



BUAP

Facultad de Medicina
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
CENTRO MÉDICO NACIONAL
“GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO”
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

“Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente en tratamiento con inhibidores de CDK 4/6 e inhibidor de aromatasas como primera línea paliativa”

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidades en: **ONCOLOGÍA MÉDICA**

Presenta:
ALMA DIANA HUERTA LÓPEZ



Directores
José Gustavo Núñez Cerrillo
Álvaro José Montiel Jarquín
Ivet Etchegaray Morales

Nº de registro: **R-2022-2101-033**
H. Puebla de Z. noviembre 2022

INDICE

1. Introducción	5
1.1 Antecedentes generales	5
1.2 Antecedentes específicos	14
2. Planteamiento del problema	18
3. Justificación	19
4. Material y métodos	20
4.1 Tipo de estudio	20
4.2 Pacientes	20
4.3 Instrumentos	20
4.4 Procedimiento	21
4.5 Análisis estadístico	22
5. Resultados	23
6. Discusión	29
7. Conclusiones	32
8. Bibliografía	33
9. Anexos	35

RESUMEN

Título: “Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente en tratamiento con inhibidores de CDK 4/6 e inhibidor de aromatasa como primera línea paliativa”

Autores: Dra. Alma Diana Huerta López, Dr. José Gustavo Núñez Cerrillo, Dr. José Álvaro José Montiel Jarquín, Dra. Ivet Etchegaray Morales.

Antecedentes. En México, el cáncer de mama ocupa el primer lugar de incidencia y mortalidad, de acuerdo a los datos de GLOBOCAN 2020; las mujeres son diagnosticadas en fase metastásica o avanzada en 52.9%, y un 26% de las pacientes experimenta recaída, la mayoría con un perfil molecular Luminal. Actualmente, el tratamiento pilar consiste en un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de aromatasa, en base a estudios como Monaleesa-2, Monaleesa-7, paloma-2 y Monarch-3; las pacientes con cáncer de mama metastásico y/o recurrencia presentan una mediana de supervivencia sin progresión de 24 meses y una tasa de respuesta aproximada del 40%.

Objetivo. Determinar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente en tratamiento con inhibidor CDK 4/6 e inhibidor de aromatasa como primera línea paliativa.

Material y métodos. Estudio observacional y transversal desarrollado en la UMAE Manuel Ávila Camacho, en base a estudios de imagen de pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente que cuenta con un perfil biológico Luminal, en tratamiento con inhibidor CDK 4/6 y un inhibidor de aromatasa como primera línea de tratamiento paliativo, para valorar el tiempo de supervivencia libre de progresión en base a los criterios RECIST 1.1. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables nominales se expresaron en porcentajes y frecuencia, las cuantitativas se utilizó medias, medianas, desviación estándar y rangos intercuartiles. Con respecto a la estadística inferencial, para la comparación de proporciones se utilizó Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher, para comparación de medias se utilizó la prueba

t de Student, para comparación de medianas la prueba de U de Mann-Whitney. Para demostrar la supervivencia libre de progresión global, por etapas y por tipo de tratamiento se utilizó la prueba de Kaplan Meir. Se utilizó prueba de log rank para comparación de curvas de supervivencia. Se estableció valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

Resultados: El análisis se llevó a cabo en la UMAE Manuel Ávila Camacho del periodo octubre 2020 a agosto 2022, donde se incluyeron un total de 65 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico o recurrente en primera línea paliativa con inhibidores cdk 4/6 e inhibidor de aromatasa, obteniéndose una supervivencia libre de progresión para palbociclib de 15.4 meses, ribociclib de 17.4 meses y para abemaciclib 17.4 meses; así mismo se determinó tasa de respuesta global del 75.4%, siendo predominante enfermedad estable en 55.77%, respuesta parcial 18.46% y completa en un 6.15%. Presentando progresión de la enfermedad en el 24.62% de estos pacientes con predominio para inhibidores CDK 4/6 palbociclib y ribociclib.

Conclusión: En esta tesis se determinó la supervivencia libre de progresión con inhibidores CDK 4/6 e inhibidor de aromatasa en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente, pese a que no se alcanzó la media de duración de los estudios internacionales, de continuarse el análisis los resultados se equipararían a futuro; además de que se obtuvo mayor respuesta objetiva en nuestra población.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama se considera una enfermedad con variedad molecular y repercusión clínico-terapéutica(1); presentándose en el 99% de las mujeres y solo el 1% en el sexo masculino.

Es la principal causa de incidencia y mortalidad de los tumores sólidos a nivel mundial. En México, la tasa de incidencia es del 15.3% y la tasa de mortalidad alcanza el 13.6% después del cáncer pulmonar. (2)

Un estudio en México que involucró a 4411 pacientes analizó las características clínico-patológicas en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama entre junio de 2005 y mayo de 2014. El 19. 7% de estos casos fueron detectados a través de un programa de mamografías, mientras que el 80. 3% fueron identificados por la aparición de signos o síntomas. (3)

El cáncer de mama está asociado a una predisposición genética o antecedentes familiares en un 10% de los casos, mostrando diferencias según la etnicidad; hay una relación entre su incidencia, nivel socioeconómico y forma de vida.(1)(4).

