

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA GLOBAL OBTENIDO POR
LAS DIFERENTES LÍNEAS DE TRATAMIENTO EN CÁNCER DE MAMA METÁSTASICO SEGÚN EL
SUBTIPO MOLECULAR INTRÍNSECO DEL TUMOR EN POBLACIÓN DE COSTA RICA ATENDIDA EN
HOSPITALES DE LA SEGURIDAD SOCIAL EN EL PERÍODO 2010 A 2015

Tesis sometida a la consideración de la Comisión
del Programa de Estudios de Postgrado de Oncología Médica
para optar por el grado y título de de médico
especialista en Oncología Médica

STEFFI ROMERO MÉNDEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

Dedicatoria

Este triunfo lo dedico a mi mamá, por ser la mano que me sostiene y el pie que marca la huella a seguir. Te amo.

Agradecimientos

Gracias a pa por ser un pilar en esta carrera de vida.

Gracias a Adrián por acompañarme en todo momento con amor y felicidad, un triunfo que es de los dos.

A mis perros quienes representan lo más bello y alegre de mi vida.

A todos los R14's que hoy son mi familia y ejemplos de personas excepcionales.

A mis compañeros de esta meta oncológica: Dennis, Rebeca, Natalia y especialmente a Cinthya, porque cuando se hacen las cosas con una amiga todo resulta mejor.

Agradezco a todos los pacientes que durante esta meta tanto me han enseñado y a Dios por permitirme llegar acá para servirles.

Agradezco al Dr. Denis Landaverde como mi tutor en la elaboración de este trabajo.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Oncología Médica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de médico especialista en Oncología Médica



Dr. Denis Landaverde Recinos
Director de Tesis



Dr. Geiner Jiménez Jiménez
Director Programa de Posgrado en Oncología Médica



Steffi Romero Méndez
Candidata

Tabla de contenidos

Portada.....	i
Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos.....	iii
Hoja de Aprobación.....	iv
Tabla de contenidos.....	v
Resumen.....	vi
Lista de cuadros.....	vii
Lista de ilustraciones.....	viii
Lista de gráficos.....	ix
Lista de abreviaturas.....	x
Capítulo I	
1.1	
Objetivos.....	1
1.2 Pregunta de investigación.....	2
1.3 Justificación.....	2
Capítulo II	
2.1 Marco Teórico.....	3
Capítulo III	
3.1 Materiales y métodos.....	20
3.2 Definiciones de Supervivencia.....	21
3.3 Análisis Estadístico.....	21
Capítulo IV	
4.1 Resultados	22
Capítulo V	
5.1 Discusión.....	40
Conclusiones.....	49
Bibliografía	50

RESUMEN

El cáncer de mama es uno de los tumores que mayor impacto genera en la población a nivel mundial, es considerado como un problema de salud pública en la población femenina, en Costa Rica representa la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres y el segundo tumor en incidencia en la misma población; es por esto que los esfuerzos por entender su evolución de acuerdo con las características propias del tumor, como son los rasgos moleculares, es de suma importancia, ya que traduce en mejoras de los tratamientos a ofrecer y un mejor resultado en la supervivencia de estas pacientes. En nuestro país contamos con información limitada, y a nivel global existe escasa información de los beneficios que se obtiene con segundas y posteriores líneas de tratamiento en términos de supervivencia global y libre de progresión que se alcanza en los casos de cáncer de mama metastásico.

Con el siguiente estudio se deseaba conocer los beneficios obtenidos a partir de las diferentes líneas de tratamiento utilizadas en cáncer de mama metastásico de acuerdo con los subtipos moleculares del tumor, estableciendo el impacto en sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Se analizó 167 casos de pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama metastásico atendidas entre los años 2010 y 2015 en los Hospitales México, San Juan de Dios y Rafael Ángel Calderón Guardia. De estos casos, el 82% corresponde a tumores de tipo Luminal, un 24.5% presenta sobreexpresión de HER2 y 8.9% tumores de tipo triple negativo.

Debido a la heterogeneidad de los casos, el análisis de la supervivencia libre de progresión por las diferentes líneas de tratamiento se basa en un análisis descriptivo de los promedios de tiempo de duración del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, notándose que conforme se avanza en las distintas líneas este tiempo se va acortando; sin embargo, al analizar el impacto que genera en la supervivencia global no se logró establecer que exista una relación con el número de terapias recibidas.

Se documentó que en nuestra población de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado la supervivencia a 5 años es alrededor de un 24%, similar a lo reportado a nivel mundial.

Lista de cuadros

Cuadro 1. Características epidemiológicas de las pacientes incluidas en el estudio.....	23
Cuadro 2. Medianas de supervivencia libre de progresión por líneas de tratamiento.....	28
Cuadro 3. Medianas de supervivencia libre de progresión en tumores tipo luminal.....	30
Cuadro 4. Medianas de supervivencia libre de progresión en tumores tipo HER2	31
Cuadro 5. Medianas de supervivencia libre de progresión en tumores tipo luminal – HER2.....	32
Cuadro 6. Medianas de supervivencia global, supervivencia 5 años y medianas de seguimiento ...	33
Cuadro 7. Análisis multivariado de supervivencia global.....	37

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Incidencia de cáncer en mujeres en Costa Rica.....	4
Ilustración 2. Mortalidad por cáncer en mujeres en Costa Rica.....	4
Ilustración 3. Sistema de gradificación histopatológica de Bloom y Richardson.....	8
Ilustración 4. Criterios de inmunohistoquímica.....	12
Ilustración 5. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio	22

Lista de gráficos

Gráfico 1. Distribución de los sitios de enfermedad metastásica en tumores tipo luminal.....	25
Gráfico 2. Distribución de los sitios de enfermedad metastásica en tumores tipo HER2.....	26
Gráfico 3. Distribución de los sitios de enfermedad metastásica en tumores tipo triple negativo.	26
Gráfico 4. Medianas de supervivencia libre de progresión por líneas de tratamiento	29
Gráfico 5. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia global	34
Gráfico 6. Comparación de curvas de supervivencia entre tumores tipo Luminal, HER2 positivo y triple negativo	35
Gráfico 7. Comparación de curvas de supervivencia entre tumores tipo Luminal y Luminal/HER2 positivo	36
Gráfico 6. Comparación de curvas de supervivencia entre tumores tipo Luminal/HER2 positivo y triple negativo	36

Lista de abreviaturas

- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- CDI: carcinoma ductal infiltrante
- CLI: carcinoma lobulillar infiltrante
- ECOG: escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group
- HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2
- HR: hazard ratio
- IHQ: inmunohistoquímica
- RH: receptores hormonales
- SG: supervivencia global
- SLP: supervivencia libre de progresión
- TNM: estadiaje según tamaño, ganglios y metástasis

CAPÍTULO I

1.1 OBJETIVOS

Objetivo General

- Analizar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión por líneas de tratamiento utilizados en cáncer de mama metastásico, basados en los subtipos histológicos por inmunohistoquímica.

Objetivos Específicos

- Caracterizar los principales patrones de diseminación de los tumores malignos de mama según el subtipo molecular del tumor.
- Determinar la mediana de supervivencia libre de progresión que presenta los pacientes con cáncer de mama según las diferentes líneas de tratamiento utilizadas.
- Comparar las tasas de supervivencia global que se han logrado en pacientes con cáncer de mama metastásico según el esquema de tratamiento aplicado.
- Comparar hallazgos en nuestra población con las estadísticas a nivel mundial.

1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los beneficios clínicos que se obtienen con las diferentes líneas de tratamiento utilizadas en cáncer de mama metastásico en términos de supervivencia global y libre de progresión con los diferentes esquemas terapéuticos de acuerdo al subtipo molecular del tumor?

1.3 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores que mayor impacto genera en la población a nivel mundial, es considerado como un problema de salud pública en la población femenina (1), en nuestro país representa la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres y el segundo tumor en incidencia en la misma población (2); es por esto que los esfuerzos por entender su evolución de acuerdo con las características propias del tumor, como son los rasgos moleculares es de suma importancia, ya que se traduce en mejoras de los tratamientos a ofrecer y un mejor resultado en la supervivencia de estas pacientes.

En nuestro país no se cuenta con estudios, y a nivel global existe escasa información de los beneficios que se obtiene con segundas y posteriores líneas de tratamiento en términos de supervivencia global y libre de progresión que se alcanza en los casos de cáncer de mama metastásico. Dado los avances que se han logrado en conocer la biología de los tumores y aplicar estos al abordaje de los pacientes, es trascendental realizar un análisis basado en los rasgos moleculares del tumor, que permita determinar las opciones terapéuticas disponibles y las supervivencias alcanzadas de acuerdo a estas.

CAPÍTULO II

2.1 MARCO TEÓRICO

Epidemiología

A nivel mundial, la incidencia y mortalidad por cáncer de mama alcanza cifras mayores con respecto a otras neoplasias en la población femenina, figurando una causa importante de muerte en países desarrollados. Se estima que el cáncer de mama representa cerca del 27% de los casos de cáncer y un 15% de las muertes por esta causa, reportándose en el año 2012 a nivel mundial cerca de 14 millones de casos nuevos y ocurriendo 8.2 millones de muertes; son principalmente sitios de alta incidencia pero también de mortalidad los países en vías de desarrollo. (1)

En los reportes estadísticos del año 2015 en Estados Unidos, el cáncer de mama sigue representando el primer lugar en incidencia por cáncer en mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer, se diagnostica aproximadamente 231,849 casos nuevos al año en mujeres y 2,350 casos en hombres.

Desde el año 1990 se ha presentado un descenso en las cifras de muerte por cáncer de mama cercano a un 24% en Estados Unidos y otras regiones, con un amplio debate de la explicación de este fenómeno que parece estar en relación con la adopción del método de tamizaje con mamografía y la disponibilidad de terapias hormonales adyuvantes (3). Asimismo, se ha visto que la incidencia en países en vías de desarrollo ha venido en aumento (4).

En nuestro país el cáncer de mama corresponde a la segunda causa de neoplasias en mujeres, la provincia de San José es la que presenta la tasa ajustada más alta con 52.9 casos por cada 100,000 mujeres. Con respecto a la mortalidad por cáncer en población femenina sigue siendo la primera causa, presentando 11.14 muertes por cada 100,000 mujeres. (2)

**Incidencia por tumores malignos más frecuentes en mujeres según año.
Costa Rica. 2000-2012*. (tasas ajustadas por 100.000 mujeres)**

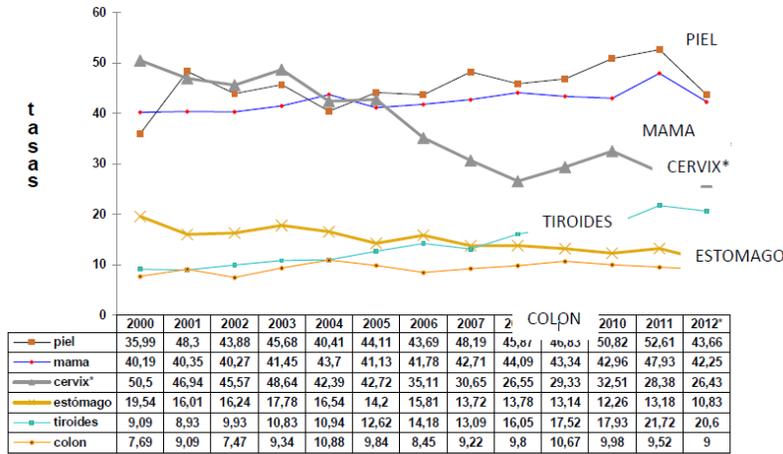


Ilustración 1. Incidencia de cáncer en mujeres en Costa Rica del año 2000-2012.

Fuente: Registro Nacional de Tumores, Ministerio de Salud.

**Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en mujeres según año.
Costa Rica. 2000-2013*. (tasa ajustadas por 100.000 mujeres)**

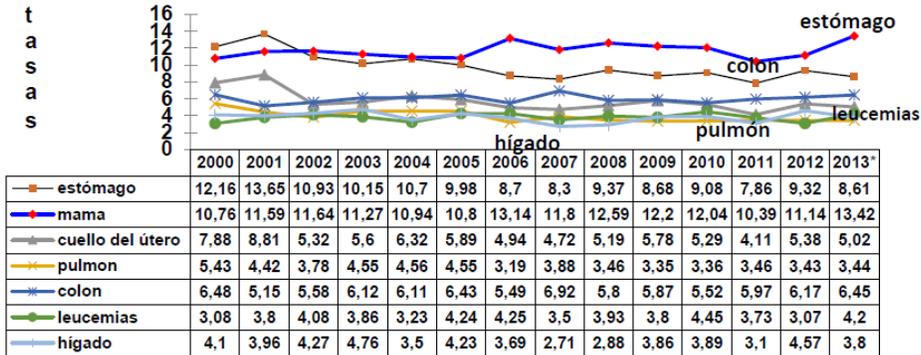


Ilustración 2. Mortalidad por cáncer en mujeres en Costa Rica del año 2000-2012.

