



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**
HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

**RELACIÓN ENTRE EL PORCENTAJE DE EXPRESIÓN DE RECEPTORES
HORMONALES Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN CÁNCER
DE MAMA METASTASICO EN EL HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO
ZARAGOZA CIUDAD DE MÉXICO.**

TESIS DE POSGRADO
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
ROSA ELENA CABALLERO LANDINEZ

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DENISSE AÑORVE BAILON

Ciudad México, Agosto 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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


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



DR. RENÉ GARCÍA SÁNCHEZ


COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN





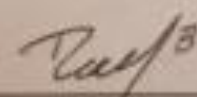
DR. ARMANDO PÉREZ SOLARES

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. VÍCTOR GARCÍA BARRERA

**COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**



DRA. DENISSE AÑORVE BAILON

ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS.

Tal vez haya un solo pecado capital: la impaciencia. Debido a la impaciencia fuimos expulsados del Paraíso y debido a la impaciencia no podemos regresar a él.

FRANZ KAFKA.

Quiero iniciar agradecimiento a mis padres, Rosa y Jorge por ser los pilares de mi educación y por inculcar siempre en mí el amor por las cosas, la responsabilidad y la tenacidad, misma que me ha llevado a estar en donde estoy.

A mis Hermanas Adriana y Claudia, quienes siempre me han apoyado y han estado ahí en cada paso que doy y me han guiado con gran amor y sabiduría.

Al amor de mi vida, mi sobrino Juan Diego, quien espera pacientemente cada una de mis vacaciones para regalarme las mejores sonrisas y la mayor tranquilidad que se siente al estar en casa, la cual se hace más grande al compartirlo también con su hermanita Paula.

A mis profesores y compañeros que me han acompañado en este camino llamado residencia, con quienes he peleado, llorado reído y disfrutado cada momento, los mismos que nos han hecho crecer como personas y profesionales en esta área.

Agradezco sobre todo el apoyo y la guía de la Dra. Dennisse Añorve quien despertó el amor que ahora siento por la oncología y que siempre me ha apoyado no solo como una grande maestra, sino también como una de las mejores amigas que he podido conseguir en este país.

Por último, al mejor amigo que me ha dado México y la residencia, gracias por no dejarme renunciar nunca, por ser siempre un gran apoyo y por ser el ejemplo de ser humano y médico que siempre quiero seguir.

INDICE

I.	RESUMEN	5
II.	INTRODUCCIÓN	6
III.	PROBLEMA	18
IV.	HIPOTESIS	19
V.	OBJETIVOS	20
VI.	JUSTIFICACIÓN	21
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	23
VIII.	RESULTADOS	29
IX.	DISCUSIÓN	35
X.	CONCLUSIONES	37
XI.	APENDICE Y ANEXOS	38
XII.	REFERENCIAS	39

I. RESUMEN.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama, receptores de estrógeno, receptores progestágenos, enfermedad metastásica.

INTRODUCCIÓN: el cáncer de mama es el segundo más frecuente en el mundo en mujeres. En México representa la primera causa de muerte por neoplasias en mujeres de más de 25 años, detectándose en el 70% de los casos en estadios localmente avanzados o metastásicos. La decisión del tratamiento se base actualmente en el status de positividad de receptores hormonales y Her 2neu, actividad ganglionar y estadio al momento del diagnóstico. La terapia hormonal está comprobada que forma parte de la primera línea de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama metastásico, por lo que es imperativo conocer el porcentaje de expresión de los receptores hormonales al planear el tratamiento de las pacientes.

OBJETIVO: Evaluar si existe relación entre la supervivencia libre de progresión y el porcentaje de expresión de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza Ciudad de México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo. Se analizaron los expedientes de pacientes con cáncer de mama en tratamiento hormonal, atendidas en el servicio de oncología médica de 2008 a 2013. Se incluyeron pacientes del género femenino, mayores de 18 años, con reporte de inmunohistoquímica, estudios de seguimiento y reporte de metástasis y su localización.

RESULTADOS: De los 318 expedientes revisados, se encontraron 21 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, en donde se determinó que la principal histología fue ductal 87.5%, sitio de metástasis más frecuente ósea 47%, tiempo de progresión de 36 a 48 meses en el 66% de los pacientes, con sobrevida libre de progresión de acuerdo con la expresión de receptores hormonales de 29 meses (10-30%) vs 26 meses (71-100%).

CONCLUSIONES: Los resultados del estudio apuntan a que no existe correlación entre el porcentaje de expresión de los receptores hormonales y la sobrevida libre de progresión en los pacientes con cáncer de mama.

II. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama es el cáncer más común en Estados Unidos y el segundo en mortalidad, Se estima que hubo 232.670 casos nuevos de cáncer de mama y 40.000 muertes en los Estados Unidos en 2014.¹

Actualmente el carcinoma mamario (CM) es también el más frecuentemente diagnosticado en mujeres mexicanas, El Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México (INEGI) reportó para el 2014 una tasa de incidencia estandarizada de 28.75 casos por 100,000 mujeres, siendo la más alta de los últimos 8 años; La Sociedad Americana del Cáncer realizó un estimativo de los casos nuevos para el 2015 en Estados Unidos, reportando 231,840 (29%); de los cuales el 10.6% correspondían a mujeres menores de 45 años.

La enfermedad se clasifica en 4 etapas clínicas de acuerdo a la versión más reciente de la AJCC 2010. En la que T se designa por el tamaño del tumor, N compromiso o no de ganglios linfáticos y extensión de los mismos y M presencia de metástasis, ^{2, 26} de acuerdo a esto encontramos las etapas clínicas las cuales se agrupan de la siguiente manera

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0 T1	N1 N1	M0
IIA	T0 T1 T2	N0 N1 N0	M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0
IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
IIIB	T4 T4	N0 N1	M0

	T4	N2	
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla1.

En nuestro país el 14% de las pacientes se diagnostican en etapas III y IV (anales de estadística multinacionales 2004). Aún en pacientes con enfermedad no metastásica que reciben tratamiento la probabilidad de recaída de la enfermedad va del 10 al 85% a 5 años.² En porcentaje de metástasis por sitio: ósea 40-75%, sistema nervioso central 5%, mama (recaída locorregional) 15-40%, hígado 3-10%, pulmón 5-15%.³

Se considera que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, encontrándose características biológicas y comportamientos clínicos diferentes. Por tal razón en múltiples líneas de estudio se ha determinado que el cáncer de mama es una colección de diferentes enfermedades, con factores de riesgo, presentación clínica, características patológicas, respuesta al tratamiento y pronóstico diferentes que ocurren en un mismo órgano y se originan en la misma estructura anatómica.⁴

El cáncer de mama, histológicamente se clasifica de acuerdo a su grado de diferenciación (formación de túbulos y pleomorfismo nuclear)⁵⁻⁶ y al tipo histológico, que se refiere al patrón de crecimiento del tumor. De acuerdo a esto, se considera que el adenocarcinoma ductal infiltrante, es el tipo más comúnmente encontrado. Sin embargo, la identificación de las características inmunohistoquímicas del tumor es la que actualmente nos permite clasificar de manera más adecuada al cáncer de mama y definir el tipo de tratamiento y el pronóstico de la paciente. Definiéndose de esta manera dos grandes grupos: tumores con receptores de estrógenos positivos y tumores con receptores de estrógenos negativos, combinándose además con la presencia o ausencia de receptores de progestágeno y del HER-2.⁷

Esta clasificación a su vez se correlaciona con los análisis por microensayos genéticos, en donde se encuentran diferencias moleculares que ayudan a definir los diferentes subtipos de esta entidad, encontrándose dentro de los tumores con receptores estrógenos positivos:

LUMINAL A: que son tumores que muestran una alta expresión de receptores de estrógeno, con bajos niveles de genes relacionados con la proliferación celular, receptores de progestágenos positivos o negativos y Her 2 negativo, Ki 67 claramente bajo, oncotype bajo riesgo y T1-2 N0-3 lo que le confiere una mejor respuesta al tratamiento y mejor pronóstico.

