



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE POSGRADO DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “Dr. Ignacio Chávez”
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA
FUNDACIÓN PARA EL CÁNCER DE MAMA (FUCAM, A.C.)

CAMPO DEL CONOCIMIENTO: **CIENCIAS MÉDICAS**
ONCOLOGÍA

**VARIANTES GENÓMICAS RELACIONADAS AL TIPO DE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:
EVA RUVALCABA LIMÓN

TUTOR PRINCIPAL:
DR. ARTURO SERGIO RODRÍGUEZ CUEVAS

PROGRAMA DE POSGRADO DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DR. ALFREDO HIDALGO MIRANDA
Instituto Nacional de Medicina Genómica

DR. ANTONIO RAFAEL VILLA ROMERO
Facultad de Medicina, UNAM

Ciudad Universitaria, CDMX, agosto 2021



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.

ÍNDICE

	Página
Introducción	2
Planteamiento del problema	5
Justificación	5
Hipótesis	5
Objetivos	5
Material y métodos	6
Resultados	11
Discusión	13
Conclusiones	16
Tablas	
1	17
2	20
3	22
4	23
5	25
6	26
Figuras	
1	27
2	28
Anexo 1 y 2	30
Referencias	31

PROYECTO DE INVESTIGACION

INTRODUCCION

Cáncer de mama

El cáncer de mama (CaMa) localmente avanzado (etapas IIB y III) es el grupo de etapas más frecuentemente diagnosticado en México, reportándose en la Fundación del Cáncer de Mama, A. C. (FUCAM) 45% de 3762 casos tratados [1] y en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) 52% de 3109 casos tratados [2], siendo la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) la piedra angular del tratamiento en este grupo. En la actualidad en la mayoría de los casos con CaMa localmente avanzado, se utiliza el mismo esquema de QTneo, a excepción de los tumores que sobre-expresan HER2neu ya que se agrega tratamiento antiHER2. Pese a los mejores tratamientos de quimioterapia (QT) multidroga basados en esquema secuencial de antraciclinas con taxanos, la respuesta patológica completa en promedio es de 26%, con variaciones acorde al subtipo histológico molecular, siendo mayor en los tumores triples negativos y HER2 positivos (47%) y muy bajo en los subtipos luminales, acorde a los resultados publicados por Rouzier y cols [3], quienes estudiaron perfiles de expresión de genes en 82 pacientes con tumores en diferentes etapas clínicas, estirpe histológica variada y en pacientes de diferentes razas; el esquema secuencial utilizado fue 4 ciclos de Paclitaxel semanal y 4 ciclos de 5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida (FAC). En otro estudio realizado por Bhargava y cols. [4] en Pennsylvania, EEUU, incluyeron 359 pacientes con CaMa etapas I-III, de varias estirpes histológicas, sometidas a QTneo basado 62% en esquema secuencial de antraciclinas y taxanos, reportaron respuestas patológicas completas en triples negativos en 30.4%, HER2 positivos 33.3%, Luminales HER2 positivo 5.2%, Luminal A 1.8%, Luminal B 1.4%. Aunque las diferencias no son sustanciales, existe una tendencia a incrementar las respuestas patológicas completas con el uso semanal de paclitaxel en lugar de trisemanal [5].

Tomando en cuenta todos los subtipos tumorales, se han identificado algunos factores predictivos de respuesta a QTneo como son la presencia Ki67 elevado, tumores pobremente diferenciados (grado 3), sobreexpresión de HER2neu y tumores con receptores hormonales negativos, siendo este último la característica tumoral que más asociación tiene en términos de respuesta patológica completa (RPC) [6].

Cáncer de mama luminal

La prevalencia de los subtipos luminales determinados por inmunohistoquímica en FUCAM es de 50% [1] y en el INCAN es de 59.4% [2], siendo estos subtipos histológicos los que mejor pronóstico tienen en comparación con aquellos que sobre-expresan HER2 o triples negativos [7]. Los subtipos

Luminales (A y B) HER2-negativo, generalmente corresponden a pacientes de mayor edad, con tumores mejor diferenciados y con menor índice mitótico en comparación con los subtipos no-Luminales [8,9]. En cuanto al tipo de respuesta a QTneo, los tumores Luminales desarrollan bajas RPC, reportándose de 7% en el estudio de Rouzier y cols [3], 5.4% en la serie reportada de FUCAM [10] y de 6.5% en el estudio de Chen y cols. [11] quienes utilizaron diferentes esquemas de QTneo. En el metaanálisis de realizado por Houssami y cols. [12] la RPC a nivel mamario y axilar en subtipos Luminal/HER2negativo fue de 7.2 % (IC95% 6—8.8%). En estos tumores, no está bien definido los factores predictivos de respuesta a QTneo. Se ha considerado al Ki67 elevado, sin embargo, no hay consenso respecto al punto de corte para considerar a este marcador como alta expresión [13, 14]. El alto grado tumoral también ha sido una característica de controversia, existiendo publicaciones a favor [15] y otras en contra como factor predictivo [14].

Pese a que se conoce que en los tumores subtipo Luminal son muy bajas las respuestas completas tanto clínicas como patológicas, estas pacientes se siguen tratando con QTneo; de ahí la tendencia a utilizar hormonoterapia neoadyuvante en lugar de QT, sobretodo en tumores con Ki67 <10% y con índice pronóstico endócrino preoperatorio (preoperative endocrine prognostic index, PEPI)=0 [16, 17].

Variabilidad en la respuesta con quimioterapia

Pacientes con CaMa en la misma etapa clínica, con tumores de misma histología y con similar subtipo histológico, pueden responder diferente al mismo esquema de QTneo [18]. En estas diferencias es donde la farmacogenómica juega un papel importante, ya que es el área encargada de estudiar la variabilidad genómica interindividual y su relación con la eficacia y seguridad de los tratamientos. En los países desarrollados, ya se integran recomendaciones para la administración de fármacos de acuerdo a características farmacogenómicas individuales, como es el caso de warfarina [19]. Sin embargo, en los países en desarrollo, la utilidad de los estudios farmacogenómicos se proyecta a largo plazo. Son pocos los estudios que describen las variantes genómicas relacionadas con la respuesta a medicamentos oncológicos específicos, siendo mayor la información enfocada a toxicidad.

Polimorfismos

Los polimorfismos de un solo nucleótido o SNP por sus siglas en inglés (Single nucleotide polymorphism) a nivel de ADN, se identifican mediante secuenciación o utilizando microarreglos.

En oncología, además de las características tumorales morfológicas e inmunohistoquímicas, se han investigado factores predictivos desde el punto de vista de farmacogenómica [20], siendo pocas los SNP identificados que se asocian a agentes antineoplásicos como factores predictivos de respuesta a QTneo; la información es heterogénea, la mayoría de los estudios están enfocados a toxicidad, además de estar realizados generalmente en pacientes no latinas, con otras neoplasias y de diferentes estirpes.

Microarreglo DMET

La respuesta que tiene el individuo a los medicamentos, depende mucho de los genes involucrados en la vía metabólica de fármacos y a sus SNP, pudiendo existir alteración tanto en la absorción, distribución, metabolismo y/o eliminación (ADME) de dicho fármaco. El microarreglo Drug Metabolizing Enzymes and Transporters (DMET) es una plataforma que contiene 1936 SNP en 225 genes que están relacionados a la ADME de muchos fármacos, incluyendo antineoplásicos, siendo una guía para decisiones terapéuticas sobretodo enfocado a dosificación. Los genes que identifica el microarreglo se dividen en 4 grandes grupos, acorde a la función de las enzimas que producen: 50 enzimas tipo fase I (asociados a citocromo P450), 45 enzimas de metabolismo fase II, 64 moléculas transportadoras y 66 reguladores de transcripción y otras funciones [21]. Este microarreglo tiene una concordancia de 98-99.9% con otros métodos de genotipificación como SNPstream DNA print, Golden-Gate Illumina, MassARRAY Sequenom, Prometheus, Sanger sequencing y SNP6/500K de Affymetrix [22]. Incluye variantes genómicas que no son detectadas fácilmente con otros métodos y actualmente está aprobada como herramienta para investigación, aún no como parte de procedimientos diagnósticos [21]. Este microarreglo requiere 60 ng/microlitro de DNA genómico.

Los genes asociados a ADME que puede identificar el microarreglo DMET, tomando en cuenta solo involucrados a antineoplásicos, específicamente a aquellos utilizados en cáncer de mama, son alrededor de 15 genes, los cuales están descritos estar asociados a carcinogénesis, efectividad, pronóstico y sobre todo a toxicidad:

Enzimas fase I.- CYP2B6 (ciclofosfamida), CYP2C9 (ciclofosfamida), CYP2C19 (ciclofosfamida), CYP2C8 (paclitaxel), CYP3A4 (paclitaxel), CYP3A4/5 (docetaxel, taxol).

