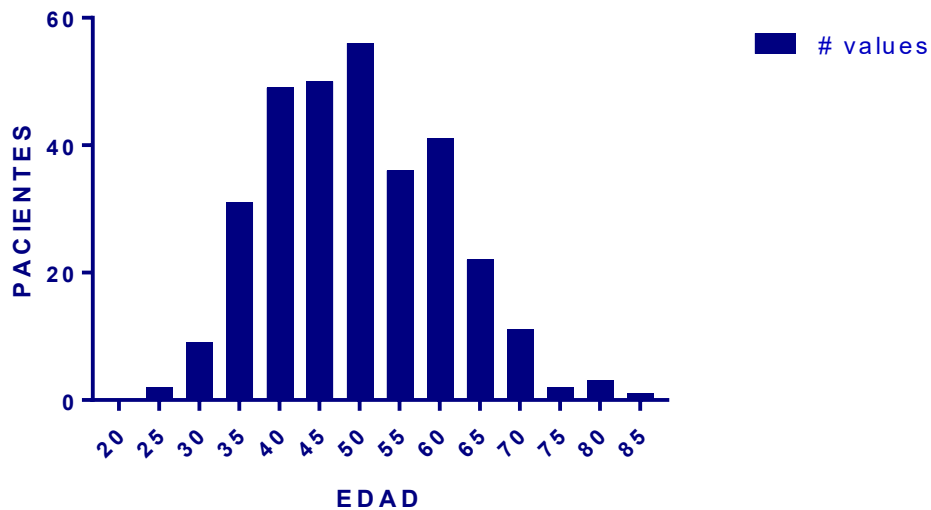
RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de 2011 al primer trimestre de 2014 se atendieron 1105 casos nuevos de cáncer de mama en el servicio de Oncología Médica del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga. De estos 498 pacientes (45.06%) se dio tratamiento con intensidad neoadyuvante. Entre los esquemas más utilizados fue el basado de Antraciclina y Taxanos de manera secuencial, con o sin Trastuzumab o Carboplatino según las características moleculares de tumor, siendo el 74% de las Pacientes (371 pacientes) las que recibieron este esquema secuencial. De estas en el momento del análisis 313 habían completado el esquema y de este 84.36% se contempló la respuesta clínica para determinar si se llevaban a manejo quirúrgico o se llevan a manejo con RT o 2° línea de quimioterapia en caso de no presentar respuesta o Progresión. Solo el 65.49% tuvieron respuesta clínica y se llevaron a manejo quirúrgico.

Características de las pacientes

Se estudiaron 313 pacientes que presentaron respuesta clínica, de estas la edad promedio fue 49.5 ± 10.94 años (Fig.1). Ellas presentaban un índice de masa corporal 28.7 ± 5.7 Kg/m². El estado hormonal del 46.64% de las pacientes fueron pre menopáusicas. De estas el 89.1% eran de histología carcinoma ductal, y 6.3% carcinoma lobulillar, y otras histologías fueron el 4.4% restante. A diferencia de otros estudios de neoadyuvancia el tamaño de la tumor primario previo a la quimioterapia, en las pacientes estudiadas fueron principalmente tumores mayores de 5 cm (T3) o con afección a piel o parrilla costal (T4), siendo el 51.75% T3 y T4 el 28.43%, entre las T1 y T2 solo fueron 42 pacientes (13.4%). El 9.2% de las pacientes no presentaron enfermedad en la axila, el 41.53% tuvieron N1, y el 44.08% N2, mientras que solo 16 pacientes (5.11%) presentaron N3. (Tabla 1).

Fig.1: EDAD DE LA PACIENTES



La sobre expresión de receptores hormonales se observo en 198 pacientes, de todas las pacientes que se valoraron el 60% (188) presentaron expresión mayor del 10% de receptores de estrógeno y 46.96% de progesterona. Se observó sobreexpresión del HER2 en 126 pacientes lo que correspondió al 40.25% de las cuales el 47 fueron HER2 puras, correspondiendo al 37.3% de este grupo en específico. Se considero como Triples negativas a las pacientes que sobre expresaron los RE y/o RP <10% y HER2 +/++, de las cuales solo se cuantificaron 68 pacientes (21%). Con lo que respecta al KI67 se tomo el corte de 20% como se ha tomado en otras publicaciones nacionales e internacionales.²² Por lo que se encontró positivo en 53.03% de las pacientes, siendo negativo en 147 pacientes. Otras características se mencionan en las Tabla 1.