LUMINAL B: tumores con presencia de receptores de estrógeno y progestágeno positivo, con HER 2 negativo, Ki76 alto, los mismos con tasas de proliferación más alta y peor pronóstico comparado con el anterior.

LUMINAL B-like: tumores con receptores de estrógenos positivo, HER 2 sobre expresado o amplificado, cualquier Ki 67 y cualquier receptor de progestágenos.

Con respecto a los tumores con receptores estrógenos negativos:

NORMAL BREAST-LIKE: estos tienen características de tejido normal mamario, principalmente de adipocitos y en los últimos estudios se han considerado probablemente meros artefactos en la recolección de la muestra.

HER2 positivo: son tumores que presentan genes que sobre expresan o en quienes la vía del HER2 se encuentra amplificado, ER ausentes PR ausentes, confiriéndoles un agresivo comportamiento clínico.

TRIPLE NEGATIVO: con receptores de estrógenos negativos, receptores de progestágenos negativos y HER 2 negativo. Con expresión de citokeratinas 5 y 17, p-cadherinas, nestina, CD44, receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con alto grado histológico, altos índices mitóticos, importantes zonas necróticas centrales, Considerándose el tipo de peor pronóstico. Siendo más prevalente en mujeres jóvenes, africanas y de descendencia hispana.⁸

Los receptores de estrógenos (RE) son proteínas intracelulares que al unirse a su ligando favorecen su translocación al núcleo e inducción de la expresión de genes específicos. Ellos poseen tres dominios, a saber: carboxiterminal que se une a la

hormona; central que se adhiere al ADN, y aminoterminal que es importante para la transcripción. El efecto de la combinación hormona-receptor se traducen en una estimulación de la división celular e inducción de la síntesis de otras proteínas. El gen para el RE humano está en el cromosoma 6 y produce dos subunidades de 65 kilodaltones. Las hormonas esteroides ingresan a las células efectoras por un proceso de difusión pasiva y se combinan con proteínas receptoras específicas en una relación que se caracteriza por un alto grado de afinidad y especificidad por el ligando. El complejo esteroide-receptor debe experimentar un proceso de activación que incluye la fosforilación y otras modificaciones postraduccionales del receptor. Con respecto a los receptores de progestágenos se considera que existe una relación íntima entre ambos tipos de receptores, induciendo los estrógenos al unirse a sus receptores la síntesis de RP a través de la transcripción. ⁹

En las investigaciones actuales hay una correlación negativa entre los receptores alfa y beta de estrógenos, con una fuerte asociación entre la expresión de RE alfa con los RP, mientras que las neoplasias con RE beta no expresan receptores de progesterona. También los receptores de progesterona existen en dos formas, la A y la B, expresados ambos por un solo gen, aunque aún no se conoce su implicación en el comportamiento del cáncer de mama. ¹⁰

La presencia de receptores estrogénicos en el cáncer de mama se asocia, en la mayoría de los estudios publicados, con una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE), y mayor supervivencia global (SG). Con los receptores de progesterona no ocurre lo mismo, habiendo bastante unanimidad en que su presencia se relaciona con mayor supervivencia global, mientras que hay más controversia acerca de su implicación en la supervivencia libre de enfermedad, describiéndose menor frecuencia de recurrencias, mientras que otros autores no observan diferencias con los tumores pobres en receptores de progesterona. ⁹

Cuando el cáncer de mama metastásica tiende a diseminarse a hueso si tiene RE y RP, mientras que los tumores RE y RP negativos lo hacen principalmente al cerebro.

Los RE y RP se pueden determinar en forma cualitativa y semicuantitativa en cortes de tejido tumoral y cuantitativamente en el citosol de las células. Entre los métodos que han sido descritos para su determinación tenemos el radio analítico, los inmunológicos que no usan isótopos radiactivos y que determinan proteínas por medio de anticuerpos específicos; los más utilizados son: inmunohistoquímica (IHC), ensayo inmunoenzimático (ELISA), electroforesis de proteínas, citometría de flujo, entre otros, y ensayos por biología molecular extraña. Los tumores RE (+) son a menudo bien diferenciados, diploides con bajos índices proliferativos, tienen una baja propensión para la recurrencia visceral y frecuentemente responden a la terapia endocrina, los pacientes tienen un curso natural más indolente con supervivencia libre de enfermedad y global más prolongada. En cambio, los tumores RE (-) son por lo general pobremente diferenciados, aneuploides, con altos índices proliferativos, tienen mayor recurrencia visceral y usualmente no responden a la manipulación hormonal.⁹

Las pacientes con cáncer de mama cuyos tumores son receptores de estrógenos y progestágenos positivos tiene un bajo riesgo de recurrencia y mortalidad comparado con las mujeres que presentan tumores con receptores estrógenos y/o progestágenos negativos. En múltiples estudios realizados, entre ellos el ensayo clínico aleatorizado del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, demostró que tanto los tumores clasificados como luminal A, así como los luminal B se benefician de manera similar de la terapia endocrina, pero que las pacientes luminales A tienen un mejor pronóstico.

Más del 75% de los cánceres de mama expresan a su diagnóstico receptores de estrógenos (ER) y receptores de progesterona (PR) positivos, siendo la terapia endocrina la primera opción de tratamiento. Sin embargo, solo el 75% de estas pacientes responden al tratamiento en primera línea.

El tratamiento depende de la expresión o no de receptores hormonales, ya que si se expresan de manera positiva el tratamiento es con terapia endocrina, si es HER-2 positivo se administra trastuzumab y si es triple negativo, el único tratamiento disponible es la quimioterapia.³¹

Los cánceres con receptores negativos han reportado una incidencia del 1 al 4%. Es una obligación realizar la determinación de receptores de estrógeno y progestágenos además de Her-2 en todos los pacientes con cáncer de mama, ya que es la primera consideración para seleccionar la terapia sistémica adyuvante.

En pacientes con cáncer de mama avanzado, los RE constituyen la variable más importante para la predicción de la respuesta a la terapia endocrina; alrededor del 75% de los pacientes con tumores RE (+) responden a dicha terapia, mientras que el 25% restante que no lo hace, posiblemente tengan receptores defectuosos, o su producción por las células no se encuentra relacionado con el crecimiento del tumor.⁸

En enfermedad recurrente o metastásica, el objetivo del tratamiento es: control de síntomas, mantener o mejorar la calidad de vida, prolongar la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP) y prolongar la supervivencia global.

La presencia de RE y de RP en tumores metastásico identifican a aquellos que van a responder al tratamiento hormonal, con una mayor tasa de respuestas, mayor tiempo de respuesta, y mayor supervivencia.

Los factores asociados a sensibilidad a hormonoterapia:

Intervalo libre de enfermedad prolongado, metástasis no viscerales, desarrollo de efecto de llamada, determinación de negatividad para sobreexpresión de Her 2 neu, enfermedad metastásica no visceral o con baja carga tumoral. Los niveles altos de expresión de receptores hormonales se mencionan en múltiples referencias

bibliográficas como predictores de una mayor respuesta a tratamiento anti hormonal.