Enzimas fase II.- ALDH1A1 (ciclofosfamida), DPYD (5FU), GSTP1 (ciclofosfamida, doxorubicina), NQO1 (doxorubicina), GSTM3 (ciclofosfamida).

Transportadores.- ABCB1 (doxorubicina, paclitaxel), ABCC2 (paclitaxel), SLCO1B1 (paclitaxel);

Otros.- TYMS (5FU), PPARD (docetaxel), CDA (ciclofosfamida).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe una herramienta útil para identificar qué pacientes responderán adecuadamente a QTneo en pacientes con CaMa localmente avanzado subtipo histológico Luminal HER2-negativo. Los factores predictivos de respuesta a QT en este tipo de tumores, no son suficientes para identificar qué pacientes desarrollarán respuestas clínicas y patológicas completas a QTneo, siendo mucho menos la información en cuanto a variantes genómicas en línea germinal o genes expresados a nivel tumoral que pudieran intervenir en algunas de las vías de ADME de fármacos de QT.

JUSTIFICACIÓN

El identificar factores predictivos de RPC a QTneo, se lograría un tratamiento oncológico más personalizado y se conocería qué pacientes con tumores Luminales realmente tendrían beneficio a la QTneo.

HIPÓTESIS

Alterna.- La existencia de un perfil características clínicas, histopatológicas y/o SNP, permitirá identificar a las pacientes con RPC.

Nula.- No existen factores predictivos de RPC a QTneo.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Identificar las variables asociadas a RPC en un grupo de pacientes mexicanas con CaMa localmente avanzado subtipo Luminal /HER2-negativo determinado por inmunohistoquímica.

Objetivos secundarios

- 1.- Identificar los SNP que pudieran ser factores predictivos de RPC.
- 2.- Evaluar la toxicidad de las pacientes con y sin RPC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de cohorte de pacientes consecutivas tratadas con QTneo secuencial entre julio 2005 y diciembre 2014.

Criterios de inclusión:

- Pacientes sexo femenino atendidas en el FUCAM, ≥ 18 años de edad y en estado funcional ECOG de 0 – 1.
- Diagnóstico de CaMa invasor mediante biopsia con aguja de corte, etapas localmente avanzado (IIB, IIIA, IIIB y IIIC) acorde a los criterios de estadificación TNM de AJCC 2010 [23], carcinoma ductal infiltrante con o sin componente intraductal.
- Tumores con subtipo Luminal HER2-negativo, determinados por inmunohistoquímica acorde a criterios de St Gallen 2015 (anexo 2).
- Pacientes sin tratamiento oncológico previo (quimioterapia o radioterapia).
- Ausencia de cualquier condición familiar, psicológica, social o geográfica que atenten el cumplimiento del protocolo.
- Aceptación de la inclusión al protocolo mediante autorización por escrito, firmado y con fecha del consentimiento informado sobre los procedimientos a realizar durante el protocolo, en las pacientes en las que se les realizaría el análisis de SPS en sangre.

Criterios de exclusión

- CaMa no clasificable por antecedente de biopsia excisional del tumor.
- Estirpe histológica mixta (carcinoma ductal con otra variante).
- Embarazadas.
- Pacientes que estén incluidas en otros protocolos de estudio.
- Antecedente de otra neoplasia maligna durante los últimos 5 años, excepto cáncer cervicouterino in situ ya tratado y/o carcinoma basocelular de piel suficientemente tratado.
- Pacientes tratadas con QTneo solo con antraciclinas

Criterios de eliminación

- Pacientes que no deseen ser operadas posterior al tratamiento con QTneo.
- Radioterapia preoperatoria y/u hormonoterapia, posterior o durante QTneo, debido a progresión de enfermedad.

Lugar de estudio

a) FUCAM.- Se incluyeron pacientes tratadas en el Instituto, el cual es un hospital de alta especialidad de patología mamaria, con atención a población abierta, calificado como Centro de Referencia para atención del CaMa mediante el programa de SEGURO POPULAR hasta 2019.

b) INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENOMICA (INMEGEN). Almacenaje, purificación, procesamiento y análisis de las muestras, donde se hizo la identificación de SNP mediante microarreglos.

Tiempo de estudio

El proyecto inició a partir de la aprobación del comité de ética independiente (*Veritas Independent Review Board Inc.*). La obtención de muestras de sangre periférica se realizó antes de iniciar la QT neo.

Tamaño de la muestra

Tamaño de muestra por conveniencia. Se incluyeron pacientes en forma consecutiva a partir de julio 2005.

Quimioterapia neoadyuvante

Todas las pacientes recibieron QTneo a base de esquema secuencial multidroga basado en antraciclinas y taxanos, independientemente del orden. Las antraciclinas utilizadas fueron doxorubicina o epirubicina, con ciclofosfamida +/- 5FU, y los taxanos utilizados fueron paclitaxel o docetaxel, acorde a las dosis recomendadas en las guías de NCCN [24].

Variables independientes

a) Sociodemográficas

- Edad, índice de masa corporal (kg/m^2), comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo), función ovárica (pre o posmenopausia) y edad de menopausia (en su caso), SNP involucradas en el metabolismo de los agentes utilizados en los esquemas de QTneo.

b) Enfermedad

- Tamaño tumoral, etapa clínica acorde con estadificación TNM, AJCC 2010, localización del tumor y mama afectada.

c) Características del tumor

- Grado histológico según el esquema de Scarff-Bloom-Richarson (SBR) que divide a los tumores en grado I, II y III, y permeación linfovascular.

- Inmunohistoquímica (IHQ) para receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), Ki67.

RE: expresado en intensidad y porcentaje. Positivo cuando es >1%.

RP: expresado en intensidad y porcentaje. Positivo cuando es >1%.

Ki67: porcentaje de positividad en los núcleos celulares del tumor.

Criterios de IHQ para clasificar a los tumores Luminal [25]:

* Luminal A: RE+, RP+ ($\geq 20\%$), HER2-negativo, Ki67 $< 20\%$, grado 1 o 2.

* Luminal B: RE+, HER2-negativo con cualquiera de los siguientes: Ki67 $\geq 20\%$, RP $< 20\%$ y/o grado 3 histológico.

Se tomó en cuenta la clasificación de H-score tanto para receptores de estrógenos como para progesterona, la cual se calcula de la siguiente forma:

[1x (% células 1+) + 2x (% células 2+) + 3x (% células 3+)] con un puntaje final entre 0-300 [26]. El puntaje H-score fue estratificado en 3 categorías (0-10, 11-199, and ≥ 200) [4].

Variables dependientes

- Tipo de respuesta patológica acorde a criterios de Residual Cancer Burden (anexo 1) [27]

- Toxicidad a QTneo (hematológica, gastrointestinal y del sistema tegumentario acorde a criterios de Common Toxicity Criteria [28].

SNP

La identificación de SNP se realizó mediante genotipificación con microarreglos. Se obtuvieron muestras de sangre periférica (10 mL), para la extracción de ADN en leucocitos. Para evaluar los polimorfismos más relevantes en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos se utilizó el microarreglo DMET® el cual es un microarreglo de alta densidad (Microarreglo DMET de Affymetrix®). El microarreglo DMET contiene sondas específicas para la genotipificación de 1936 marcadores en 225 genes que están relacionados al metabolismo de fármacos. Los resultados se analizaron con el software "DMET analyzer console". El aislamiento de ADN de sangre periférica, el procesamiento y análisis de los microarreglos se realizó en INMEGEN.

ESTUDIOS SOLICITADOS

Estudios de laboratorio:

Hemograma completo, química sanguínea (glucosa, creatinina, urea), pruebas de funcionamiento hepático, FSH y estradiol séricos para corroborar estado funcional ovárico en caso de histerectomía.

Estudios de gabinete:

Mastografía bilateral digital, ultrasonido mamario bilateral con medición de los ejes mayores del tumor primario, Tele-radiografía de tórax, electrocardiograma en caso de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica crónica, cardiopatías o diabetes mellitus y en mujeres mayores a 60 años, fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (FEVI) en caso de electrocardiograma anormal, ultrasonido hepático y gammagrama óseo.

Inmunohistoquímica de tumor

Anticuerpos para la determinación de receptores hormonales de estrógenos (RE, RBT11, RABBIT, marca Bio SB) y progesterona (RP, RBT22, RABBIT, marca Bio SB), Her2 (HER2, RABBIT POLYCLONAL, marca DAKO, HERCEP TEST) y Ki67 (Ki67, EP5, RABBIT, marca Bio SB).

