



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**PROGRESIÓN AL TRATAMIENTO
NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. AÍDA DENISSE ERAZO MONCADA

DRA. PAULA ANEL CABRERA GALEANA

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

Descripción	Número de página (s)
RESUMEN - ANTECEDENTES - PLANTEAMIENTO - OBJETIVOS	2-3
1. MARCO TEÓRICO	4-11
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN 2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 2.2 HIPÓTESIS	11
3. OBJETIVO	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS 4.1 PACIENTES 4.2 RECOLECCIÓN DE DATOS	12-13
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
6. RESULTADOS	15-16
7. DISCUSIÓN	16
8. CONCLUSIÓN	17
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18-19
10. ANEXOS	20-21

RESUMEN

- **Antecedentes:**

El interés en el tratamiento preoperatorio del cáncer de mama (CM) ha incrementado en diversos países en la última década, debido a que en los últimos años, se ha demostrado que éste mejora el control local y las respuestas patológicas completas (RPC) sobretodo en aquellas pacientes con tumores y subtipos más agresivos, lo que se traduce en adecuados resultados oncológicos al lograr disminución del tamaño tumoral y con esto, alcanzar mayor probabilidad de cirugía conservadora de mama.

Aunque la mayoría de los pacientes con cáncer de mama (CM) que reciben quimioterapia neoadyuvante (QTN) tienen una respuesta tumoral, una pequeña proporción experimenta progresión de la enfermedad (PE).

Se han informado predictores de respuesta, pero no se han identificado predictores de progresión. En este proyecto, buscamos identificar factores predictivos de la progresión tumoral durante la QTN con el objetivo final de identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de algún determinado abordaje que podría consistir en intervención quirúrgica, cambio de tratamiento sistémico con o sin terapias dirigidas, así como el uso de radioterapia con o sin concomitancia.

La RPC, provee información pronóstica importante, lo que vuelve al tratamiento neoadyuvante una terapia interesante para todas las pacientes con CM, principalmente en escenario localmente avanzado debido a que la progresión temprana durante el tratamiento neoadyuvante, podría predecir un pobre pronóstico.

Existen varios beneficios que avalan el uso de la QTN: Ofrece una oportunidad para la evaluación de respuesta in vivo al tratamiento, así como las tasas de respuesta patológicas completas, que finalmente se traduce en un subrogado de supervivencia global (SG) y su vez permite una evaluación más rápida de la eficacia de nuevos tratamientos.

En este trabajo, hemos revisado en forma retrospectiva algunos potenciales predictores para desenlaces oncológicos de la QTN en cáncer de mama localmente avanzado y discutimos las posibles alternativas y tratamientos individualizados en estas pacientes.

- **Planteamiento:**

Existe una carencia de información acerca de pacientes que han progresado al tratamiento neoadyuvante a nivel nacional e internacional, a nivel institucional se desconoce cuáles alternativas de tratamiento se realizan de manera subsecuente así como los distintos desenlaces oncológicos respecto a cada una de las terapéuticas que se deciden.

Necesitamos determinar cuáles son los principales factores que se asocian a la progresión de la enfermedad de una paciente con cáncer de mama que está recibiendo un tratamiento neoadyuvante.

Se pretende con este protocolo, sentar bases para proyectos de investigación futuros que puedan identificar los factores clinicopatológicos, sociodemográficos y mejores herramientas terapéuticas en pacientes que han progresado a la neoadyuvancia y por ende, mejorar los resultados oncológicos.

- **Objetivos:**

Identificar factores predictivos de la progresión tumoral durante la QTN con la finalidad de identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de algún determinado abordaje que podría consistir en intervención quirúrgica, cambio de tratamiento sistémico con o sin terapias dirigidas, así como el uso de radioterapia con o sin concomitancia.

Demostrar cuáles son los factores demográficos, socioeconómicos y culturales, así como los clínicos y patológicos que influyen en la progresión del cáncer de mama etapas clínicas I, II y III, durante un tratamiento neoadyuvante, y como esto repercute en los resultados oncológicos de una paciente con una enfermedad potencialmente curable.

1. MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama (CM), es considerado en ambos sexos, la neoplasia más frecuente a nivel mundial, y la segunda en mortalidad solamente después del cáncer de pulmón ⁽¹⁾.

Es también el tumor maligno más frecuente en las mujeres, a nivel internacional, y la primera causa de muerte por cáncer en el género femenino. Se estiman alrededor de 1.7 millones de casos nuevos cada año y fallecen 522,000 mujeres por esa enfermedad. Se presentan 45 % de los casos en países de bajos o de medianos recursos (765,000) y 55 % del total de muertes por cáncer de mama, ocurren en dichos países (287,100). La tasa de mortalidad global es de 13.2 × 100.000 con rango de 8.8 en Asia hasta 19.7 en Europa occidental. En América Latina, desde el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que la principal tendencia era el incremento del cáncer de mama. En 2008, la Organización Panamericana Sanitaria (OPS) informó que se diagnosticaron en esta área 320,000, casos y se estimó para 2030 un incremento de 60%.