La elección de la terapia hormonal para las mujeres con cáncer de mama se basa en varios factores, incluido el examen de estado menopáusico y La terapia hormonal adyuvante previa.^{2,12,13} Debido a los avances en las opciones de terapia de reemplazo hormonal y un número creciente de tratamientos, el papel de los oncólogos actualmente se centra en orientar y educar a los pacientes sobre los potenciales efectos secundarios inmediatos y de larga data de dichas terapias.

La terapia hormonal en cáncer de mama representa la primera de varias líneas de tratamiento en cáncer de mama metastásico.¹⁰ Hasta la fecha la terapia endocrina se basa en diferentes enfoques, tales como el bloqueo del RE a través de moduladores selectivos del ER (SERM), reduciendo los niveles de estrógeno por el agotamiento de la síntesis extragonadal de estrógenos periférica por los inhibidores de la aromatasa (IA) o inducir la degradación de ER usando reguladores selectivos a la baja de ER (SERDs).¹⁷

Una proporción importante de pacientes, los cuales podrían ser hasta un cuarto de los mismos, a pesar de tener ER y/o receptores de progesterona (PGR) positivos podrían no responder a la terapia hormonal o presentar resistencia durante el curso de la enfermedad. Por tal razón en dichas pacientes si mantiene activo la estimulación hormonal se pueden manejar la terapia en adición a otra terapia tales como quimioterapia o terapias blancos (inhibidor de PI3K-mTOR).¹¹

En aquellos pacientes con cáncer de mama metastásico que no responden a terapia hormonal o que presentan enfermedad que ponen en riesgo la vida de la paciente, la indicación es quimioterapia, en las pacientes con receptores hormonales positivos, la terapia endocrina es una opción de primera línea ya que las dos han demostrado similares tasas de sobrevida global.

Determinándose en las directrices de las diferentes asociaciones de oncología:

Guías NCCN: Mujeres con cáncer de mama hormono sensible tienen la ventaja del uso secuencial de la terapia endocrina en la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, las mujeres con cáncer de mama que responden a la terapia endocrina, ya sea con reducción del tumor o estabilización de la enfermedad a largo plazo deberían recibir terapia endocrina en progresión de la enfermedad. ¹²

Guías ABC1: La terapia endocrina es la opción preferida para enfermedad HR +, incluso en la presencia de enfermedad visceral, a menos que exista la preocupación o la prueba de resistencia a la terapia endocrina o se requiera respuesta inicial rápida. ¹³

Guías de la ESMO: La terapia endocrina es la opción preferida excepto si la enfermedad es de evolución rápida o exige una rápida respuesta o si hay dudas sobre la capacidad de respuesta endocrina del tumor. ¹⁴

Hasta la fecha la terapia endocrina implica muchos agentes (tamoxifeno, anastrozol, letrozol, toremifeno, exemestano, fulvestrant, anastrozole + trastuzumab, letrozol + lapatinib, everolimus + exemestano, fulvestrant + anastrozol, CDK4/6i + letrozol). Por muchos años el tamoxifeno, un modulador selectivo ER (SERM), que antagoniza la señalización de estrógeno en cáncer de mama HR +, ha sido el soporte principal en el tratamiento de cáncer de mama HR +. El tamoxifeno se convirtió en el tratamiento estándar para el cáncer de mama avanzado, después de demostrar su eficacia en primera línea con perfil de toxicidad más favorable en comparación con una variedad de otros agentes endocrinos. ^{14, 15,17}

Fossati et al en 1998 realizaron una revisión sistemática, en donde se incluyeron 35 ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA), comparando el tamoxifeno con una gama de otros tratamientos endocrinos, dentro de los cuales se incluían la ovariectomía, acetato de megestrol, inhibidores de la aromatasa (IA), acetato de medroxiprogesterona goserelina y fluoximesterona, los cuales informaron una tasa de respuesta (ORR) del 30% frente al 29% de tamoxifen vs otros agentes y una razón de riesgo de 1,02 [intervalo de confianza(IC) 0,94 a 1,10], sin heterogeneidad estadística entre los ensayos (P = 0,48), describiéndose además un mejor perfil de efectos adversos. ^{16, 18}

Con respecto a los inhibidores de la aromataza (AI), los de primera y segunda generación, mostraban ser comparables con el tamoxifeno, pero al ser bloqueadores inespecíficos requerían suplementación hormonal adrenal lo que representaba un alto perfil de toxicidad, por tal razón se desarrollaron los AI de tercera generación dentro de los que se encuentran anastrozol y letrozol (inhibidores competitivos no esteroideos) y exemestano (inhibidor competitivo esteroideo). Con estos los problemas sobre la toxicidad adrenal fue sobrepasada, se evaluaron en comparación con agentes hormonales utilizado en la enfermedad "tamoxifeno resistente", de los cuales el acetato de megestrol era el fármaco de elección antes de la llegada de los inhibidores de la aromataza y fulvestrant.

Anastrozol no mostró diferencias significativas en tiempo a la progresión (TTP) vs acetato megestrol en un análisis inicial ^{19,20} Sin embargo, un análisis posterior encontró que anastrozol 1 mg estaba asociado con un aumento significativo de la supervivencia global (OS) en comparación con acetato de megestrol (mediana de 26,7 frente a 22,5 meses, respectivamente; $P < 0,025$). ²¹ Dos estudios de letrozol 2,5 mg frente a acetato de megestrol no mostró diferencias significativas en TTP o OS. ^{22,23} Posteriormente se demostró que exemestano daba lugar a un aumento de la TTP (4,7 frente a 3,8 meses, $p = 0,037$) y una supervivencia global significativamente más alta (mediana de OS de 28,5). Als eran inicialmente introducidos por mejor perfil de efectos secundarios, pero con TTP similares en comparación con el acetato de megestrol. El fulvestrant tiene una estructura esteroidea que se une competitivamente al ER con una afinidad mucho mayor que la de tamoxifeno. Fulvestrant, se vincula con el ER, bloqueando y provocando la degradación del mismo, por lo que no se produce actividad estrogénica. Los estudios preclínicos confirmaron su potencial en la inhibición del crecimiento de las células resistentes al tamoxifeno. Después de los estudios habían demostrado que era tan eficaz como anastrozol 1 mg / día en el tratamiento de HR + cáncer de mama avanzado en segunda línea en pacientes pre tratados con tamoxifeno. ²⁴

Posteriormente se iniciaron estudios para valorar si la adición de un anticuerpo monoclonal anti HER2 (trastuzumab) o inhibidores tirosin kinasa EGFR/HER2 a la

terapia hormonal, podía interferir en el ciclo celular, deteniendo de este modo a la célula en G0, aumentando de este modo la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión, por tal razón se desarrollan ensayos clínicos dentro de los cuales se tiene:

TAnDEM que fue el primer estudio aleatorizado de fase III que combina un agente hormonal y trastuzumab como tratamiento para HER2 + y cáncer de mama metastásico HR +. Este ensayo cuenta con 207 pacientes que fueron asignada al azar para recibir anastrozol (n = 104 pacientes) o anastrozol más trastuzumab (n = 103) y demostró que la adición de trastuzumab a anastrozol mejora significativamente la SLP, TTP y OS en comparación con anastrozol solo ²⁵

La eficacia de la adición de lapatinib, un inhibidor tirosina quinasa a letrozol ha sido investigada como tratamiento de primera línea en 1286 mujeres con cáncer de mama metastásico co receptores hormonales positivos (HER2 +/). La asociación de lapatinib y letrozol de manera significativa mejora de la SSA en comparación con letrozol solo en población HER2 +, con una reducción del 29% en el riesgo de progresión de la enfermedad (Johnston et al., 2009).