ENFOQUE DE ANÁLISIS – ESTADÍSTICA

- 1.- Se realizó estadística descriptiva acorde a la distribución de las variables.
- 2.- Análisis bivariado para identificar diferencias entre grupos utilizando estadística no paramétrica en caso de no existir distribución normal en las variables. Para variables con distribución normal se utilizó t-student para variables continuas y prueba de chi-cuadrada para variables categóricas.
- 4.- Se utilizó prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación entre SNP y el tipo de respuesta a QTneo mediante el software DMET analyzer console.
- 5.- Análisis de regresión logística bivariada para identificar la asociación que existe entre cada variable con la RPC.
- 6.- Análisis de regresión logística multivariada para identificar las variables como factores predictivos de RPC.
- 7.- Se tomó como el valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativa (a dos colas).
- 8.- Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

ASPECTO BIOÉTICO

- a) Se requirió de consentimiento informado firmado por parte de los participantes, donde se explica el objetivo del estudio y los procedimientos involucrados, en aquellas pacientes en las que se investigaron SNP.
- b) No existió grupo placebo
- c) El tratamiento oncológico utilizado en el presente proyecto es el mejor disponible en la actualidad para pacientes con CaMa localmente avanzado acorde con las guías de tratamiento para esta neoplasia en México y EEUU.
- d) El estudio se rigió de acuerdo a los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki, a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en sus artículos 96 al 103 y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.
- e) El estudio se inició posterior a la aprobación del comité de ética. Inicialmente aprobado por un comité de ética independiente *Veritas Independent Review Board Inc.* miembro del grupo de compañías de ethica Clinical Research Inc. y posteriormente por el comité de ética de FUCAM, con el siguiente historial:
 - 11 enero 2012: Proyecto aprobado con condiciones.
 - 18 abril 2012: Proyecto aprobado sin condiciones, con vigencia hasta 9 enero 2013.
 - 20 dic 2012: Renovación de la aprobación con vigencia hasta 9 enero 2014.
 - 8 abril 2013: Notificación via correo electrónico sobre cesión de derechos.
 - 19 abril 2013: El proyecto se aprobó por el Comité de ética de FUCAM.
 - 30 abril 2013: El comité de ética Veritas IRB cedió sus derechos (carta oficial).
 - Septiembre 2015: Aprobación de proyecto modificado por el Comité de ética de FUCAM acorde a observaciones realizadas en el examen de Candidatura a Doctorado.

RESULTADOS

Población general

De agosto 2005 a diciembre 2014 se trataron 3897 pacientes con CaMa en el FUCAM, de las cuales 2097 tuvieron QT como tratamiento inicial. Excluyendo pacientes subtipo no-Luminal, HER2 positivos, estirpes histológicas no ductales, etapas no clasificables, etapas IIA, etapas IV, aquellas pacientes con CaMa Luminal / HER2-negativo que solo recibieron QTneo solo con antraciclinas y aquellas que progresaron durante la QTneo que no fueron operadas, se registraron 290 pacientes que reunieron los criterios de inclusión (CaMa en etapas IIB-III, subtipo luminal, estirpe ductal infiltrante, tratadas con QTneo secuencial y operadas), las cuales integraron la cohorte, *Figura 1*. Se identificaron 28 (9.6%) pacientes con RPC y 262 con tumor residual en pieza quirúrgica.

La edad promedio de la cohorte fue de 49.7 años \pm 10.43, rango 25-81 años. Las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas, se encuentran en la Tabla 1. En el análisis descriptivo, las pacientes con RPC fueron de menor edad, más premenopáusicas, los tumores eran más pobremente diferenciados, tenían menos permeación linfovascular, menos expresión de receptores estrógenos, más expresión de Ki67, más etapas IIIA y más tumores subtipo Luminal B. El resto de las variables no tuvo significancia estadística.

El esquema de QTneo más utilizado fue FAC en 184 (63.4%) pacientes, seguido de Epirrubicina-ciclofosfamida en 51 (17.5%), Doxorubicina-Ciclofosfamida en 42 (14.4%), y Epirrubicina-Ciclofosfamida-5 Fluorouracilo en 10 (3.4%) pacientes. La fase de taxanos consistió en 12 ciclos semanales de Paclitaxel en 210 (72.4%) pacientes, seguido de 4 ciclos de Paclitaxel trisemanal en 41 (14.1%), y 4 ciclos de Docetaxel cada 3 semanas en 18 (6.2%) pacientes. Un total de 266 (91.7%) pacientes recibieron QTneo secuencial completa, 21 (7.2%) recibieron la fase completa de antraciclinas con al menos 50% de la fase de taxanos, y tres (1%) pacientes recibieron la fase completa de taxanos con al menos 2 ciclos de antraciclinas.

Respuesta patológica completa

Veintiocho (9.7%) pacientes desarrollaron RPC. En el análisis bivariado, todas las pacientes que tuvieron RPC fueron más jóvenes, había más premenopáusicas, más etapas IIIA, tumores con menos permeación linfovascular, más alto grado histológico, más tumores Luminal B, menor puntuación H score de receptores estrogénicos y de progesterona, y más expresión de Ki67 (Tabla 2). Los estimadores de la asociación bivariada de los factores estudiados y RPC se describen en la Tabla 2.

En el análisis multivariado de la cohorte, se identificaron cuatro factores independientes predictores de RPC a QTneo secuencial. Estos factores son el grado histológico poco diferenciado, estado premenopáusico, ausencia de permeación linfovascular y alta expresión de Ki67 (Tabla 3).

Utilizando este modelo de predicción (Tabla 3), se obtuvo la probabilidad estimada de RPC para cada caso, y con esta base, se hizo análisis ROC. El área bajo la curva ROC fue de 0.867, IC95% 0.797 – 0.936 ($p=3.6 \times 10^{-10}$) (Figura 2).

Análisis de SNPs

Se procesaron 117 microarreglos DMET® (21 pacientes con RPC y 96 sin RPC). Doce SNPs de 10 genes se asociaron a RPC (Tabla 4). De estos SNPs identificados, hubo cuatro que se conocen están involucrados en algún mecanismo ADME de agentes antineoplásicos, especialmente con medicamentos utilizados en poliquimioterapia para el tratamiento sistémico de CaMa localmente avanzado Luminal/HER2 negativo (Tabla 5). Los cuatro SNPs de interés fueron rs17376848 (del gen *DPYD*), rs2072671 (gen *CDA*), rs1883322 (gen *PPARD*), y rs7483 (gen *GSTM3*). En cuanto al SNP rs2072671 (gen *CDA*), pacientes con RPC no tuvieron la variante alélica C/C. Con respecto al SNP rs1883322 (gen *PPARD*), todas las pacientes con RPC tuvieron la variante alélica T/T.

Ninguno de los SNPs evaluados fueron factores predictores de RPC en el modelo de regresión logística multivariado.

Seguridad

Se evaluó la toxicidad después de cada ciclo de QT en las pacientes en las que se procesaron microarreglos ($n=117$), *Tabla 6*. Durante la secuencia de taxanos, no hubo toxicidad hematológica 3 o 4. No hubo diferencias en grado 1 y 2 entre las con y sin RPC. En la fase de antraciclinas, hubo una tendencia a mayor toxicidad hematológica en pacientes sin RPC, hubo más leucopenia grado 2 (23.9% vs. 4.7%), más neutropenia grado 2 (21.8% vs. 9.5%), neutropenia grado 3 neutropenia (6.2% vs. 4.7%), y un caso grado 4, comparado con las pacientes con RPC. Se registró anemia grado 2 y 3 solo en pacientes con RPC, 3.1% and 1%, respectivamente. Ninguna de las evaluaciones en toxicidad hematológica tuvo significancia estadística.

También se evaluó la toxicidad gastrointestinal, y del Sistema tegumentario, y no hubo diferencias entre grupos, ni entre el desarrollo de RPC ni por tipo de QT.

DISCUSION

Dado que la respuesta a QTneo en CaMa depende de varios factores por la gran heterogeneidad de la enfermedad, es esencial investigar factores predictivos para identificar qué pacientes tendrán beneficio con QTneo. La RPC es un desenlace subrogado en CaMa, pero su definición ha ido cambiando conforme el tiempo.

En estudios iniciales de QTneo, el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) en el estudio fase III de QTneo versus QT adyuvante, donde se incluyó a todos los subtipos de CaMa, utilizando QTneo con 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida, la RPC se reportó en 13% de las 683 pacientes evaluadas [29]. La definición de RPC en CaMa fue la ausencia de células invasoras en pieza quirúrgica sin importar el estado ganglionar. Un importante hallazgo en este estudio, fue que en las pacientes que desarrollaron respuesta clínica completa a QTneo, 64.11% de los casos tuvieron tumor invasor residual en el estudio histopatológico final.