Actualmente, hay diversos factores de riesgo identificados para el desarrollo de cáncer de mama, los cuales se agrupan en modificables y no modificables; como se muestra en la tabla siguiente y su relación con esta enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1. FACTORES DE RIESGO EN CANCER DE MAMA

NO MODIFICABLES	OR	MODIFICABLES	OR
Sexo femenino		Terapia de reemplazo hormonal	3.27

Edad avanzada	3.5-7%	Actividad física	0.86
Historia familiar	1.38	Obesidad/sobrepeso	1.56
Raza/etnicidad (no hispanicos)	2.1	Ingesta de alcohol	1.14
No lactancia materna	1.17	Tabaquismo	1.46
Menarquia precoz	1.28	Dieta	1.21
Menopausia tardía	2.45		
Densidad mamaria	3.4%		

Fuente: Breast Cancer - Targets and Therapy 2019:11 151–164

Desde el punto de vista fisiológico, el cáncer de mama se distingue por el desarrollo y avance de células cancerosas, donde intervienen la evolución clonal, alteraciones epigenéticas y dos rutas de señalización a nivel molecular, que están principalmente relacionadas con la presencia de receptores de estrógeno, el grado del tumor y la tasa de proliferación.(4).

La primer vía se caracteriza por la ganancia de 1q y pérdida de 16q y la expresión génica asociada a fenotipo de ER (pertenecientes a este grupo los subtipos moleculares Luminal A y luminal B); la segunda vía es la de alto grado, con pérdida de 13q y ganancia en la región cromosómica de 11q13, amplificación de 17q12 (que codifica HER2) y la expresión de firmas genéticas involucradas en el ciclo y proliferación celular (perteneciente los subtipos HER2 enrich y triples negativos) (1)(4).

SCREENING, CUADRO CLINICO Y DIAGNÓSTICO.

La OMS propone el conocimiento de la exploración física, esto con la finalidad de que la mujer sea capaz de detectar los primeros síntomas, así mismo de la instauración en los sistemas de salud de las pruebas de tamizaje incluso entre la población aparentemente asintomática, con la finalidad de la detección en etapas tempranas del cáncer.

La importancia de la detección en base a la evidencia es la detección del cáncer en una etapa inicial o premaligna, con el objetivo de reducir la mortalidad y morbilidad asociadas con el cáncer, con una reducción del 30%; y también realizar intervenciones menos agresivas y que conlleve a una mejor calidad de vida.

Desde el punto de vista clínico, la paciente podría notar una anomalía o bulto en el pecho, modificaciones en la forma, tamaño o aspecto de la mama, alteraciones en la piel, dolor mamario y retracción del pezón. En el 80% de los casos, el cáncer de mama se advierte antes por la detección de un bulto que no duele; en un 10% se presenta dolor en la mama aunque no haya un bulto palpable, y en un 10% puede ser identificado a través de exámenes rutinarios o por imágenes.

En los exámenes de detección, una de las herramientas clave es la autoexploración de los senos, la cual debe realizarse mensualmente desde los 18 años (7 días después de la menstruación). Además, es recomendable realizar una revisión clínica de seno anualmente a partir de los 25 años, una mamografía cada año en mujeres sin síntomas desde los 40 años, y un ultrasonido mamario en mujeres menores de 35 años con antecedentes de problemas en los senos (5).

De los estudios de imagen como es mastografía, ultrasonido, resonancia magnética y actualmente estudios moleculares permiten así mismo la evaluación de la extensión de la enfermedad(6).

La mastografía es la técnica de diagnóstico por imagen que ha evidenciado una reducción del 30% en la mortalidad por cáncer de mama en el grupo de mujeres examinadas. Proporciona una clasificación llamada Bi-Rads (Sistema de Información y Reporte de Imágenes Mamarias), que establece la estructura del tejido mamario, su densidad, el tipo

de anomalía y la posibilidad de que sea maligno; además, ofrece sugerencias médicas sobre los siguientes pasos a seguir.(7) (Tabla 2).

En contraste, la ecografía de senos se ve como un recurso adicional que necesita transductores de elevada frecuencia. Esto incluye en la actualidad la elastografía, cuya utilización médica se enfoca en las lesiones Bi-Rads 3 y también en identificar las propiedades de la anomalía observada. (6)(8).

