

Asociación entre tratamientos en pacientes con cáncer de mama con clasificación clínica y molecular

Association Between Treatments in Breast Cancer Patients with Clinical and Molecular Classification

Fernanda Aideth Vázquez Mendoza,* Anel Gómez García,** Sergio Gutiérrez Castellanos***

Resumen

Objetivo: determinar los tipos de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama de acuerdo con su clasificación clínica y molecular, en una clínica de medicina familiar. **Métodos:** se realizó un estudio transversal, basado en la revisión de 88 expedientes de pacientes que cumplieron los criterios de selección. Se diseñó un formato de recolección de datos para recabar año de diagnóstico de cáncer de mama, tipo de tratamiento, estadificación TNM y perfil molecular. Los resultados se muestran en frecuencias, media y desviación estándar. **Resultados:** la edad media fue de 54.5 (± 11.4 años), la mayoría de los tipos de cáncer detectados fueron luminal B con 52% de los casos, los cuales se asociaron principalmente a quimioterapia adyuvante ($P=0.0001$), mientras que los triple negativo se asociaron a cirugía radical ($P=0.002$). Por otro lado, las pacientes que requirieron de mayor cantidad de tratamiento neoadyuvante, adyuvante y quirúrgico se encontraron en el estadio I al momento del diagnóstico, $P=0.004$, $P=0.028$ y $P=0.007$, respectivamente. **Conclusiones:** Al correlacionar los tipos de tratamiento con la clasificación molecular y TNM, se observó que una fracción importante de pacientes con cáncer de mama luminal B requirieron quimioterapia adyuvante y cirugía radical, mientras que la mayoría de las pacientes triple negativo necesitaron cirugía radical.

Palabras clave: cáncer de mama, tratamiento; estadificación TNM, mujeres

Recibido: 18/06/2020
Aceptado: 25/08/2020

*Unidad de Medicina Familiar No. 80, Instituto Mexicano del Seguro Social. Morelia, Michoacán.

**Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, IMSS, Morelia, Michoacán.

***Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, IMSS. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Correspondencia:
Sergio Gutiérrez Castellanos
sergio.gutierrezc@imss.gob.mx

Sugerencia de citación: Vázquez-Mendoza FA, Gómez-García A, Gutiérrez-Castellanos S. Asociación entre tratamientos en pacientes con cáncer de mama con clasificación clínica y molecular. *Aten Fam* 2021;28(1):21-25. <http://dx.doi.org/10.22201/fm.14058871p.2021.1.77656>

Summary

Objective: to determine the types of treatments in patients with breast cancer according to a clinical and molecular classification, in a Family Medicine Unit. **Methods:** a cross sectional study based on the review of 88 files that met the requirements of the selection criteria. A data collection format was designed to know the year breast cancer was diagnosed, type of treatment, TNM classification, and molecular profile. The results are shown in frequencies, mean and standard deviation. Results: the average age was 54.5 (± 11.4 years), most of the detected cancer types were luminal B with 52% of cases, which were mainly associated to adjuvant chemotherapy ($P=0.0001$), while triple negative ones were associated to radical surgery ($P=0.002$). On the other hand, the patients who required the most neoadjuvant, adjuvant and surgical treatment were in stage I at the time of diagnosis, $P=0.004$, $P=0.028$ and $P=0.007$, respectively. **Conclusions:** correlating treatment types with molecular and TNM classification, it was observed that a significant fraction of patients with luminal B breast cancer required adjuvant chemotherapy and radical surgery, while most triple negative patients required radical surgery.

Keywords: Breast Cancer; Tratment; TNM Classification; Women

Introducción

El cáncer de mama se ubica en tercer lugar como causa de muerte en mujeres de Estados Unidos, en el año de 2006 alcanzó 40 000 casos. La Sociedad Americana del Cáncer determinó que alrededor de 178 000 casos nuevos se diagnosticaron en 2007.¹

Las estimaciones del IARC (International Agency for Research on Cancer) indicaron que en el año de 2013 hubo en México 23 687 nuevos casos y fallecieron 5 902 pacientes.² El control y la supervivencia varían de acuerdo con la población y la región donde se presenta. En países pobres y en vías de desarrollo, la supervivencia a cinco años es de 30-45%, en contraste con países más desarrollados económicamente, en donde es de 80%. Estos resultados dependen mucho del acceso a la detección oportuna de cáncer y a un tratamiento óptimo.³

