UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Resistencia endocrina primaria y secundaria en pacientes mexicanas con cáncer de mama receptores hormonales positivos/HER 2 negativo en etapa localmente avanzada con caracteristicas clinicas de alto riesgo: reporte de incidencia y sobrevida global a 5 años.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA

PRESENTA:
DRA. ARELI VELAZQUEZ MARTINEZ

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES)

DRA. PAULA ANEL CABRERA GALEANA

CD. MX. 2023

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Dra. Paula Anel Cabrera Galeana
Director de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Rafael Vazquez Romo
Subdirección de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Areli Velázquez Martinez
Medico Residente del Tercer Año de Oncología Médica
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

Contenido

1. **Introducción. ……..3**
2. **Planteamiento del Problema…….8**
3. **Pregunta de Investigación…… 8**
4. **Objetivos…… 8**
5. **Hipotesis…….9**
6. **Metodología……9**
7. **Analisis de datos……...10**
8. **Resultados……11**
9. **Discusión……14**
10. **Conclusiones……15**
11. **Bibliografia……17**

Resistencia endocrina primaria y secundaria en pacientes mexicanas con cáncer de mama receptores hormonales positivos/HER 2 negativo en etapa localmente avanzada con caracteristicas clinicas de alto riesgo: reporte de incidencia y sobrevida global a 5 años.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más fecuente en mujeres a nivel mundial y los receptores hormonales (RH) positivos representan el subtipo más común con el 70% al 80% de los casos[(3)] con una incidencia creciente.

Los tumores RH positivos tienen mejor pronóstico que los tumores RH negativos y son elegibles para tratamiento con terapia endocrina (tamoxifeno y/o inhibidores de la aromatasa) [(1,2)] con un impacto positivo en la supervivencia, 29 % menos de riesgo de muerte por la enfermedad y una disminución del 50 % del riesgo de cáncer de mama contralateral [(2)]

El status de RE se evaluó originalmente mediante ensayos bioquímicos de unión a ligandos (lbas); este metodo ha sido repetidamente validado en la literatura y fue considerado el "estándar de oro" durante mucho tiempo. Un umbral de 10 fmol/mg o más de proteína del citosol, era generalmente aceptado para considerar un tumor RE positivo.

A partir de a mediados de la década de 1990, las lbas fueron reemplazadas progresivamente por ensayos de inmunohistoquímica (IHC), que utilizan anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra RE para evaluar estado hormonal del tumor, los resultados generalmente se informan como el porcentaje de células teñidas combinado con la intensidad de tinción.

Hasta hace poco, el 10% o más de las células teñidas era considerado el umbral para la positividad RE. Sin embargo, varios estudios han informado hasta un 20% de variabilidad entre laboratorios en los resultados de IHC al probar el estado RE en el mismo tumor de mama. La tasa de resultados de falsos postivos se puede ver incrementada de acuerdo a varias características tumorales que incluyen fijación deficiente, tipos histológicos tubulares, lobulillares y mucinosos (7).

Para reducir el número de errores de pacientes clasificados, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica y el Colegio de Patólogos Estadounidenses (ASCO/CAP) en 2010 publicaron Recomendaciones de guías publicadas sobre IHC de RE en el cáncer de mama; después de una revisión de la evidencia el panel recomendó que las pruebas RE se consideren positivos si al menos el 1% de los núcleos tumorales son positivos en la muestra cuando se compara vs el control (2,3) .

Hoy en día, el estado de RE generalmente se obtiene sumando el puntaje del porcentaje y la intensidad de tinción de los núcleos de células tumorales teñidos con RE habitualmente utilizando dos métodos de determinación.

Puntaje de Allred, que varía de 0 a 8. Basado en el análisis de correlación de puntuaciones inmunohistoquímicas de "punto de corte" y la supervivencia del paciente, se concluyó que los pacientes con puntuaciones de Allred ≥3 (>10 % de las células con baja positividad para ER), que reciben terapia endocrina adyuvante, tenían un pronóstico de la enfermedad significativamente mejor en comparación con que aquellos con puntiación Allred. <3 (7).