Tabla 2. Clasificación Bi-RADS

CATEGORIA	% DE CANCER	RECOMENDACIÓN
0. Incompleto	N/A	Recabar estudios adicionales, estudios comparativos
1. Negativo	0%	Detección de rutina
2. Benigno	0%	Detección de rutina
3. Probablemente benigno	<0% <2%	Seguimiento en intervalo corto 6 meses
4. Sospechoso de malignidad	<2%-<95%	Biopsia
5. Alta sospecha de malignidad	>95%	Biopsia
6. Biopsia confirmatoria de malignidad	100%	Tratamiento

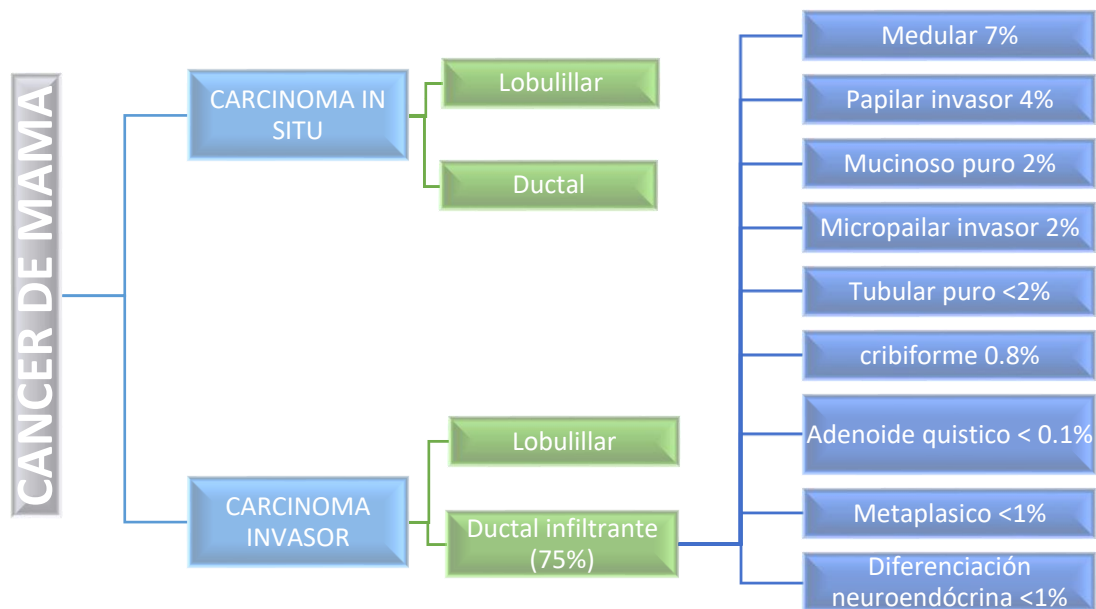
Un análisis adicional es la resonancia magnética, que nos ofrece datos tanto morfológicos como funcionales. Esto se logra mediante el uso de gadolinio, lo que nos ayuda a evaluar las curvas de perfusión y realizar una espectroscopia para medir un marcador de tejidos relacionado con la proliferación celular conocido como colina. Este método muestra una mejora en la sensibilidad del examen, alcanzando entre el 94 y el 100% al utilizar gadolinio. (9)(10).

REPORTE PATOLÓGICO

La identificación de la lesión a través de imágenes requiere la ejecución de una biopsia en alguna de sus formas (escisional, incisional, con aguja fina, o tru-cut), la cual proporcionará un informe histopatológico, el cual se considera el método más confiable. Según la clasificación establecida por la OMS, se determinará el tipo y grado histológico, así como el estado hormonal y del HER2 (Gráficos 1 y 2), además de analizar el tamaño del tumor, la invasión de ganglios, la afectación vascular y los márgenes quirúrgicos.

En relación con el estado hormonal, que se evalúa mediante técnicas de inmunohistoquímica, se observa una mejoría en el pronóstico y una reducción en el riesgo de recurrencias, lo que conlleva una mayor tasa de supervivencia y un efecto positivo ante tratamientos hormonales. Esto contrasta con pacientes que presentan sobreexpresión del gen HER2-neu, que tienden a tener un pronóstico desfavorable y, en consecuencia, tumores con diferenciación pobre.

Gráfico 1. Subtipos histológicos.



Últimamente, mediante la clasificación molecular mencionada en la Tabla 3, se ha establecido la conexión histopatológica con sus pronósticos, destacando que los

carcinomas del tipo Luminal A son los que presentan un pronóstico muy positivo, ya que tienen una alta expresión de receptores de estrógeno y un grado histológico bajo. Por otro lado, los Luminal B, que tienen un grado histológico superior y muestran baja o moderada expresión de genes relacionados con los receptores de estrógeno, cuentan con un pronóstico menos favorable.

Gráfico 2. Perfil molecular y principales subtipos histológicos.