La QTneo secuencial incrementa la RPC en todos los subtipos de CaMa. La ausencia de células invasoras en la glándula mamaria después de cuatro ciclos de doxorubicina/paclitaxel seguido de cuatro ciclos ciclofosfamida / metotrexate / 5-fluorouracilo , se reportó en 23%, pero tomando en cuenta la ausencia de metástasis en ganglios linfáticos como parte de la definición, hubo 20% de RPC en las 438 pacientes estudiadas [30].

En subtipos agresivos, la RPC se considera un factor pronóstico asociado a mejor sobrevida. Sin embargo, el papel de la RPC como factor pronóstico en subtipos Luminal/HER2-negativo es controversial dada la baja frecuencia de RPC [31]. En estas pacientes la RPC se ha documentado hasta 7.9% después de diversos esquemas de QTneo secuencial [3,4,11,14].

En el metaanálisis de Houssami et al. [12], la RPC acumulada, tomando en cuenta solo la glándula mamaria, fue de 8.3% (IC95%, 6.7–10.2%), siendo menor considerando también la ausencia de células malignas en ganglios linfáticos, con RPC de 7.2% (IC95%, 6 – 8.8%).

En el presente estudio, la RPC en pacientes con CaMa localmente Avanzado, con estirpe ductal infiltrante, subtipo Luminal/HER2-negativo tratadas con QTneo secuencial, se documentó en 9.6%, el cual es discretamente mayor que otros estudios [12].

La fortaleza de nuestro estudio es su naturaleza prospectiva en los datos de exposición y en el desenlace, además de que todas las pacientes fueron tratadas en una sola Institución con manejos estándares para CaMa. La debilidad de nuestro estudio es el pequeño tamaño de muestra en términos de pacientes con RPC, ya que solo hubo 28 casos siendo el evento de desenlace de interés. De cualquier forma, el modelo multivariado propuesto no presentó un sobreajuste y el desempeño del modelo final evaluado por análisis ROC muestra un área bajo la curva de 0.867.

En subtipos Luminal/HER2-negativos, los tumores poco diferenciados (grado 3) es una característica de controversia como factor predictor de RPC posterior a QTneo. Algunos autores lo identifican como factor predictivo independiente [15] y otros no [14]. En la presente cohorte, los tumores con grado 1 y 2 se estratificaron en una sola categoría, esto debido a que solo se documentaron seis pacientes con tumores en grado 1. En el análisis bivariado y multivariado, los tumores pobremente diferenciados (grado 3), se indentificó como factor predictivo de RPC a QTneo secuencial.

El alto índice de proliferación evaluado mediante la expresión de Ki67 por IHQ, es una característica constante considerada como factor predictivo de RPC a QTneo en tumores Luminal/HER2-negativos. El punto de corte de Ki67 es el aspecto en controversia. La alta expresión de Ki67 se asocia con mayor frecuencia a RPC. Kim et al. [14] utilizaron un punto de corte $\geq 14\%$, Horimoto et al. [13] identificó el punto de corte en 35% en las 114 pacientes estudiadas, mientras que Ingolf et al. [32] reportó un promedio de Ki67 de 50% en las pacientes que desarrollaron RPC. En los criterios de St. Gallen 2015 el punto de corte para Ki67 se propuso en 20% para discriminar entre subtipos Luminal A y B [25]. Para los objetivos del presente estudio, identificamos una asociación lineal entre la expresión de Ki67 y la RPC, por lo que se hizo un análisis de estratificación, identificando cuatro categorías, 1-6, 7-20, 21-55, y $\geq 60\%$. Esta categorización es un factor predictor robusto en el modelo de regresión logística propuesto.

Por otro lado, Ki67 es considerado como factor predictive de respuesta a otros tratamientos sistémicos como la hormonoterapia neoadyuvante. Alba et al. [33] en el ensayo clínico fase II, reportó una tendencia de mayor respuesta clínica en pacientes tratadas con QTneo en comparación con las que recibieron hormonoterapia neoadyuvante (exemestano +/- goserelina), (66% vs. 48%; $p=0.075$). El punto de corte de Ki67 en 10% mostró similares respuestas clínicas entre los grupos considerados con Ki67 bajo, 63% para QTneo, y 58% para hormonoterapia, $p=0.74$. Por otro lado, pacientes con Ki67 alto respondieron mejor a QTneo comparado con hormonoterapia neoadyuvante, 67% vs. 42%, respectivamente, $p=0.075$. Solo una paciente del grupo de QTneo desarrolló RPC y ninguna del grupo de hormonoterapia. En pacientes con factores pronósticos favorables como tumores de bajo grado, estado postmenopáusico, y alta expresión de receptores estrogénicos, hay una tendencia actual en utilizar hormonoterapia neoadyuvante en lugar de agentes citotóxicos, especialmente en tumores con Ki67 $<10\%$ [34].

La puntuación baja de H-score de los receptores de estrógeno también se ha descrito como un factor predictivo a RPC. Se han descrito varias clasificaciones en la literatura con diferentes

rangos, como la propuesta por Landman et al. [35] que divide el H-score de receptores de estrógeno en cuatro categorías: negativo (H-score = 0), bajo (H-score 1-100), moderado (H-score 101-200), y alto (H-score 201-300). Ma et al. [36] identificó a la expresión de receptores estrogénicos como factor asociado a mortalidad específica por CaMa, dividiendo al H-score también en cuatro categorías, 1-50, 51-100, 101-150, y 151-225. Bhargava et al. [4] también dividió en 4 grupos al H-score de receptores estrogénicos (0-10, 11-199, and ≥ 200), corroborando que el bajo H-score está asociado a RPC. En el presente estudio de cohorte, posterior al análisis de estratificación, las categorías que propusimos fueron 1-10, 11-50, 51-160, 161-200, y 201-300. Valores bajos de H-score se asociaron a RPC. Sin embargo, en el análisis multivariado, el estado hormonal no fue un factor predictor independiente para RPC y no formó parte del modelo final. Identificamos que el H-score de receptores de estrógeno entre 1-50, se asocia a RPC en el análisis bivariado.

En nuestro estudio, premenopausia se asoció fuertemente con RPC en el análisis descriptivo, en el bivariado y en el multivariado. Existe poca información sobre el papel del estado de menopausia como factor predictivo para RPC. Resende et al. [37] identificó al estado de premenopausia como factor predictivo de RPC a nivel de ganglios linfáticos axilares (OR 2.12, IC95%, 1.22 – 3.66), pero no en la glándula mamaria (OR 1.28, IC95%, 0.70–2.33). En el estudio multivariado de las 310 pacientes incluidas que contaban con CaMa de todos los subtipos, el estado de menopausia no formó parte del modelo final. Silva et al. [38], reportaron al estado de premenopausia como factor predictor de respuesta clínica completa posterior a QTneo en 115 pacientes con CaMa subtipo Luminal (OR 4.71, IC95%, 1.9–11.7). En ese estudio también se incluyeron diferentes subtipos de CaMa, diferentes estirpes histológicas, incluyeron etapas clínicas I-III y tumores HER2-positivos. La respuesta clínica completa fue de 43.4%, y RPC de 7.1%.

Para identificar el papel de los SNPs como factores predictivos a RPC posterior a QTneo, en nuestro estudio se utilizó el microarreglo DMET[®]. Este método tiene una concordancia de 98-99% con otros métodos de genotipificación [22] y, en algunas áreas, esta herramienta está aprobada como parte de procesos diagnósticos y decisiones terapéuticas [21]. Existen pocos reportes sobre el uso del microarreglo DMET[®] en pacientes con cáncer, la mayoría de ellos enfocados a toxicidad como los publicados en cáncer de colon [39, 40]. La evaluación de toxicidad en pacientes con CaMa utilizando la herramienta DMET[®] también es escasa [41, 42].

Con el microarreglo DMET[®], identificamos 12 SNP, de los cuales, cuatro de ellos se han reportado asociados a agentes antineoplásicos acorde a la base de datos de Pharmacogenomics KB [43]. Ninguno de estos SNPs tuvo asociación con la RPC en el modelo de regresión logística.