Se ha avanzado mucho en los tratamientos del cáncer de mama, esto incluye la caracterización de la enfermedad basada en el estatus del receptor de hormonas de los pacientes, el papel de las anomalías genéticas heredables y el riesgo de enfermedad invasiva. En este contexto, el entendimiento de las bases moleculares de la enfermedad de cada paciente permite tratamientos más efectivos.⁴ De acuerdo con la clasificación molecular se encontró que la mayoría de los carcinomas son positivos para receptores de estrógenos (RE). Entre los tumores negativos para RE muchos pertenecen a un grupo definido como triple negativo.^{1,5,6} De acuerdo con el estudio de la expresión del receptor de estrógenos (RE), de progesterona (RP) y del factor de crecimiento epidermoide tipo 2 (HER-2), los carcinomas se clasifican en luminal A, luminal B, triple negativo y HER-2 +.⁷

El Comité Americano del Cáncer estadificó clínicamente el cáncer de mama en TNM, en el que T se refiere al tamaño del tumor, N es el compromiso de los ganglios linfáticos regionales (número de nódulos afectados) y M es metástasis a distancia. De acuerdo

con esta estadificación será el manejo y pronóstico de las pacientes con cáncer de mama.⁸

El tratamiento del cáncer de mama es complejo, depende del estadio TNM, la presencia de receptores hormonales y del HER2; dicho tratamiento puede ser quirúrgico o farmacológico. Dentro del tratamiento quirúrgico destaca el tipo de cirugía, ya sea conservadora o radical; en cuanto al tratamiento farmacológico puede ser quimioterapia (neoadyuvancia y adyuvancia), radioterapia y terapia hormonal.⁹

Debido a la importancia que tiene esta enfermedad en el primer nivel de atención, el objetivo de este estudio fue determinar los tipos de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama de acuerdo con su clasificación clínica y molecular en una unidad de medicina familiar.

Métodos

Se realizó un estudio transversal, en la Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 80 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Morelia, en Michoacán, México, en el periodo comprendido de 2015-2018, el tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia, se tomó información de pacientes afiliadas al IMSS, que contaban con expediente clínico y con antecedente de cáncer de mama. Se investigó, con el nombre y el número de seguridad social, en el expediente electrónico personal el número de consultas otorgadas que se le brindaron, hasta la última revisión de los expedientes (30 de noviembre de 2019). La obtención de datos clínicos, esquemas de tratamiento recibido, clasificación TNM y perfil molecular se concentraron en una base de datos. Se analizó la distribución de los resultados

con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se presentan en frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y media con su desviación estándar ($DE \pm$); para la asociación de variables se utilizó χ^2 ; un valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis se realizó utilizando el programa SPSS v. 23.0. Este estudio fue aprobado por el comité de Ética e Investigación de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número de registro R-2018-1602-032 y se realizó respetando los estándares éticos de la declaración de Helsinki y sus enmiendas actuales para la experimentación en seres humanos.

Resultados

En el presente estudio se incluyeron expedientes de 88 pacientes de la UMF No. 80, la edad promedio fue de 54.5 ($DE \pm 11.4$) años, se detectaron pacientes con una edad mínima de 24 y máxima de 79.

La clasificación TNM se informó en 51 pacientes, distribuyéndose en 18 casos en estadio I (35.2%), 6 casos en estadio IIa (11.7%), 5 casos estadio IIb (9.8%), 10 casos estadio IIIa (19.6%), 9 casos estadio IIb (17.6%), 2 casos estadio IIIc (3.9%) y solo un caso del estadio IV (1.9%). La clasificación molecular se informó en 73 casos, los cuales se distribuyeron en luminal A en 16 casos (21.9%), luminal B en 38 casos (52.0%), con sobreexpresión de HER2 en 6 casos (8.2%) y triple negativo en 13 casos (17.8%).

Al determinar los esquemas de tratamiento aplicados a cada paciente, se observó que 18 pacientes requirieron tratamiento neoadyuvante (21.2%), 78 pacientes, tratamiento adyuvante (91.8%), tratamiento quirúrgico en

Tabla 1. Correlación de los tipos de tratamiento con el perfil molecular en las mujeres con cáncer de mama

	Sin registro n=12	Luminal A	Luminal B	HER2 positivo	Triple negativo	χ^2	P
Tipo de tratamiento	(n/%)						
Neoadyuvante	3/3.5	4/4.7	5/5.9	1/1.2	5/5.9	4.109	0.391
Adyuvante	7/8.2	15/17.6	37/43.5	6/7.1	13/15.3	21.11	0.0001
Radioterapia	6/6.8	11/12.5	25/28.4	5/5.7	12/13.6	21.01	0.007
Quirúrgico						24.8	0.002
No quirúrgico	4/4.7	1/1.2	1/1.2	0/0	0/0		
Conservador	3/3.5	9/10.6	11/12.9	4/4.7	2/2.4		
Radical	5/5.9	6/7.1	26/30.6	2/2.4	11/12.9		