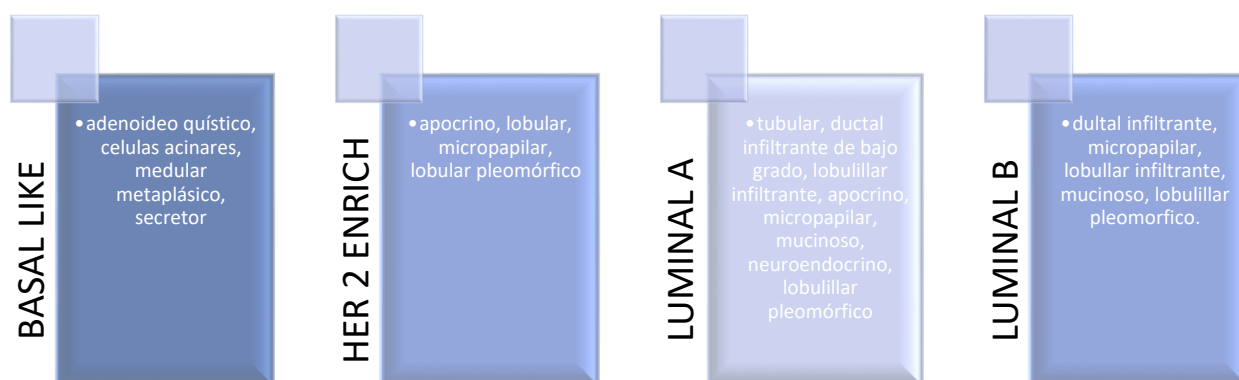


Tabla 3. Clasificación molecular

	LUMINAL A	LUMINAL B		HER2 ENRICH	BASAL LIKE
		B1	B2		
<i>Frecuencia (%)</i>	40	20		10 a 15	10 a 15
<i>Receptores estrógeno</i>	Positivo +++	Positivo ++		Negativo	Negativo
<i>Receptores progesterona</i>	++ (>20%)	+/-	+/-	-	-
<i>HER 2 Neu</i>	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
<i>Ki67 (%)</i>	<20	14-30	>20	Alto	Alto
<i>Grado histológico</i>	1-2	2-3	3	3	III

ESTADIFICACIÓN

Tras llevar a cabo el diagnóstico de cáncer de seno, resulta crucial establecer en qué fase clínica está la paciente. Esto implica identificar si hay afectación de otros órganos

distantes, utilizando para esto el sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer, cuya más reciente actualización fue en el año 2018. También es posible definir la etapa patológica mediante la evaluación del tejido que se elimina durante una operación, mientras que la clasificación clínica se fundamenta en hallazgos del examen físico, biopsias y estudios de imagen.

Tabla 4. Definiciones de T, N, M de acuerdo con AJCC 8th edición

TUMOR		DESCRIPCIÓN
TX		No se puede evaluar
T0		No hay tumor primario
Tis (CDIS)		Carcinoma ductal in situ
T1		Tamaño menor o igual 20 mm
	T1mi	Tamaño menor o igual a 1 mm
	T1a	Mayor 1 mm pero menor o igual 5 mm
	T1b	Mayor a 5 mm pero menor o igual 10 mm
	T1c	Mayor 10 mm pero igual o menor 20 mm
T2		Mayor 20 mm pero menor o igual 50 mm
T3		Mayor de 50 mm
T4		Cualquier tamaño con expansión directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos)
	T4a	Expansión a la pared torácica, la invasión o adherencia al músculo pectoral
	T4b	Ulceración y/o ganglios satélite macroscópicos ipsilaterales o edema de piel que no reúne criterios para carcinoma inflamatorio
	T4c	Presencia tanto de T4a como T4b
	T4d	Carcinoma inflamatorio.
GANGLIOS		DESCRIPCIÓN
NX		No se pueden evaluar ganglios linfáticos regionales
N0		No hay metástasis en ganglios
N1		Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales extirpables nivel I, II
	N1mi	Micro metástasis
N2		Metástasis ganglios linfáticos ipsilaterales nivel I, II clínicamente fijos o fusionados, o ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de ganglios axilares
N3		Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) con o sin afección en nivel I, II. O ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis en ganglios axilares nivel I o II. O ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de ganglios linfáticos mamarios internos.

METASTASIS	DESCRIPCIÓN
MO	No existen pruebas clínicas ni radiográficas de metástasis a distancia
M1	C: Metástasis a distancia detectada en pruebas clínica y o radiográfica. P: Cualquier metástasis confirmada histológicamente en órganos distantes

Tabla 5. Grupos de estadificación anatómica de la AJCC

ESTADIO	TNM
O	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0

IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
IIIC	Cualquier T, N3 M0
IV	Cualquier T, Cualquier N, M0

La expresión "fase inicial" hace referencia a aquella situación en la que la enfermedad permanece en el lugar original donde tuvo inicio, mientras que "avanzada localmente" describe cuando la enfermedad se ha expandido más allá del lugar original, aunque no haya alcanzado partes lejanas del cuerpo; finalmente, se denomina "enfermedad metastásica" cuando el cáncer se ha trasladado desde su lugar de origen a otros órganos o áreas del cuerpo, pudiendo ser a través de la diseminación local, sanguínea o linfática.(11).