Fuente: Registro Nacional de Tumores, Ministerio de Salud.

Factores de riesgo

Los estudios epidemiológicos han identificado varios factores que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama, algunos de estos se utilizan incluso para asesorar el riesgo de una mujer de presentar la enfermedad.

Se reconoce como los principales factores de riesgo el sexo femenino y la edad, incluso en el 50% de los casos de mujeres que se presentan con este diagnóstico no hay factores de riesgo identificables más que la edad y el sexo; con respecto a la edad se observa un mayor riesgo en mujeres mayores de 40 años, menos de un 10% de los casos de cáncer de mama se observa en mujeres menores de 45 años y, en estos casos se ha observado una mayor relación con el riesgo hereditario. (5)

Otro de los importantes factores de riesgo es la exposición prolongada a estrógenos endógenos como lo representa la menarca temprana y menopausia tardía, primer embarazo posterior a los 35 años de edad o ser nulípara, períodos de lactancia materna durante los cuales la exposición a estrógenos desciende y el uso de tratamiento hormonal en mujeres postmenopáusicas; la exposición a estrógenos es un factor de riesgo tanto en mujeres premenopáusicas y postmenopausicas. (6)

Otros determinantes que se ha encontrado son los estilos de vida de la población. Es notoria una relación con el desarrollo de la obesidad como factor de riesgo de diferentes procesos neoplásicos, dentro de los cuáles también se encuentra el cáncer de mama; la obesidad parece significar un riesgo aumentado en mujeres posterior a menopausia dado la importancia que adquiere en esta etapa la fuente de estrógenos endógenos por aromatización periférica. (7; 8)

También hay un grado de riesgo aportado por estados de hiperinsulinemia en relación con la acción del factor de crecimiento insulínico tipo 1. (6)

Pueden intervenir otros factores de riesgo ambientales como lo son la exposición a radiación ionizante, campos electromagnéticos y pesticidas organoclorados, principalmente cuando se trata de exposiciones desde edades tempranas. (9)

Síndromes genéticos

La historia familiar de cáncer de mama es un factor de riesgo heterogéneo que va en dependencia de otra serie de factores como relación con los familiares que presentaron el tumor, edad de aparición y número de miembros afectados; se ha establecido que la predisposición familiar al desarrollo de cáncer de mama aumenta el riesgo en 1.5 a 2 veces. (10)

Únicamente del 5 al 10% de los tumores de mama corresponde a una verdadera predisposición familiar, existen síndromes familiares que se ha logrado caracterizar de mejor forma y los genes de susceptibilidad al desarrollo de estos tumores se clasifican entonces de acuerdo con la prevalencia de la mutación y el riesgo de presentar la enfermedad. (11; 12)

Dentro de las más importantes están las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 que se asocia a un aumento significativo de presentar cáncer de mama, asociado también a otros tumores como ovario, con un riesgo de desarrollar neoplasias de mama desde un 26% hasta un 85% en el transcurso de la vida y, característicamente son tumores más agresivos. (6)

De acuerdo con estudios epidemiológicos, únicamente un 20% de los casos de cáncer de mama hereditario se explica por mutaciones en estos dos genes BRCA1 y BRCA2, por lo que se ha identificado otros genes que tienen participación en estos síndromes familiares como lo son mutaciones en PTEN, p53 y STK11. Es entonces motivo de constantes estudios el análisis y caracterización de las distintas mutaciones involucradas. (13)

Patología

Mama normal

El tejido mamario se compone de parénquima glandular, alvéolos, ductos y estroma de soporte. La unidad funcional corresponde a los lóbulos mamarios que se conforman de los lobulillos, cada mama tiene cerca de 15 a 20 lóbulos de tejido glandular rodeado de tejido conectivo y, cada sistema ductal tiene una vía excretora independiente que llega a finalizar en los conductos terminales. La mayoría del sistema se compone de epitelio columnar pseudoestratificado, a diferencia del epitelio escamoso que se encuentra en el complejo de areola-pezones, inferior al epitelio cuenta con un revestimiento de células mioepiteliales y seguidamente de la membrana basal. (9)

La irrigación de la mama deriva de las arterias mamaria interna y torácica lateral y, en relación a su drenaje linfático se da hacia plexos superficiales y otros profundos que en su mayoría van hacia la región axilar, en esta se establecen tres niveles de ganglios linfáticos de acuerdo a su relación con el músculo pectoral menor. (14)

La estructura de la glándula mamaria varía con la edad y es influenciada por factores hormonales y sus respectivos cambios relacionados a pubertad, embarazo, lactancia y menopausia. (15)

Tumores malignos de mama

La clasificación histopatológica de los tumores de mama se realiza de acuerdo con su apariencia morfológica, patrón de crecimiento y las características citológicas. Se debe además

realizar una subclasificación de acuerdo con el grado histológico de cada tumor y este representa un importante predictor pronóstico; el sistema de gradificación histológica modificado de Bloom y Richardson se recomienda como parte del estadiaje por la AJCC 8°, el cual toma en cuenta tres aspectos histológicos que son formación de túbulos, rango de mitosis y tamaño nuclear-pleomorfismo. (16)

Score			
	1	2	3
A. Tubule formation	>75%	10-75%	< 10%
B. Mitotic count per high-power field (microscope- and field-dependent)	< 7	7-12	>12
C. Nuclear size and pleomorphism	Near normal	Slightly enlarged	Markedly enlarged
	Little variation	Moderate variation	Marked variation
Grade I cancer if the total score (A + B + C) is 3-5			
Grade II cancer if the total score (A + B + C) is 6 or 7			
Grade III cancer if the total score (A + B + C) is 8 or 9			

Ilustración 3. Sistema de gradificación histológico en tumores de mama invasores, modificado por Bloom y Richardson. Fuente: Health & Medicine.

Los tumores invasores de mama son un grupo heterogéneo que conlleva a distintas evoluciones biológicas de la enfermedad, los más comúnmente encontrados son carcinoma ductal y lobulillar infiltrante, el carcinoma ductal infiltrante constituye de un 70 - 80% de los casos de cáncer de mama y el diagnóstico de este se realiza por exclusión cuando el subtipo de tumor encontrado no se puede clasificar dentro de alguno de los grupos especiales. (17)

Actualmente se utiliza además una clasificación de acuerdo al perfil molecular de estos tumores con implicaciones clínicas, terapéuticas y pronósticas. (18; 19)

Perfil molecular

La heterogeneidad celular y molecular de los tumores de mama, dado la amplia cantidad de genes involucrados en el crecimiento celular, muerte y diferenciación, habla de la importancia de los estudios de alteraciones genéticas aplicables al manejo de los pacientes. (18; 20)

Se ha determinado subtipos de tumores de mama demostrado por el perfil genómico (21), el número exacto de estos subtipos no ha sido dilucidado por completo, pero actualmente se ha establecido en relación con la expresión de receptores hormonales y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Se describe entonces como subtipos intrínsecos de cáncer de mama los siguientes:

- Luminales

Dentro de este grupo se ubica los tumores luminal A y luminal B, son tumores asociados a las células del epitelio luminal y característicamente presentan expresión de receptores hormonales de estrógeno, progesterona o ambos, así como algunos otros genes asociados a la activación de dichos receptores. Aproximadamente el 20% de estos tumores se asocia con enriquecimiento de HER2. (22)

El subtipo luminal A representa el 40% de todos los casos de cáncer de mama y se caracteriza por una alta expresión de genes relacionados a los receptores de estrógeno y baja para HER2 y genes de proliferación celular; de acuerdo a éstas características, estos tumores conllevan a un mejor pronóstico.

El subtipo luminal B corresponde a cerca de un 20% de los casos de cáncer de mama y, a diferencia de los anteriores, tiene una expresión más baja de los receptores hormonales y expresión variable del HER2, asociado a expresión alta de genes de proliferación que traduce un pronóstico más desfavorable con respecto al subtipo luminal A. (23)

Estos tumores, al expresar receptores hormonales, son sensibles al tratamiento de privación hormonal, ya sea alterando la producción o acción de los estrógenos y progesterona sobre las células tumorales. (24; 25)

- HER2 enriquecido

Aproximadamente el 15 - 20% de los cánceres de mama se caracteriza por la amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), el cual funciona como un oncogén regulador. Estos tumores presentan un fenotipo más agresivo con características de alto grado, altas tasas de crecimiento y expresión de genes de proliferación, desarrollo de enfermedad a distancia y disminución en las tasas de supervivencia. (19)

Se utiliza los estudios de inmunohistoquímica e hibridación fluorescente in situ (FISH) para la determinación de expresión de HER2, mediante la inmunohistoquímica se evalúa el grado de expresión de la proteína en la membrana celular y con FISH se evalúa el número de copias del gen en el núcleo celular para detectar su amplificación (26). La familia de dichos receptores se compone de cuatro miembros HER1 - HER2 - HER3 - HER4, todos corresponden a glicoproteínas transmembrana con actividad de tirosina quinasa (excepto el receptor HER3); al recibir la unión de su ligando en el dominio extracelular, estas proteínas sufren una dimerización que conlleva a la

fosforilización del dominio intracelular y posteriormente la señal de transducción respectiva y activación de diversas vías que se encargan de proliferación, diferenciación, invasión y supervivencia celular. (27)

Es importante destacar que aproximadamente un 30% de los tumores HER2 enriquecidos se comportan clínicamente como enfermedad HER2 negativa y también en otros casos no solo la mutación a nivel del receptor conlleva a cambios en esta vía de señalización. (22)

En este tipo de enfermedad es de suma importancia el uso de terapia blanco, que actúa directamente sobre el componente esencial de su patogénesis; con dichas terapias se ha logrado un impacto significativo en términos de respuesta y supervivencia. (28)

- Triple negativo

Dentro de este grupo se incluye varios subtipos de tumores cuya característica fundamental es la ausencia de sobreexpresión de HER2 y de receptores hormonales, por lo que se les atribuye la nomenclatura de tumores triple negativo. Se incluye los subtipos basaloideos, bajos en Claudina y ricos en interferón, entre otros. El tipo basaloide corresponde de un 15 - 20% de los casos de cáncer de mama, suele presentar una evolución clínica más agresiva con peor pronóstico, además de no contar con terapias dirigidas para estos tumores. (29)

Table 1. Summary of Immunohistochemical Criteria for Defining Breast Cancer Intrinsic Subtypes

Criteria and Subtype	ER	PR	HER2	CK5/6	EGFR	Ki-67
Criteria for positive result	> 1% of tumor nuclei	> 1% of tumor nuclei	HercepTest* 3+ or 2+ and FISH amplification ratio > 2.0	Any cytoplasmic or membranous staining	Any cytoplasmic or membranous staining	≥ 14% of tumor nuclei
Subtype						
Luminal A	Either ER or PR positive		Negative	Any	Any	Negative
Luminal B	Either ER or PR positive		Negative	Any	Any	Positive
Luminal-HER2	Either ER or PR positive		Positive	Any	Any	Any
HER2 enriched	Negative	Negative	Positive	Any	Any	Any
Basal-like	Negative	Negative	Negative	CK5/6 or EGFR positive		Any
TNP-nonbasal	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Any

Abbreviations: ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; CK, cytokeratin; EGFR, epidermal growth factor receptor; FISH, fluorescent in situ hybridization; TNP, triple-negative phenotype.
*Manufactured by Dako (Carpinteria, CA).

Ilustración 4. Criterios de inmunohistoquímica en definición de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama. Fuente: Voduc, K David et al. "Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse." *Journal of Clinical Oncology* (2010).