H Score, también un método común de puntuación semicuantitativa que proporciona una puntuación general (0-300) basada en la suma de percentiles ponderados ordinales de células teñidas débil, moderada y fuerte.

Actualmente, hay una escasez de estudios para evaluar la concordancia interobservador postanalítica para los métodos semicuantitativos de puntuación de receptores de hormonas; sin embargo en ensayos prospectivos se ha observado una concordancia interobservador con H Score de 100% para RE y de 97% para RP, por lo que el Colegio Americano de Patología (AJCP), sugiere el H Score como método universal para determinación de RH en IHC (9).

El estado de los RH, incluido el receptor de estrógeno (RE) y el receptor de progesterona (RP), se ha vuelto un estandar debido a su utilidad en la clasificación del cáncer de mama, estrategia de tratamiento más adecuada, utilidad en el pronóstico en etapas tempranas y avanzadas(6). Sin embargo, el cáncer de mama es bien conocido como una enfermedad heterogénea donde los RE y RP se expresan en diversos grados, lo que resulta en diferencias en el pronóstico y/o la capacidad de respuesta al tratamiento endocrino(5), por lo que en 2020 en una actualización de las guias ASCO/CAP se introdujo una nueva categoria considerada como “RE bajos” definido por muestras con expresión de RE 1-9%. El grupo de paneles considero esta categoria determiada por los RE, sin incluir los RP.(4)

Hasta la fecha, no se ha demostrado el valor de los receptores de progesterona en la selección de la terapia endocrina tanto en el contexto adyuvante como metastásico; sin embargo el papel creciente de los RP en la interacción con RE se ha visto implicado como valor terapéutico; considerando que en ensayos clinicos la progesterona promueve la transcripción mediada por RE mediante el secuestro del complejo RE para inhibir el crecimiento de los tumores de mama.(8)

En el consenso de St. Gallen publicado en 2020, se definió que el mejor punto de corte para la positividad de RP con características de cáncer de mama positivo para RH era al menos del 20%, en las guias de recomendaciones internacionales se considera su medición como un factor pronostico importante y deberá ser realizado de rutina debido a que los casos con baja o nula expresión de RP pudieran tener un peor pronostico(6). Para las guias americanas (ASCO/CAP) se considera un punto de corte de positividad para RP>1%.

Se sabe que la mayoría de los cánceres de mama RH positivos progresan lentamente, responden bien a la terapia endocrina que inhibe las vías de señalización mediadas por receptores y, en general, los pacientes afectados tienen resultados de supervivencia favorables. Sin embargo, para pacientes con tumores de mama que expresan niveles bajos de RE y RP actualmente existe discusión sobre el beneficio de la terapia endocrina y existe menos evidencia sobre el 2% al 3% de cánceres que expresan RE bajo y su potencial beneficio con la terapia endocrina. (5, 6)

Iwamoto et. al., compararon el ARNm de ESR1 y una firma génica asociada a RE mediante análisis de microarreglos en 31 tumores con tinciónes RE bajos y 251 tumores positivos para ER (>10 %). Los niveles de expresión de ARNm de ESR1 en sus resultados fueron significativamente diferentes entre los tumores con tinción de ER > 10 % y 1-9 %. La clasificación del subtipo PAM 50 mostró que solo una pequeña proporción (16 %) de los ER bajos era luminal, y el 42 % eran de tipo basal y otros subtipos, lo cual sugiere que el comportamiento biologico de la mayoría de los tumores con RE bajo muestran perfiles clinicopatológicos y moleculares como los tumores con RE negativo.(11). Se ha identificado que las pacientes con niveles inferiores al 10% de receptores de estrógenos y progesterona tienen pronóstico similar al cáncer de mama triple negativo, tienen menor respuesta a la terapia endocrina y esta baja expresión podría ser un marcador de resistencia a la terapia endocrina, sin embargo es aún no está claro si esta información es suficiente para adoptar un enfoque terapéutico diferente.(12)

En 2011 un metaanalisis que incluyó 20 ensayos clínicos previos con más de 21 457 mujeres con Tamoxifeno adyuvante por 5 años vs vigilancia. La población evaluada con <10 fmol/mg (RE bajos), hubo un beneficio ligero (RR 0,67 [SE 0,08] y el efecto proporcional en RE altos fue solo ligeramente mejor (RR 0,52 [0,07] para RE ≥200 fmol/mg. Las mediciones de PR no fueron predictivas para la respuesta a tamoxifeno(10).