Con el objetivo de identificar pacientes que pudieran desarrollar RPC, se han desarrollado diversos modelos (nomogramas) derivados de cohortes de pacientes con CaMa de diferentes histologías, diferentes subtipos y etapas clínicas (incluyendo etapa I). El nomograma clínico propuesto por MD Anderson Cancer Center, identificó a la etapa clínica TNM al momento del diagnóstico, al estado de receptores hormonales, al grado histológico y al número de ciclos de QTneo, como factores predictores de RPC, con un área bajo la curva de 0.77. En ese estudio, el estado de la expresión de HER2 no estuvo disponible en la mayoría de las pacientes, y la positividad de los receptores estrogénicos se consideraba cuando existía más de 10% de células teñidas [44]. Otro estudio que evaluó las variables clínicas, histopatológicas y perfiles de expresión génica en tejido tumoral, identificó tres genes como significativos y un gen limítrofe. En el análisis multivariado, solo el estado de los receptores estrogénicos, tamaño tumoral y el tipo de tratamiento, fueron factores predictivos de RPC [45]. Finalmente, en otra publicación, compararon a cuatro diferentes herramientas predictoras de RPC, siendo un nomograma clínico, al perfil de expresión génica (DLDA30), a un marcador derivado de líneas celulares que combina firmas predictoras específicas de medicamentos (in vivo COXEN-GEN), y líneas celulares reportadas como predictoras utilizadas en bases de datos de expresión génica en humanos (in vitro COXEN-GEN). El área bajo la curva de estos modelos fue 0.73, 0.73, 0.67, y 0.50, respectivamente. En el análisis multivariado, solo el nomograma clínico tuvo significancia estadística [46].

El área bajo la curva del modelo que se presenta en nuestro estudio es de 0.87. En consecuencia, aunque el desempeño predictor de este modelo se realizó con esta cohorte, estamos en la postura de sugerir comparaciones con varios modelos.

CONCLUSIONES

En este estudio, la frecuencia de RPC en pacientes con CaMa localmente avanzado subtipo Luminal/HER2-negativo fue de 9.6%. Los SNP evaluados utilizando el microarreglo DMET no se asociaron con RPC posterior a QTneo secuencial. Sin embargo, la alta expresión de Ki67, carcinomas ductales pobremente diferenciados (grado 3), el estado de premenopausia y la ausencia de permeación linfovascular, fueron factores independientes que se asociaron a RPC. Posiblemente, otros marcadores genómicos y con muestras más grandes de pacientes, debe explorarse junto con las características clínicas e histopatológicas de alto riesgo como factores predictivos asociados a RPC.

Tabla 1. Características clínicas y tumorales de la cohorte, n= 290.

VARIABLE		No RPC n = 262	RPC n = 28	Total n= 290	p
Edad (años)		50.16 ± 10.6	45.46 ± 7.55	49.7 ± 10.43	0.016
Edad estratificada (años)	<40	36 (13.7%)	8 (28.6%)	44 (15.2%)	0.013
	40-54	134 (51.1%)	17 (60.7%)	151 (52.1%)	
	≥ 55	92 (35.1%)	3 (10.7%)	95 (32.7%)	
Hipertensión arterial		47 (17.9%)	4 (14.3%)	51 (17.6%)	0.629
Diabetes mellitus		29 (11.1%)	2 (7.1%)	31 (10.7%)	0.523
Tabaquismo		34 (13%)	4 (14.3%)	38 (13.1%)	0.845
IMC (kg/m ²)		28.67 ± 4.96	28.93 ± 5.04	28.7 ± 4.96	0.645
Edad de menarca (años)		12.76 ± 1.59	12.46 ± 1.83	12.73 ± 1.61	0.308
Número de embarazos		3 (0 - 21)	2 (0 - 5)	3 (0 - 21)	0.289
Edad de primer parto (años)		23 (14 - 40)	23 (17 - 33)	23 (14 - 40)	0.685
Lactancia		188 (72.3%)	20 (71.4%)	208 (72.2%)	0.921
Postmenopausia		124 (47.3%)	6 (21.4%)	130 (44.8%)	0.009
Edad de menopausia, n = 130		48.4 ± 4.7	47.33 ± 5.5	48.35 ± 4.72	0.306
Etapa clínica	IIB	55 (21.0%)	4 (14.3%)	59 (20.3%)	0.024
	IIIA	100 (38.2%)	19 (67.9%)	119 (41.0%)	
	IIIB	86 (32.8%)	4 (14.3%)	90 (31.0%)	
	IIIC	21 (8.0%)	1 (3.6%)	22 (7.6%)	
Tamaño tumoral inicial (mm)		55 (10 – 220)	55 (10 – 260)	55 (10 – 260)	0.575
Mama derecha		145 (55.3%)	12 (42.9%)	157 (54.1%)	0.208
Invasión linfovascular		89 (34.0%)	3 (11.1%)	92 (31.8%)	0.015
Grado histológico	1	5 (1.9%)	1 (3.6%)	6 (2.1%)	1.776 *10 ⁻⁷
	2	203 (77.5%)	8 (28.6%)	211 (72.8%)	
	3	54 (20.6%)	19 (67.9%)	73 (25.2%)	

Grado histológico	1 - 2	208 (79.4%)	9 (32.1%)	217 (74.8%)	<i>4.368 *10⁻⁸</i>
	3	54 (20.6%)	19 (67.9%)	73 (25.2%)	
Componente intraductal		55 (21%)	4 (14.3%)	59 (20.3%)	<i>0.402</i>
Inmunohistoquímica					<i>0.003</i>
	Luminal A	103 (39.3%)	3 (10.7%)	106 (36.6%)	
	Luminal B	159 (60.7%)	25 (89.3%)	184 (63.4%)	
Receptor de estrógeno (H-score, rango 0-300)		170 (0 – 300)	120 (0 – 270)	170 (0 – 300)	<i>0.002</i>
Receptor de estrógeno (H-score estratificado)	0-10	18 (6.9%)	5 (17.9%)	23 (7.9%)	<i>0.080</i>
	11-199	167 (63.7%)	18 (64.3%)	185 (63.8%)	
	≥200	77 (29.4%)	5 (17.9%)	82 (28.3%)	
Estrogen receptor (H-score estratificado)	0-10	18 (6.9%)	5 (17.9%)	23 (7.9%)	<i>0.007</i>
	11-50	22 (8.4%)	7 (25%)	29 (10%)	
	51-160	82 (31.3%)	8 (28.6%)	90 (31%)	
	161-200	75 (28.6%)	4 (14.3%)	79 (27.2%)	
	≥200	65 (24.8%)	4 (14.3%)	69 (23.8%)	
Receptor de progesterona (H-score, rango 0-300)		80 (0 – 300)	2 (0-300)	60 (0-300)	<i>0.002</i>
Receptor de progesterona (H-score estratificado)	0-10	76 (29.1%)	16 (57.1%)	92 (31.8%)	<i>0.009</i>
	11-199	138 (52.9%)	10 (35.7%)	148 (51.2%)	
	≥200	47 (18.0%)	2 (7.1%)	49 (17.0%)	
Ki-67 (% células teñidas)		12 (1 – 88)	65.5 (5 – 95)	15 (1 – 95)	<i>0.000001</i>
Ki-67 ≥20 (% stained cells)		112 (42.7%)	25 (89.3%)	137 (47.2%)	<i>0.000003</i>
Ki-67 (estratificado)	1 – 6%	72 (27.5%)	1 (3.6%)	73 (25.2%)	<i>1.765 *10⁻⁹</i>
	7 – 20 %	107 (40.8%)	3 (10.7%)	110 (37.9%)	
	21 – 55 %	51 (19.5%)	8 (28.6%)	59 (20.3%)	
	60 – 95 %	32 (12.2%)	16 (57.1%)	48 (16.6%)	

Tipo de cirugía				0.433
Cirugía conservadora	33 (12.6%)	5 (17.9%)	38 (13.1%)	
Mastectomía	229 (87.4%)	23 (82.1%)	252 (86.9%)	

**Valor en media \pm DE, mediana (rango) o número de casos de la característica con porcentaje.
RPC= Respuesta patológica completa; IMC= Índice de masa corporal.*

Tabla 2. Asociación bivariada de factores predictivos asociados con respuesta patológica completa (n= 290).