Uso de la rebiopsia

Como parte del trabajo diagnóstico en enfermedad avanzada se recomienda el uso de la biopsia confirmatoria de aquellas lesiones sospechosas, además de una reevaluación de los marcadores moleculares: receptores estrógenos, progesterona y sobreexpresión de HER2. Se ha demostrado que en en cerca de un 15 a 20% puede existir una discordancia entre el primario y el sitio de recurrencia en la expresión de receptores hormonales y de un 3 a 5% en lo que es sobreexpresión de HER2, esto es una conversión drástica en la terapia a elegir en dichos casos. (30)

El uso de la rebiopsia es fundamental en pacientes con reciente diagnóstico de enfermedad metastásica con un prolongado período desde el diagnóstico del primario, como confirmación y análisis de perfil molecular y, también en aquellos casos que la evolución de la enfermedad difiere de lo habitual y por ende existe una alta sospecha de cambio en las características patológicas. (31)

Generalidades de tratamiento

El tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada va enfocado en mejorar la supervivencia, control de síntomas y calidad de vida; contando cada vez con mayores opciones terapéuticas. La mediana de supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico es alrededor de 18 a 24 meses (6) , sabiendo las variaciones que se presentan en relación con diversos factores como el subtipo tumoral, los sitios de metástasis y la carga tumoral; además, se ha demostrado en las últimas décadas un beneficio en términos de supervivencia de esta patología dado a las nuevas terapias disponibles, alcanzando una supervivencia global a 5 años del 22 al 24% aproximadamente. (13)

Se sabe además que la eficacia terapéutica valorada desde el punto de vista de supervivencia global no es suficiente y se debe considerar como criterios subrogados la supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta. Es importante reconocer que una alta tasa de respuesta al tratamiento no se traduce en un aumento significativo de la supervivencia, pero sí muchas veces en el alivio de los síntomas que es otro objetivo terapéutico. (32)

La adecuada selección del tratamiento debe ser individualizado, dependiente de una serie de factores relacionados a la biología del tumor, hallazgos clínicos, deseo del paciente y su tolerancia; contando con diferentes terapias sistémicas como citotóxicos únicos o en combinación, terapia endocrina, terapia blanco e inmunoterapia. (33)

- Enfermedad hormonosensible

En este grupo biológico de tumores el uso de la terapia endocrina es elemental, el esfuerzo por la adecuada selección del tratamiento va dirigido a lograr estabilizar o reducir la carga tumoral con los menores efectos adversos posibles; siempre considerando en aquellos casos de enfermedad visceral extensa o disfunción orgánica asociada, el inicio de tratamiento con quimioterapia en busca de una respuesta más temprana, seguido de terapia endocrina. (32)

Existe varios tipos de terapia antihormonal que difiere en la estrategia de evitar el estímulo estrogénico, como lo son inhibidores de aromatasa y los moduladores y reguladores selectivos de los receptores estrogénicos. La escogencia del tratamiento va de la mano de diversos factores, el principal el estado menopáusico, considerando que en aquellas pacientes con cáncer de mama avanzado hormonosensible que se encuentran en premenopausia, la pauta inicial debe ser llevar a supresión o ablación ovárica. (33)

La mayor evidencia para la elección de primera línea en la actualidad es la utilización de inhibidores de aromatasa asociado a un inhibidor de quinasas ciclina dependientes 4 y 6 (CDK 4/6), esquema que demostró un mayor impacto en supervivencia libre de progresión, tasas de respuesta y beneficio clínico comparado con el uso de inhibidores de aromatasa en monoterapia. (34)

El uso de inhibidores de aromatasa ha sido el estándar por su beneficio en supervivencia global sobre el uso de tamoxifeno (35). Varios estudios han demostrado que la adición de terapias blanco a los agentes antiestrogénicos conlleva un beneficio en supervivencia libre de progresión, como lo son el uso de inhibidores de la vía mTOR, que actúan sobre mecanismos de resistencia del tumor a las terapias endocrinas (36) y, los inhibidores de quinasas ciclina dependientes 4 y 6 que

pueden utilizarse además como una segunda línea ante la progresión de la enfermedad con el uso de inhibidores de aromatasas. (37)

No existe una secuencia óptima de terapia endocrina ante la progresión de la enfermedad, hay varias opciones disponibles y su elección depende de la historia de terapias recibidas, tiempo de respuesta a las terapias antihormonales, carga de la enfermedad y elección del paciente. (40)

- Enfermedad HER2 positiva

En la actualidad, se reconoce que existe diferentes subgrupos dentro de la familia de tumores con sobreexpresión de HER2 y al momento de definir las estrategias terapéuticas se debe valorar aquellos factores que difieren entre cada uno.

Al contar con un blanco terapéutico se ha logrado alterar el curso natural de la enfermedad en cáncer de mama HER2 positivo, debido a que su uso ha logrado un impacto significativo en la supervivencia de estas pacientes, por ello es que se debe ofrecer dichas terapias como primera y subsecuentes líneas de manejo (26). Se encuentran comercializados cuatro agentes que actúan directamente sobre la vía del HER2 con perfiles de indicación terapéutica que difieren:

- *Trastuzumab*, es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG que se une de manera selectiva al receptor HER2 en su dominio extracelular, bloqueando así la señal de transducción; existe varios mecanismos por los cuales trastuzumab logra disminuir la señalización de HER2, los principales son la interferencia de la vía de señalización, inducción de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, inhibición del ciclo celular, efecto antiangiogénico y aumento de la destrucción endocítica del receptor. (38)

Puede utilizarse en monoterapia, pero la adición de trastuzumab a la quimioterapia convencional logra mejorar las tasas globales de respuesta, el tiempo libre de progresión y las tasas de supervivencia global y, modifica notablemente la evolución del cáncer de mama HER2-positivo. Actualmente, trastuzumab es el tratamiento anti-HER2 de elección en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-positivo. (39)

- *Pertuzumab* es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio de dimerización de HER2 y con esto se previene su unión a otros miembros de la familia de estas proteínas, evitando así la señalización intracelular de las vías de proliferación. (40)

Su desarrollo va más ligado al uso concomitante con trastuzumab, en busca de evitar la aparición de algunos mecanismos de resistencia al bloqueo de la vía. La aprobación de su uso fue dado por el estudio CLEOPATRA el cual se trata de un estudio fase III aleatorizado que compara la terapia combinada de pertuzumab asociado a trastuzumab y docetaxel versus trastuzumab - docetaxel y placebo; se demuestra que el adicionar pertuzumab a la combinación estándar mejora de manera estadísticamente significativa las tasas de respuesta objetiva así como supervivencia libre de progresión y global. (41)

Basados en estos hallazgos se define como terapia de primera línea en pacientes con enfermedad metastásica HER2 positiva que no han recibido terapia anti-HER2 previamente o que su exposición ha sido mayor a los 6 meses previos. (44)

- *Ado-trastuzumab emtansine* es un compuesto conjugado de trastuzumab y un agente antimicrotúbulo (DM1), actúa inhibiendo selectivamente la vía de señalización y lleva el agente quimioterapéutico a actuar sobre las células neoplásicas HER2 positivas. (42)

El uso de TDM1 está indicado en monoterapia para los casos que hayan recibido previamente trastuzumab y un taxano, dicho tratamiento bajo indicación como terapia en enfermedad avanzada o haber recaído durante una terapia adyuvante en los seis meses siguientes a su finalización. El estudio EMILIA evalúa la eficacia y seguridad de T-DM1, en comparación con lapatinib más capecitabina, en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo previamente tratados con trastuzumab y un taxano, se evidencia que el uso de TDM1 en estos casos conlleva una mejoría en supervivencia global y libre de progresión de manera significativa. (43)

- *Lapatinib* es un inhibidor de tirosina quinasa que actúa sobre la vía de señalización del HER2 y EGFR, siendo así que puede bloquear la señalización de receptores que han sufrido alguna alteración en su dominio extracelular. (44)

Fue la primera terapia oral aprobada para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo; su aprobación inicia con la combinación con capecitabina en aquellos casos de enfermedad progresiva tras haber recibido tratamiento previo con antraciclinas y taxanos, así como tratamiento con trastuzumab (45). Además, en pacientes con enfermedad hormonosensible y sobreexpresión de HER2, lapatinib está autorizado en combinación con un inhibidor de la aromatasa. (46)

Conociendo las diferentes indicaciones de uso de cada agente se sabe que no existe una estrategia ideal para el manejo de pacientes con enfermedad HER2 positiva, es relevante definir las terapias recibidas previamente y el tiempo transcurrido entre cada una, pero el mantener un bloqueo de la vía HER2 es la piedra angular del tratamiento en estos casos. La selección del agente citotóxico no sigue un orden estándar y debe considerarse tomando el cuenta el resto de factores

ya mencionados; además, puede mantenerse monoterapia con trastuzumab en aquellos casos que no pueda asociarse el uso de quimioterapia. (47)

La combinación de bloqueo HER2 y terapia endocrina usualmente es subsecuente al uso de quimioterapia y bloqueo HER2 en pacientes con enfermedad hormonosensible, sin embargo, en aquellos casos que no existe clara indicación de utilizar citotóxicos por las características de la enfermedad puede darse como primera línea el uso de terapia antihormonal y bloqueo HER2, disminuyendo así el riesgo de exposición a efectos adversos (48). En el estudio TAnDEM se explora el uso de terapia endocrina utilizando un inhibidor de aromatasa en monoterapia y asociado a trastuzumab en enfermedad hormonosensible - HER2 positiva, demostrando que la terapia combinada conlleva una franca mejoría en términos de supervivencia libre de progresión; también, como opción de primera línea existe la aprobación de lapatinib asociado a inhibidor de aromatasa, cuyo estudio demostró beneficio en supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta clínica, este es un régimen atractivo por el hecho de ser medicamentos de administración oral. (49)

No hay datos prospectivos que definan la duración óptima del tratamiento con agentes antiHER2, en aquellos pacientes que se ha logrado una respuesta adecuada o la quimioterapia se ha discontinuado, la decisión del tiempo a mantener el bloqueo HER2 debe individualizarse y valorar el beneficio de prevenir la progresión de la enfermedad y el riesgo de toxicidad acumulativa. (50)

- Enfermedad triple negativo

En este tipo de tumores, al no contar con terapias dirigidas, se considera como tratamiento de elección el uso de quimioterapia. El agente a utilizar sea en monoterapia secuencial o esquemas de combinación se determina por factores relacionados a la enfermedad (sitios de metástasis, carga

tumoral, síntomas presentes), factores del paciente (estado general, preferencias, ámbito social) y afines al tratamiento (terapias recibidas previamente y toxicidades). (51)

Actualmente, se explora el uso de terapia inmunológica en estos tumores, demostrándose en algunos estudios resultados motivantes ante un beneficio en términos de supervivencia, sin embargo, no se cuenta aún con una terapia estándar. (55)

CAPÍTULO III

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo trasversal observacional en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, atendidas en centros médicos de la seguridad social, Hospital México, San Juan de Dios y Rafael Ángel Calderón Guardia en el período 2010 a 2015.

Se establece como criterios de inclusión población femenina, mayores de 18 años sin límite superior de edad, sin restricción de etnia, contar con comprobación histológica de cáncer de mama en estadio metastásico y estudios de inmunohistoquímica para receptores de estrógeno - progesterona - HER2 sin requerirse marcadores de índice proliferativo como ki67 dado que los tumores de tipo Luminal no serán subclasificados en tipos A o B para los fines de nuestra investigación; presentar un estado funcional según escala de ECOG de 0 a 2 y adecuada función renal, hepática y hematológica.

Se excluye pacientes que padecen alguna otra enfermedad oncológica, mujeres embarazadas, quienes no reciben tratamiento oncológico médico y aquellos casos con datos incompletos o sin expediente clínico activo.

Se recolecta información del expediente clínico de los pacientes cuyos datos se obtienen de las bases de Farmacias de Oncología, Servicio de Informática, libros de actas de sesiones multidisciplinarias y registro de estadística de los centros involucrados.

Los trámites para la realización del estudio inician en junio-2017 con aprobación del protocolo por parte del Comité Ético Científico en diciembre-2017, la información se recopila entre los meses de diciembre-2017 a marzo-2018 hasta donde se extiende el análisis.

3.2 Definiciones de supervivencia

Se acuerda para efectos de esta investigación y basados en las definiciones del Instituto Nacional del Cáncer, la supervivencia global como el tiempo transcurrido a partir del inicio de tratamiento hasta la fecha de fallecimiento y en pacientes que se mantienen vivos hasta el momento en que se efectúa la recolección de datos. Corresponde a supervivencia libre de progresión el período que transcurre durante y posterior al tratamiento en que no hay progresión de la enfermedad o muerte.

3.3 Análisis estadístico

Las variables continuas fueron sometidas a prueba de Shapiro-Wilk para probar normalidad. Se reportan medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar para variables normales y mediana para variables con distribución no paramétrica).

Se construye curvas de Kaplan-Meier para las variables de tiempo de supervivencia global, así como análisis de Log-rank, test y cálculo de Hazard ratio con intervalos de confianza del 95%.

Se realizó un análisis multivariado mediante modelo de regresión de Cox de los posibles factores pronósticos de sobrevida, mismo que no fue preplaneado dentro del protocolo de estudio. Se eligieron como variables para dicho análisis los factores edad, estado funcional al momento del diagnóstico, total de líneas de tratamiento recibidas además de correlación con el subtipo molecular tumoral.

El análisis de datos se realiza con el sistema operativo de estadística Stata/MP para Mac versión 22 de StataCorp.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

Población del estudio

Se logra obtener los datos de 167 pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, atendidas entre los años 2010 a 2015 en centros de la seguridad social, incluidos Hospital México dónde se recopilan 94 casos (56%), Hospital San Juan de Dios con 41 casos (24%) y Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia con 32 casos (20%).