Hay otro escenario en el que las pacientes, tras completar su tratamiento contra el cáncer, experimentan un período de supervivencia sin ningún signo o síntoma de la enfermedad, lo que se conoce como supervivencia sin enfermedad. Cuando aparecen signos y síntomas que están relacionados con el cáncer, se habla de "recurrencia", y esto puede ocurrir semanas, meses o incluso años después del tratamiento del cáncer original,

pudiendo presentarse en la misma ubicación del tumor inicial (local), en áreas cercanas (regional) o en lugares distantes (distante). Finalmente, se menciona el concepto de "progresión de la enfermedad", que indica que el cáncer continúa creciendo y/o propagándose a pesar de la intervención terapéutica, lo que nos ayuda a evaluar la efectividad del tratamiento.

A nivel internacional, se observan diferencias en cuanto a las fases en el momento del diagnóstico, siendo más comunes las etapas iniciales en naciones desarrolladas que disponen de programas de detección y recursos adecuados para una atención completa. Sin embargo, en México, la mayor parte de las mujeres son diagnosticadas a una edad temprana, con el grupo más afectado comprendido entre los 41 y 50 años, seguido por aquellos de 51 a 60 años. Al mismo tiempo, debido a la escasez de educación, programas de detección y recursos financieros, un gran número de pacientes recibe un diagnóstico en etapas avanzadas; según un estudio realizado por Maffuz Aziz y colaboradores, el diagnóstico en fases avanzadas y metastásicas se presentó en hasta el 52.9% de los casos, junto con una tasa de supervivencia a cinco años del 44.2%; además, de acuerdo con el análisis inmunohistoquímico, el 65.7% de los casos fue clasificado en el grupo Luminal, mientras que solo el 10.91% correspondió a Luminal B2 like.

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

La atención para el cáncer de mama requiere un enfoque que involucra diversas disciplinas: operaciones quirúrgicas, radiación y tratamientos sistémicos. Esta categoría incluye quimioterapia, terapias hormonales y tratamientos dirigidos a objetivos moleculares, que están asociados al perfil molecular y la fase clínica al momento del diagnóstico, lo cual ayuda a definir el propósito del tratamiento: neoadyuvante, adyuvante y paliativo.

La intervención quirúrgica para el tumor inicial puede llevarse a cabo de dos formas: cirugía conservadora o mastectomía en sus diversas formas, buscando el control del cáncer y en función de las particularidades del tumor y de la paciente.

La terapia neoadyuvante se establece como la opción convencional en los tumores que son locales o que han avanzado localmente, buscando mejorar las diversas técnicas quirúrgicas y lograr una respuesta patológica (donde lo ideal es que sea total, es decir, sin rastro de cáncer invasivo ni in situ en la mama ni en los ganglios extirpados); en cuanto a la terapia adyuvante, su propósito principal es erradicar la enfermedad micro metastásica antes de que aparezcan clonas resistentes que puedan provocar una recurrencia sistémica (ya sea local, regional o a distancia).(10)

Anteriormente, las mujeres con receptores hormonales positivos para estrógeno y progesterona calificaban para recibir tratamiento con terapia endocrina, como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, como el tamoxifeno o inhibidores de aromatasa como letrozol, anastrozol y exemestano. La elección dependía de si la paciente estaba en fase premenopáusica, lo que requeriría ablación ovárica usando análogos de gonadotropina, o en fase posmenopáusica. También se utilizaban como tratamiento de primera línea en etapas metastásicas con receptores hormonales positivos. No obstante, aquellas pacientes que experimentaron una recurrencia dentro de los dos años después del tratamiento adyuvante, o que mostraron progresión en los

primeros seis meses de la terapia endocrina, eran consideradas con un fenómeno conocido como “resistencia endocrina primaria”. En cambio, las pacientes cuya recurrencia ocurrió al menos dos años después de que terminó la terapia endocrina, o dentro del primer año de dicha terapia, eran etiquetadas como “resistencia endocrina secundaria”. Por esta razón, surgieron estudios como FALCON, BOLERO-2, BELLE-2 y SOLAR-1 con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para contrarrestar estos mecanismos de resistencia..(12)

Actualmente, en el contexto de enfermedad metastásica existen múltiples fármacos activos, eligiéndose siempre la combinación más activa y menos tóxica, con el objetivo principal de obtener el mayor tiempo libre de progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de la paciente.

En particular, al referirnos a perfiles biológico-luminales, el tratamiento oncológico inicial consiste en utilizar inhibidores de CDK 4/6. Según las directrices de la NCCN 2. 2022, se indica que tanto las mujeres en fase premenopáusica como aquellas que ya están posmenopáusicas, que reciben un inhibidor de aromatasa junto con un inhibidor de CDK 4/6 (como palbociclib, ribociclib o abemaciclib), han mostrado una mejora en la supervivencia sin progresión en comparación con el tratamiento de monoterapia con un inhibidor de aromatasa.