Actualmente no existe un punto de corte aceptado para definir quién es el paciente con falta de efecto de la terapia endocrina y que puede necesitar intervenciones adicionales para mejorar los resultados.

Podría ser útil averiguar si el nivel de expresión de los receptores hormonales por IHC podría ayudar a definir una población de alto riesgo de recurrencia y progresión rápida que podría necesitar un enfoque diferente en ausencia de un ensayo genómico que podría no ser beneficioso.

El objetivo de este estudio fue identificar un valor de corte clínico de la expresión de RE y RP por H-Score, que muestre una diferencia en la supervivencia libre de enfermedad (DFS), la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia general (OS) en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo/HER2 negativo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama hormonosensible es el subtipo histológico de mayor incidencia. La determinación de biomarcadores como Receptores de Estrógeno y Progesterona han sido de utilidad en la terapia en etapas tempranas y avanzadas y hoy en dia tambien se utilizan como factor pronostico y predictivo.

Hasta un 5% de los pacientes con cáncer de mama hormonosensible son considerados como Receptores de Estrogenos y Progesterona bajos (RE 1-9%) lo que denota un comportamiento biologico y clinico en la evolución de la enfermedad principalmente por los descenlaces en supervivencia libre de enfermedad y supervicencia global en comparación con las que muestran expresión de RE>10%.

La evidencia clinica actual, no ofrece ningun cambio de práctica clinica para este grupo de pacientes.
Identificar un valor de corte clínico de la expresión de RE y RP por H-Score por medio de la inmunohistoquimica (IHC) que demuestre una diferencia en la supervivencia libre de enfermedad podrá utilizarse para identificar pacientes de con mayor riesgo de recurrencia o progresión y emplear tratamientos complementarios en este subgrupo de pacientes.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es nivel de expresión de receptores estrógeno y progesterona medidos por H-Score, que demuestre una diferencia en el la supervivencia libre de eventos (recurrencia o progresión), en pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos?

4. OBJETIVO PRINCIPAL

Estimar un valor de corte clínico en la expresión del RE y RP (mediante H-Score en inmunohistoquimica), el cual muestre una diferencia en la supervivencia libre de eventos (Recurrencia o Progresión) en pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos

4.1 Objetivos Secundarios

Comparar la supervivencia libre de eventos (Recurrencia o Progresión) en las pacientes con cáncer de mama y RH bajos vs RH alta expresión vs Triple negativo.

Estimar la supervivencia libre de enfermedad en nuestra población

5. HIPOTESIS

Las pacientes con cáncer de mama con RE y RP con baja expresión determinados mediante H-Score, presentarán mayores eventos (Recurrencia/Progresión) vs aquellas con “alta expresión” de RE y RP.

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño de Investigación

Estudio de cohorte, observacional y retrospectivo.

6.2 Población y muestra

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapa clinica I-IV tratados bajo un programa de seguridad social patrocinado por el gobierno llamado "Seguro-Popular" en el Instituto Nacional del Cáncer (INCan) entre 2006 y 2015.

6.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con cáncer de mama tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2006 a 2015.
- Pacientes con cáncer de mama hormonosensible que cuenten con determinación de RE y RP por método H-Score en la inmunohistoquimica.

6.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico cancer de mama bilateral sincrónico.

- Pacientes con cáncer de mama hormonosensible, pero con reporte de receptores hormonales sin H-score.
- Pacientes con cáncer de mama y segundo primario sincrónico o metacrónico

6.2.3 Criterios de eliminación

- Pacientes con las que no se encuentren la información necesaria en el expediente

7. ANALISIS DE DATOS

De una base de datos de 5,529 de pacientes con diagnóstico con cáncer de mama RH positivo/HER2 negativo o postivo, tratadas en el Instituto Nacional del Cáncer (INCan) entre 2006 y 2015. Recopilamos características clínicas y patológicas, modalidades de tratamiento y resultados clínicos

Se dividieron a las pacientes en tres grupos según la cantidad de expresión del receptor de estrógeno/progesterona en: pacientes con CM triple negativo (ER-, PR-, HER2-), pacientes con receptores de estrógeno/progesterona bajos (H-score ER <140 / PR <40) y pacientes con receptores de estrógeno/progesterona elevados (H-score ER >140/PR>40).