En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante, tanto en su incidencia, como en su mortalidad, en las últimas tres décadas. De acuerdo con el informe del Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud, la incidencia se incrementó entre 2000 y 2013, llegando de 10.76 casos por 100,000 habitantes, a 26.1 por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años, estimando 23,873 nuevos casos en 2013. Es evidente el incremento, pero obviamente debió existir un sub-registro que explique una diferencia tan sustancial (Figura 1). En ello han influido factores como el envejecimiento poblacional, la “occidentalización” del estilo de vida, la educación e información deficientes relativas a la enfermedad, la carencia de un programa nacional de detección oportuna, la dilación en la atención en las instituciones públicas, así como la insuficiencia de recursos humanos, materiales y técnicos para el tratamiento, conjuntamente con la carencia de unidades mamarias especializadas. ⁽²⁾

A pesar de ello, se trata de una enfermedad de relativo buen pronóstico si es detectada a tiempo, con una supervivencia media en los países desarrollados del 78%. Ello es debido al efecto combinado de los programas de cribado y a la mejora en el uso de los tratamientos quimioterapéuticos. Gracias a ello, desde los años 80 se observa una disminución de la mortalidad. Debido al conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama y a los estudios de neoadyuvancia, se ha constatado que no todos los tumores responden en igual medida a la quimioterapia y al tratamiento hormonal. Así la elección del tratamiento primario del cáncer de mama persigue el objetivo de personalizar el tratamiento del CM, de tratar de manera más

específica posible cada tumor, intentando administrar tratamientos diana que bloqueen las principales vías moleculares implicadas en el crecimiento tumoral. Se conoce que la posibilidad de obtener una RPC posterior a una terapia neoadyuvante está relacionada con el subtipo de cáncer: hormon sensible/HER-2 negativo 7 %, triple negativo 30 % y HER-2- positivo 32 % a 67 %. En tumores hormon sensibles Her2 negativos, el uso de firma genéticas (Oncotype Dx) puede predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (mayor en RS >30), por lo que si se cuenta con este recurso, puede considerarse su uso.

De esta manera, aunque de forma clásica y cada vez menos frecuente, la cirugía era considerada el manejo primario para tumores operables y se reservaba la neoadyuvancia en función de la probabilidad de respuesta y de si pensamos que pueda modificar el abordaje quirúrgico.

Por tanto, la elección del tratamiento primario, depende del estadio del tumor, de si es inicial o localmente avanzado, del subtipo molecular, de la probabilidad de respuesta a la neoadyuvancia con quimioterapia o al tratamiento hormonal y de si la neoadyuvancia puede facilitar o permitir la conservación mamaria.^{(2) (3)}

De esta manera, la QTN es el escenario perfecto para los estudios ligados a la respuesta tumoral al comparar el tumor pre, intra y post tratamiento, y es considerado un magnífico marcador de quimiosensibilidad in vivo. También permite desarrollar predictores de respuesta, estudiar cómo responden los tumores a los tratamientos e identificar perfiles de expresión génica asociados a la respuesta tumoral.⁽³⁾

Es importante conocer que las opciones terapéuticas para enfermedad invasiva y no invasiva, son complejas y variadas, sin embargo los avances en el diagnóstico y en las modalidades de tratamiento, nos han permitido un continuo descenso en la mortalidad por esta causa en las últimas décadas. Todas las pacientes con CM, deberán recibir una adecuada evaluación, asignándose de esta forma, una correcta etapificación. Las técnicas de rutina para estadificar, deben permitir la identificación del tumor y la valoración de las opciones terapéuticas, facilitando de esta forma la comparación y mejoría de resultados en distintas instituciones y en diversos ensayos clínicos, lo que podría proveer una adecuada información pronóstica para el clínico y la paciente. El tratamiento del CM es multidisciplinario e incluye desde el control local con cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, terapia blanco o combinaciones de todas estas alternativas terapéuticas. La selección para el tratamiento con el uso de estas modalidades, dependerá básicamente de factores pronósticos y predictivos; estos incluyen: histología, características clínicas y patológicas del tumor primario, estado ganglionar, tipos de receptores

hormonales, HER2, panel genético, presencia o ausencia de enfermedad metastásica, comorbilidades del paciente, edad, estado menopáusico. ⁽⁴⁾

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) se define como la administración de terapia sistémica antes de la extirpación quirúrgica de un tumor y fue diseñada originalmente para ser utilizada en pacientes con enfermedad localmente avanzada y lograr operar tumores inicialmente irresecables.