En un estudio de fase III, se incluyeron pacientes posmenopáusicas diagnosticadas con cáncer de mama avanzado que eran positivas para receptores hormonales y negativas para HER 2. Se inició un tratamiento con palbociclib junto con letrozol, un inhibidor de aromatasa, mostrando una supervivencia libre de progresión de 24. 8 meses en comparación con 14. 5 meses para el tratamiento solo. La tasa de respuesta objetiva fue del 42% en este enfoque combinado, frente al 35% en monoterapia. Además, se examinó el uso de ribociclib junto con letrozol como primera línea de tratamiento en mujeres

posmenopáusicas, alcanzando una supervivencia libre de progresión de 25. 3 meses frente a 16 meses y una tasa de respuesta objetiva del 43% comparado con el 29%.(13)

Según el análisis PALOMA-2 se evidenció la mejora en la tasa de supervivencia sin progresión, donde participaron pacientes con receptores hormonales positivos y Her 2 negativos, con enfermedad recurrente o metastásica, recibiendo palbociclib y letrozol, en comparación con el grupo que recibió solo un tratamiento; la duración media del tratamiento fue de 19. 8 meses frente a 13. 6 meses; y las principales toxicidades incluyeron neutropenia en un 95. 3% del grupo de palbociclib y en un 18. 9% del grupo de control. (14)

En la investigación MONARCH -3 de fase III, se comparó abemaciclib con un placebo junto a un inhibidor de aromatasa no esteroideo, en mujeres postmenopáusicas con enfermedad recurrente o metastásicas. Se encontró una tasa de respuesta objetiva del 48. 2% en comparación con el 34. 5%, además de un beneficio en la supervivencia sin progresión. El principal efecto secundario reportado fue la diarrea, la cual se puede manejar con medicamentos antidiarreicos como la loperamida.(15)

En el estudio de fase III, Monaleesa-7 se incluyeron mujeres premenopáusicas con cáncer recurrente o metastásico. Se asignó de manera aleatoria el tratamiento con ribociclib comparado con un placebo (letrozol a 2. 5 mg o anastrozol 1 mg diarios). Estas pacientes también recibieron un tratamiento de ablación ovárica utilizando goserelina a 3. 6 mg subcutáneo cada 28 días. Se observó una mejora en la supervivencia sin progresión de 24 meses en comparación con 13 meses. Entre los efectos adversos más comunes, la neutropenia apareció en el 63. 5% de los casos frente al 4. 5%, además de toxicidad hepatobiliar en un 11% frente al 6. 8% y prolongación del QT en un 1. 8% comparado con un 1. 2%. (13)(16). Así también en el estudio Monaleesa-2, donde se incluyeron pacientes posmenopáusicas fueron tratadas con ribociclib junto con IA; con un

beneficio en la supervivencia libre de progresión con una HR 0.59, además de una tasa de respuesta hasta del 40.7% en el brazo de ribociclib vs el placebo donde solo fue del 27.5%; también se obtuvo un beneficio clínico hasta del 79.6%.

	Monaleesa-2	Monaleesa-7	Paloma-2	Monarch-3
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (meses)	25.3 vs 16	23.8 vs 13.0	24.8 vs 14.5	NR (HR 0.59)
TASA DE RESPUESTA OBJETIVA (%)	42.5 vs 28.5	41 vs 30	42.1 vs 34.7	48.2 vs 34.5

IA: inhibidor de aromatasas; PFH: pruebas de función hepática

El **objetivo de este estudio** fue determinar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrencia en manejo con inhibidor CDK 4/6 como primera opción terapéutica en los pacientes de la UMAE Manuel Ávila Camacho durante el tiempo comprendido entre octubre de 2020 y junio de 2022.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según los estudios Monaleesa-2, Monaleesa-7, Paloma-2 y Monarch-3, las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en etapas metastásicas y/o con recurrencias que reciben tratamiento con inhibidores de CDK 4/6 tienen una media de tiempo sin progreso de 24 meses. Sin embargo, es relevante señalar que solo una pequeña parte de estas pacientes, menos del 20%, pertenece a la comunidad latinoamericana. Teniendo en cuenta que, de acuerdo con datos recientes del INEGI y GLOBOCAN, hasta un 52.9% de nuestra población se encuentra en una fase metastásica y un 26% ha tenido recurrencia de la enfermedad, se ha establecido que el tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con receptores hormonales positivos es un inhibidor de CDK 4/6 (abemaciclib, palbociclib, ribociclib) en combinación con un inhibidor de aromatasa. Por lo tanto, este estudio se fundamenta en la información recolectada en un registro de pacientes de la UMAE HE CMN Manuel Ávila Camacho, lo que nos permite analizar la supervivencia libre de progresión en nuestra población con cáncer de mama metastásico o recurrente que presenta el perfil Luminal A o B1like.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico o recurrente en tratamiento con inhibidores CDK 4/6 e inhibidor de aromatasa como tratamiento de primera línea paliativa de la UMAE Manuel Ávila Camacho del periodo octubre 2020 a junio 2022?