Tabla 1	Total	pCR		No pCR	
Edad		N	%	n	%
>50 años	147	51	34.69	96	65.31
<50 años	166	56	33.73	110	66.27
IMC					
>25 IMC	250	86	34.40	164	65.60
<25 IMC	63	21	33.33	42	66.67
Edo Hormonal					
Pre menopáusica	149	51	34.23	98	65.77
Postmenopáusica	164	56	34.15	108	65.85
Tamaño					
T1	4	4	100	0	0
T2	38	8	21.05	30	78.94

T3	162	63	38.88	99	61.11
T4	89	25	28.08	64	71.91
Unknown	20	7	35	13	65
N					
0	29	8	27.58	21	72.41
1	130	48	36.92	82	63.07
2	138	44	31.88	94	68.11
3	16	7	43.75	9	56.25
Histología					
Ductal	279	94	33.69	185	66.31
Lobulillar	20	10	50	10	50
Otra	14	3	21.42	11	78.57
RE					
RE+	188	53	28.19	135	71.81
RE-	125	54	43.20	71	56.80
RP					
RP+	147	41	27.89	106	72.11
RP-	166	66	39.76	100	60.24
Her2					
HER2 +	127	46	36.22	81	63.78
HER2 -	186	61	32.8	125	67.20
Triple Negativos	68	27	39.70	41	60.29
RE+/RP+	137	36	26.27	101	73.72
RE+/RP-	51	17	33.33	34	66.66
RE-/RP+	10	5	50	5	50
RE-/RP-	115	49	42.6	66	57.39
Triple Positivos	48	12	25	36	75
HER2 puros	47	23	48.93	24	51.06
RE+/HER2-	112	31	27.67	81	71.68
Ki67					
>20%	166	57	34.24	109	65.66
<20%	147	50	34.72	94	65.28

Análisis univariado de la asociación con pCR

Tomando como pCR la ausencia en el reporte Histopatológico de tumor en la mama y no presentar células tumorales en la axila, esta se observó en 107 pacientes de las 313 analizadas (34.18%), del 65.81%, 70 pacientes tuvieron enfermedad estable o progresión durante el manejo de quimioterapia neoadyuvante por lo que se requirió manejo con 2° línea de tratamiento o RT neoadyuvante, algunas de estas presentaron pCR, posterior a este tratamiento, pero estas no se cuantificaron para fines de este estudio ya que no fue este el

objetivo de este. Las pacientes con pCR fueron en promedio de edad similar, 49.63 vs 49.57 años a las pacientes que no presentaron pCR, mientras que el IMC en las pacientes con pCR fue de 28.84 vs 28.72 Kg/m² en las que no completaron pCR.

Las características que se tomaron en un principio para determinar si había relación entre ellas y la pCR fueron: Edad, dividida en mayores o menores de 50 años; el IMC, mayor o menor de 25Kg/m²; el estado hermanal de la paciente; el tipo histológico, canalícelo u otros; estatus de los receptores y HER2 por separado, y el Ki67, así como el tamaño, contemplando en conjunto a las pacientes T1 y T2 contra las T3 y T4. También se tomó en cuenta el estatus ganglionar, dividido entre N0 y N1 contra los N2 y 3. De estas características se observó que con respecto a la edad las pacientes <50 años presentaron el 33.73% pCR mientras que las >50 solo 56 pacientes presentaron pCR, sin presentar diferencia significativa entre grupos presentando un OR de 1.04 IC 95%(0.65 a 1.64) $p=0.9$; con respecto al IMC, 86 pacientes con IMC >25Kg/m² presentaron pCR, mientras que en el grupo de >25 Kg/m², 66.67% no completaron pCR, con OR 1.04 IC 95%(0.57 a 1.86) $p>0.9999$. El estado hormonal tampoco presentó significancia con un OR 1.004 IC 95%(0.63 a 1.58) $p>0.999$. Por el tipo histológico las pacientes con carcinoma Ductal presentaron en porcentaje un menor número de pacientes con pCR con respecto a las pacientes de otras histologías, aunque se observa una tendencia de 18% no siendo significativo (OR 0.82 IC 95%(0.38 a 1.64) $p=0.7$).