De cada sub grupo de pacientes, se analizarón las siguientes variables clinico patológicas:

a) Edad al momento del diagnóstico
b) Etapa Clinica: Se considero la etapa clinica al momento del diagnóstico de acuerdo a la séptima edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC).
c) Receptores hormonales positivos: La expresión de los receptores de estrógeno y progesterona se midió mediante una evaluación semicuantitativa utilizando el puntaje H que se basa en el uso de una ecuación predefinida con el porcentaje total de células positivas y la intensidad de la tinción. El estado de HER2 se evaluó de acuerdo con las pautas ASCO-CAP.

   Se consideró una expresión negativa del receptor de estrógeno/progesterona cuando la puntuación H era cero. Todas las pacientes con H-score 1 o más serán consideradas positivas
d) Respuesta patológica completa (pCR): Definimos pCR como la ausencia de tumor invasivo en la pieza quirúrgica en la mama y la axila después del tratamiento sistémico neoadyuvante. Se permitió el componente in situ en el tejido mamario (ypT0-ypTis/ypN0).

e) Supervivencia libre de enfermedad: Se calculó desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de recaída de la enfermedad. La supervivencia libre de progresión se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del ensayo de progresión de la enfermedad. El analisis conjunto de estas variables se evaluó en conjunto bajo el término de recaida de la enfermedad.

Las variables categóricas se evaluaron mediante la prueba de Chi-cuadrado, mientras que los variables continuos se analizaron mediante una prueba t independiente. La supervivencia libre de recurrencia a distancia (SSR; desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la recurrencia a distancia) y la supervivencia específica de la enfermedad (DSS; desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte por la enfermedad) se determinaron mediante el análisis de Kaplan-Meier. Los pacientes que sobrevivieron o se perdieron durante el seguimiento se consideraron como datos censurados en los análisis. Se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores significativos para la supervivencia. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los datos se analizaron con el software de análisis predictivo IBM SPSS Statistics (versión 26).

8. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 4.126 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de edad de nuestra población fue de 50,8 años (IQR 43,6-59,4). La mediana del tiempo de recurrencia fue de 37,2 meses (IQR 19,0-64,8) y la mediana de supervivencia global fue de 44,5 meses (IQR 27,3-72,6).

El valor de corte para la expresión de RE y RP que demostro una diferencia en la supervivencia libre de enfermedad o progresión, fue de 140 puntos del sistema H-score para los RP y para RP fue de 40 puntos con un valor de la curva ROC de 0,5798, con un 80,44% de pacientes correctamente clasificadas.

De acuerdo a nuestra estratificación: Se dividieron a las pacientes en tres grupos según la cantidad de expresión del receptor de estrógeno/progesterona en: Pacientes con CM triple negativo (ER-, PR-, HER2-), pacientes con receptores de estrógeno/progesterona bajos (H-score ER <140 / PR <40) y pacientes con receptores de estrógeno/progesterona elevados (H-score ER >140/PR>40).

Se encontró en el grupo Triple negativo n=674 (16,1% de las pacientes), baja expresión de RE/RP n=1.358 (32,4%) y alta expresión de RE/RP n= 2.164 (51,6%). Se muestran las características de la población en la tabla 1 divididas por este valor de corte.