Inicialmente se cuenta con una base de datos de 307 pacientes, los restantes 140 casos se excluyen por distintos criterios como se muestra en la ilustración 5, aquellos pacientes excluidos por criterio de no completar estudios corresponde a los casos en que no fue posible documentar la presencia de enfermedad metastásica.

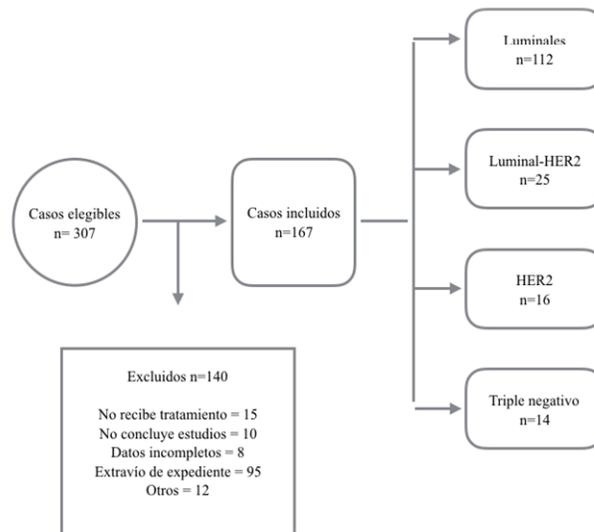


Ilustración 5. Diagrama de flujo de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio metastásico entre los años 2010 a 2015, elegibles e incluidos en el estudio.

Un total de 137 casos (82%), corresponde a tumores de tipo luminal, dentro de estos, 25 casos indican ser HER2 enriquecido, los cuales se decide agrupar como una cuarta categoría para los análisis respectivos como subtipo luminal-HER2; 41 casos (25%) corresponden a tumores con sobreexpresión de HER2 con receptores hormonales negativos y el subgrupo menos representativo de la muestra corresponde a los tumores triple negativo con 14 casos totales (8%). En el cuadro 1 se anota las características clínicas y epidemiológicas de los sujetos incluidos en el análisis de forma total.

Cuadro 1. Características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico atendidas en los años 2010 a 2015 en Hospital México, San Juan de Dios y Rafael Ángel Calderón Guardia incluidos en el estudio.

Variable	Total n=167	Luminal n=112 (67.1%)	Luminal - HER2 n=25 (14.9%)	HER2 n=15 (8.9%)	Triple negativo n=15 (8.9%)
Edad (años) Mediana (rango)	54 (23-88)	55 (26-88)	53 (32-78)	53.5 (23-71)	52 (31-81)
Histología n(%)					
CDI	133 (91.1)	86 (87.7)	24 (100)	13 (100)	10 (90.9)
CLI	11 (6.8)	10 (10.2)	-	-	1 (9.0)
Otros	3 (2.0)	2 (2.0)	-	-	-
Sitios de metástasis n(%)					
Ósea	100 (59.8)	74 (66.1)	16 (64.0)	8 (50.0)	2 (14.2)
Pulmón	73 (43.7)	52 (46.4)	7 (28.0)	7 (43.7)	7 (50.0)
Hígado	38 (22.7)	25 (22.3)	6 (24.0)	5 (31.2)	2 (14.2)
SNC	14 (8.3)	4 (3.5)	5 (20.0)	3 (18.7)	2 (14.2)
Otros	62 (37.1)	38 (33.9)	8 (32.0)	7 (43.7)	9 (64.2)

Variable	Total n=167	Luminal n=112 (67.1%)	Luminal - HER2 n=25 (14.9%)	HER2 n=15 (8.9%)	Triple negativo n=15 (8.9%)
ECOG n(%)					
0	34 (20.3)	25 (22.3)	5 (20.0)	3 (20.0)	1 (6.6)
1	28 (16.7)	16 (14.2)	6 (24.0)	2 (8.0)	4 (26.6)
2	8 (4.7)	6 (5.3)	-	-	2 (13.3)
No disponible	95 (56.8)	63 (56.2)	14 (56.0)	10 (66.6)	8 (53.3)
Líneas de tratamiento recibidas n(%)					
1-2	67 (40.1)	43 (38.3)	8 (32)	8 (50)	8 (57.1)
3-4	56 (33.5)	38 (33.9)	9 (36)	5 (31.2)	4 (28.5)
> 4	44 (26.3)	31 (27.6)	8 (32)	3 (18.7)	2 (14.2)
Rebiopsia n(%)					
SÍ	43 (26.3)	30 (27.0)	4 (16.0)	2 (13.3)	7 (58.3)
NO	120 (73.6)	81 (72.9)	21 (84.0)	13 (86.6)	5 (41.6)

Se observa que la edad promedio es de 54 años, concordante para todos los subgrupos.

En cuanto a la histología predominante se obtiene que el carcinoma ductal infiltrante corresponde al 91.1% de los casos y en los tumores de tipo carcinoma lobulillar infiltrante se observó que el 90% presentan receptores hormonales positivos.

En relación a los sitios más frecuentes de aparición de lesiones metastásicas tal como se ve en el cuadro 1, la enfermedad ósea es el sitio predominante en los diferentes subtipos a excepción de los tumores tipo triple negativo en quienes predomina la enfermedad pleuropulmonar. La aparición de lesiones pulmonares y hepáticas corresponde a los segundos y terceros en incidencia, además se

observa que las lesiones en sistema nervioso central se relacionan mayormente a enfermedad con sobreexpresión de HER2.

Un alto porcentaje corresponde a otros sitios de enfermedad metastásica donde se agrupan lesiones de tejido blando, peritoneo, ovarios, ganglionar no regional e infiltración a médula ósea principalmente; al ser sitios variados no se establece ningún predominio en alguno de ellos.

En los siguientes gráficos se ilustra los principales patrones de diseminación dictado por las características intrínsecas del tumor:

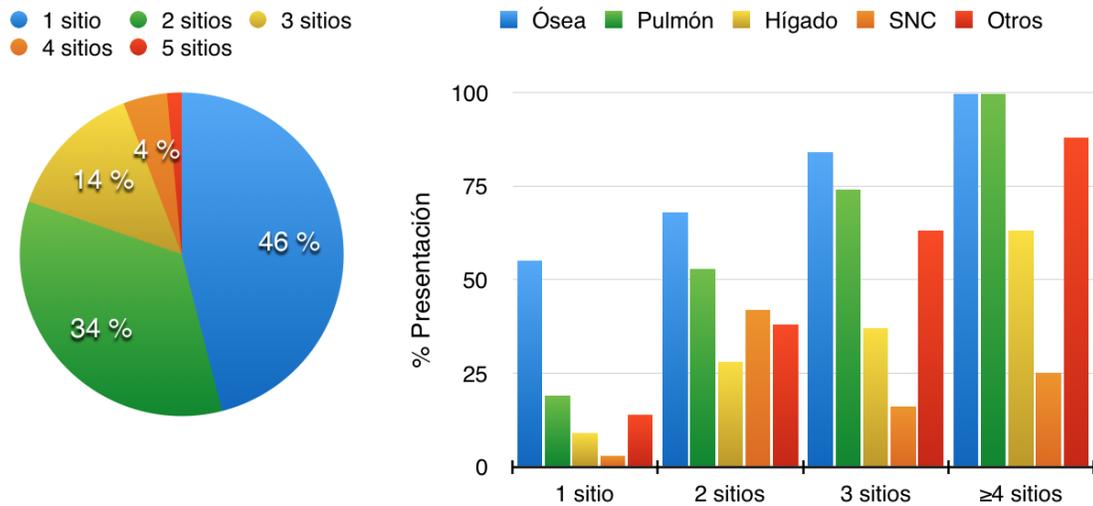


Gráfico 1. Distribución porcentual por cantidad de sistemas afectados y principales sitios de enfermedad metastásica en tumores del tipo Luminal.

● 1 sitio ● 2 sitios ● 3 sitios
 ● 4 sitios ● 5 sitios ● 6 sitios

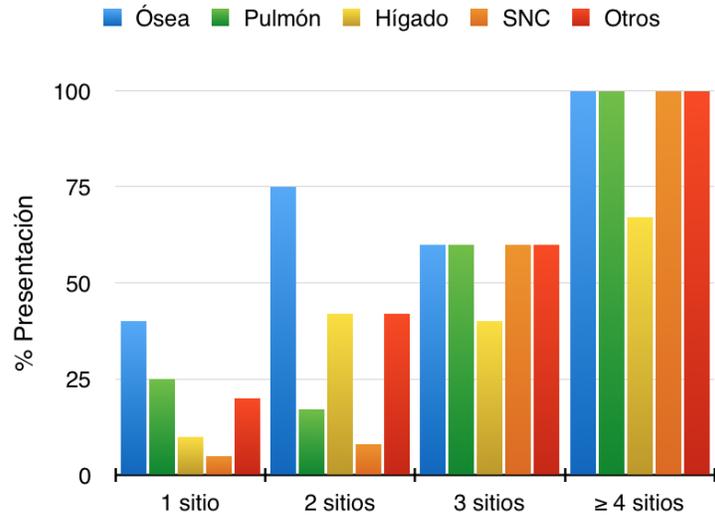
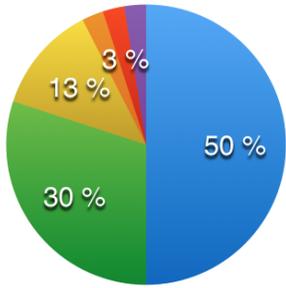


Gráfico 2. Distribución porcentual por cantidad de sistemas afectados y principales sitios de enfermedad metastásica en tumores con sobreexpresión de HER2.

● 1 sitio ● 2 sitios ● 3 sitios

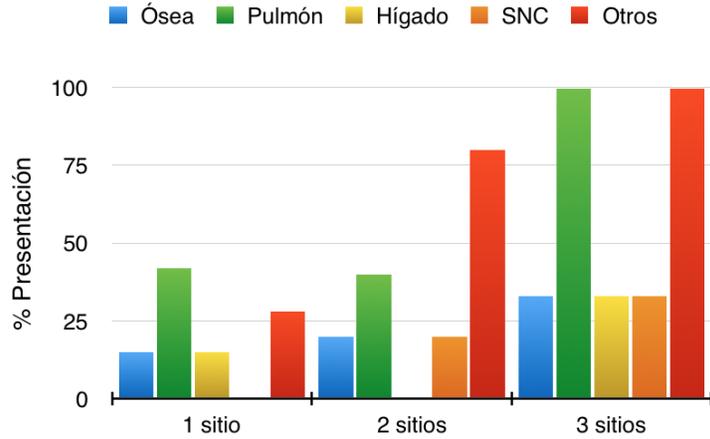
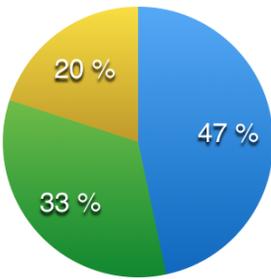


Gráfico 3. Distribución porcentual por cantidad de sistemas afectados y principales sitios de enfermedad metastásica en tumores del tipo Triple Negativo.

Se recopila el estado funcional de las pacientes al momento del diagnóstico utilizando la escala de ECOG pero en el 56.8% de los casos el dato no estaba consignado en el expediente clínico como tal, sin embargo, se lograron incluir dichos casos dado que de acuerdo a la descripción clínica del estado del paciente se correlacionaba con un estado funcional relacionado a un puntaje menor a 3 de la escala ECOG. De los datos obtenidos se observa que la mayoría de pacientes presenta un ECOG 0 inicial, a excepción del grupo de pacientes con tumores de tipo triple negativo quienes en su mayoría asocia al diagnóstico un ECOG 1; únicamente un 11% de los casos presenta un ECOG 2 y aquellos casos que asocia un peor estado funcional no son incluidos dentro del estudio por la limitación que conlleva en el recibir terapias oncológicas.

De acuerdo con los casos obtenidos se observa que el número de líneas de tratamiento recibidas usualmente alcanza cuatro terapias, solo un 25%, parte de los pacientes logra completar una mayor cantidad de estas, principalmente en los tumores de tipo luminal con o sin sobreexpresión de HER2 asociado. En el subgrupo de tumores triple negativo la gran mayoría de pacientes (57.1%) logra recibir únicamente de 1-2 líneas de terapia, solo un caso logra recibir hasta una quinta línea.

Con respecto al uso de la rebiopsia, solamente el 26.3% de los casos se somete a una nueva toma de biopsia ante la aparición de enfermedad metastásica, principalmente es utilizada en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tipo triple negativo. Además de los sitios metastásicos sometidos a estudio histológico e inmunohistoquímica, se aprecia una variación con respecto al tumor primario en un 18.6% (total de 8 rebiopsias), de las cuales la gran mayoría presentaron conversión a tumores de tipo triple negativo.