Recordando los indicadores clínico-patológicos clásicos acerca del pronóstico de los pacientes que incluyen: tamaño del tumor, el subtipo y grado histopatológico, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y la invasión linfovascular; entonces también debemos considerar que el poder predictivo de estas características para la selección del tratamiento adecuado es bastante limitado. Por ejemplo, sabemos que el pronóstico de la enfermedad con ganglios linfáticos positivos es peor que el de la enfermedad negativa y que la terapia sistémica (neo) adyuvante disminuye el riesgo de recurrencia. Sin embargo, en la enfermedad con ganglios negativos, el beneficio potencial de la quimioterapia sistémica no está tan claro. La introducción de firmas genómicas durante las últimas décadas ha permitido una mejor caracterización de los tumores y ha demostrado un mejor poder predictivo. ⁽⁵⁾

Desde el primer uso descrito de QTN para el cáncer de mama primario localmente avanzado, un gran número de estudios han demostrado la eficacia de esta modalidad tanto en cáncer de mama operable como en localmente avanzado. Algunas importantes conclusiones obtenidas de estos ensayos son la importancia de respuesta patológica completa (RPC) como un buen predictor subrogado de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de supervivencia global (SG) y en aquellas pacientes en quienes se consigue una RPC después de la QTN, tendrán mejor pronóstico que aquellas con enfermedad residual. El mejor factor pronóstico para dichas pacientes tratadas con esta modalidad es el logro de la RPC, que se traduce en ypT0N0 lo que indica ausencia de enfermedad residual en la mama y en la axila. ^{(3) (5)}.

Muchos ensayos han demostrado excelentes resultados a largo plazo de los pacientes que han alcanzado la RPC independientemente del tipo de quimioterapia o la etapa original de la enfermedad; por lo tanto, la RPC se usa comúnmente como un criterio de valoración y permite probar nuevos medicamentos o regímenes en menores ensayos clínicos que arrojan resultados en un período de meses en lugar de años. Esta modalidad de tratamiento ha permitido mejores resultados, especialmente en pacientes con enfermedades avanzadas o inflamatorias. La

heterogeneidad biológica de este tumor, requiere una mejor caracterización molecular para poder lograr una adecuada selección de tratamientos apropiados.

Hasta el momento, varios marcadores moleculares han sido identificados y algunos de ellos (por ejemplo, la medición de receptores hormonales o de factores de crecimiento) ya se utilizan de rutina en la clasificación del cáncer de mama antes de brindar QTN. ⁽⁵⁾

Muchos estudios han demostrado que el tratamiento neoadyuvante se traduce en una disminución del tumor en 80% con progresión de la enfermedad durante la misma de tan solo 2-3% y estudios previos han demostrado que la respuesta en los ganglios linfáticos axilares se correlaciona con pronóstico y supervivencia. En pacientes con tumor grande y palpable, la respuesta a la QTN puede ser fácilmente medible y de esta forma se podrían evitar regímenes innecesarios de quimioterapia (QT) y la toxicidad de estos tratamientos podría evitarse y en su lugar utilizar una QT más efectiva. La QTN brindada sin retrasos, podría alcanzar hasta un 70% de RPC en algunas series. ⁽⁶⁾

La QTN es el estándar de tratamiento para pacientes con CM localmente avanzado o inflamatorio y cada vez es más frecuente su uso en etapas tempranas. Este régimen, además de ofrecer una evaluación in vivo de la respuesta del tumor y de contar con el potencial para el control temprano de la enfermedad micrometastásica, también puede mejorar significativamente los resultados quirúrgicos. La reducción del tamaño del tumor puede hacer posible la cirugía conservadora de mama para pacientes que no eran elegibles anteriormente y puede permitir a su vez, resecciones más pequeñas, que también mejoraría resultados estéticos. También la terapia neoadyuvante también podría erradicar la enfermedad ganglionar subclínica, disminuyendo la tasa de positividad del ganglio centinela y la necesidad de disección axilar. En algunas revisiones, la neoadyuvancia también redujo las tasas de escisión con cirugía conservadora, además de que esta última, se puede realizar de forma segura en pacientes cuidadosamente seleccionados que inicialmente presentan enfermedad T4a-c pero tienen una respuesta después de neoadyuvancia. ⁽⁷⁾

Aunque existen otros factores pronósticos, estos podrían tener relevancia según el subtipo histológico. Además, aunque las respuestas radiológicas durante QTN puede predecir RPC, su efecto sobre la SG no está claro, y se sabe aún menos sobre la importancia pronóstica de las respuestas tempranas cuando los ganglios linfáticos se evalúan por separado. Además de la naturaleza del CM en general, es posible que la progresión temprana en ganglios linfáticos tenga tendencia a la metástasis a distancia. En general, los HER2 positivo tienen mejor respuesta a la

QTN y pueden recibir también tratamiento dirigido como una segunda línea de neoadyuvancia mientras que los HER2 negativo solo cuentan con otra quimioterapia disponible. En muchos países el tratamiento neoadyuvante ha ido en incremento y en aras de reemplazar la quimioterapia adyuvante en paciente con cáncer de mama temprano; especialmente para aquellos con subtipos agresivos. ⁽⁸⁾

Una preocupación importante con el uso de la neoadyuvancia, es que aunque solo una pequeña proporción de pacientes puede tener progresión de la enfermedad, el incremento del tamaño tumoral podrían impedir incluso, la cirugía conservadora. Aunque muchos investigadores han intentado determinar predictores clínicos y moleculares de una RPC, aún no se han reportado datos sobre predictores de progresión. Considerablemente, la habilidad para lograr una RPC ha sido aceptada como un subrogado para mejorar los resultados a largo plazo y ha sido también, ampliamente utilizado como objetivo primario en muchos estudios clínicos de neoadyuvancia. ⁽⁹⁾