Un tercer ensayo, ELECTRA, compara la eficacia y seguridad de letrozol vs letrozol + trastuzumab, este estudio incluyo pacientes con cáncer de mama metastasico HER2 +, que fueron asignados al azar a cualquiera de letrozol solo (grupo A, n = 31 pacientes) o letrozol más trastuzumab (brazo B, n = 26) como tratamiento de primera línea. ²⁶ Adicionalmente 35 pacientes con HER2 y HR + tumores recibieron letrozol solo (brazo C). La mediana de TTP en el grupo A fue de 3,3 meses, en comparación a 14,1 meses en el grupo B (cociente de riesgos 0,67; p = 0,23) y 15,2 meses en el brazo de C (cociente de riesgos 0,71; p = 0,03). La tasa de beneficio clínico fue de 39% para el grupo A en comparación con el 65% en el grupo B (odds ratio 2,99, 95% CI 1,01-8,84) y el 77% en el brazo de C (odds ratio 5,34, IC del 95% 1,83 a 15,58). Este ensayo confirmó que la combinación de terapia endocrina y terapia antiHer2 es una opción de tratamiento eficaz para los pacientes con HER2 y cáncer de mama metastásico HR +²⁷

Otro blanco terapéutico que se ha venido estudiando en los últimos años, comprende el factor de crecimiento endotelial vascular, ya que se ha sugerido en ensayos preclínicos que el alto contenido del mismo en las células tumorales se asocia a una disminución en la respuesta a la terapia hormonal. Por tal razón se han desarrollado estudios en los que se evalúa la combinación de bevacizumab + terapia hormonal.

El ensayo LEA, estudio de fase III presentado en el San Antonio Symposim de 2012, dirigió la hipótesis de que el tratamiento anti-VEGF podría retrasar la resistencia a la terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama avanzado HR +. Fue un estudio binacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto, en el que a 380 pacientes con cáncer de mama resecable localmente avanzado o metastásico HR + / HER2 fueron aleatorizados para recibir la terapia endocrina (letrozol 2,5 mg d o fulvestrant 250 mg 1 q 28) o el mismo tratamiento endocrino con bevacizumab 15 mg / kg cada 3 semanas. La adición de bevacizumab resultó en mejor SSA (18,4 frente a 13,8 meses), razón de riesgo de 0,83 (IC 0,65-1,06, p = 0,1391) ^{16,28}

Siguiendo con los agentes implicados en la terapia hormonal, se consideró realizar la combinación de diferentes agentes hormonales, destacándose el uso de fulvestrant que es un anti estrógeno puro + un inhibidor de aromataza en este caso anastrozol. El ensayo SWOG 0226 demostró superioridad de la combinación en supervivencia global, principalmente en pacientes que no habían recibido en primera línea de tratamiento terapia hormonal. Por el uso un inhibidor mTOR en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, se basa en que la rapamicina es una quinasa de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa/proteína quinasa B, que media el crecimiento celular y el metabolismo actuando sobre la traducción, la activación de esta vía a su vez se considera juega un papel importante en la resistencia a la terapia hormonal.

En los ensayos de cáncer de mama de everolimus oral-2 (BOLERO-2),²⁹ un estudio aleatorizado fase III de 724 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HR + y HER2-negativo, quienes progresaron a la terapia con una IA no esteroideo, la terapia de combinación con exemestano + everolimus (inhibidor

mTOR) resulta en una supervivencia libre de progresión significativamente más larga (7,8 frente a 3,2 meses) y la tasa de respuesta más alta que con exemestano solo.³⁰ El estudio RAD001 (TAMRAD), un estudio aleatorizado más pequeño ensayo de fase II en una población similar de pacientes, pacientes que recibieron la combinación de tamoxifeno y everolimus tuvo mayores tasas de beneficio clínico (61%) y TTP más largo (8,6 meses) que el grupo que recibieron tamoxifeno solo (42% y 4,5 meses). En este estudio los pacientes que se beneficiaron más fueron aquellos con resistencia secundaria, apoyando la teoría de que esta vía se relaciona con los mecanismos de resistencia.

Con los antecedentes referidos, no existe duda del beneficio de la terapia hormonal en los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, por tal razón se considera de importancia la adecuada realización de inmunohistoquímica, pero además se genera la incógnita de si influye el porcentaje de estos en la respuesta al tratamiento, ya que en la literatura mundial solo se hace referencia a si son positivos o negativos, sin tener en cuenta que tanto porcentaje de los mismos lo son. Nuestro interés en este estudio es determinar si el porcentaje de positividad de los receptores hormonales influye en la respuesta al tratamiento con terapia endocrina en el tiempo libre de enfermedad hasta la progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico.

III. PROBLEMA.

La terapia hormonal está comprobada que forma parte de la primera línea de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama metastásico, por tal razón es mandatorio la realización de inmunohistoquímica de la biopsia obtenida de tejido mamario, para identificar aquellas pacientes que presentan receptores de estrógeno y progestágenos positivos, las cuales se beneficiarían de dicha terapia.

En la literatura se considera solo la positividad a dichos receptores, pero no se toma en cuenta el porcentaje de la misma, lo que a nuestra consideración puede ser un factor que influye en la respuesta al tratamiento y en la sobrevida libre de progresión. Por tal razón, ya que en este centro se reporta el porcentaje de positividad de dichos receptores, nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Existe relación entre el porcentaje de expresión de receptores hormonales y la supervivencia libre de progresión en cáncer de mama metastásico en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza?

IV. HIPOTESIS.

El porcentaje de expresión de receptores hormonales es directamente proporcional a la probabilidad de respuesta a tratamiento con hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar si existe relación entre la supervivencia libre de progresión y el porcentaje de expresión de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza Ciudad de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir las características de base de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza.
2. Evaluar la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama metastásico
3. Determinar los sitios más frecuentes de metástasis en pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos.

VI. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de mama es el cáncer más común en Estados Unidos y el segundo en mortalidad. Se estima que hubo 232.670 casos nuevos de cáncer de mama y 40.000 muertes en los Estados Unidos en 2014.¹

Actualmente el carcinoma mamario (CM) es también el más frecuentemente diagnosticado en mujeres mexicanas, El Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México (INEGI) reportó para el 2014 una tasa de incidencia estandarizada de 28.75 casos por 100,000 mujeres, siendo la más alta de los últimos 8 años; la Sociedad Americana.

del Cáncer realizó un estimativo de los casos nuevos para el 2015 en Estados Unidos, reportando 231,840 (29%); de los cuales el 10.6% correspondían a mujeres menores de 45 años. De acuerdo a un análisis de los Institutos Nacionales de la Salud, basado en el crecimiento y en el avance de edad de la población de EE. UU, se proyecta que los gastos médicos por cáncer en el año 2020 ascenderán por lo menos a \$158.000 millones (en dólares del 2010); lo que significa un aumento de 27% sobre el 2010, estos datos no disponibles para México.³

Por otra parte, se reportó para el 2012 en México, que la tasa de mortalidad por cáncer de mama fue de 5612 defunciones, número mayor a las presentadas en países desarrollados.

En pacientes con cáncer de mama avanzado, los RE constituyen la variable más importante para la predicción de la respuesta a la terapia endocrina; alrededor del 75% de los pacientes con tumores RE (+) responden a dicha terapia, mientras que el 25% restante que no lo hace, posiblemente tengan receptores defectuosos, o bien, que la producción de estos por las células tumorales sea un epifenómeno no relacionado con el crecimiento del tumor.⁸

No hay estudios que describan que implicación tiene el porcentaje de expresión de receptores hormonales en la respuesta a tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. Actualmente la recomendación de tratamiento para cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos es agotar todas las líneas de tratamiento con hormonoterapia antes del inicio de quimioterapia, pero las pacientes

con baja expresión de receptores hormonales podrían no beneficiarse de esta estrategia de tratamiento; sin embargo, no existe un punto de corte a partir del cual determinar si hay o no beneficio de hormonoterapia en enfermedad metastásica.⁹ Por tal razón el beneficio que se desea obtener con este estudio es determinar si el porcentaje de expresión de los receptores hormonales tienen relación con la respuesta al tratamiento hormonal.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO.