Análisis de supervivencia libre de progresión

En el cuadro 2 se anota las medianas de supervivencia libre de progresión obtenida para cada una de las líneas de tratamiento recibidas en forma global y por subgrupos tumorales, incluyéndose dentro de este análisis todos los esquemas terapéuticos utilizados en cada una de ellas.

Se decide agrupar en este primer análisis todos los distintos esquemas, evidenciándose que existe una progresiva disminución en los tiempos a la progresión entre el avance de cada una de las líneas, pero debido a la gran diversidad de esquemas y las marcadas diferencias entre los subgrupos y casos incluidos dentro de cada uno, no se logra aplicar un análisis comparativo entre ellos.

Cuadro 2. Medianas de supervivencia libre de progresión por las diferentes líneas de tratamiento recibidas según el subtipo molecular del tumor, en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico atendidas en los años 2010 a 2015 en Hospital México, San Juan de Dios y Rafael Ángel Calderón Guardia incluidas en el estudio.

Línea de Tx	Luminal			Luminal-HER2			HER2			Triple negativo			Global		
	Med (meses)	IC95%		Med (meses)	IC95%		Med (meses)	IC95%		Med (meses)	IC95%		Med (meses)	IC95%	
1	8,1	6,7	9,6	6,1	3,0	9,2	18,7	9,0	28,4	10,2	0,3	20,1	8,1	6,9	9,4
2	8,1	5,6	10,5	7,2	5,0	9,3	13,2	2,0	24,4	3,1	2,0	4,1	7,2	5,6	8,8
3	6,1	4,2	8,1	10,2	3,8	16,6	9,2	1,3	17,0	3,0	0,1	5,9	6,1	4,4	7,9
4	6,0	5,3	6,7	6,1	4,0	8,3	10,2	7,2	13,1	2,0	-	-	6,0	5,4	6,6
5	5,0	4,9	5,2	8,2	5,5	10,9	7,1	-	-	1,0	-	-	5,1	3,3	6,9
6	4,1	4,0	4,2	1,0	0,8	1,2	4,1	-	-	-	-	-	4,1	2,8	5,4
7	3,1	2,0	4,1	1,0	-	-	3,0	-	-	-	-	-	3,1	3,0	3,2

*Tx=tratamiento

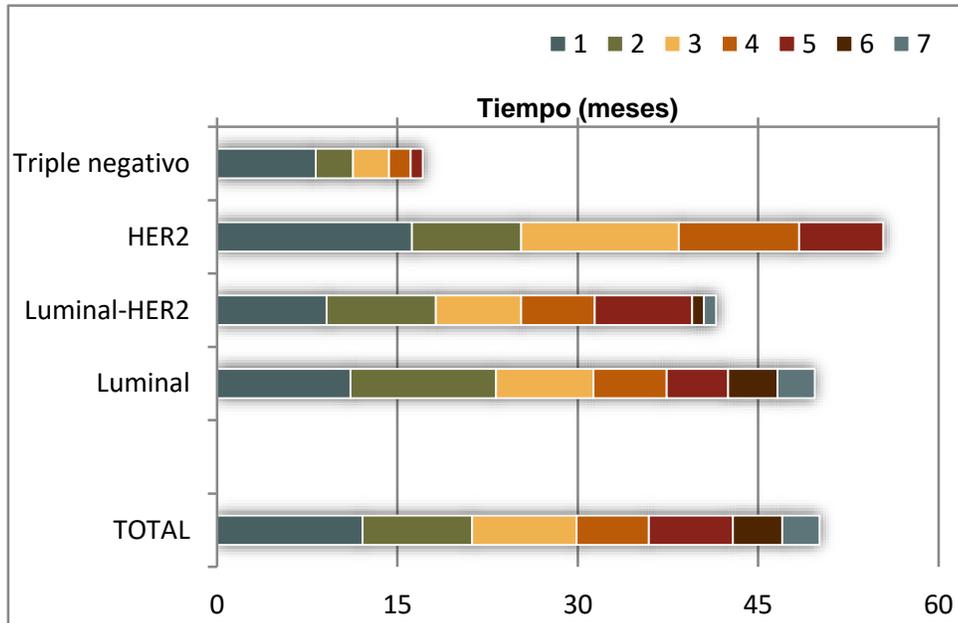


Gráfico 4. Suma de las medianas de supervivencia libre de progresión obtenido por las diferentes líneas de tratamiento recibidas según el subtipo molecular del tumor.

Ante la heterogeneidad en los casos dado por las características biológicas del tumor, esquemas y secuencias de tratamientos recibidos, así como factores determinantes de su interrupción, se decide agrupar para cada familia tumoral los casos que reciben una secuencia de tratamientos oncológicos semejantes, con el fin de obtener medianas de supervivencia libre de progresión equiparables.

Se obtuvo grupos pequeños, los cuales se detallan en los siguientes cuadros, en relación con las características biológicas del tumor y las terapias utilizadas.

Cuadro 3. Medianas de supervivencia libre de progresión por líneas de tratamiento recibidas en pacientes con tumores de tipo Luminal.

	1º línea	Mediana de SLP durante 1º línea n(meses)	2º línea	Mediana de SLP durante 2º línea n(meses)
LUMINAL				
	Inhibidores de aromatasa 43 casos	12.2	Tamoxifeno 13 casos	9.1
			Paclitaxel 7 casos	6.0*
			Capecitabina 5 casos	7.1
	Tamoxifeno 24 casos	11.1	Inhibidores de aromatasa 10 casos	15.2
			Paclitaxel 8 casos	3.0*
	Paclitaxel 21 casos	7.1	Inhibidores de aromatasa 10 casos	15.2
			Tamoxifeno 6 casos	6.0

*Tiempo promedio de duración del tratamiento hasta la progresión (no se alcanza la mediana)

En el cuadro 3 se muestra los casos de pacientes con tumores del tipo luminal, evaluando subgrupos para análisis de supervivencia libre de progresión entre secuencias de tratamiento semejantes, con el fin de realizar una interpretación más homogénea.

Un total de 43 pacientes (38.3% del total de tumores de tipo luminal) da inicio a la primera línea con el uso de un inhibidor de aromatasa, el cual en la mayoría de los casos fue anastrozol. Se

obtuvo como mediana de supervivencia libre de progresión con esta primera línea 12.2 meses, comparativamente los otros dos subgrupos que inician una primera línea con tamoxifeno y paclitaxel obtienen medianas de supervivencia libre de progresión de 11.1 y 7.1 meses respectivamente, por lo que se ve que la terapia endocrina en primera línea es la que conlleva un mayor tiempo al desarrollo de progresión.

Dentro del primer subgrupo, un total de 12 pacientes recibe únicamente esa primera línea con inhibidores de aromatasa (algunos de los cuales se encuentran con tratamiento activo al momento del cierre de la recolección de datos) y de los casos que ameritan el avance a una segunda línea de tratamiento, un total de 12 pacientes viran al uso de tamoxifeno, 3 cambian a otro inhibidor de aromatasa, 3 continúan tratamiento con fulvestrant y 13 casos inician quimioterapia (capecitabina y paclitaxel principalmente). Evaluando las medianas de supervivencia libre de progresión obtenidas con los esquemas de segunda línea dentro de este primer grupo, se obtiene que el mayor impacto se logra en aquellas pacientes que se mantienen con terapia antiestrogénica; por el contrario, quienes dan un giro a terapia citotóxica presentan menores tasas de SLP. Es importante mencionar que de las pacientes que dan cambio a otro inhibidor de aromatasa como una 2 línea no se puede evaluar de manera adecuada el tiempo a la progresión por ser solamente 3 pacientes quienes dieron paso a esta secuencia y una de ellas suspendió tratamiento por su intolerancia.

Ahora bien, del análisis de supervivencia libre de progresión con segundas líneas en los otros dos subgrupos, se determina de igual manera que el utilizar inhibidores de aromatasa conlleva el mayor beneficio.

Cuadro 4. Medianas de supervivencia libre de progresión por líneas de tratamiento recibidas en pacientes con tumores de tipo HER2 positivo.

	1º línea	Mediana de SLP durante 1º línea n(meses)	2º línea	Mediana de SLP durante 2º línea n(meses)
HER2				
	Paclitaxel + trastuzumab 10 casos	18.7	Capecitabina + trastuzumab 6 casos	7.1

En el subgrupo de tumores de tipo HER2 positivo-RH negativo, la secuencia de terapias recibidas incluye diversas combinaciones, el esquema de mayor uso en primera línea es la combinación de paclitaxel y trastuzumab (62.5% de los casos) con la cual se obtiene una mediana de supervivencia libre de progresión de 18.7 meses, incluyéndose aquellas pacientes que hacen una reexposición a dicho esquema.

En seis de esos casos, ante la progresión de la enfermedad, da continuidad a una segunda línea con el esquema de capecitabina y trastuzumab, en los cuales la mediana de SLP es de 7.1 meses, donde se observa que hay una disminución progresiva al paso de la segunda línea.

El esquema de capecitabina y lapatinib es utilizado en dos pacientes como tratamiento de segunda y tercera línea, por lo cual no se logra realizar un análisis de supervivencia en relación con dicha combinación. Ninguna paciente incluida dentro del estudio recibe la combinación de pertuzumab asociado a trastuzumab y un taxano como terapia de primera línea y, únicamente un caso recibe tratamiento con TDM1 ante la progresión de la enfermedad con el uso de bloqueo HER2 con trastuzumab.

Cuadro 5. Medianas de supervivencia libre de progresión por líneas de tratamiento recibidas en pacientes con tumores de tipo Luminal-HER2 positivo.

	1º línea	Mediana de SLP durante 1º línea n(meses)	2º línea	Mediana de SLP durante 2º línea n(meses)
LUMINAL-HER2				
	Inhibidores de aromatasa + trastuzumab 4 casos	6.1		
	Paclitaxel + trastuzumab 13 casos	9.1	Inhibidores de aromatasa + trastuzumab 5 casos	8.1
			Tamoxifeno + trastuzumab 3 casos	5.0*

*Tiempo promedio de duración del tratamiento hasta la progresión (no se alcanza la mediana)

En el subgrupo de tumores tipo luminal - HER2 positivo se ve que la elección de primera línea de mayor uso es la combinación de quimioterapia con taxano y bloqueo HER2 (52% de los casos), dicho esquema es el que logra mejores tasas de supervivencia libre de progresión con una mediana de 9.1 meses. De estos casos, al momento de la progresión de la enfermedad, la mayoría dio paso a una segunda línea con terapia endocrina y bloqueo HER2, principalmente utilizando inhibidores de aromatasa donde la mediana de supervivencia libre de progresión es de 8.1 meses, en contraste con el uso de tamoxifeno que provee un promedio de duración del tratamiento hasta progresión de 5 meses, por lo tanto, una consecuente reducción del tiempo a la progresión con la segunda línea.

El uso de terapia endocrina y bloqueo HER2 con trastuzumab como primera línea es dada en el 24% de las pacientes, de ellos la mayoría utilizando algún inhibidor de aromatasa, con los cuales se obtiene una mediana de supervivencia libre de progresión de 6.1 meses, menor en comparación al esquema de paclitaxel y trastuzumab; sin embargo, la cantidad de pacientes expuestos a esta primera línea de tratamiento es mucho menor.

Cuadro 6. Medianas de supervivencia libre de progresión por líneas de tratamiento recibidas en pacientes con tumores de tipo Triple Negativo.

	1º línea	Mediana de SLP durante 1º línea n(meses)	2º línea	Mediana de SLP durante 2º línea n(meses)
Triple negativo				
	Paclitaxel 5 casos	5.2*	Capecitabina 3 casos	3.0*
	Capecitabina 3 casos	3.1	-	

*Tiempo promedio de duración del tratamiento hasta la progresión (no se alcanza la mediana)

En los pacientes con enfermedad triple negativo, el esquema de mayor uso es quimioterapia a base de taxanos, en el caso de la monoterapia con estos agentes se obtiene un tiempo promedio de duración hasta la progresión de 5.2 meses, sin embargo no fue posible realizar cálculo de mediana de SLP, ya que en su mayoría la suspensión del tratamiento es por otra causa distinta a la progresión. Con el uso de capecitabina como una línea consecutiva a la progresión con paclitaxel, se promedia un tiempo a la progresión de 3 meses, este se obtiene utilizando dicho agente como terapia de primera línea y, se refleja que en este subgrupo de pacientes las supervivencias alcanzadas son mucho menores.

Análisis de supervivencia global

La mediana de seguimiento clínico de las pacientes es de 36 meses de forma global, obteniendo una mediana de supervivencia global de 33.6 meses. El análisis de estas para cada subtipo histológico según inmunohistoquímica se anota en el cuadro 2:

Cuadro 6. Medianas de supervivencia global, supervivencia a 5 años y mediana de seguimiento clínico en cáncer de mama metastásico, según el subtipo histológico por inmunohistoquímica.