Actualmente la QTN es un tipo de terapia que se utiliza a gran escala, especialmente en subtipos agresivos de este tumor. No obstante, el uso de ésta en CM puede estar asociada con ciertos riesgos e inconvenientes de seguridad y toxicidad, incluyendo un posible aumento de la tasa de recurrencia locorregional, estadificación inadecuada con posterior sobretratamiento y complicaciones quirúrgicas. El modelo de ST Gallen recomienda utilizar la QTN preferiblemente a la adyuvancia sobretodo en dos subtipos agresivos de cáncer de mama: HER2 positivo y triple negativo, en pacientes con ganglios positivos y/o tamaño tumoral mayor a 2 cm. Esto se atribuye principalmente a las altas tasas de recurrencias sistémicas en estos subtipos en mención, la mayor probabilidad de lograr respuestas clínicas y patológicas y la evolución actual de nuevos tratamientos sistémicos postoperatorios en aquellas pacientes con mala respuesta. El uso de la QTN en tumores irresecables está respaldada por muchos reportes y estudios de distintos países e instituciones que han documentado su experiencia en casos de enfermedad localmente avanzada donde se ha usado esta modalidad con seguridad debido a que la cirugía como tratamiento primario no es la mejor opción por todas las complicaciones conocidas: tumor fijo al músculo subyacente, que invada en gran medida la piel o que presente fijación de los ganglios linfáticos axilares. En este contexto, debido a que la cirugía primaria no permite la resección total del tumor, se debe recurrir a otras alternativas no quirúrgicas. La estrategia de usar QTN conduce a una alta tasa de respuesta clínica (RC) y puede inducir operabilidad en muchos tumores inicialmente irresecables e incluso lograr en algunos pacientes, la cirugía conservadora de la mama. El estándar actual de tratamiento en estos pacientes es entonces, la combinación de QTN y cirugía. ⁽¹⁰⁾

Desde la introducción de este concepto, la importancia de la QTN ha permitido el incremento de la tasa de cirugía conservadora de la mama así como también la disminución de la morbilidad y la mejoría de la autoimagen de una paciente, siendo estos entonces, factores que se han reconocido y validado ampliamente. Se puede evaluar la respuesta a la QTN mediante un examen físico, estudios de imágenes mamarias y, en última instancia, examen patológico de la muestra posterior al tratamiento. El examen físico se realiza mediante la evaluación del tamaño del tumor por palpación y a veces es más complejo en los tumores que han respondido al tratamiento, ya que es difícil de palpar el tumor real frente a los cambios inducidos por la QT. Algunos estudios de imágenes como la mamografía y el ultrasonido no se consideran adecuadas para la evaluación cuantitativa en los cambios del tamaño del tumor. Sin embargo, técnicas más recientes como la imagen por resonancia magnética (IRM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) proporcionan una mejor evaluación de la respuesta tumoral a la QTN y a la vez predicen mejor respuesta a la terapia. La frecuencia y el origen de la monitorización por métodos de imagen para el control de la respuesta a la neoadyuvancia, han sido controversiales.

Teóricamente, hay muchas ventajas de la QTN.; el espectro de la respuesta varía desde respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE).⁽¹¹⁾

Si la paciente inicia con quimioterapia neoadyuvante, se recomienda marcaje con clip radioopaco el sitio del tumor primario, para una adecuada valoración quirúrgica. Es importante destacar que previo al tratamiento neoadyuvante, debe documentarse y registrarse el número de lesiones, su localización, distancia a la piel y pared torácica, así como extensión hacia el pezón.⁽²⁾ Este clip se debe colocar al momento de la toma de muestra del tejido o durante los primeros ciclos de quimioterapia neoadyuvante. Esto hará posible identificar el lecho tumoral después de la terapia. También es importante contar con acceso a tejido tumoral para poder evaluar el estado de biomarcadores como receptores hormonales y HER2neu. Además, el estado de los ganglios linfáticos axilares debe de conocerse clínicamente y por imágenes, antes de la quimioterapia neoadyuvante. En el caso de los ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos, deben tomarse muestras mediante biopsia de ganglio linfático centinela.

Algunos autores piensan que los estudios de imagen deberían repetirse después de haber completado el tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía para evaluar la enfermedad residual y planificar los procedimientos quirúrgicos. Las imágenes pueden repetirse en el momento en que se considere oportuno documentar la respuesta tumoral o la PE. Esta valoración se considera importante para el control de la toxicidad y para poder controlar retrasos en la cirugía. Cuando se utilizan imágenes seriadas y repetidas, es importante utilizar la misma modalidad de

imagen en todo momento. La QTN induce cambios en la morfología del tumor y esto varía según el grado de respuesta, la distribución del tumor residual y el efecto del tratamiento; las características morfológicas son diferentes. Estas características deben ser reconocidas e incluidas en el informe de patología. El informe de patología constituye la base sobre la que se planifica el tratamiento de seguimiento de una paciente con cáncer de mama.