3.- JUSTIFICACIÓN

En México, el cáncer de mama es la enfermedad más común y la principal causa de muerte, según los datos de INEGI 2019 y GLOBOCAN 2020. Alrededor del 52.9% de los casos se diagnosticaron en etapas avanzadas o metastásicas, y aproximadamente un 26% experimenta recaídas, principalmente con un perfil molecular Luminal. Actualmente, el tratamiento inicial de elección consiste en inhibidores de CDK 4/6, respaldado por investigaciones como Paloma, Monaleesa y Monarch. Estas investigaciones revelaron que la tasa de supervivencia sin progresión fue de 27.3, 25.3 y 27.3 meses al usar estos medicamentos. Sin embargo, menos del 8% de los participantes eran latinos, lo que limita el conocimiento sobre su eficacia en la población mexicana, dada la falta de estudios específicos en este contexto.

Por esta razón, se lleva a cabo esta investigación para evaluar la supervivencia sin progresión en pacientes que reciben estos tratamientos de primera línea en la unidad UMA Manuel Ávila Camacho.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio tipo descriptivo, observacional y transversal. El tipo de muestra fue conveniente al investigador, dado por el total de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de tiempo establecido.

4.2.- PACIENTES

Se incluyeron 65 pacientes género femenino, mayores de 18 años, con cáncer de mama metastásico o recurrente, con inicio de primera línea de tratamiento paliativo con inhibidor de CDK 4/6 e inhibidor de aromatasa, durante el periodo octubre 2020 a agosto 2022, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, con estudio de imagen que valorara la respuesta al tratamiento de acuerdo con los Criterios RECIST 1.1

4.3.- INSTRUMENTOS

La investigación se llevó a cabo empleando la base de datos de Torre 3, correspondiente a pacientes con un diagnóstico histopatológico de Cáncer de mama, clasificándose en el perfil biológico Luminal A o Luminal B1, tratados con un inhibidor CDK 4/6. También se realizó una revisión de los registros físicos y digitales tras obtener la aprobación del Comité Local de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el número 2101. Al recolectar los datos pertinentes, se progresó con el estudio. Los materiales empleados incluyeron artículos de revisión, computadoras, el paquete de Office, los programas SPSS y STATA V. 15, así como Mendeley.

El estudio se aprobó por el Comité Local de Salud, con número de registro institucional: **R-2022-2101-033**. Este protocolo está diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la Ley General de Salud

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud y de acuerdo con el artículo 17 la participación de los pacientes en este estudio no conlleva ningún tipo de riesgo.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios técnicos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia. Octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmaran el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas”.

En todo momento se conservará el anonimato de los pacientes participantes y los datos serán utilizados únicamente con fines científicos.

Clasificación: Sin riesgo.

No amerita consentimiento informado, debido a que es un estudio de revisión de expedientes. En todo momento se conservó el anonimato de los pacientes participantes.

4.4.- PROCEDIMIENTO

Antes de llevar a cabo el análisis literario sobre el tratamiento inicial de cáncer de mama en sus etapas metastásicas o recurrentes con receptores hormonales positivos y HER 2 negativos, se aprobó el protocolo correspondiente. A continuación, se realizó la revisión de los registros clínicos de los pacientes utilizando la base de datos específica de Torre III, situada en la UMAE Manuel Ávila Camacho del Instituto Mexicano del Seguro Social. Este estudio se llevó a cabo con pacientes que eran apropiadas para el inicio y la continuidad de la terapia con inhibidores de CDK 4/6, destinada a ofrecer un enfoque paliativo en aquellos con cáncer de mama luminal y enfermedad metastásica. Se consideraron variables como: edad, género, etapa clínica, perfil molecular, primer tratamiento administrado, respuesta del tumor, tasa de respuesta objetiva y supervivencia sin progresión. Una vez que se obtuvieron los datos, se analizó empleando estadísticas descriptivas, así como medidas de tendencia central y dispersión, se evaluaron los hallazgos y se publicaron las conclusiones.

4.5.-ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó una hoja de recolección de datos por sistema Excel por parte del investigador en supervisión de sus médicos asesores de tesis, donde se establecerán las variables a estudiar. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables nominales se expresaron en porcentajes y frecuencia, las cuantitativas se utilizó medias, medianas, desviación estándar y rangos intercuartiles. Con respecto a la estadística inferencial, para la comparación de proporciones se utilizó Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher, para comparación de medias se utilizó la prueba t de Student, para comparación de medianas la prueba de U de Mann-Whitney. Para demostrar la supervivencia libre de progresión global, por etapas y por tipo de tratamiento se utilizó la prueba de Kaplan Meir. Se utilizó prueba de log rank para comparación de curvas de supervivencia. Se estableció valor de p menor o igual a 0.05 como estadísticamente significativo. La información fue analizada en el Software SPSS & STATA v.15 para Windows

5.- RESULTADOS

Del 01 de octubre 2020 al 01 de agosto 2022, se analizó la supervivencia libre de progresión de un total de 65 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico o recurrente, perfil biológico Luminal A o Luminal B1 pertenecientes a la UMAE Manuel Ávila Camacho que reciben como primera línea de tratamiento un inhibidor CDK4/6 y un inhibidor de aromatasa. A la fecha límite del análisis 46 pacientes seguían recibiendo el tratamiento.