	Luminal	Luminal-HER2	HER2	Triple negativo	Global
Supervivencia Global					
Mediana (meses)	33,6	37,9	44,4	11,8	33,6
IC95%	25,6 - 41,6	19,9 - 55,9	22,3 - 66,5	9,4 - 14,1	26,5 - 40,6
Supervivencia a 5 años					
%	24,2%	31,0%	22,0%	7,1%	23,6%
IC95%	15,9 - 33,6%	13,6 - 50,2%	4,2 - 48,6%	0,5 - 27,5%	16,8 - 31,1%
Seguimiento					
Mediana (meses)	36,8	37,9	52,5	12,9	36
Rango	1,0 - 89,2	3,1 - 97,4	2,0 - 76,1	1,0 - 57,8	1,0 - 97,4

Se obtiene que la supervivencia a 5 años para los subgrupos de tumores tipo luminal y tumores HER2 positivo-RH negativo son similares, se encuentra entre un 22 y un 24%; a pesar de que las medianas de SG obtenidas difieren en cerca de 10 meses entre ambos. Además, en los tumores que asocian estas dos características, la supervivencia alcanzada es incluso mayor.

Por otro lado, se observa que en el subgrupo de tumores triple negativo la supervivencia global cae en un alto índice que presenta una supervivencia a 5 años de tan sólo el 7%.

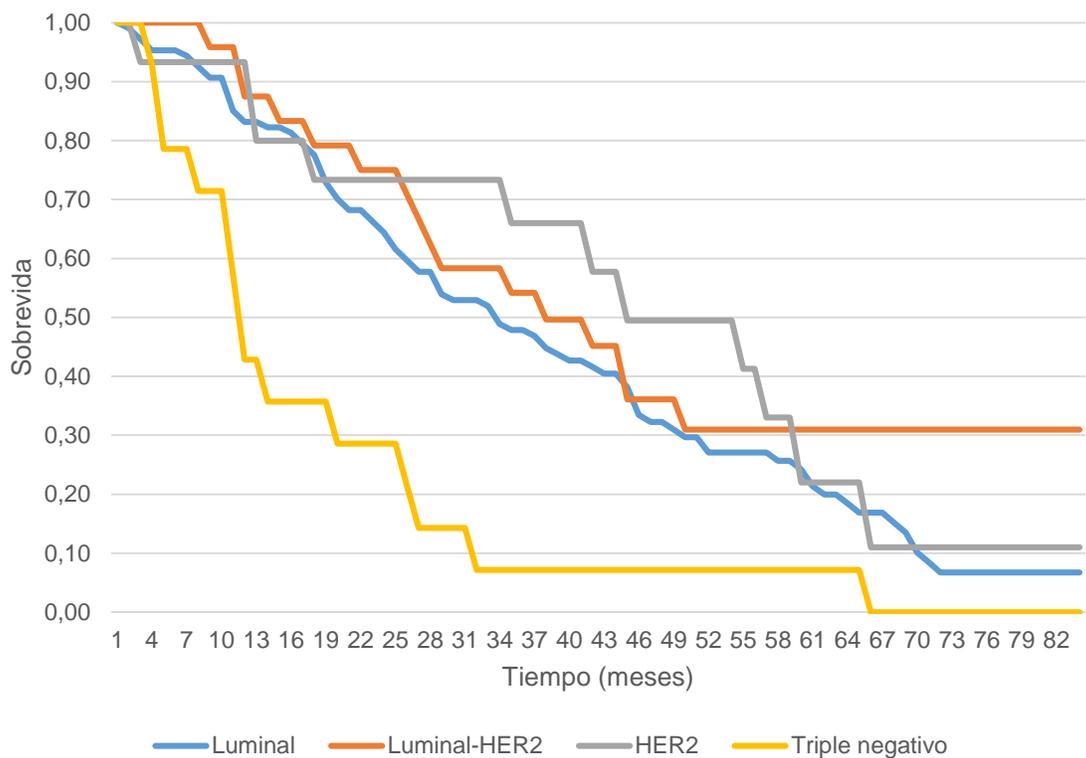


Gráfico 5. Curva de Kaplan Meier para supervivencia global en cáncer de mama metastásico comparativa según los subtipos histológicos por inmunohistoquímica.

Al comparar las medianas de supervivencia global entre subgrupos, se encontró que en relación a los tumores triple negativo sí existe una diferencia estadísticamente significativa con los demás subtipos histológicos; esto demostrado mediante la prueba de Log-rank donde se obtiene para la comparación entre tumores tipo HER2-positivo y triple negativo una $p=0.0051$ y, entre tumores de tipo luminal y triple negativo una $p=0.0002$. Comparativamente, entre los subtipos HER2 positivo-RH negativo y luminales no se apreció una diferencia en términos de supervivencia global.

A continuación, se muestra las curvas de supervivencia de manera comparativa donde se puede observar que hay entre ellas una separación de entre los subtipos Luminal y HER2 positivo con respecto al subtipo triple negativo, lo que va en relación a la prueba de Log-rank.

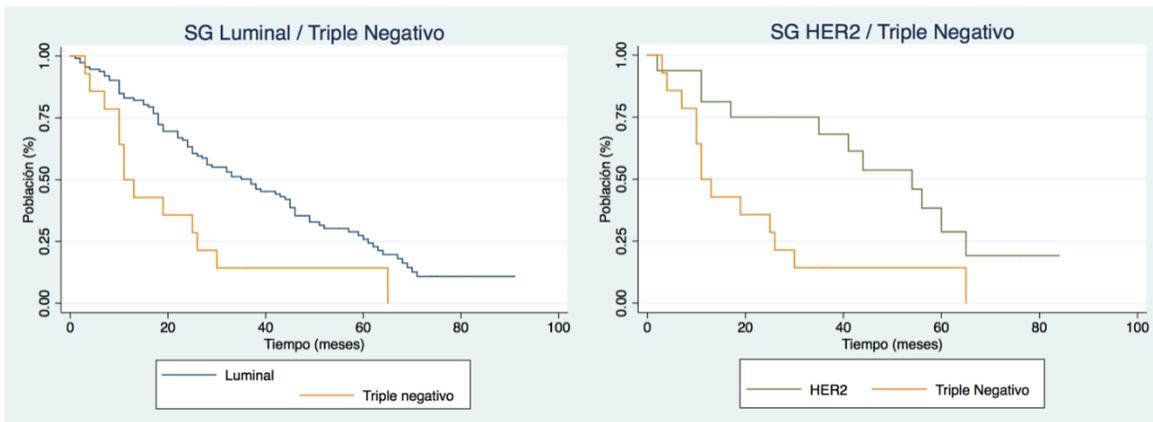


Gráfico 6. Análisis comparativo de las curvas de supervivencia global entre los subtipos Luminal, HER2 y triple negativo.

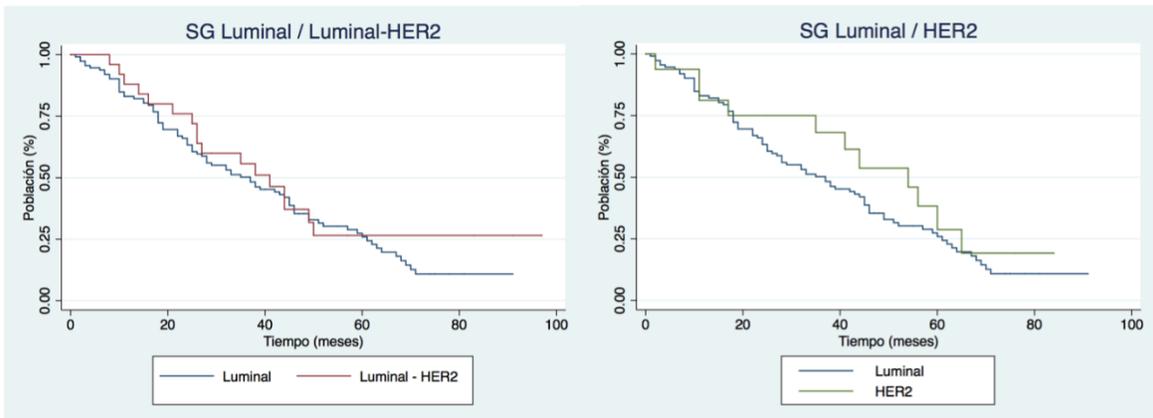


Gráfico 7. Análisis comparativo de las curvas de supervivencia global entre los subtipos Luminal, Luminal-HER2 y HER2 positivo.

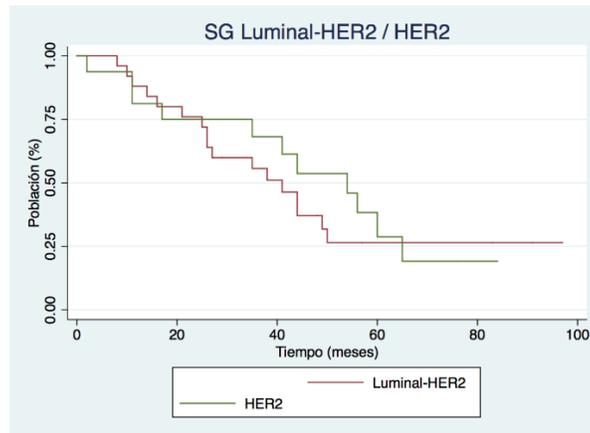


Gráfico 8. Análisis comparativo de las curvas de supervivencia global entre los subtipos Luminal-HER2 y HER2 positivo.

De forma no preplaneada, se decidió aplicar mediante el modelo de regresión de Cox un estudio multivariado de los posibles factores que asocian un impacto en la supervivencia global de las pacientes, se incluyeron la edad, el estado funcional y el número de líneas de tratamiento recibidas de acuerdo además al subtipo molecular tumoral. Se eligieron estos factores por ser datos disponibles en la recolección de los datos y basados en la evidencia por corresponder a criterios analizados en estudios internacionales previos.

La edad no representa ser un factor que intervenga en la supervivencia global de las pacientes. Se encontró que el estado funcional sí presenta un rol en la supervivencia de las pacientes, valorado según la escala de ECOG el tener una puntuación de 1 o 2 en relación a un ECOG 0, conlleva un aumento en el riesgo de mortalidad de aproximadamente dos veces.

Con respecto al número de líneas de tratamiento, mediante este análisis se obtiene que el agregar líneas adicionales en relación con aquellas pacientes que reciben una única línea, un hazard ratio de 0.87 el cual no es estadísticamente significativo, por lo que no se puede concluir con estos datos que el adicionar líneas subsecuentes genere un impacto positivo en la supervivencia global.

Cuadro 7. Análisis multivariado de variables pronósticas en supervivencia global de los pacientes con cáncer de mama metastásico según el subtipo tumoral basados en los rasgos histológicos por inmunohistoquímica.

Variable	Hazard Ratio	IC95%		p-value
Edad	0,98	0,96	1,00	0,073
Estado funcional				
ECOG =1	2,47	1,28	4,75	0,007
ECOG =2	2,67	1,04	6,90	0,042
Líneas de tratamiento	0,85	0,73	1,00	0,055

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

El cáncer de mama representa la enfermedad oncológica con mayor impacto en la población femenina, de acuerdo con los datos estadísticos de nuestro país encabeza la incidencia y mortalidad por cáncer en mujeres (2). A pesar de que la mayoría de casos se presenta en etapas donde las intervenciones terapéuticas logran llevar a curación, cerca de un 25% de estos casos presenta recurrencia de la enfermedad en otros sitios y un 10% debuta con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. (1)

Continuamente se realiza estudios enfocados en este tema, con el objetivo primordial de lograr un mayor impacto con los tratamientos a ofrecer; particularmente en la enfermedad metastásica donde no existe una opción curativa, el propósito va dirigido al control de la enfermedad en tanto mejoren los síntomas asociados, la calidad de vida y la supervivencia que alcancen las pacientes. Se desea conocer si el recibir una continua serie de líneas terapéuticas suma para impactar en la supervivencia global, teniendo en claro que conforme se avanza en líneas subsecuentes, el tiempo de beneficio de ese tratamiento se acorta y de manera más temprana requiere un nuevo agente terapéutico.

Por lo tanto, es importante conocer la evolución de estos tipos de tumores según su biología relacionada a las características histopatológicas y moleculares ya conocidas, que permita entender las tasas de respuesta al tratamiento, las supervivencias alcanzadas sin progresión entre líneas y la supervivencia global que se busca optimizar. Las estadísticas mundiales definen como supervivencia

alcanzada a 5 años en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico alrededor de un 22%. (52)

Es por este motivo que se decidió realizar un estudio de análisis de supervivencia libre de progresión en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, entre las distintas líneas de tratamiento que se ofrece para cada subtipo tumoral según las características histológicas por inmunohistoquímica, con el objetivo de evidenciar el impacto que se logra en la supervivencia global.