Estudio de cohorte retrospectiva.

GRUPO DE ESTUDIO.

Mujeres con cáncer de mama metastásico o recurrente Tratadas en el servicio de oncología médica del H R “Zaragoza” en el periodo 2008-2013 Que tengan inmunohistoquímica al tumor con positividad de receptores estrógeno o progesterona y que hayan recibido tratamiento con terapia endócrina. Realizaremos revisión del registro de tratamientos del servicio y en base a ello de los expedientes clínicos de las pacientes, llenado una hoja de recolección de datos por cada paciente: ver anexo 1 (hoja de recolección de datos).

- Porcentaje de receptores de estrógeno: se definirá de acuerdo con el resultado obtenido de la inmunohistoquímica de la muestra de patología, obteniendo del expediente de la paciente, del laboratorio IHQ medido por inmunoensayo considerándose positivo con porcentaje mayor a 1%.
- Porcentaje de receptores de progestágeno: se definirá de acuerdo con el resultado obtenido de la inmunohistoquímica de la muestra de patología, obteniendo del expediente de la paciente, del laboratorio IHQ considerándose positivo con porcentaje mayor a 1%.
- Porcentaje de sobreexpresión o amplificación del HER 2, identificado por inmunohistoquímica por el laboratorio tal, considerándose positivo.
- Empleo previo de quimioterapia: se obtendrá mediante la historia clínica registrada en el expediente.

Presente: si el paciente recibió previo a la terapia hormonal: antraciclinas, taxanos o ambos

Ausente: si no los utilizó.

- Tipo de terapia hormonal recibida: se obtendrá mediante la historia clínica registrada en el expediente. Se valora uso de inhibidor competitivo del receptor de estrógenos: tamoxifeno

Inhibidores de la aromatasa: anastrozol, letrozol, exemestano.

Sobrevida libre de enfermedad: período que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta su progresión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama metastásico atendidas en el servicio de oncología médica del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” entre 2008 y 2013.
- Inmunohistoquímica con receptores estrógeno y/o progesterona positivos.
- Tener un seguimiento en consulta de oncología médica por al menos 3 meses.
- Haber recibido al menos una línea de tratamiento con hormonoterapia para enfermedad metastásica (tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que cáncer de mama sincrónico al momento del diagnóstico
- Pacientes con más de un tumor primario de mama.
- Pacientes embarazadas y/o lactando

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que tengan expediente incompleto o no se cuente con él.

DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN.

Historia clínica: edad, género, antecedentes personales patológicos, presentación clínica, diagnóstico, tratamiento, líneas de tratamiento.

Notas de evolución: evolución clínica, aparición y localización de lesiones, sobrevida libre de progresión, sobrevida global.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CONCEPTO	CONCEPTO OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
Cáncer de mama metastásico	Variable nominal	Se define como enfermedad con extensión a órganos distintos del tumor primario a nivel de la mama. Se determina con la realización de estudios de extensión (tele de tórax, ultrasonido hepático, gamagrama óseo).	Escala nominal Categórica.	Presente o ausente.
Cáncer de mama irsecable	Variable nominal	Tumor que no tiene posibilidad de bordes negativos con cirugía. Determinado por la valoración quirúrgica	Escala nominal Categórica.	Presente, ausente
Cáncer de mama recurrente	Variable nominal	Se define como tumor derivado de un tumor primario de la mama que se presenta posterior al manejo radical con cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia. Se determinará con la realización de estudios de extensión (mastografía, tele de tórax, ultrasonido hepático, gamagrama óseo)	Escala nominal Categórica	Presente, ausente
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad	Variable cuantitativa, continua.	Se define como el periodo sin nuevos datos clínicos y/o radiológicos de	Escala continua cuantitativa.	Meses

		enfermedad, sin evidencia radiológica de nuevas lesiones o crecimiento de las presentes al momento del inicio del tratamiento. Se mide desde el inicio del tratamiento hasta la demostración de progresión de la enfermedad.		
Supervivencia global	Variable cuantitativa, continua	Se define como el periodo desde el inicio del tratamiento con hormonoterapia hasta la defunción o pérdida del seguimiento de la paciente.	Escala continua cuantitativa.	Meses
Respuesta parcial	Variable cuantitativa continua	definida a partir de los criterios de RECIST versión 1.1 como disminución mayor del 30% del tamaño de las lesiones medibles en comparación con el estudio radiológico inicial.	Escala cuantitativa continua.	Porcentaje de reducción
Enfermedad estable	Cuantitativa continua	definida a partir de los criterios de RECIST versión 1.1 como disminución menor del 30% o incremento menor del 20% del tamaño de las lesiones medibles en comparación con el estudio radiológico inicial.	Escala cuantitativa continua.	Porcentaje de reducción.
Progresión de la enfermedad	Variable cuantitativa continua	definida a partir de los criterios de RECIST versión 1.1 como incremento mayor del 20% del tamaño de las lesiones medibles en comparación con el estudio radiológico inicial.	Escala cuantitativa continua	Porcentaje de aumento.

Receptores de estrógeno	Variable cuantitativa continua	Definida como porcentaje de receptores de estrógenos en la muestra de patología. Es medida por inmunohistoquímica por técnica inmunoelisa. por el laboratorio IHQ.	Escala continua cuantitativa	Porcentaje de receptores.
Receptores de progestágenos	Variable cuantitativa continua	Definida como porcentaje de receptores de progestágenos en la muestra de patología. Es medida por inmunohistoquímica por técnica inmunoelisa por el laboratorio IHQ.	Escala continua cuantitativa	Porcentaje de receptores.
HER2	Variable cuantitativa continua	Definida como porcentaje de HER 2 en la muestra de patología. Es medida por inmunohistoquímica por técnica inmunoelisa por el laboratorio IHQ.	Escala continua cuantitativa	Porcentaje de HER2

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formato de captura de todas las variables por investigar de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio. (Ver Anexo 1).

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que se encontraban en la base de datos del servicio de oncología, posteriormente se solicitaron en archivos para ser revisados y se registró en la hoja de recolección de datos las variables a investigar de cada expediente, por cada paciente. Una vez obtenidos los datos, se concentraron en una tabla de Excel y Access, se examinaron

individualmente la distribución de cada una de las variables, se utilizaron gráficos lineales, circulares y de barras para mostrar la información recolectada, posteriormente se analizaron correlaciones Spearman para las variables categóricas encontradas en la tabla de Excel mediante el programa Stata 11.0.