El estatus de los receptores tomándolos en cuenta por separado, las pacientes que sobre expresaron RE positivos solo el 28% de estas presentaron pCR, mientras que 43.2% presentaron pCR en el grupo con RE negativo, presentando diferencia significativa con OR 0.51 IC 95%(0.32 a 0.82) $p=0.0074$. La presencia de los RP también tuvieron significancia estadística en la pCR con un beneficio del 42% en las pacientes que no sobre expresaban estos con un OR 0.58 IC 95%(0.36 a 0.93) $p=0.031$. El estatus Her2 por sí solo no tuvo significancia estadística presentando pCR solo 36.22% de los que lo sobre expresaron y un OR 1.164 IC 95%(0.72 a 1.83) $p=0.54$, con una tendencia hacia aquellos que lo

sobre expresaban. Los triple negativos no tuvieron significancia estadística con un OR 1.53 IC 95%(0.78 a 2.35) $p=0.31$. Y Los triple positivos o luminal B con Her2 sobre expresados el 25% de estos presentaron pCR sin significancia ($p=0.18$).

Con respecto a las características del tumor a analizar los pacientes T1 y 2, con pCR fueron del 28.57% con mientras que el 64.94% de los pacientes con T3 y 4, no presentaron pCR, OR 0.74 IC 95%(0.37 a 1.54) $p=0.48$. Y al analizar cada grupo por separado tampoco tuvo diferencia significativa El estatus de los ganglios no fue significativo, ya que ningún grupo por si mismo tuvo y al separarlos entre N0,1 y N2,3 solo OR 1.09 IC 95%(0.69 a 1.73) $p=0.72$. Por el grado de proliferación, tomando en cuenta al Ki67 con corte al 20%, no tuvo diferencia significativa, con un OR 1.01 IC 95%(0.64 a 1.608) $p>0.999$.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este estudio retrospectivo intento demostrar que en nuestra población se contaba con característica específica que determinaría la pCR. Observamos que los factores como edad, IMC, no fueron diferentes entre las pacientes que presentaron pCR, y que la edades medias de ambos grupos fue similar, lo cual no confirió ningún beneficio en las pacientes que fueran mayores o menores de 50 años ya que el porcentaje de pacientes que presentaron pCR en estos dos grupos fue casi igual, 34 vs. 33 %. El IMC también fue similar entre ambo grupos de pacientes, siendo de 28.84 vs 28.72 Kg/m², muy probablemente ya que un gran número de pacientes presentan sobrepeso o mas (>25Kg/m²=250 pacientes). No pudiendo determinar a la Edad o al IMC como factores que contribuyen a la pCR, en nuestra población estudiada. Tampoco hacer la diferencia entre las pacientes pre o postmenopáusicas, o el tipo histológico de las pacientes pudieron considerarse como factores que contribuyen a la pCR en las pacientes que completaron Quimioterapia con intensidad neoadyuvante.

En lo que respecta a las características de los Tumores primarios y al estatus de los ganglios Se observo que la T no tuvo diferencia significativa, al analizarse por grupos o al comparara cada subgrupo por separado; hecho que se repitió al analizar los ganglios. El Ki67 como marcador de proliferación celular varios estudios Europeos se toma en 13% como punto de corte,^{23,24;} muchos estudios nacionales y publicaciones toman un valor de 20% como corte,²² y aunque el porcentaje de pacientes con Ki67 fue del 53%, siendo este porcentaje muy similar al realizar el corte al del 13% (53%), este tampoco tuvo impacto en la pCR.

Los factores que contribuyeron a la pCR fueron el estatus de los receptores, ya que la ausencia de estos, contribuyo significativamente a la pCR, teniendo un beneficio la ausencia de RE y RP del 49 y 42% respectivamente, a diferencia del estatus Her2, el cual no contribuyo, por lo que sería conveniente analizar las características en este grupo en especifico.