La necrosis tumoral y el índice de linfocitos asociados al tumor (TIL) son considerados como los predictores de mejor respuesta al tratamiento con neoadyuvancia. Pacientes con receptores hormonales negativos, HER2 positivo y triple negativos también son altamente respondedores al tratamiento en mención.⁽¹¹⁾

La mayoría de ensayos clínicos, han sido adquiridos de diversos análisis retrospectivos que sugirieron la sensibilidad a la quimioterapia en muchos de los subtipos histológicos. Dichos estudios establecieron la eficacia de los regímenes basados en las antraciclinas y taxanos y han sido la base de la mayoría de estudios clínicos más recientes, particularmente en el espectro del tratamiento con QTN.

Considerando también la información disponible que sugiere que la RPC se asocia a resultados a largo plazo y es un objetivo aceptable en los ensayos de neoadyuvancia, se debe tener presente entonces que los ensayos clínicos de neoadyuvancia permiten un rápido desarrollo y eficacia de los tratamientos, lo que podría teóricamente, desarrollar y aprobar de forma expedita, novedosos tratamientos para el cáncer de mama. También podría ofrecer la oportunidad de terapia adyuvante adicional en pacientes que presenten enfermedad residual posterior a la neoadyuvancia. Aunque hay pocos datos al respecto, ya existen posibilidades para este escenario. El tratamiento guiado según respuesta es una estrategia prometedora que optimiza e individualiza el manejo del cáncer de mama.⁽¹²⁾

Cortazar y colaboradores, realizaron un metaanálisis en donde se demostró que alcanzar una RPC después de la QTN se correlaciona con una mejoría en la SLE y SG en pacientes con CM localmente avanzado, estos hallazgos fueron particularmente sólidos en cáncer de mama triple negativo y en cáncer de mama HER2 positivo; sin embargo, en pacientes con receptores hormonales positivos, que alcanzaron una RPC no se alcanzó significancia estadística para los beneficios previamente mencionados.^{(13) (14)}

Algunos autores han identificado que los cambios en el estado de la expresión de los receptores hormonales y la modificación del porcentaje de Ki 67 posterior al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama , pueden llegar a predecir tanto la SG como la SLE.⁽¹⁵⁾

Aunque México se encuentra catalogado como un país emergente de ingresos medianos-altos, en la mayor parte del territorio, se tiene un acceso muy limitado a los estudios de inmunohistoquímica y firmas genómicas tanto para detectar de manera adecuada el fenotipo como las probabilidades progresión a un determinado tipo de terapéutica. ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las estrategias de tratamiento realizadas posterior a la progresión de la enfermedad de una paciente con cáncer de mama que está recibiendo tratamiento neoadyuvante?

3.2 Hipótesis

De las principales estrategias terapéuticas realizadas posterior a la progresión se encuentran cirugía, radioterapia, quimio radioterapia concomitante. La cirugía es la terapéutica mas utilizada en el departamento de oncología médica y posterior a esta existen otras más frecuentes como el cambio de terapia sistémica y la radioterapia concomitante.

3. OBJETIVO

Identificar cuáles son las estrategias más frecuentes que se realizan en los factores predictivos de la progresión tumoral durante la QTN con la finalidad de identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de algún determinado abordaje que podría consistir en intervención quirúrgica, cambio de tratamiento sistémico con o sin terapias dirigidas, así como el uso de radioterapia con o sin concomitancia.

Demostrar cuales son los factores demográficos, socioeconómicos y culturales, así como los clínicos y patológicos que influyen en la progresión del cáncer de mama etapas clínicas I, II y III, durante un tratamiento neoadyuvante, y como esto repercute en los resultados oncológicos de una paciente con una enfermedad potencialmente curable.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Pacientes

Se evaluó una cohorte de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapas clínicas I, II y III independiente del tipo histológico como de la inmunohistoquímica que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante (basada en antraciclinas y/o taxanos) en el servicio de tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerología, del período Enero 2010 a Diciembre de 2020.

Fue un proyecto aprobado por el comité de ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

Todas las pacientes fueron inicialmente estadificadas por examen físico, hallazgos imagenológicos, evaluación patológica del tumor primario así como de los ganglios afectados.

Solo fueron incluidas pacientes sin metástasis al diagnóstico. La enfermedad a distancia se excluyó utilizando diversos métodos de imagen: tomografía por emisión de positrones (PET CT), tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen, ultrasonido (USG) abdominal. Antes de iniciar la QTN, se definió la patología mediante biopsia por aspiración de aguja gruesa mientras que la biopsia de ganglios axilares fue determinada por aspiración con aguja fina. La inmunohistoquímica se determinó con la muestra tomada al momento del diagnóstico con aguja gruesa. La expresión de niveles de Ki 67 y de los receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) fue analizada y descrita con ALLRED.