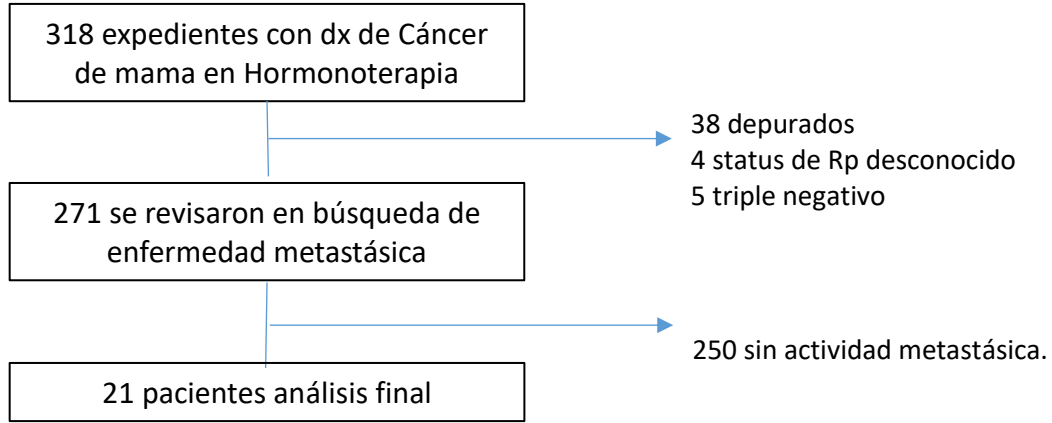
VIII. RESULTADOS

TABLA 2. TABLA GENERAL		
Variables	No. Pacientes	Porcentaje
Total pacientes	21	
Edad		
>50 años	15	71%
<=50 años	6	28.5%
Etapa Clínica al Dx		
IIB	6	28.5%
IIIA	10	47.6%
IIIB	3	14.2%
IIIC	2	9.5%
Estado de Receptores		
RE	53% (3-100%)	
RP	42% (1-100%)	
Histología		
Ductal	18	85.7%
Lobulillar	3	14.2%
Otro	0	0
Líneas de tratamiento Hormonal		
1	8	38%
2	10	47.6%
3	3	14.2%
Tiempo de recaída		
12-24 meses	7	33.3%
36-48 meses	14	66.6%
>60 meses	0	0
Sitios de metástasis		
Oseo	4	19%
Hígado	2	9.5%
Pulmón	2	9.5%
local	4	19%
Múltiples	8	38%
otros	1	4.76%

De los 318 expedientes incluidos con diagnóstico de cáncer de mama en manejo con tamoxifeno, letrozol, anastrozol y exemestano, se excluyeron 5 por encontrarse mal clasificados y ser triple negativo, 4 debido a que su status de receptores era desconocido, 38 expedientes habían sido depurados por el servicio de archivo

clínico y 250 expedientes en donde no se documentó presencia de actividad metastásica. (tabla 3)

Tabla 3.



De los 21 pacientes el 71% eran mayores de 50 años (tabla 2, figura 1) y la histología más frecuentemente encontrada fue ductal infiltrante con 85.7% (tabla 2, figura 2).

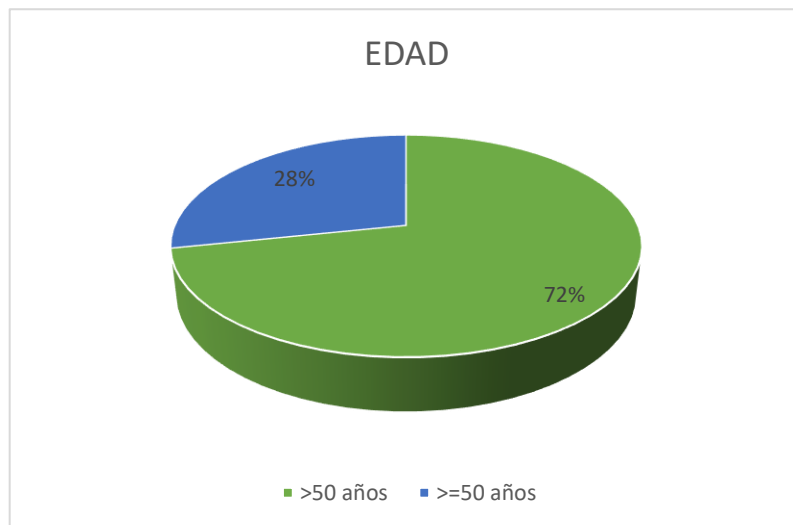


Figura 1.

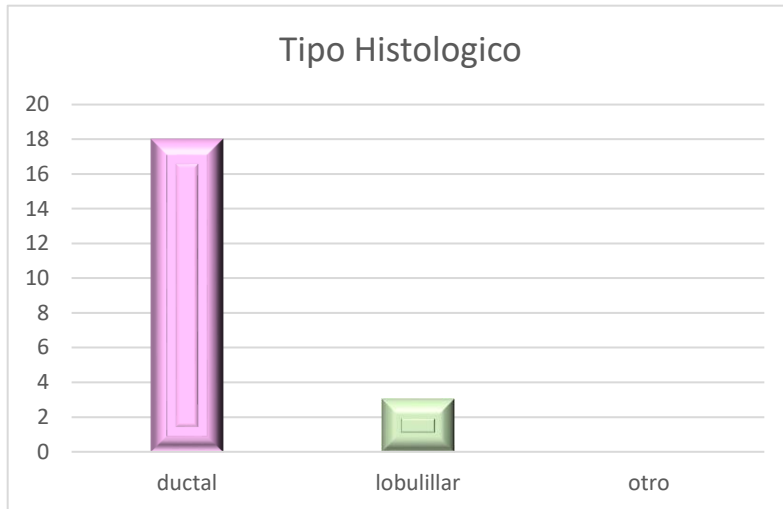


Figura 2.

Todas las pacientes del estudio habían recibido tratamiento neoadyuvante a base de taxanos y antraciclinas.

En cuanto a los sitios de metástasis en pacientes con cáncer receptores hormonales positivos, la mayoría de las pacientes tuvieron más de un sitio de recaída (38%). De estas el 50% fueron ósea/hepática y 50% ósea/pulmón. El sitio más frecuente de recaída fue en hueso (47%), seguido de la recaída locorregional (19%). (figura 3).

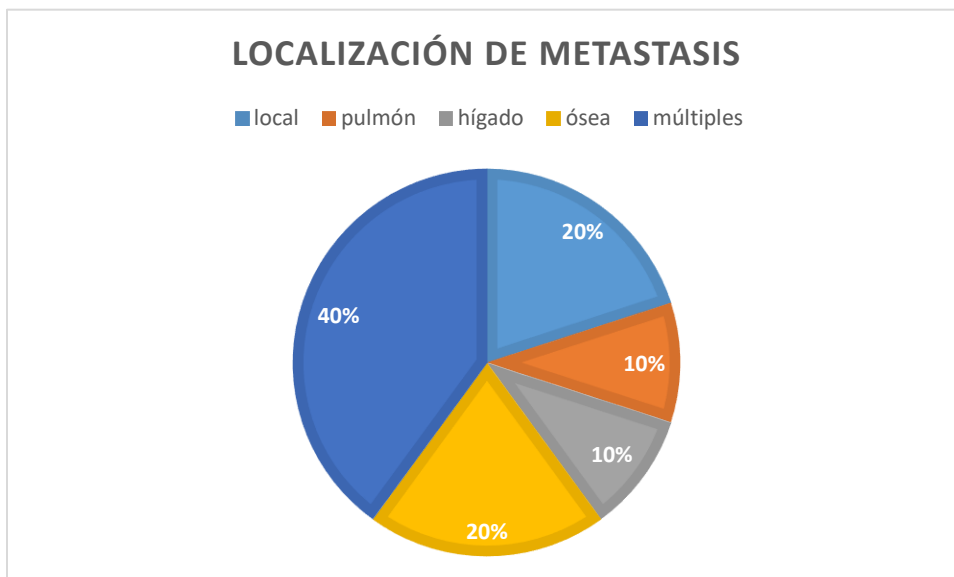


Figura 3.

el 47% de las pacientes expresaban entre 10-30% de receptores de estrógeno (figura 4).