Tabla 2. Correlación de los tipos de tratamiento con el estadio clínico TNM en mujeres con cáncer de mama

	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	χ^2	p
Tipo de tratamiento	(n/%)								
Neoadyuvante	0/0	1/2	1/2	5/9.8	6/11.8	1/2	1/2	19.049	0.004
Adyuvante	17/33.3	5/9.8	5/9.8	10/19.6	8/15.7	2/3.9	0/0	14.106	0.028
Radioterapia	13/25.5	2/3.9	4/7.8	9/17.6	8/15.7	2/3.9	1/2	9.132	0.166
Quirúrgico									
No quirúrgico	0/0	1/2	0/0	0/0	2/4	0/0	1/2	27.101	0.01
Conservador	12/24	1/2	3/6	6/12	1/2	0/0	0/0		
Radical	6/12	4/8	2/4	4/8	5/10	2/4	0/0		

79 pacientes (92.9%) de los cuales 50 casos fue radical (58.8%) y 29 casos fue conservador (34.1%). La radioterapia se aplicó a 59 casos (67%). Al correlacionar los tipos de tratamiento con la clasificación molecular y TNM se detectaron 37 pacientes con luminal B (43.5%), las cuales requirieron quimioterapia adyuvante ($p=0.0001$) y 26 casos, cirugía radical (30.6%), mientras que en las 11 pacientes triple negativo necesitaron también cirugía radical (12.9%), ($p=0.002$). Solo un bajo porcentaje no requirió de tratamiento quirúrgico (7.1%), ver tabla 1.

Por otro lado, al evaluar la correlación de los tipos de tratamiento con el estadio clínico TNM se observó que las pacientes que requirieron de mayor cantidad de tratamientos (48 casos/76.8%), como tratamiento adyuvante, radioterapia y cirugía, se encontraron en estadio I al momento del diagnóstico, ver tabla 2.

Discusión

En esta investigación se determinaron los esquemas de tratamiento de acuerdo con la clasificación clínica y molecular de pacientes con cáncer de mama de la UMF No. 80 de Morelia, Michoacán. La edad de presentación fue de 54.5 ($DE\pm 11.4$) años, similar a lo informado por Rodríguez Cuevas y cols.,¹⁰ y Maffuz Aziz y cols.,¹¹ que encontraron como promedio de edad entre 52 años, sin embargo, esta edad fue alrededor de 10 años menos que la edad de presentación en países más desarrollados económicamente.¹⁰ Diversos estudios se han enfocado en determinar el impacto de la edad en el pronóstico del cáncer de mama, por lo que se sigue acumulando

evidencia sobre la relación de estas dos variables de estudio.¹²

Según las guías del Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Oncología Clínica, la estadificación clínica, así como el perfil molecular del cáncer de mama proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. Por lo que los casos en estadios I y IIa, se consideran de buen pronóstico y los estadios de IIIa a IV, se consideran de mal pronóstico y mala respuesta al tratamiento.¹³ En este estudio se identificó el menor porcentaje de casos (46.9%) en estadios I y IIa, este valor fue mayor a la cantidad de casos informados por Maffuz Aziz y cols.,¹¹ con 36%. El porcentaje de casos en estadios IIIa a IV, fue de 53.1%, menor a lo informado por otros estudios.¹¹ Esto indica que para el tiempo de captación, seguimiento y análisis de las pacientes, éstas presentaron características clínicas de mejor pronóstico. En relación con el perfil molecular se detectó que el mayor porcentaje fue luminal B (52%). Esta alta tasa de casos luminal B encontrada en este estudio podría deberse a la edad de presentación más temprana, se ha reportado que en aquellos casos de cáncer de mama en mujeres menores de cuarenta años, el tipo luminal B y triple negativos son los más frecuentes.¹²

El principal obstáculo para diseñar enfoques de tratamiento efectivos en el cáncer de mama es la heterogeneidad de este tumor.¹⁴ En las neoplasias malignas, el éxito de un tratamiento depende, en muchos casos, de su detección temprana, así como del grado histológico de diferenciación de la lesión y de que el

tratamiento farmacológico o quirúrgico sea el adecuado. Cuando se cubren estos aspectos de manera óptima, es posible garantizar la supervivencia de las pacientes.¹⁵ En este estudio, se observó que 91.8% de pacientes requirieron tratamiento adyuvante y 92.9% necesitaron intervención quirúrgica, lo que indica la presencia de tumores más agresivos. Asimismo, se detectó que 37 (de los 38 casos) luminal B tuvieron quimioterapia adyuvante (tabla 2, $p=0.0001$) y 26 de estos casos, junto con 11, de los 13 casos triple negativo, requirieron cirugía radical (tabla 2, $p=0.002$). Algo que pudiera explicar la necesidad de quimioterapia adyuvante en el caso del cáncer luminal B.