Las muestras fueron consideradas RE o RP positivos si estos expresaban más del 1% en la célula tumoral. La sobreexpresión de HER2 fue medido utilizando inmunohistoquímica (IHQ) y sus resultados positivos fueron confirmados usando inmunofluorescencia para determinar su estado de amplificación. Si tenían más de 6 copias fueron considerados como HER2 positivo.

Cada grado y subtipo histopatológico de la biopsia inicial del tumor, junto a su estado de receptor y de Ki 67 fueron incluidos y posteriormente complementados con los datos patológicos de la pieza quirúrgica en caso de ser aplicable. Los tumores fueron clasificados en cinco subtipos intrínsecos de acuerdo a las guías europeas (ESMO) quienes definen como Luminal A, a aquellos que expresan RE y RP sin expresar HER2 con un ki 67 <15%. Luminal B en los que expresan RE positivo y RP negativo con una expresión de Ki 67 >15% y HER2 negativo. Triple negativo fue definido para aquellos tumores con ausencia de RE, RP, HER2. HER2 positivo puro en aquellos que expresan HER2 pero no expresan RE ni RP.

5.2 Recolección de datos

Se recolectaron datos en excel versión 2017, se tomaron las características demográficas de las pacientes, características del tumor y las siguientes características sociales, clínicas y patológicas de las pacientes: edad, estado civil, escolaridad, ocupación, peso, estatura, índice de masa corporal (IMC), estado menopáusico, tabaquismo, alcoholismo, etapa clínica, grado histológico, subtipo histológico, comorbilidades.

5.3 Métodos:

Realizamos una evaluación de una cohorte retrospectiva de 148 pacientes con cáncer de mama etapa temprana y localmente avanzadas, que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología, entre enero 2010 a diciembre 2020 y que presentaron progresión durante la neoadyuvancia.

La progresión se definió como cualquier incremento en el tamaño tumoral o como nueva adenopatía previo a la cirugía o metástasis a distancia.

Examinamos el efecto de diversas variables clínicas: edad, género, etapa clínica, respuesta a tratamiento, grado histológico, tipo histológico, porcentaje Ki 67, fenotipo por inmunohistoquímica, comorbilidades, estado menopáusico.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se desarrolló el análisis estadístico para comparar pacientes con alguna respuesta o enfermedad estable, con pacientes que presentaron progresión de la enfermedad.

Los análisis se realizaron en el programa estadístico de SPSSm una $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Pacientes basales y las características del cáncer de mama se tabularon y compararon entre los grupos de tratamiento usando Chi-cuadrado, prueba estadística de Fisher.

Los datos se recopilaron del expediente físico y electrónico, se verificaron mediante la revisión retrospectiva de los registros médicos, incluidos los informes clínicos y radiológicos, los informes de patología y las notas operativas. La determinación de la respuesta clínica se realizó en función de los cambios en el tamaño del tumor observados en evaluaciones radiográficas o exámenes clínicos según se documenta en los registros médicos. La progresión de la enfermedad se definió como cualquier aumento en el tamaño del tumor o nuevo desarrollo de adenopatías o metástasis a distancia. La determinación de la respuesta se determinó mediante los criterios de criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), determinamos si los pacientes tenían progresión según las directrices RECIST (versión 5.0), definida como un aumento de al menos un 20% en la suma de las lesiones diana o la presencia de una nueva lesión.

6. RESULTADOS

Incluimos a 148 pacientes que cumplieron con los criterios clínicos de progresión de la enfermedad independiente del subtipo histológico y confirmados por imágenes. (Ver anexo 1)

La edad en promedio fue de 43 años, de estas pacientes el fenotipo mas frecuente es el de triple negativo, documentándose en 67 pacientes (45%) seguido de receptor hormonal positivo en 62 pacientes (42%) con menor prevalencia en HER2 positivo y triple positivo (aproximadamente 6% y 7% cada uno).

El 39% de las pacientes fueron etapa clínica IIIB lo que significa la etapa clínica con más porcentaje. La secuencia de tratamiento neoadyuvante más utilizada fueron Antraciclinas seguidas de Taxanos en 54 pacientes, lo que equivale a 36% de la población.

Cabe mencionar que las 148 pacientes presentaron progresión, la cual consistió en mayor porcentaje en presentación locorregional (75%) y solo un menor porcentaje a distancia (25%).

De estas pacientes que progresaron a la primera línea de neoadyuvancia, se utilizaron diversas estrategias de tratamiento, siendo la más frecuente la quimioterapia en segunda línea en un 42% (y de este grupo de pacientes, el 45% recibieron tratamiento a base de platinos, constituyendo así, el tratamiento más utilizado después de los taxanos y antraciclinas).

El 18% de las pacientes fueron llevadas a Quimi-Radioterapia (QT/RT), el 10% a Radioterapia y llama la atención en los resultados, que solo un 7% se llevó a tratamiento quirúrgico.

Posterior a la estrategia de tratamiento seleccionada, el 92% de las pacientes fueron llevadas a cirugía, prevaleciendo entre estas la mastectomía radical modificada (MRM) en un 98%.