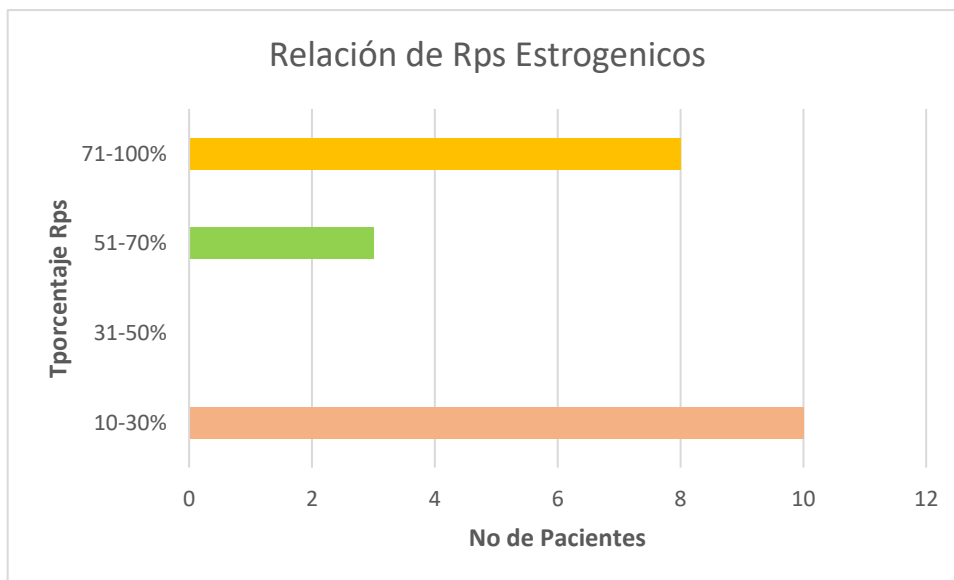


figura 4.

En relación con el sitio de recaída y el tiempo de presentación, se demostró que el 66% se presentaron entre los 36-48 meses, pero los pacientes con metástasis hepáticas fueron identificados en los primeros 12 meses. (tabla 4.)

Tabla 4. Relación tipo de recaída y tiempo de presentación		
Sitio de recaída	Tiempo de recaída	No Pacientes
Local	Total	4 (19%)
	12-24 meses	1 (25%)
	36-48 meses	3 (75%)
Óseo	Total	4 (19%)
	12-24 meses	1 (25%)
	36-48 meses	3(75%)
Pulmón	Total	2 (9.5%)
	12-24 meses	0
	36-48 meses	2 (100%)
Hígado	Total	2 (9.5%)
	12-24 meses	2(100%)
	36-48 meses	0
Múltiples	Total	8 (38%)
	12-24 meses	2 (25%)
	36-48 meses	6 (75%)

Según el estado de receptores hormonales, se presentó una paciente con Receptores de estrógenos 3% y progestágenos 30% la misma presentó metástasis

a nivel óseo y pulmonar, con una sobrevida libre de progresión de 35 meses. El resto de paciente se agruparon por porcentaje de receptores de estrógenos 10-30%, 31-50%, 51-70% y 71-100%, la relación con sobrevida a la progresión se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Tabla de Recaída según el estado de los receptores Estrógeno	
Porcentaje de Rps	Sobrevida a la progresión (meses)
10-30%	29.4 meses
31-50%	Sin pacientes
51-70%	24 meses
71-100%	26 meses

Según el estado de receptores de progestágeno se agruparon de igual forma que el anterior descrito y se presenta en la tabla 6, con evidencia de menor sobrevida en los pacientes con porcentaje de 31-50% con 26.6 meses.

Tabla 6. Tabla de Recaída según el estado de los receptores Progestágeno	
Porcentaje de Rps	Sobrevida a la progresión (meses)
10-30%	30.4 meses
31-50%	26.6 meses
51-70%	27.2 meses
71-100%	28.3 meses

El 47.6% de las pacientes recibieron 2 líneas de tratamiento hormonal, encontrándose que en el 80% de los casos el uso de la segunda línea fue debido a recaída ósea.

Las líneas de tratamiento hormonal se distribuyeron de la siguiente manera, como se muestran en la figura 5.

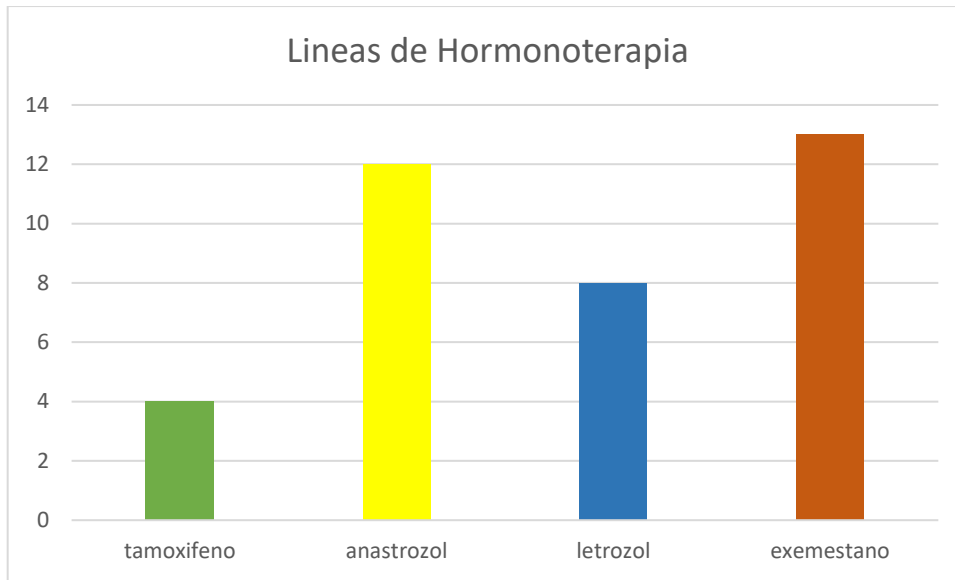


Figura 5.

El promedio de sobrevivencia global de las pacientes evaluadas en este estudio fue de 7.1 años, al momento del análisis no se reportó ninguna defunción.

IX. DISCUSIÓN

Actualmente se conoce que el cáncer de mama no es una enfermedad única, sino que al contrario es un conjunto de entidades con rasgos heterogéneos, los cuales se comportan de manera diferente según sus características. Aquellos pacientes quienes expresan receptores de estrógeno y progestágeno, además de un Ki 67 bajo, presentan menores tasas de recurrencia y de metástasis.

En este trabajo, durante el tiempo de evaluación se encontraron 318 pacientes con cáncer de mama receptores de estrógeno y progestágenos positivos, documentándose metástasis en el 6.9% de las mismas, cifra que se identifica un poco menor que en otros estudios en donde se reporta 10% de presentación.

El riesgo de recidiva sistémica y local a largo plazo, mostró una tendencia a presentarse después de los 3 años de tratamiento hormonal, siendo la presentación múltiple la más frecuente en un 38% de los casos, pero al desglosarse los mismos, la presentación ósea se observó en 47%, que es consistente con los reportes en otros estudios en donde corresponde del 40-75%, seguido del locorregional en el 15-40%, en nuestras pacientes la recaída locorregional se presentó en el 19% y no hubo reportes de metástasis en sistema nervioso central.³

Se determinó que la histología ductal representó la mayor prevalencia 87.5%, consistente con datos previamente reportados.