Tabla 1. Características clínico-patológicas de la población

Características clinico-patológicas	Distribuciónde la población	Recurrencia (%)	Valor "p" *	Mediana del tiempo de recurrencia	Valor "p" **
Receptores de Estrógenos					
RE >140	55.77	14.30	<0.001	38.11	<0.001
RE≤140	15.38	21.28		48.03	
Triple Negativos	28.86	31.95		32.00	
Receptores de Progesterona					
RP >40	54.68	14.49	<0.001	40.20	<0.001
RP≤40	16.47	20.19		38.20	
Triple Negativos	28.86	31.95		32.00	
Índice SBR					
Bien diferenciado	20.86	15.94	<0.001	41.50	0.003
Moderadamente diferenciado	33.74	15.70		37.76	
Pobre diferenciado	45.4	26.09		37.13	
Edad al diagnóstico					
40 años o menos	15.95	29.80	<0.001	35.03	<0.001
41 a 64 años	68.16	19.17		39.43	
65 años o más	15.9	12.94		35.63	
Etapa del tumor					
I	15.27	2.38	<0.001	41.26	<0.001
II	40.23	8.78		41.83	
III	34.39	29.91		36.66	
IV	10.10	62.21		14.56	
Tipo histológico					
Ductal	87.04	20.05	<0.001	38.13	<0.001
Lobulillar	8.16	29.30		42.06	
Otros.	4.81	12.97		31.76	
Estátus menopáusico					
Premenopáusicas	45.66	20.93	0.512	39.45	<0.001
Postmenopáusicas	54.34	20.08		37.30	
Diagnóstico de diabetes mellitus					
No	89.30	20.45	0.975	38.80	0.005
Sí	10.70	20.39		35.26	
* Valor "p" de la prueba de Kruskal-Wallis					
** Valor "p" de la prueba de Chi2					

Se validaron los puntos de corte descritos para RE y RP vs la población triple negativo analizando las curvas de supervivencia.

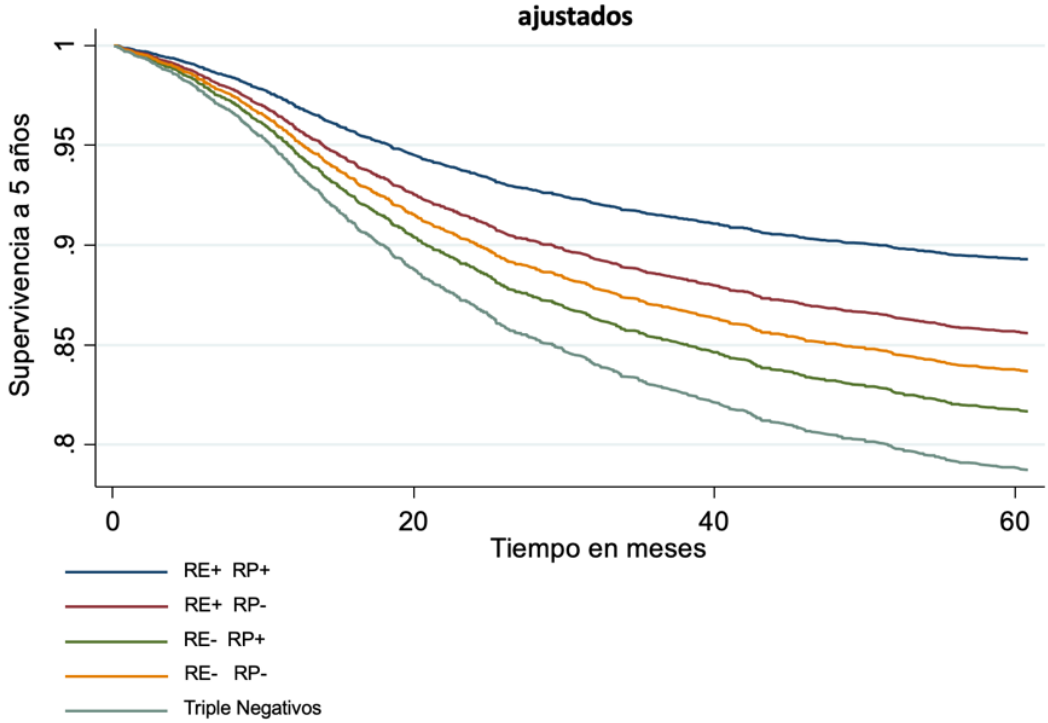
Se encontró un riesgo de recurrencia de 14.3% para la población con expresión de RE>140, 21.2% para la población con RE <140 y de un 31.95% para la población triple negativo. Cuando se analizó en punto de corte de RP 40. Las pacientes con RP>40 presentan una recurrencia del 14.49% vs 20% para las de baja expresión <40 H-Score.