Se incluye 167 pacientes femeninas cuya edad promedio es de 54 años, sin demostrarse diferencia etaria significativa entre los distintos subgrupos tumorales, dichos hallazgos son compatibles con lo reportado a nivel mundial, donde la mayoría de casos se presenta entre los 50 a 60 años, sumando un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama a partir de los 50 años. De acuerdo con los datos del GLOBOCAN 2008, en Costa Rica la incidencia de cáncer de mama en mujeres mayores de los 50 años es de 42.9 casos por cada 100 000 mujeres, situándose así dentro de las regiones con una moderada tasa de incidencia pero baja tasa de mortalidad (53).

De acuerdo con la clasificación histológica de los tumores malignos de mama, se reconoce una predominancia por los tipos carcinoma ductal infiltrante, con respecto a los tumores de tipo carcinoma lobulillar infiltrante, que fue la segunda histología más frecuente y es el 90% de ellos relacionado a presentar receptores hormonales positivos. Se describe que de los carcinomas lobulillares de un 3 a un 5% de los casos asocia tener sobreexpresión de HER2, principalmente en el tipo pleomórfico (54); en nuestra población ninguno de los carcinomas lobulillares presentaba esta característica.

De acuerdo en la biología molecular de los tumores de mama, se establece tres categorías: tipo luminales, tumores con sobreexpresión de HER2 y basaloides; que presentan diferencias desde el punto de vista clínico y de evolución de la enfermedad (22). Los tumores del tipo luminal corresponden al mayor porcentaje de los casos de cáncer de mama, en este estudio representa la mayor proporción de casos y de ellos un 18% asociaban ser HER2 enriquecidos; no se determinó la diferencia entre luminal A y B dado que no se cuenta en algunos reportes de biopsia con la mayoría de rasgos para establecerla como lo son porcentaje de expresión de los receptores hormonales y marcadores de proliferación como el ki67. (22)

El segundo grupo en incidencia cooresponde a los tumores de tipo HER2 positivo, lo cual es concordante con los datos internacionales; y el subtipo con la muestra menos representativa de este estudio corresponde al triple negativo, que usualmente representa entre un 15 a un 20% de los casos de cáncer de mama. (6)

Como se mencionó anteriormente, en las pacientes con cáncer de mama en estadio avanzado, se conlleva a una continua exposición a terapias oncológicas, determinado por el subtipo tumoral, conforme se avanza en cada línea la supervivencia libre de progresión con cada una de ellas va disminuyendo; en este estudio, el número máximo de líneas de tratamiento recibido es de 8 en dos casos, ambos dentro del grupo de tumores de tipo luminal, para los cuales se cuenta con un mayor arsenal de terapias diversas, ante las opciones de tratamiento antihormonal y citotóxico. De manera global se documenta que el promedio de líneas de tratamiento recibido es entre 3 y 4; de las pacientes que recibieron de 1 a 2 terapias, muchas corresponden a pacientes que se encuentran con tratamiento activo al momento del cierre de la recolección de datos para el estudio y se observa que en las pacientes con tumores triple negativo son las que logran completar menor número de líneas terapéuticas, esto se debe a que se trata de una enfermedad de peor pronóstico,

donde se reconoce que la supervivencia alcanzada es menor con respecto a los demás subtipos y donde no existe al momento una línea de tratamiento estándar dirigido. (29)

Es importante destacar que dentro del grupo de tumores del tipo luminal, se observa que la mayoría de las pacientes da inicio a la primera línea con terapia antihormonal e incluso la mantiene en las segundas y terceras líneas ante la progresión de la enfermedad; queda demostrado en múltiples análisis anteriores que entre el 60-70% de las veces se elige como terapia inicial los agentes antihormonales, pero menos del 25% de los casos dan continuación a una segunda o subsecuentes líneas con otras opciones de terapia endocrina. (32)

Con respecto al análisis de supervivencia, debido a la heterogeneidad de los casos, es limitada la aplicación de un análisis estadístico en cálculo de medianas de supervivencia libre de progresión alcanzadas de forma comparativa. De manera global, se observa que el tiempo a la progresión de la enfermedad entre las líneas de tratamiento va sufriendo un descenso paulatino con el avance de cada una, es más marcado a partir de la 4ª línea terapéutica y como caso particular los tumores conocidos como triple negativo ese descenso se ve a partir de la introducción de una 2ª línea, pero se recalca nuevamente que al involucrarse dentro del análisis a las diferentes opciones terapéuticas para cada línea de uso, no se puede someter a conclusiones tangentes.

Ahora bien, al agrupar por casos semejantes de acuerdo con los subtipos tumorales y la secuencia de esquemas recibidos, se puede establecer algunos patrones de la población costarricense:

- En el grupo de tumores de tipo luminal, enfocándose en la primera línea, se logra evidenciar que el uso de inhibidores de aromatasa logra el mayor impacto en la supervivencia libre de progresión, lo que es congruente con los estudios que han evaluado el impacto de primeras

líneas con los inhibidores de aromatasa que mencionan medianas de tiempos a la progresión entre 8-10 meses (55) y cuyo impacto en la supervivencia global, tasas de respuesta y beneficio clínico lo postula como la primera línea estándar en pacientes con cáncer de mama avanzado hormonosensible (56); se ve entonces que la supervivencia libre de progresión alcanzada en nuestras pacientes es similar.

Otras de las opciones como primera línea de tratamiento que se utiliza con frecuencia son el tamoxifeno y quimioterapia con taxanos (paclitaxel), con los cuales se obtiene medianas de supervivencia libre de progresión menores, pero siempre con un mayor impacto con la terapia endocrina, en ese caso tamoxifeno sobre quimioterapia. Con estos datos se demuestra que en concordancia con los lineamientos de manejo de la enfermedad metastásica hormonosensible, la escogencia de terapia endocrina o citotóxicos debe individualizarse de acuerdo con factores propios de la enfermedad, carga tumoral, sitios de metástasis, entre otros. Para la mayoría de pacientes dentro de este grupo, se nota que cuando el sitio de enfermedad metastásica es a nivel óseo, el lineamiento de terapias endocrinas secuenciales es mayor y, la presencia de lesiones en otros sistemas usualmente condiciona el uso de quimioterapia.

Sobre los tratamientos utilizados en segunda línea se observa que de igual manera el principal impacto se logra con el mantenimiento de líneas antihormonales, incluso el uso de inhibidores de aromatasa en aquellas pacientes que no son expuestas a ellos; no se logra establecer medianas de SLP para terceras líneas y subsecuentes, dado la cantidad de pacientes que quedan agrupadas para un mismo agente; sin embargo, se puede concluir que el mantenimiento con terapias endocrinas en estos tumores debe ser primordial.

El uso de terapia combinada con agentes antihormonales como los inhibidores de la vía mTOR, es también de difícil acceso a nuestra población y no se cuenta con una muestra representativa dentro del estudio. Se sabe hoy el claro impacto que logra el uso combinado de CDK 4/6 e inhibidores de aromatasa en primera línea o ante la progresión con inhibidores de aromatasa en monoterapia. (37)

La supervivencia a 5 años de los tumores tipo luminal en nuestra población es de un 24%, que es equivalente a las estadísticas mundiales. (13)

- En los tumores de tipo luminal – HER2 positivo, la mayoría de los pacientes se exponen a un inicio de tratamiento con quimioterapia (paclitaxel) y bloqueo HER2 con trastuzumab, logrando una mediana de supervivencia libre de progresión, mayor comparativamente al uso de inhibidores de aromatasa y bloqueo HER2, pero el número de casos en cada brazo de tratamiento fue variante en más de un 50%, por lo cual no se considera adecuado establecer un beneficio de una línea sobre otra, de hecho en el análisis de SLP para el esquema de inhibidores de aromatasa y trastuzumab como segunda línea, la mediana obtenida es mejor y muy similar a lo obtenido con la quimioterapia utilizada en esas mismas pacientes como una primera línea de tratamiento. Se sabe que en este tipo de tumores debe ofrecerse en algún momento agentes que actúen sobre el control hormonal de la enfermedad (39).

Se observa que en este tipo de enfermedad, la decisión de escoger el tratamiento inicial entre terapia endocrina y bloqueo HER2 o quimioterapia y bloqueo HER2, se ha inclinado más hacia la opción de aplicación de esquemas con citotóxicos, pero no se puede con los datos obtenidos en este estudio justificar el uso de un esquema sobre otro.

- En el caso de tumores con sobreexpresión de HER2 y receptores hormonales negativos, el esquema de mayor uso como primera línea es quimioterapia con taxano y bloqueo HER2 con trastuzumab, con lo cuál se obtiene una mediana de supervivencia libre de progresión equivalente a los datos estadísticos que se comparan en dicho esquema (44), incluso con una adecuada respuesta en aquellos casos que tienen reexposición. En las pacientes que reciben tratamiento con trastuzumab desde el inicio y presentan progresión de la enfermedad, su gran mayoría daba la continuación, asociado a cambio en el agente citotóxico; únicamente una paciente se somete a tratamiento con TDM1 y tres pacientes reciben lapatinib, pero de manera global se observa que hay un menor impacto en la supervivencia libre de progresión sucesivamente con las líneas subsecuentes.

El porcentaje de supervivencia a 5 años obtenido es del 22%, comparable con los datos internacionales (26) y con una mediana de supervivencia global que es la mayor obtenida entre los subgrupos, lo cual muestra cómo la terapia blanca logra equiparar la supervivencia de estas pacientes con aquellas que presentan tumores menos agresivos. A pesar de que en la seguridad social hay restricciones en la oferta de esquemas de terapia estándar para esta enfermedad, como el hecho de que dentro de los casos incluidos en el estudio, cuya fecha de diagnóstico es posterior al año 2013 cuando se da la aprobación a nivel internacional del uso de pertuzumab, ninguno recibe como primera línea de tratamiento el esquema de bloqueo HER2 dual (trastuzumab y pertuzumab) asociado a un taxano; y solo un caso mantuvo tratamiento con TDM1 en segunda línea ante la progresión con trastuzumab; sin embargo, el principal impacto de esto parece radicar en la supervivencia libre de progresión.

(44; 46)

- En el análisis de tumores tipo triple negativo debido a la poca representación por el número de casos, es difícil dar conclusiones robustas. Podemos ver que corresponde a tumores de pobre respuesta a las terapias usuales con tiempos de progresión más cortos, que de manera similar, pero más evidente que en los demás subtipos, la supervivencia libre de progresión obtenida entre líneas es cada vez menor.

Ahora, en lo que respecta a los datos obtenidos para el análisis de la supervivencia global de los pacientes con cáncer de mama avanzado, tratadas en centros médicos de la seguridad social, alcanzaron supervivencia a 5 años cercana al 24%, lo cuál es similar a los datos de estadísticas mundiales donde de manera general las pacientes con cáncer de mama avanzado presentan supervivencias a 5 años, que ronda el 22-24% (1).

Realizando un análisis por cada subtipo tumoral de acuerdo con las características biológicas, se observa que los del tipo triple negativo presentan una mediana de supervivencia global muy ínfima a los demás subtipos por tratarse de tumores de un perfil biológico más agresivo, con diseminación más temprana y usualmente extensa, además de sus limitadas líneas de tratamiento y respuesta, donde no existe la posibilidad de ofrecer una terapia dirigida que demuestre impactar la supervivencia de estas pacientes. (51)

De acuerdo con los factores que intervienen en la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama, se encuentra como aquellos que traducen una diferencia significativa en el estado funcional de las pacientes al momento del diagnóstico; lamentablemente en la mayoría de los casos este se desconoce por ausencia de los datos en el expediente clínico, por lo que es importante rescatar la necesidad de registrar este dato (58), ya que existe amplia evidencia de cómo el estado

funcional de los pacientes oncológicos ayudan en la guía y decisión de terapias a ofrecer, lo que representa un factor predictor de respuesta y beneficios que se busca obtener con el tratamiento.

La edad no representa un determinante de mortalidad en nuestra población, y por la baja incidencia de tumores de mama en hombres, además de tener una evolución de la enfermedad distinta, nuestro estudio incluyó únicamente población femenina.