En relación con la correlación del porcentaje de expresión de receptores de estrógenos y progestágenos, no se encontró una relación entre la misma y la sobrevida libre de progresión, ya que al contrario de lo que se sospechaba, en nuestras pacientes se encontró un menor tiempo libre de progresión en los pacientes con mayor expresión de receptores, 26 meses para 71-100% Rps vs 29 meses para 10-30% de receptores. Lo mismo que nos lleva a pensar que existen otros factores que influyen en la progresión de las pacientes que no dependen solo del estatus hormonal y también ayuda a confirmar la indicación de que las pacientes se benefician con cualquier porcentaje de expresión de los mismos.

Este estudio presenta importantes limitaciones, entre las que tenemos que es un estudio retrospectivo, con un intervalo de tiempo estrecho lo que evitó la adecuada evaluación de la supervivencia global, además de no poder contar con la información completa de las pacientes, lo que conllevó a la eliminación de muchos datos para el análisis. Por otra parte, se pudo recolectar una muestra muy pequeña que no alcanzó a la prevalencia reportada en otros estudios lo que también pudo contribuir al no alcance del objetivo primario del estudio.

Se considera que la información aportada por este estudio contribuye a la indicación de manejo con hormonoterapia en todas las pacientes con expresión de receptores hormonales, sin importar su porcentaje de expresión, ya que se ven beneficiadas por el mismo.

Se requieren estudios prospectivos, con seguimientos más largos y mayor número de muestra para poder confirmar estos hallazgos.

X. CONCLUSIONES

Los resultados de estudio apuntan a que no existe correlación entre el porcentaje de expresión de los receptores hormonales y la supervivencia libre de progresión en los pacientes con cáncer de mama.

Se pudo corroborar los diferentes patrones de recidiva en las pacientes analizadas.

Debido al tamaño de la muestra no se pudieron evaluar todas las variables que se incluyeron en la hoja de recolección de datos, ya que algunas no contaron con una adecuada representación.

Se requiere de estudios prospectivos, con mayor tamaño de muestra para corroborar los hallazgos encontrados.

XI. ANEXOS

ANEXO 1		
Hoja de recolección de datos		
Nombre del paciente:	Edad:	Registro:
Receptores de Estrógenos:	Rp de progestágeno:	HER2:
Fecha de diagnóstico de Cáncer de Mama:		
Tratamientos Quimioterapia previos: Antraciclinas () Taxanos () Ambos () Tratamiento Quimioterapia previo _____ posterior a Hormonoterapia _____		
Fecha de inicio de Tratamiento antihormonal:	Tamoxifeno:	Anastrozol:
	Letrozol:	Exemestano:
Líneas de tratamiento hormonal (colocar número)		
Localización de la (s) lesión (es):		
Tiempo de aparición de la(s) lesión(es) desde el inicio de tratamiento:	Evolución de la (s) lesión (es):	
Tipo de Toxicidad:	Grado de Toxicidad:	
Supervivencia libre de progresión desde inicio de tratamiento antihormonal (meses):	Supervivencia global desde el inicio del tratamiento antihormonal (meses):	
Firma de quien diligencia el formato:		

XII. REFERENCIAS.

1. Rashid N, Koh H, Baca H, et al.. Clinical Impact of Chemotherapy-Related Adverse Events in Patients with Metastatic Breast Cancer in an Integrated Health Care System. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2015. Vol 21 N0 10, 863-871.
2. Bernard-Marty C, Cardoso F, Martinez P. Facts and Controversies in Systemic Treatment of Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist* 2004;9:617-632
3. Cha C., Kennedy G. Niederhuber J., *Surgical Clinics of North America* - Volume 79 1999, Issue 5.
4. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, et al. Onco guía Cancer de mama. *Cancerología* 6 (2011): 77 – 86
5. Weigelt B, Geyer F, Reis-Filho J. Histological types of breast cancer: How special are they?. *MOLECULAR ONCOLOGY* 4 (2010) 192 e208
6. Weigelt, B., Kreike, B., Reis-Filho, J.S., 2009a. Metaplastic breast carcinomas are basal-like breast cancers: a genomic profiling analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 117, 273e280
7. Peppercorn, J., Perou, C.M., Carey, L.A., 2008. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest.* 26, 1e10
8. Inic Z, Zegarac M, Inic M. Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clinical medicine insights oncology* 2014; 107-111.
9. Parra J, Bernet E. Receptores hormonales en cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 2002;15(3):115-22.
10. Prat A, Chon M, Martín M, et al. Prognostic Significance of Progesterone Receptor–Positive Tumor Cells Within Immunohistochemically Defined Luminal A Breast Cancer. *J Clin Oncol* 31:203-209.

11. Wilcken, N., Hornbuckle, J., Gherzi, D., 2003. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Art. No.: CD002747. 10.1002/14651858. CD002747
12. NCCN, 2015. *Clinical Practice Guidelines in Oncology* version 1.
13. Cardoso, F., Costa, A., Norton, L., et al., 2012a. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 21 (June (3)), 242–252.
14. Hernandez-Aya L, Gonzalez-Angulo A. Adjuvant Systemic Therapies in Breast Cancer, *Surg Clin N Am* 93 (2013) 473–491
15. Sini V, Cinieri S, Conte P, et al. Endocrine therapy in post-menopausal women with metastatic breast cancer: From literature and guidelines to clinical practice. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 100 (2016) 57–68
16. Riley L, Desai D. The Molecular Basis of Cancer and the Development of Targeted Therapy. *Surg Clin N Am* 89 (2009) 1–15.
17. Fossati, R., Confalonieri, C., Torri, V., et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J. Clin. Oncol.* 16, 3439–3460.
18. Allegra, J.C., Bertino, J., Bonomi, P., et al. Metastatic breast cancer: preliminary results with oral hormonal therapy. *Semin. Oncol.* 1985. 12, 61–64.
19. Buzdar, A.U., Jones, S.E., Vogel, C.L., et al. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrolacetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. *Cancer.* 1997 79, 730–739.
20. Buzdar, A.U., Jonat, W., Howell, A., et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998. 83, 1142–1152.

21. Buzdar, A., Douma, J., Davidson, N., et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19, 3357–3366.
22. Dombernowsky, P., Smith, I., Falkson, G., et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrolacetate. *J. Clin. Oncol.* 1998. 16, 453–461.
23. Di Leo, A., Jerusalem, G., Petruzelka, L., et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250mg with fulvestrant 500mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010. 28, 4594–4600.
24. Kaufman, B., Mackey, J.R., Clemens, M.R., et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J. Clin. Oncol.* 2009 27, 5529–5537.
25. Johnston, S., Pippin Jr., J., Pivot, X., Lichinitser, M., Sadeghi, S., Dieras, V., Gomez, H.L., Romieu, G., Manikhas, A., Kennedy, M.J., Press, M.F., Maltzman, J., Florance, A., O'Rourke, L., Oliva, C., Stein, S., Pegram, M. Lapatinib Combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009 27, 5538–5546.
26. Huober, J., Fasching, P.A., Barsoum, M., et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012. 21, 27–33.
27. Forero-Torres, A., Saleh, M.N., Galleshaw, J.A., et al. Pilot trial of preoperative (neoadjuvant) letrozole in combination with bevacizumab in postmenopausal women with newly diagnosed estrogen receptor- or

- progesterone receptor-positive breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 10 (4),2010. 275–280.
28. Piccart M, Hortobagyi G, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Annals of Oncology* 2014. 25: 2357-2362.
 29. Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012 366,520–529.
 30. Richie R, Swanson J. Breast Cancer: A Review of the Literature. *J Insur Med* 2003;35:85–101.
 31. Zhang J, Fan M, Xie J, et al. Chemotherapy of metastatic triple negative breast cancer: Experience of using platinum-based chemotherapy. *Impact journals.* 2015: 1-9.