Se muestra la distribución de la recurrencia en los pacientes de acuerdo a características clínico-patológicas, siendo el fenotipo triple negativo las que presentaban mayor tasa de recurrencia 31.95%. El grupo de edad que predomina es del de 41 a 64 años (64.64%) pero las que tienen mayor incidencia de recurrencia son las de 40 años o menos (22.4%) valor $p < 0,001$.

El análisis múltivariado muestra que las mujeres con tumores triples negativos tienen mayor probabilidad de presentar recurrencia que las mujeres que presentan receptores a estrógenos y/o progesterona (HR=1.66; IC95% 1.34-2.06; HR 1.70; IC95% 1.36-2.14 respectivamente) . También se observa que a mayor edad de diagnóstico, es menor la probabilidad de presentar recurrencia, y que conforme aumenta la etapa del tumor en que es diagnosticado, mayor es la probabilidad de presentar recurrencia. De acuerdo al tipo histológico, no se demostró asociación.

De acuerdo a las curvas de Kaplan-Meier (Fig 1), la supervivencia libre de enfermedad muestra que las mujeres con tumores triples negativos tienen un menor tiempo de supervivencia cuando son diagnosticadas en etapa de I a III comparadas con las positivas a receptores de estrógenos.

Figura 1. Curva de supervivencia de la recurrencia de cáncer de mama en mujeres estimada después del modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustados



Sin embargo, se muestra tambien que la pacientes con RE(-)/RP(+) presentan una menor supervivencia global a 5 años vs las pacientes con RE(+)/RP(-).

9. DISCUSION

El cáncer de mama subtipo hormonosensible representa una enfermedad heterogénea. Se reporta una incidencia del 70-80% de los casos de cáncer de mama y hoy dia la terapia anti-hormonal forma parte escencial en las etapas tempranas y avanzadas. Dado que los receptores de estrogenos y progesterona se han subrogado como un marcador pronóstico y predictivo, se sabe que aquellas pacientes con “baja expresión” (Definido como la expresión de RE 1-9% ASCO/CAP, 2020) de RH podrían resultar un subgrupo de pacientes diferentes con diferente pronóstico.

De acuerdo a nuestro modelo y resultados obtenidos mediante curva de ROC, el puntaje por H-Score que mostro diferencia en la supervivencia; fue de <140 puntos H-score para los RP y <40 puntos para los RP.

Se obtuvo una incidencia de n=1.358 pacientes clasificadas de esta manera, lo cual representa el 32,4% de nuestra población. Lo anterior contrasta con el 5-9% de las pacientes que se reportan internacionalmente que podrian formar parte del subgrupo denominado “RH-Low”. De acuerdo a nuestro modelo curva-ROC, un 80,44% de pacientes correctamente clasificadas, por lo que consideramos esta variabilidad a la probabilidad de este modelo del resto de pacientes no clasificadas. Asi como a la conocida variabilidad inter-observador que puede representar una determinación de expresión de RE y RP.

Sin embargo, de acuerdo a nuestro punto de corte (RE<140/RP<40) los analisis de supervivencia confirman que este subgrupo de pacientes presentaria mayores tasas de recurrencia vs las pacientes con alta expresión de receptores hormonales. Tasas de recaida de 21% RE<140/RP<40 vs 31.95% en la población triple negativo ($p<0.001$) y de 14.4% para las pacientes con RE>140/RP>40. De manera interesante las medianas de recaida son a los 48 meses (RE<140), 38 meses (RP<40) vs TN donde se encontró una mediana de recaida a los 32 meses, compatible tambien con lo reportado en la literatura ($p<0.001$), donde el fenotipo TN presenta tasas de recaida durante los primeros 2 años del diagnóstico.