Variable		β	SE	p	Exp (β)	95%CI
Edad (estratificada)	<40*			0.025	1	
	40-54	-0.561	0.468	0.231	0.571	0.228 – 1.429
	≥ 55	-1.919	0.705	0.006	0.147	0.037 – 0.584
Postmenopausia	(Si)	-1.192	0.477	0.012	0.304	0.119 – 0.773
Hipertensión arterial	(Si)	-0.271	0.564	0.630	0.762	0.253 – 2.301
Diabetes mellitus	(Si)	-0.481	0.760	0.526	0.618	0.139 – 2.740
Tabaquismo	(Si)	0.111	0.570	0.845	1.118	0.365 – 3.419
IMC	(kg/m ²)	0.010	0.039	0.791	1.010	0.935 – 1.092
Edad de menarca	(años)	-0.117	0.129	0.364	0.890	0.692 – 1.145
Número de embarazos		-0.140	0.103	0.176	0.870	0.710 – 1.065
Lactancia	(Si)	-0.043	0.441	0.921	0.957	0.404 – 2.271
Etapa clínica	IIB*			0.036	1	
	IIIA	0.960	0.575	0.095	2.612	0.846 – 8.066
	IIIB	-0.447	0.728	0.539	0.640	0.154 – 2.663
	IIIC	-0.423	1.147	0.712	0.655	0.069 – 6.201
Tamaño tumoral inicial	(mm)	0.005	0.005	0.338	1.005	0.995 – 1.016
Mama derecha		0.502	0.402	0.211	1.652	0.752 – 3.630
Grado histológico	1 – 2*				1	
	3	2.096	0.433	1*10 ⁻⁶	8.132	3.484 – 18.982
Invasión linfovascular	(Si)	-1.456	0.625	0.020	0.233	0.069 – 0.794
Componente intraductal	(Si)	-0.466	0.561	0.406	0.627	0.209 – 1.883
Inmunohistoquímica						
	Luminal A*				1	
	Luminal B	1.686	0.624	0.007	5.398	1.589 – 18.339
Receptor de estrógeno (H-score)		-0.008	0.002	0.001	0.992	0.987 – 0.997
Receptor de estrógeno (H-score estratificado)						
	0-10*			0.098	1	
	11-199	-0.947	0.563	0.093	0.388	0.129 – 1.170
	≥200	-1.453	0.685	0.034	0.234	0.061 – 0.894
Estrogen receptor (H-score estratificado)						
	0-10*			0.016	1	
	11-50	0.136	0.666	0.838	1.145	0.310 – 4.227
	51-160	-1.046	0.627	0.095	0.351	0.103 – 1.200
	161-200	-1.650	0.720	0.022	0.192	0.047 – 0.788
	≥200	-1.507	0.722	0.037	0.222	0.054 – 0.912

Receptor de progesterona		-0.006	0.003	0.016	0.994	0.988 – 0.999
Receptor de progesterona (H-score estratificado)	0-10*			0.014	1	
	11-199	-1.067	0.428	0.013	0.344	0.149 – 0.796
	≥200	-1.599	0.773	0.039	0.202	0.044 – 0.919
Ki-67 (% células teñidas)		0.044	0.008	1.7*10 ⁻⁸	1.045	1.029 – 1.061
Ki-67 (estratificado)	1 – 6 %*			4*10 ⁻⁶	1	
	7 – 20 %	0.702	1.165	0.546	2.019	0.206 – 19.792
	21 – 55 %	2.424	1.076	0.024	11.294	1.370 – 93.117
	60 – 95 %	3.584	1.052	0.001	36.000	4.576 – 283.234

β = Estimador de β ; SE= Error estándar del estimador de β ; Exp(β), exponente de β o razón de momios OR (odds ratio).

* Categoría de referencia.

IMC= Índice de masa corpora; IHQ= Inmunohistoquímica.

Tabla 3. Asociación multivariada de factores predictivos y desenlace de respuesta patológica completa, n= 290

Variable	β	SE	<i>p</i>	Exp (β)	95%CI
Estado menopáusico					
Premenopausia*				1	
Postmenopausia	-1.349	0.533	0.011	0.260	0.091 – 0.738
Grado					
1 – 2*				1	
3	1.088	0.511	0.033	2.969	1.090 – 8.088
Invasión linfovascular					
No*				1	
Si	-1.591	0.670	0.018	0.204	0.055 – 0.758
Ki-67 (estratificado)					
1 – 6 %*			0.001	1	
7 – 20 %	0.554	1.178	0.638	1.741	0.173 – 17.509
21 – 55 %	2.002	1.117	0.073	7.402	0.830 – 66.041
60 – 95 %	3.058	1.117	0.006	21.277	2.383 – 189.976
Constante	-3.163	0.439	6.099*10 ⁻¹³	0.042	

β = Estimador de β ; SE= Error estándar del estimador de β ; Exp(β), exponente de β o razón de momios OR (odds ratio).

* Categoría de referencia.

Tabla 4. Asociación bivariada de SNP identificados con microarreglo DMET y el desenlace de respuesta patológica completa

GEN	SNP	Variante alélica	RPC n= 21	No RPC n= 96	p
CYP2C9	rs1057910	A/A	17 (80.9%)	94 (97.9%)	0.00936
		A/C	4 (19.1%)	2 (2.1%)	
ABCB11	rs497692	G/G	14 (66.6%)	28 (29.1%)	0.00584
		A/G	4 (19.1%)	44 (45.8%)	
		A/A	2 (9.5%)	17 (17.7%)	
	rs2287622	C/C	0	21 (21.8%)	0.03283
		C/T	14 (66.6%)	40 (41.6%)	
		T/T	7 (33.3%)	33 (34.3%)	
	rs4148770	T/T	17 (80.9%)	92 (95.8%)	0.03379
		C/T	4 (19.1%)	4 (4.1%)	
CDA	rs2072671	A/A	6 (28.5%)	51 (53.1%)	0.01322
		A/C	15 (71.4%)	36 (37.5%)	
		C/C	0	9 (9.3%)	
DPYD	rs17376848	T/T	13 (61.9%)	83 (86.4%)	0.00706
		C/T	8 (38.1%)	11 (11.4%)	
CYP2C19	rs3758581	G/G	17 (80.9%)	94 (97.9%)	0.00936
		A/G	4 (19.1%)	2 (2.1%)	
CRIP3	rs2242416	A/A	16 (76.1%)	43 (44.7%)	0.02398
		A/G	3 (14.2%)	43 (44.7%)	
		G/G	2 (9.5%)	10 (10.4%)	
PPARD	rs1883322	T/T	21 (100%)	69 (71.8%)	0.04842

		C/T	0	22 (22.9%)	
		C/C	0	5 (5.2%)	
VKORC1	rs2359612	T/T	0	19 (19.7%)	0.01035
		C/T	17 (80.9%)	55 (57.2%)	
		C/C	1 (4.7%)	22 (22.9%)	
GSTM3	rs7483	A/A	7 (33.3%)	20 (20.8%)	0.01406
		A/G	13 (61.9%)	43 (44.7%)	
		G/G	1 (4.7%)	33 (34.3%)	
TMEM63A	rs4149230	G/G	14 (66.6%)	84 (87.5%)	0.02051
		C/G	7 (33.3%)	11 (11.4%)	
		C/C	0	1 (1%)	

SNP= Polimorfismo de un solo nucleótido; RPC = respuesta patológica completa.

Tabla 5. SNPs de genes conocidos en metabolismo de antineoplásicos.

GEN	SNP	Variante alélica	RPC n= 21	No RPC n= 96	p
DPYD	rs17376848	T/T	13 (61.9%)	83 (86.45%)	0.00706
		C/T	8 (38.1%)	11 (11.45%)	
CDA	rs2072671	A/A	6 (28.57%)	51 (53.12%)	0.01322
		A/C	15 (71.42%)	36 (37.5%)	
		C/C	0	9 (9.37%)	
PPARD	rs1883322	T/T	21 (100%)	69 (71.87%)	0.04842
		C/T	0	22 (22.91%)	
		C/C	0	5 (5.21%)	
GSTM3	rs7483	A/A	7 (33.33%)	20 (20.83%)	0.01406
		A/G	13 (61.9%)	43 (44.79%)	
		G/G	1 (4.76%)	33 (34.37%)	

SNP= Polimorfismo de un solo nucleótido; RPC = respuesta patológica completa.

Tabla 6. Toxicidad hematológica, comparación entre casos y controles.

TAXANOS Efecto adverso (grado)	RPC N=21	No RPC N=96	p
Anemia (Hb)			0.609
0	12 (57.1%)	58 (60.4%)	
1	7 (33.3%)	34 (35.4%)	
2	2 (9.5%)	4 (4.1%)	
Leucopenia			0.103
0	17 (80.9%)	56 (58.3%)	
1	3 (14.3%)	33 (34.3%)	
2	1 (4.7%)	7 (7.3%)	
Neutropenia			0.337
0	20 (95.2%)	77 (80.2%)	
1	0	10 (10.4%)	
2	1 (4.7%)	9 (9.3%)	
ANTRACICLINAS Efecto adverso (grado)	RPC N=21	No RPC N=96	p
Anemia (Hb)			0.574
0	12 (57.1%)	67 (69.7%)	
1	9 (42.8%)	25 (26%)	
2	0	3 (3.1%)	
3	0	1 (1%)	
Leucopenia			0.275
0	12 (5.7%)	47 (48.9%)	
1	8 (38.1%)	26 (27.1%)	
2	1 (4.7%)	23 (23.9%)	
Neutropenia			0.798
0	14 (66.6%)	48 (50%)	
1	4 (19%)	20 (20.8%)	
2	2 (9.5%)	21 (21.8%)	
3	1 (4.7%)	6 (6.2%)	
4	0	1 (1%)	

RPC = respuesta patológica completa.