Con respecto al número de líneas de tratamiento recibidas, no se logró demostrar que conforme mayor cantidad reciba una paciente se genere un impacto en términos de supervivencia global; se conoce que en las últimas décadas las opciones de tratamiento para pacientes con cáncer de mama crece y los estudios que las evalúan demuestran un beneficio en términos de SLP, pero el uso de dicho impacto como una variable subrogada de mejorar la supervivencia global aún no es claro así como también lo han demostrado estudios internacionales donde la suma de líneas de tratamiento no han sido un factor determinante de la supervivencia global (62). Con nuestro estudio y los datos obtenidos no podemos concluir de manera tangente que esto sea así y que a pesar de que los tiempos de duración a la progresión entre cada tratamiento se va estrechando y así requiriendo la introducción de nuevos agentes, además de la diversidad de variables que intervienen en el desenlace de la enfermedad, en nuestra población la supervivencia global obtenida es semejante a lo reportado a nivel mundial y no se demostró estar influida por la cantidad de esquemas que logran recibir las pacientes; sin embargo, nos abre la puerta para continuar profundizando en este tema y evaluarlo en grupos más homogéneos.

Debemos recalcar que existen sesgos dentro del estudio que deben considerarse al momento de plantear los análisis de supervivencia, como lo son la pérdida de casos dado que no se logró acceder al expediente clínico en su mayoría y de acuerdo a las estadísticas del porcentaje de

casos que se presentan en nuestro país se esperaba contar con al menos 100 casos por año. Además, la selección de casos para el estudio se basó en aquel grupo de pacientes que se encontraban en condición de recibir tratamiento oncológico y por lo tanto aquellos que corresponden a pacientes en mal estado funcional y que por ende con un peor pronóstico de la enfermedad no están representados dentro del estudio ni su repercusión en la supervivencia global alcanzada.

CONCLUSIONES

A pesar de no poder establecer las medianas de supervivencia libre de progresión con cada una de las líneas de tratamiento, se refleja que conforme se avance en las terapias ofrecidas a las pacientes, el tiempo a la progresión es menor. Mediante este estudio no se logra demostrar que el número de líneas de tratamiento que reciba una paciente conlleva a un impacto en términos de supervivencia global, sin embargo, se trata de grupos heterogéneos e intervención de múltiples variables recordando de igual manera que existe evidencia a nivel internacional acorde con nuestros hallazgos.

La supervivencia global de pacientes con enfermedad avanzada tratadas en centros de la seguridad social fue similar a los reportes estadísticos a nivel internacional lo que es un punto importante, ya que a pesar de las limitaciones en el acceso de algunas opciones terapéuticas estándar los beneficios clínicos obtenidos son óptimos.

Se puede utilizar estos datos como una base para futuros estudios de costo-beneficio que ayuden a defender el mejorar el acceso a aquellas líneas de manejo estándar con las que no se cuenta en los centros médicos que pertenecen a la seguridad social.

Con respecto a los patrones de diseminación de la enfermedad metastásica, el sitio principal es a nivel de hueso, el subtipo luminal es el que mayor porcentaje de éstos representa; se ve que la enfermedad en sistema nervioso central se relaciona principalmente a tumores HER2 positivos y el subgrupo de tumores triple negativo tiene un patrón de diseminación mayormente visceral.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Cancer statistics*. Siegel RL, Miller y KD, Jemal. s.l. : 65, 2015, CA Cancer J Clin, págs. 5-29.
2. Salud, Ministerio de. *Situación epidemiológica del cáncer*. San José : s.n., 2015.
3. *Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer*. Berry, DA, Cronin, KA y Plevritis, SK. 17, Massachusetts : s.n., 2005, New England Journal of Medicine, Vol. 353, págs. 1784-1792.
4. *Breast-Cancer tumor size, overdiagnosis and mammography screening effectiveness*. Welch, HG, y otros. 2016, N Engl J Med, Vol. 375, pág. 1438.
5. *Vital signs: racial disparities in breast cancer severity 2005-2009*. Centers for disease control and prevention. 2012. pág. 922. 61.
6. *ABC of breast disease. Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics*. McPherson, K, Steel, CM y Dixon, JM. 7261, London : s.n., 2000, BMJ, Vol. 321, págs. 624-628.
7. *Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer*. Eliassen, AH, Colditz, GA y Rosner, B. s.l. : 296, 2006, JAMA, pág. 193.
8. *Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study*. Emaus, MJ, van Gils, CH y Bakker, MF. 2014, Int J Cancer, Vol. 135, pág. 2887.
9. Harris, JR. Pathology of benign breast disorders. *Diseases of the breast*. s.l. : Lippincott, 2010, pág. 69.
10. *Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutations*. Metcalfe, K, Finch, A y Poll, A. 2, 2009, Br J Cancer, Vol. 100, pág. 421.

11. *Hereditary breast and ovarian cancer: clinical features and counseling for BRCA1 and BRCA2, Lynch syndrome, Cowden syndrome and Li-Fraumeni syndrome.* Shulman, LP. 2010, *Obstet Gynecol Clin North Am*, Vol. 37, pág. 109.
12. *Genetics predisposition to breast cancer: past, present and future.* Turnbull, C y Rahman, N. 321, 2008, *Annu Rev Genomics Hum Genet*, Vol. 9.
13. Días Faes, J, Ruibal, A y Tejerina, A. *Cáncer de Mama. Aspectos de interés actual.* s.l. : ADEMÁS, 2012.
14. *Breast development and anatomy.* Pandya, Sonali y Moore, Richard. 1, 2011, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, Vol. 54, págs. 91-95.
15. *Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond.* Schnitt, SJ. 2003, *Am J Surg Pathol*, Vol. 27, pág. 836.
16. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual 8° ed.* New York : s.n., 2017.
17. *Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines.* Wilkinson, NW, y otros. 1, 2003, *J Am Coll Surg*, Vol. 196, págs. 38-43.
18. *Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis.* Sotiriou, C, Wirapati P y Loi, S. 4, 2006, *J Natl Cancer Inst*, Vol. 98, pág. 262.
19. *Molecular portraits of human breast tumours.* Perou CM, et al. 6797, 2000, *Nature*, Vol. 406, págs. 747-752.
20. *Genomic Pathology and Biomarkers en Breast Cancer.* Zhang, Z y Tang, P. 5-6, 2017, *Crit Rev Oncog*, Vol. 22, págs. 411-426.
21. *Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends.* Xiaofeng, Dai y al, et. 10, 2015, *Am J Cancer Res*, Vol. 5, págs. 2929-2943.

22. *Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them?* Guiu, S, Michiels, S y André , F. 2012, *Ann Oncol*, Vol. 23, págs. 2997-3006.
23. *Difference between Luminal A and Luminal B subtypes according to ki67, tumor size and progesterone receptor negativity providing pronosic information.* Zorka Inic, et al. 2014, *Clin Med Insights Oncol*, Vol. 8, págs. 107-111.
24. *Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer.* Yamashita, H, Yando, Y y Nishio, M. 2006, *Breast Cancer*, Vol. 13, págs. 74-83.
25. *Luminal breast cancer: from biology to treatment.* Ignatiadis, Michail y Sotiriou, Christos. 2013, *Nature Review Clinical Oncology*, Vol. 10, págs. 494-506.
26. *HER2 evaluation and impct on breast cancer treatment.* Goddark, AB, y otros. 2012, *Public Health Genomics*, Vol. 15, págs. 1-10.
27. *The HER receptor family: a rich target for therapeutic development.* Mass, Robert D. 3, march de 2004, *Radiation Oncology*, Vol. 58, págs. 932-940.
28. *Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 satus and trastuzumab traetment: an institutional-based review.* Dawood, S, Broglio, K y Buzdar, AU. 2010, *J Clini Oncol*, Vol. 28, pág. 92.
29. *Basal-Like Breast Cancer: a critical review.* Emad, Jorge, Reis-Filho, S y Ellis, Ian. 2008, *J Clin Oncol*, Vol. 26, págs. 2568-2581.
30. *The need to examine metastatic tissue at the time of pregression breast cancer. is the re-biopsy a necessity or a luxury?* Khasraw, Mustafa, Brogi, Eda y Seidman, Andrew. 1, 2011, *Current Oncology Reports*, Vol. 13, págs. 17-25.

31. *Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer.* Amir, E y et al. 2012, J Clin Oncol, Vol. 30, págs. 587-592.
32. *The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer.* Chia, SK, y otros. 2007, Cancer, Vol. 110, pág. 973.
33. *How long have I got? Estimating typical, best case, and worst case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials.* Kiely, BE, y otros. 2011, J Clin Oncol, Vol. 29, pág. 456.
34. *Real-World treatment pattern for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in Europe and the United States.* Caldeira, Rita y Scazafave, Mark. 2, 2016, Oncol Ther, Vol. 4, págs. 189-197.
35. *What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today?* Davidson, Nancy y et al. 5, september de 2004, The Oncologist, Vol. 9, págs. 507-517.
36. *Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer.* Finn, RS, y otros. 2016, N Engl J Med, Vol. 375, págs. 1925-1936.
37. *Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group.* Mouridsen, H, y otros. 2001, J Clin Oncol, Vol. 19, págs. 2596-2606.
38. *Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer.* Baselga, José y al, et. 2012, N Engl J Med, Vol. 366, págs. 520-529.
39. *Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer.* XU, et al. 2017, J Hematol Oncol, Vol. 10, pág. 97.
40. *Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline.* Hope S, Rugo y et al. 2016, Journal of Clinical Oncology, Vol. 34.

41. *Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer*. Thuy, Vu y Claret, Francois. 2012, *Front Oncol*, Vol. 2, pág. 62.
42. Balduzzi, S, y otros. *Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer*. Cochrane Database. 2014. Syst Rev.
43. *HER2 dimerization inhibitor Pertuzumab - mode of action and clinical data in breast cancer*. Harbeck, Ana y et al. 1, 2013, *Breast Care*, Vol. 8, págs. 49-55.
44. *Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for metastatic breast cancer*. Baselga, José y et al. 2012, *N Engl J Med*, Vol. 366, págs. 109-119.
45. *Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance*. Barok, Mark, Joensuu, Heikki y Isola, Jorma. 2, 2014, *Breast Cancer Res*, Vol. 16, pág. 209.
46. *Trastuzumab Emtansine for HER2 positive advanced breast cancer*. Verma, Sunil, y otros. 19, 2012, *N Engl J Med*, Vol. 367.
47. *Efficacy and mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitors gefitinib, lapatinib and neratinib in the treatment of HER2-positive breast cancer: preclinical and clinical evidence*. Segovia-Mendoza, Mariana, y otros. 9, 2010, *Am J Cancer Res*, Vol. 5, págs. 2531-2561.
48. *Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer*. Geyer, CE, y otros. 2733, 2006, *N Engl J Med*, Vol. 355.
49. *Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer*. Johnston, S, y otros. 5538, 2009, *J Clin Oncol*, Vol. 27.
50. *First-Line Herceptin Monotherapy in metastatic breast cancer*. Vogel, CL y et al. 2, 2001, *Oncology*, Vol. 61, págs. 37-42.

51. *Primary analysis of PERTAIN: A randomized, two arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients.* Arpino, G, y otros. 2016. SABCS.
52. *TAnDEM study.* Kaufman, B, y otros. 33, 2009, J Clin Oncol, Vol. 27, págs. 5529-37.
53. *Safety of Treatment of Metastatic Breast Cancer with Trastuzumab beyond disease progression.* Tripathy, Debu, Slamon, Dennis y et al. 6, 2004, Clinical Oncology, Vol. 22, págs. 1063-1070.
54. *A Review of Systemic Treatment in metastatic triple-negative breast cancer.* Zeichner, Simon B, Terawaki, Hiromi y Gogineni, Keerthi. 2016, Breast Cancer, Vol. 10, págs. 25-36.
55. *The immunology and immunotherapy of breast cancer: an update.* Hadden, JW. 2, 1999, International Journal of Immunopharmacology, Vol. 21, págs. 79-101.
56. IARC. *GLOBOCAN.* 2008.
57. *Lobular Breast Cancer Different disease, Different Algorithms?* Mamtani, Anita y King , Tari A. 2018, Surg Oncol Clin, Vol. 27, págs. 81-94.
58. *Anastrozole versus Tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study.* Bonnetterre, J y et al. 2000, JCO, Vol. 18, págs. 3748-3757.
59. *Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature based meta-analysis.* Hong-Bin, XU, Yu-Jin, Liu y Ling, Li. 4, 2011, Clinical Breast Cancer, Vol. 11, págs. 246-251.
60. *Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: a propensity score analysis.* Bonotto, Marta, y otros. [ed.] ELSEVIER. 2017, The Breast, Vol. 31, págs. 114-120.

61. *Performance status in patients with cancer.* West, Howard y Jin, Jill O. 7, 2015, JAMA Oncology, Vol. 1, pág. 998.
62. *Progression free survival as surrogate and as true end points: insights from the breast and colorectal cancer literature.* Saad, ED, y otros. 2010, Annals of Oncology, Vol. 21, págs. 7-12.
63. *Clasificación molecular del cáncer de mama.* Zepeda-Castilla, E y al, et. 1, febrero de 2008, Cir Ciruj, Vol. 76, págs. 87-93.