De manera complementaria se deben contemplar otros escenarios de estudio para tener un panorama más amplio sobre los diferentes aspectos que influyen en el cáncer de mama, ejemplo de ello es el análisis p53.¹⁶ Al analizar el estadio clínico con los tipos de tratamiento, se detectó una asociación entre la cantidad de tratamientos aplicados (adyuvante, radioterapia y cirugía) con el estadio I (tabla 3, adyuvante $p=0.028$ y quirúrgico $p=0.007$), lo que indica un estadio aparentemente de buen pronóstico a uno de mal pronóstico; por lo que es importante seguir recomendaciones para reducir el riesgo de recurrencia del cáncer de mama y mejorar la supervivencia, no solo en mujeres con mayor riesgo, sino en pacientes en estadios tempranos.¹⁷

Se destaca como principal limitación, en este estudio, el tipo de muestreo y el valor muestral, si se desean realizar estudios más representativos se

debe contemplar muestreos aleatorios, valores muestrales más grandes y la colaboración de diferentes sedes para la realización de estudios multicéntricos.

Conclusiones

Al correlacionar los tipos de tratamiento con la clasificación molecular y TNM, se observó que una fracción importante de pacientes con cáncer de mama luminal B requirieron quimioterapia adyuvante y cirugía radical, mientras que la mayoría de las pacientes triple negativo necesitaron cirugía radical. Es importante estratificar adecuadamente a las pacientes con cáncer de mama y establecer esquemas de tratamiento acorde a la gravedad de los casos a fin de establecer mejores tasas de respuesta y control de la enfermedad.

Referencias

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Patología estructural y funcional. 2010. Elsevier. 1065-1095.
2. Gómez Dantés H, Lamadrid Figueroa H, Cahuana Hurtado L, et al. The Burden of Cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Pub Mex.* 2016;58:118-131
3. Golditz G, Baer H, Tamimi R. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3rd ed, New York: Oxford Press, 2006.
4. Sánchez Ceja SG, Reyes Maldonado ME, Vázquez Manríquez ME, López Luna JJ, Belmont A y Gutiérrez Castellanos S. Differential expression of STAT5 and Bcl-xL, and high expression of Neu and STAT3 in non-smal-cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 2006;54:163-168.
5. Tavassoll FA, Devilee P. *World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.* International Agency for Research on Cancer, Press: Lyon 2003
6. Harris L, Fritsche H, Menuel R, Norton L, Ravdin P, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287-5312.
7. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario [Internet]. [Citado 2020 Nov 04]. Disponible en: http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_8aRev2019a.PDF
8. Russnes HG, Lingjaerde OC, Borresen Dale AL, Caldas C. Breast Cancer molecular stratification from intrinsic subtypes to integrative clusters. *American Journal of Pathology.* 2017;187(10):2152-2162.
9. Guía de práctica clínica, prevención y diagnóstico oportuno de cáncer de mama en el primer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). 2014.
10. Rodríguez Cuevas S, Macías Suárez G, Franceschi D. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer.* 2011;91(4):863-868.
11. Maffuz Aziz A, Labastida Almendaro S, Espejo Fonseca A, et al. Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico. *Cir Cir.* 2017;85(3):201-207.
12. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, et al. Advanced stage at diagnosis and worse clinicopathologic features in Young women with breast cancer in Brazil: a subanalysis of the AMAZONA III study. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-10.
13. Lester SC, Bose S, Chen YY, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *College of American Pathologists.* 2014;15:1-37.
14. Godoy Ortiz A, Sanchez Muñoz A, Chica Parrado MR, et al. Deciphering HER2 Breast Cancer Disease: Biological and Clinical Implications. *Front Oncol.* 2019;9:1124.
15. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(22):1643-1648.
16. Ades F, Zardavas D, Bozovic Spasojevic I, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2794-2803.
17. Boér K. Adjuvant chemotherapy of early stage breast cancer. *Orv Hetil.* 2010;151(9):344-353.