En este estudio el porcentaje de pacientes con pCR en los subgrupos fue muy similar en la mayoría a los reportados en la literatura; en los pacientes triple negativos fue del 39.7%, dentro del rango (22-58%) de otras publicaciones.^{25,26,27,28} En los pacientes con HER2 positivo (36.2%) fue similar al NOAH, GeparQuattro y al TECHNO. (38, 31.7 y 42% respectivamente)^{16,29,30}. En los pacientes con RE y/o RP positivos se observó un mayor número del reportado en la literatura, 28 y 27%, sin importar el estatus del Her2 ni del Ki67, mientras que al analizar solamente los RE (Her2-), este fue del 27%, mucho mayor de lo antes reportado (5.7%)^{31,32}.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se intento de mostrar los factores que contribuyen a la pCR en nuestra población. De los factores estudiados solo se determino la ausencia de receptores hormonales como factores que significativamente contribuyeron a estos cambios, a diferencia de otros estudios la sobreexpresión de Her2 no contribuyo significativamente, aunque el porcentaje de pacientes con pCR en este subgrupo fue similar al reportado en otros estudios, de igual forma se observo en las pacientes triple negativo, lo que hace pensar que posiblemente esto se deba al menor número de pacientes analizadas en el presente estudio, aunque no se puede descartar que esto sea relacionado a otros factores de la población mexicana, en particular en la que acude al HGM. Pero esto es un punto de partida para otros estudios de SG y SLP en el mismo grupo de pacientes y ver si estas características contribuyen y posteriormente estudios prospectivos con este objetivo y poder llevar a mas pacientes a cirugías conservadoras, y a mayor SG y SLP.

REFERENCIAS

1. <http://www.who.int/cancer/en/>
2. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
3. Meneses-García A, Ruíz-Godoy LM, Beltrán-Ortega A, et al. Principales neoplasias malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002). *Rev Invest Clin* 2012;64:322-329.
4. Villareal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: An unmet, growing burden. *Oncologist* 2013;18:1298- 1306.
5. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Sexta Revisión. *Rev Gamo* . 2015;14(Supl 2):1
6. Kauffmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update *J Clin Oncol*.2006;24(12):1940-9.
7. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:96-102, 2001.
8. Kuerer HM, Newman LA, Smith TM, et al: Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:460-469, 1999.
9. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al: Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 23:2676-2685, 2005
10. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: Results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat* 88:16, 2004.
11. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21:4165-4174, 2003,
12. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer significantly enhanced response to docetaxel. *J Clin Oncol* 20:1456-1466, 2002.
13. Kaufmann M, Pusztai L. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus

recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2011;117:1575-82.14.

14. Sikov WM, Berry DA, Perou C, et al. Impact of the addition of carboplatin and/ or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:13-21.
15. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin with triple negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-56.
16. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375:377-84.
17. Priya Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27J *Clin Oncol* 26:778-785, 2008
18. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, Theriault RL, Singh G, Binkley SM, Sneige N, Buchholz TA, Ross MI, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE: Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999, 17:460-469
19. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72.
20. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes *J Clin Oncol* 30:1796-1804.
21. Dirección de Planeación y Desarrollo de Sistemas Administrativos HGM [database on the Internet]. México: Secretaria de Salud.2015. Disponible en: [Http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/planeacion/cuad09/cua2_ene_jun.asp](http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/planeacion/cuad09/cua2_ene_jun.asp)
22. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Quinta Revisión. *Rev Gamo* . 2015;14
23. CheangMC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index Her2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009, 101:736-50
24. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010,11:174-83
25. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008, 26: 1275-81
26. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010, 17: 2411-8

27. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer*. 2010, 116: 1431-9.
28. Sánchez-Muñoz A, García-Tapiador AM, Martínez-Ortega E, et al. Tumour molecular subtyping according to hormone receptors and HER2 status defines different pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2008, 10: 646-53.
29. Untch M, Rezaei M, Loibl S, Fasching PA, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010, 28: 2024-31
30. Untch M, Stoeckl D, Konecny G, Kreienberg et al. A multicenter phase II study of preoperative epirubicin, cyclophosphamide (EC) followed by paclitaxel (P) plus trastuzumab (T) in HER2 positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005, 94 (Suppl 1): S60.
31. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011,11:486
32. 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 neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011, 125: 145-156.

Dr. ESTEBAN DEL OLMO GIL
Junio 2016