El analisis de supervivencia en las curvas Kaplan-Meier, tambien demostró la importancia de la positividad de los RE. Presentando una menor supervivencia la población con RE(-) a pesar de presentar los RP(+), lo cual tambien se ha correlacionado ya que esta baja expresión podría ser un marcador de resistencia a la terapia endocrina.

Dentro del analisis multivariado, se corroboran que las caracteristicas clinico-patológicas al momento del diagnóstico resultan pronósticos. Siendo que las mujeres con cáncer de mama triple negativo, pre-menopausicas (40 años o menos), asi como el tamaño tumoral predicen un mayor riesgo de recurrencia.

10. CONCLUSIONES

El cáncer de mama subtipo hormonosensible representa una enfermedad heterogénea donde la intensidad de expresión por IHQ de los receptores de estrógeno y progesterona son un marcador predictivo de la terapia endocrina, pero tambien de acuerdo a nuestro reporte representan marcador pronóstico.

De acuerdo a lo reportado internacionalmente, las pacientes con baja expresión de RE y/o RP presentarán menor supervivencia libre de enfermedad vs las pacientes con alta expresión. En nuestro reporte, no se pudo corroborar que esta población deba ser considerara ni tratada como fenotipo triple negativo, ya que estas pacientes tienen pronóstico distinto, una tasa de recurrencia menor vs triple negativo y medianas de recurrencia posterior a los 2 años.

Este subgrupo de pacientes consideradas como RH low, podrian considerarse en escenario adyuvante de terapias complementarias como inhibidores de ciclinas, y en etapas avanzadas considerarse tambien como un marcador de resistencia endocrina, donde en un futuro podrá evaluarse la utilidad de anticuerpos monoclonales.

BIBLIOGRAFIA

1. Schrodi S, et.al Outcome of breast cancer patients with low hormone receptor positivity: analysis of a 15-year population-based cohor [Doctor]. European Society for Medical Oncology; 2021.

2. Bouchard-Fortier A, Provencher L, Blanchette C, Diorio C. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. Curr Oncol [Internet]. 2017

3. Paakkola N-M, Karakatsanis A, Mauri D, Foukakis T, Valachis A. The prognostic and predictive impact of low estrogen receptor expression in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. ESMO Open [Internet]. 2021;6(6):100289.

4. Schrodi S, Braun M, Andrulat A, Harbeck N, Mahner S, Kiechle M, et al. Outcome of breast cancer patients with low hormone receptor positivity: analysis of a 15-year population-based cohort. Ann Oncol [Internet]. 2021 [citado el 17 de abril de 2022];32(11):1410–24

5. Ahn JH, Choi SB, Park JM, Kim JY, Park HS, Kim SI, et al. Level of combined estrogen and progesterone receptor expression determines the eligibility for adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 [citado el 17 de abril de 2022];13(19):5007

6. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. J Clin Oncol [Internet]. 2020;38(12):1346–66.

7. Ilić, Ivan & Stojanovic, Nikola & Radulović, Niko & Živković, Vesna & Randjelovic, Pavle & Petrovic, Aleksandar & Božić, Marina & Ilić, Ratko. (2019). The Quantitative ER Immunohistochemical Analysis in Breast Cancer: Detecting the 3 + 0, 4 + 0, and 5 + 0 Allred Score Cases. Medicina. 55. 461

8. Lim E, Palmieri C, Tilley WD. Renewed interest in the progesterone receptor in breast cancer. Br J Cancer [Internet]. 2016;115(8):909–11

9. Cohen DA, Dabbs DJ, Cooper KL, Amin M, Jones TE, Jones MW, et al. Interobserver agreement among pathologists for semiquantitative hormone receptor scoring in breast carcinoma. Am J Clin Pathol [Internet]. 2012 [citado el 18 de abril de 2022];138(6):796–802

10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet [Internet]. 2011

11. J. S. Prabhu et al., "A majority of low (1-10%) er positive breast cancers behave like hormone receptor negative tumors," J. Cancer, vol. 5, no. 2, pp. 156–165, 2014.

12. A. Balduzzi et al., “Survival outcomes in breast cancer patients with low estrogen/progesterone receptor expression,” Clin. Breast Cancer, vol. 14, no. 4, pp. 258–264, 2014.