FIGURE 1. Cohorte de pacientes con cancer de mama tratadas entre 2005 y 2014 en FUCAM. QT= Quimioterapia; QT neo= Quimioterapia neoadyuvante.

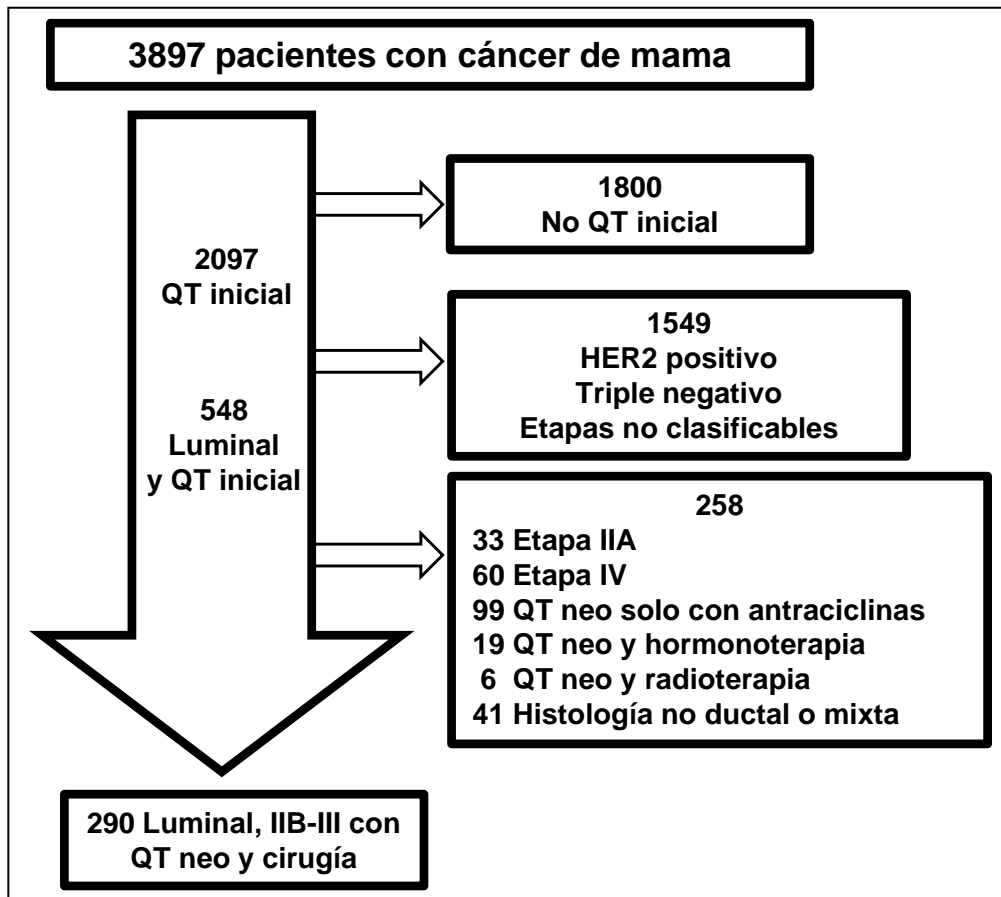
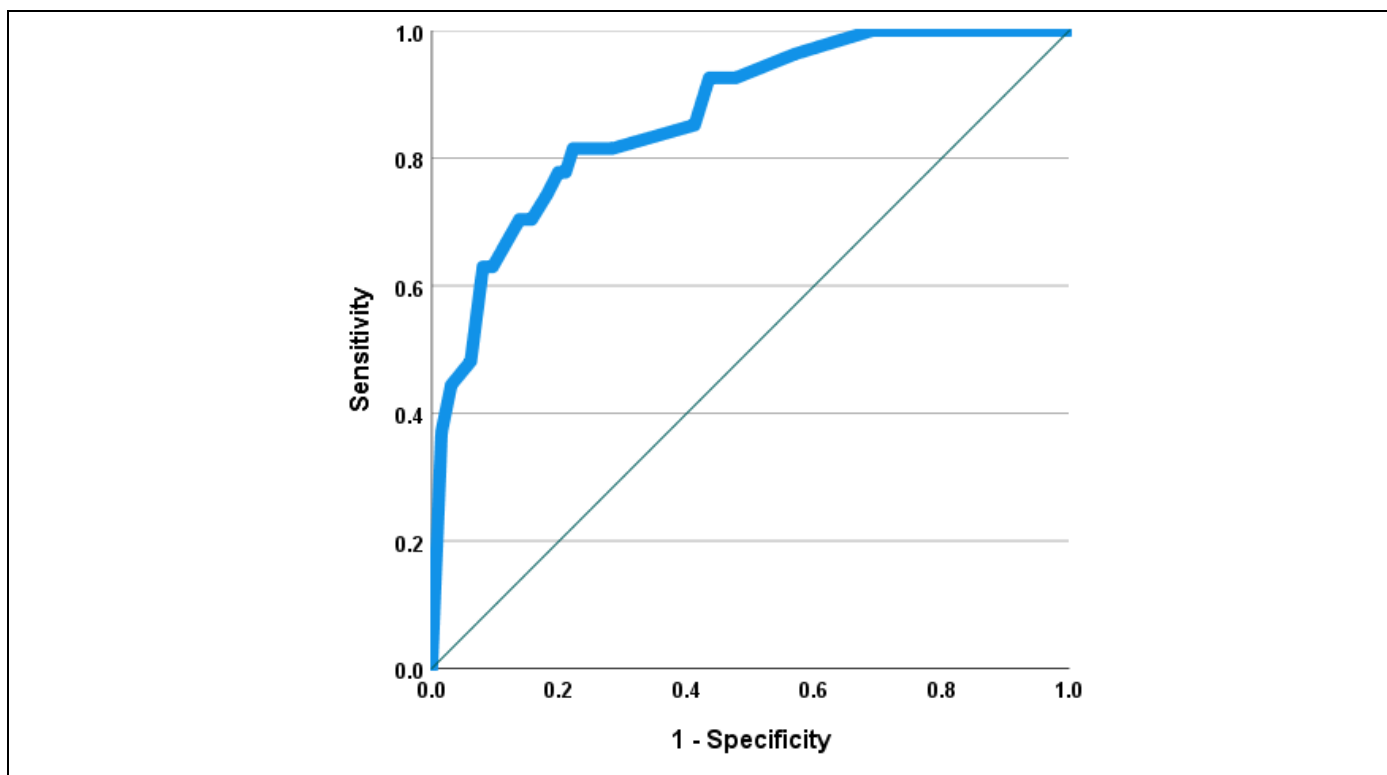


FIGURE 2. Área bajo la curva ROC del modelo multivariado de la cohorte, n= 290.



ANEXO 1

Residual Cancer Burden [27]	
0	Respuesta patológica completa (no carcinoma invasor ni metástasis a ganglios linfáticos)
1	Respuesta parcial, enfermedad residual mínima
2	Respuesta parcial, enfermedad residual moderada
3	Quimiorresistente, respuesta mínima o ausencia de respuesta

Fuente: <https://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculators-rcb-pathology-protocol2.pdf>

ANEXO 2

Clasificación inmunohistoquímica de los subtipos de cáncer de mama [25]

Subtipo	Inmunohistoquímica
Luminal A	RE+, RP+ ($\geq 20\%$), HER2-, Ki67 $< 20\%$, grado 1 o 2 histológico.
Luminal B, HER-	RE+, HER- con RP $< 20\%$ y/o Ki67 $\geq 20\%$ y/o grado 3.
Luminal B, HER+	RE+ o ++ y/o RP+, HER2+
Triple negativo	RE-, RP-, HER2-, CK 5/6 +, y/o EGFR+
HER+/RE-	HER2+, RE-, RP-, CK 5/6 -, EGFR -

RE= receptor de estrógeno; RP= receptor de progesterona;