Es importante recalcar que de las 148 pacientes, 94 mantuvieron buena intensidad de dosis (63.5%), y de las 54 que no lograron dicha intensidad de dosis, 38 se debió a retrasos en la aplicación, 10 a pérdida de seguimiento y las 6 restantes a una combinación de ambos motivos.

De las 27 pacientes que se llevaron a quimioterapia más radioterapia concomitante, solo 2 de ellas continúan vivas, lo que corresponde al 7%. De igual manera, de las 16 pacientes que se llevaron a radioterapia, 2 están vivas que corresponde al 12.5%

De las pacientes llevadas a control quirúrgico, el 45% está viva a la actualidad, respecto a las pacientes llevadas a segunda línea de quimioterapia, donde se encuentran vivas únicamente el 24%.

En la actualidad, del total de pacientes progresadas al tratamiento neoadyuvante, 43% fallecieron, 38% perdieron seguimiento y un menor porcentaje (19%) siguen vivas.

7. DISCUSIÓN

A pesar de una búsqueda exhaustiva de información, no se encontraron estudios que describan de forma homogénea o estándar cual es la mejor alternativa de tratamiento para las pacientes que progresan a la neoadyuvancia con antraciclinas y taxanos. Con esto podemos considerar entonces que hasta el momento no contamos con una conducta definida para proceder con el manejo en este escenario descrito, sin embargo es una opción viable el control local quirúrgico ya que según nuestros datos analizados, incrementa la probabilidad de supervivencia a largo plazo en este grupo de pacientes.

Encontramos también que las pacientes eran más jóvenes con un promedio de 43 años en comparación de los datos epidemiológicos reportados previamente para la población mexicana que es un promedio de 52 años.

Adicionalmente observamos en este estudio que el fenotipo que prevalece es el triple negativo, y probablemente a esto se debió que la segunda línea de quimioterapia neoadyuvante haya sido a base de platinos.

En México, la posibilidad de reproducir estos resultados en otras instituciones de salud, podría considerarse como una alternativa viable, puesto que de esta forma podríamos intentar homogeneizar criterios para finalmente establecer una determinada conducta de seguimiento con la finalidad de ofrecer mejores desenlaces oncológicos en nuestras pacientes.

Esta investigación tiene como fortaleza mostrarse como un estudio retrospectivo pivote donde se determinan las diferentes características clinicopatológicas así como sociodemográficas que

influyen en una progresión tumoral y sobretodo, intentar dilucidar el impacto de cada una de las terapéuticas ofrecidas.

8. CONCLUSIONES

Los factores predictivos para la progresión de la enfermedad, incluyen desde los factores sociales, la raza, el estadio tumoral avanzado, el alto grado, el ki 67 y la negatividad de los receptores hormonales.

A pesar que estas variables están asociadas a la respuesta a la QTN, también existen predictores moleculares que es necesario identificar para determinar cuáles pacientes se encuentran en riesgo de progresar a la QTN estándar.

Este estudio, tiene como limitación que es una revisión retrospectiva de una población heterogénea de pacientes expuestas a una variedad de combinaciones de quimioterapia. Aquellas pacientes cuyo tratamiento sistémico fue iniciado antes fuera de nuestro Instituto, fueron excluidas ya que esto nos limitaba registrar las verdaderas características del tratamiento que utilizaron.

Aunque es difícil de evaluar la respuesta de una manera retrospectiva, la frecuente evaluación clínica y radiográfica permitía una valoración general de estos escenarios a pesar de no contar con Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST).

Consideramos que esta cohorte es un estudio pivote retrospectivo para conocer las múltiples variables y factores que influyen y determinan la progresión de una paciente con cáncer de mama temprano y localmente avanzado; logrando así generar estrategias de resolución del problema, debido a que el cáncer de mama sigue siendo la neoplasia sólida principal en mujeres a nivel mundial.

La progresión de la enfermedad es un problema frecuente, sin embargo su identificación temprana y oportuna podría permitir realizar estrategias e intervenciones que pueden resultar benéficas para las pacientes. La progresión durante el tratamiento neoadyuvante, podría cambiar la conducta de tratamiento quirúrgico y establecer diversas alternativas de manejo que tengan como objetivo las RPC, la SG y la SLP.

El tener un apego durante la neoadyuvancia y la identificación de la progresión de manera temprana para paciente que aún son candidatas para control local podría incrementar la supervivencia global de las pacientes, esto amerita análisis prospectivos para poder concluir en la mejor opción terapéutica a realizar posterior a la progresión a la neoadyuvancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Global cancer observatory. Version 2020
2. Cárdenas Sánchez, J., Bargalló Rocha, J. E., Erazo Valle, A., Poitevin Chacón, A., Valero Castillo, V., & Pérez Sánchez, V. (2015). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Quinta revisión. Consenso De Colima 2015 Sexta Revision, 1–149.
3. María Jesús Pla Farnós. (2015). Patrones de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y conservación mamaria. Departamento de Pediatría, Ginecología, Obstetricia y Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona, 22–38.
4. Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., Anderson, B., Blair, S. L., ... Young, J. S. (2021). NCCN Guidelines Version 5.2021 Breast Cancer NCCN
5. Fuksa, L., Micuda, S., Grim, J., Ryska, A., & Hornychova, H. (2012). Predictive biomarkers in breast cancer: Their value in neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Investigation*, 30(9), 663–678. <https://doi.org/10.3109/07357907.2012.725441>
6. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson Cancer Center experience. (2004). *The Women's Oncology Review*, 4(4), 311–312. <https://doi.org/10.3109/14733400500034563>
7. Caudle, A. S., Gonzalez-Angulo, A. M., Hunt, K. K., Pusztai, L., Kuerer, H. M., Mittendorf, E. A. Meric-Bernstam, F. (2011). Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 18(4), 932–938. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1390-8>
8. Myller, S., Ipatti, P., Jääskeläinen, A., Haapasaaari, K. M., Jukkola, A., & Karihtala, P. (2020). Early progression of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy may predict poorer prognoses. *Acta Oncológica*, 59(9), 1036–1042. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1760350>
9. Caudle, A. S., Gonzalez-Angulo, A. M., Hunt, K. K., Liu, P., Pusztai, L., Symmans, W. F., ... Meric-Bernstam, F. (2010). Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(11), 1821–1828. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3286>
10. Ahmed, S. H. (2019). Safety of neoadjuvant chemotherapy for the treatment of breast cancer. *Expert Opinion on Drug Safety*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1644318>
11. Masood, S. (2016, September 1). Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Women's Health*. SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1745505716677139>
12. Chaudhary, L. N., Wilkinson, K. H., & Kong, A. (2018, January 1). Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? *Surgical Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.004>
13. von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J. U., Costa, S. D., Eidtmann, H., Fasching, P. A., Gerber, B., Eiermann, W., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M.,

- Konecny, G. E., Denkert, C., Nekljudova, V., Mehta, K., & Loibl, S. (2012). Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 30(15), 1796–1804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>
14. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., Bonnefoi, H., Cameron, D., Gianni, L., Valagussa, P., Swain, S. M., Prowell, T., Loibl, S., Wickerham, D. L., Bogaerts, J., Baselga, J., Perou, C., Blumenthal, G., Blohmer, J., ... von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*, 384(9938), 164–172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
 15. Cabrera-Galeana, P., Muñoz-Montaña, W., Lara-Medina, F., Alvarado-Miranda, A., Pérez-Sánchez, V., Villarreal-Garza, C., Quintero, R. M., Porrás-Reyes, F., Bargallo-Rocha, E., del Carmen, I., Mohar, A., & Arrieta, O. (2018). Ki67 Changes Identify Worse Outcomes in Residual Breast Cancer Tumors After Neoadjuvant Chemotherapy. *The Oncologist*, 23(6), 670–678. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0396>.
 16. Francies, F. Z., Hull, R., Khanyile, R., & Dlamini, Z. (2020). Breast cancer in low-middle income countries: abnormality in splicing and lack of targeted treatment options. In *Am J Cancer Res* (Vol. 10, Issue 5). www.ajcr.us/
 17. Martei, Y. M., Pace, L. E., Brock, J. E., & Shulman, L. N. (2018). Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries: Why We Need Pathology Capability to Solve This Challenge. In *Clinics in Laboratory Medicine* (Vol. 38, Issue 1, pp. 161–173). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2017.10.013>

11. Anexos

1

Características demográficas y clínico-patológicas de las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología de México, reclutadas desde Enero de 2010 a Diciembre del 2020

Variable	N= 148	
	Media	%
Edad promedio	43	29%
Fenotipo		
Triple negativo	67	45%
Her2	9	6%
Receptor Hormonal positivo	62	42%
Triple positivo	10	7%
Índice masa corporal	28	19%
Menopausia		
Perimeno	8	5%
Premeno	79	54%
Postmeno	61	41%
Grado histológico		
Bajo	3	2%
Intermedio	26	18%
Alto	109	73%
No consignado	10	7%
Tipo histológico		
Carcinoma ductal infiltrante	130	88%
Otro	18	12%
Tratamiento inicial		
Taxanos monodroga	32	22 %
Antraciclinas monodroga	30	20 %
Taxanos-Antraciclina	32	22 %
Antraciclinas-Taxanos	54	36 %
Etapa Clínica		
IIA	3	2%
IIB	11	7%
IIIA	37	26%
IIIB	58	39%
IIIC	39	26%

2**Tabla de Resultados**

Descripción	N	%
Progresiones	148	100
Perdida de seguimiento	56	37.83
Fallecidas	64	43.2
Vivas	28	18.9
Localización a la primera progresión		
Locorregional	111	75
Distancia	37	25
Estrategia a la primera progresión		
Cirugía	11	7.43
Radioterapia	16	10.8
QT/RT	27	18.24
Quimioterapia segunda línea	62	41.89
Basadas en Cisplatino	28	45%
No consignado	32	21.62
Cirugía posterior a la 2 línea	57	
Cirugía conservadora	1	1.8%
Mastectomía total	56	98.2%