REFERENCIAS

- 1 Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, Ruvalcaba-Limón E, Domínguez-Reyes CA, Tenorio-Torres JA, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. *Ginecol Obstet Mex* 2016; 84:498-506.
- 2 Mohar A, Reynoso N, Villarreal-Garza C, Bargalló-Rocha JE, Arce-Salinas C, Lara-Medina F. Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología. Experiencia del Seguro Popular 2007-2013. *Revista Mexicana de Mastología* 2015; 5 (1): 6-11.
- 3 Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5678-5685.
- 4 Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, Brufsky AM, Lembersky BC, Ahrendt GM. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2010; 116(6): 1431-1439.
- 5 Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, Cristofanilli M, Booser DJ, Pusztai L, Rivera E, Theriault RL, Carter C, Frye D, Hunt KK, Symmans WF, Strom EA, Sahin AA, Sikov W, Hortobagyi GN. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5983-5992.
- 6 Zhou B, Yang DQ, Xie F. Biological markers as predictive factors of response to neoadjuvant taxanes and anthracycline chemotherapy in breast carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2008; 121(5):387-391.
- 7 Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Aksten LA, Haugen OA, Vatten LJ, Bofin AM. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 140(3):463-73
- 8 Dawood S, Hu R, Homes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly J, Colditz GA, Tamimi RM. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Aug 14.
- 9 Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MCU, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295(21): 2492-2502.
- 10 Ruvalcaba-Limón E, Barreda-Zelaya LE, García-Orozco N, Morales-Vásquez F, Bautista-Piña V, Maffuz-Aziz A, Rodríguez-Cuevas S. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama. *Gaceta Médica de México* 2014; 150 (S2):161-170
- 11 Chen XS, Wu JY, Huang O, Chen CM, Wu J, Lu JS, Shao ZM, Shen ZZ, Shen KW. Molecular subtype can predict the response and outcome of Chinese locally advanced breast cancer patients treated with preoperative therapy. *Oncology reports* 2010; 23: 1213-1220.
- 12 Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012; 48(18): 3342-54.
- 13 Horimoto Y, Arakawa A, Tanabe M, Sonoue H, Igari F, Senuma K, et al. Ki67 expression and the effect of neo-adjuvant chemotherapy on luminal HER2-negative breast cancer. *BMC Cancer*. (2014) 14:550. doi: 10.1186/1471-2407-14-550

- 14 Kim HS, Yoo TK, Park WC, Chae BJ. Potential benefits of neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive luminal subtype (-) breast cancer. *J Breast Cancer*. (2019) 22:412-24. doi: 10.4048/jbc.2019.22.e35
- 15 Collins PM, Brennan MJ, Elliott JA, Abd Elwahab S, Barry K, Sweeney K, et al. Neoadjuvant chemotherapy for luminal A breast cancer: factors predictive of histopathologic response and oncologic outcome. *Am J Surg*. (2020) S0002-9610(20)30776-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.11.053
- 16 Barroso-Sousa R, Silva DD, Alessi JV, Mano MS. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current role and future perspectives. *Ecancelmedscience* 2016 Jan 7;10:609.
- 17 Fulvestrant and/or Anastrozole in Treating Postmenopausal Patients With Stage II-III Breast Cancer Undergoing Surgery (ALTERNATE trial or Alliance A011106 trial) .

ClinicalTrials.gov identifier: NCT01953588 (estudio abierto, aún reclutando pacientes).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953588>
- 18 González-Angulo A, Morales-Vásquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 2007; 608: 1-22.
- 19 <https://www.pharmgkb.org/label/PA166104776>, fecha de consulta 10 julio 2021.
- 20 Deeken JF, Figg WD, Bates SE, Sparreboom A. Toward individualized treatment: prediction of anticancer drug disposition and toxicity with pharmacogenetics. *Anticancer Drugs* 2007; 18(2):111-126.
- 21 Sissung TM, English BC, Venzon D, Figg WD, Deeken JF. Clinical pharmacology and pharmacogenetics in a genomics era: the DMET platform. *Pharmacogenomics* 2010; 11(1):89-103.
- 22 Fernandez CA, Smith C, Yang W, Lorier R, Crews KR, Kornegay N, Hicks JK, Stewart CF, Kawedia JD, Ramsey LB, Liu C, Evans WE, Relling MV, Broeckel U. Concordance of DMET plus genotyping results with those of orthogonal genotyping methods. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(3):360-5.
- 23 Edge SB, Byrs DR, Compton CC, **Fritz**, AG, **Greene** F, **Trotti** A. Breast. In: *AJCC Cancer staging manual*. Seventh edition, Chicago, IL, 2010.
- 24 Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer. v.5.2021, National Comprehensive Cancer Network. NCCN (2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Acceso Julio 10 de 2021
- 25 Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-
-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. (2015) 26:1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221
- 26 Stenger M. Calculating H-Score. <https://ascopost.com/issues/april-10-2015/calculating-h-score/>.
Acceso July 10 de 2021.
- 27 Residual cancer burden calculator, MD Anderson Cancer Center. <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>. Acceso 10 de julio de 2021
- 28 Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS.

- 29 Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* (1998) 16:2672-85. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2672
- 30 Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res.* (2005) 15;11(24 Pt 1):8715-21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0539
- 31 Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* (2014) 384:164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
- 32 Ingolf JB, Russalina M, Simona M, Julia R, Gilda S, Bohle RM, et al. Can ki-67 play a role in prediction of breast cancer patients' response to neoadjuvant chemotherapy? *Biomed Res Int.* (2014) 2014:628217. doi: 10.1155/2014/628217
- 33 Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* (2012) 23:3069-74. doi: 10.1093/annonc/mds132
- 34 Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, Pizzuti L, Marinelli D, Capomolla E, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* (2020) 21:3528. doi: 10.3390/ijms21103528
- 35 Landmann A, Farrugia DJ, Zhu L, Diego EJ, Johnson RR, Soran A, et al. Low Estrogen Receptor (ER)-Positive Breast Cancer and Neoadjuvant Systemic Chemotherapy: Is Response Similar to Typical ER-Positive or ER-Negative Disease? *Am J Clin Pathol.* (2018) 150:34-42. doi: 10.1093/ajcp/aqy028
- 36 Ma H, Lu Y, Marchbanks PA, Folger SG, Strom BL, McDonald JA, et al. Quantitative measures of estrogen receptor expression in relation to breast cancer-specific mortality risk among white women and black women. *Breast Cancer Res.* (2013) 15:R90. doi: 10.1186/bcr3486
- 37 Resende U, Cabello C, Oliveira Botelho Ramalho S, Zeferino LC. Predictors of Pathological Complete Response in Women with Clinical Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Carcinoma. *Oncology.* (2018) 95:229-38. doi: 10.1159/000489785
- 38 Silva LRD, Vargas RF, Shinzato JY, Derchain SFM, Ramalho S, Zeferino LC. Association of Menopausal Status, Expression of Progesterone Receptor and Ki67 to the Clinical Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal Breast Cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* (2019) 41:710-7. English. doi: 10.1055/s-0039-3400457
- 39 Di Martino MT, Arbitrio M, Leone E, Guzzi PH, Rotundo MS, Ciliberto D, Tomaino V, Fabiani F, Talarico D, Sperlongano P, Doldo P, Cannataro M, Caraglia M, Tassone P, Tagliaferri P. Single nucleotide polymorphisms of ABCC5 and ABCG1 transporter genes correlate to irinotecan-associated gastrointestinal toxicity in colorectal cancer patients: a DMET microarray profiling study. *Cancer Biology & Therapy*, 2011; 12(9): 780-787.
- 40 Rumiato E, Boldrin E, Amadori A, Saggiaro D. DMET™ (Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters) microarray analysis of colorectal cancer patients with severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72(2): 483-488.
- 41 Hertz DL, Roy S, Jack J, Motsinger-Reif AA, Drobish A, Clark LS, et al. Genetic heterogeneity beyond CYP2C8*3 does not explain differential sensitivity to Paclitaxel-induced neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* (2014) 145:245-54. doi: 10.1007/s10549-014-2910-1

- 42 Arbitrio M, Scionti F, Altomare E, Di Martino MT, Agapito G, Galeano T, et al. Polymorphic variants in NR 113 and UGT 2B7 predict taxane neurotoxicity and have prognostic relevance in patients with breast cancer: a case-control study. *Clin Pharmacol Therapeut.* (2019) 106:422-31. doi: 10.1002/cpt.1391
- 43 PharmGKB, the Pharmacogenomic KnowledgeBase. *Pharmacogenomics. Knowledge. Implementation.* <https://www.pharmgkb.org/index.jsp>. Acceso 10 de julio de 2021.
- 44 Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, Gonzalez-Angulo AM, Andre F, Hess KR, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* (2005) 23:8331-9. doi: 10.1200/JCO.2005.01.2898
- 45 Tabchy A, Valero V, Vidaurre T, Lluch A, Gomez H, Martin M, et al. Evaluation of a 30-gene paclitaxel, fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy response predictor in a multicenter randomized trial in breast cancer. *Clin Cancer Res.* (2010) 16:5351-61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1265
- 46 Lee JK, Coutant C, Kim YC, Qi Y, Theodorescu D, Symmans WF, et al. Prospective comparison of clinical and genomic multivariate predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Clin Cancer Res.* (2010) 16:711-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2247