Entre las principales características de las pacientes se describen en la Tabla 1.

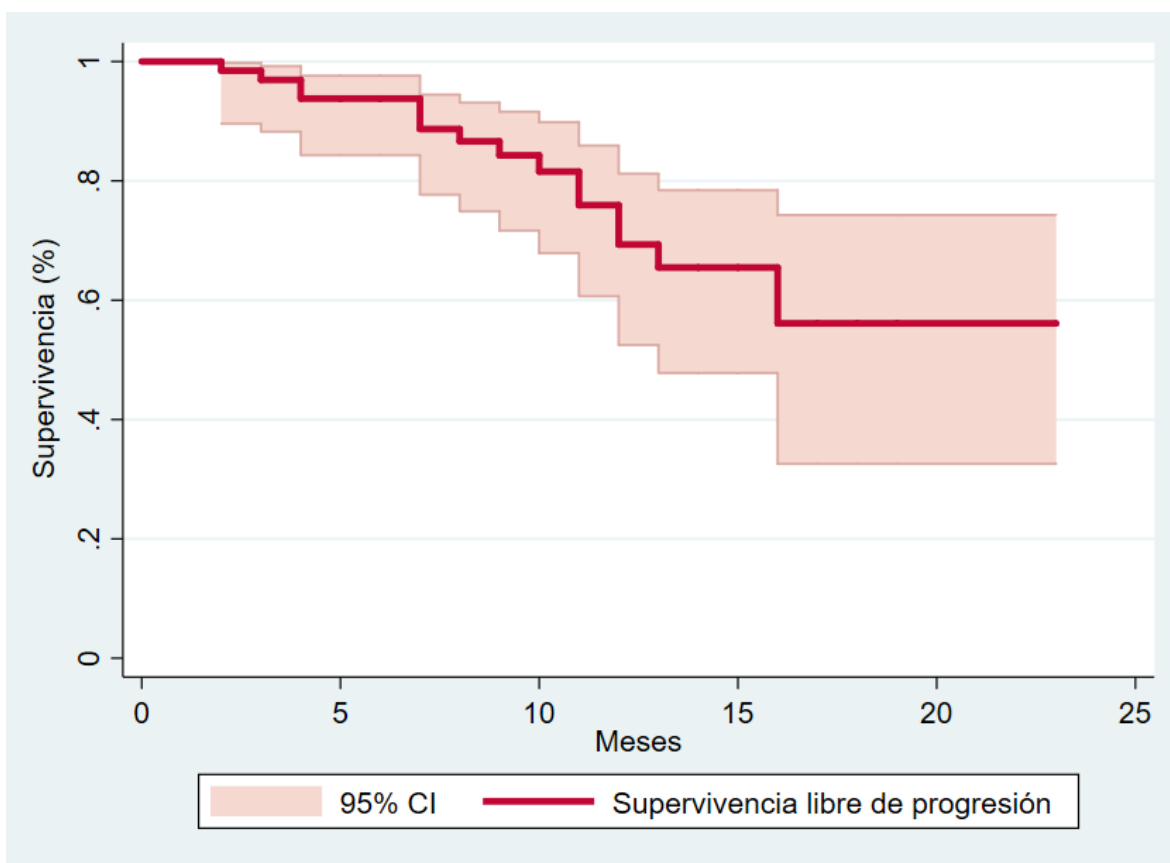
Característica	Sin progresión n=49 n (%)	Con progresión n=16 n (%)	p
Edad, media (desviación estándar)	56.9 ± 13.0	56.5 ± 12.7	0.91 ^a
Premenopausia	5 (10.2)	1 (6.3)	1.00 ^b
Tipo histológico			
Ductal infiltrante	46 (93.9)	15 (93.7)	1.00 ^b
Lobulillar infiltrante	3 (6.1)	1 (6.3)	
Grado histológico			
1	3 (6.1)	0 (0.00)	0.33 ^b
2	29 (59.2)	13 (81.3)	
3	17 (34.7)	3 (18.7)	
Etapas clínicas			
II/III	23 (46.9)	11 (68.7)	0.12 ^c
IV	26 (53.1)	5 (31.3)	
RE, Mediana (Rango intercuartil)	90 (80-100)	85 (60-100)	0.45 ^d
RP, Mediana(Rango intercuartil)	20 (0-70)	15 (1.5-67.5)	0.62 ^d
Ki-67, Mediana(Rango intercuartil)	15 (10-25)	17.5 (5-22.5)	0.75 ^d
Adyuvancia	22 (44.9)	10 (62.5)	0.22 ^c
Neoadyuvancia	6 (12.2)	2 (12.5)	0.97 ^b
Cirugía			
MRM	20 (40.8)	9 (56.3)	0.43 ^c
CC	8 (16.3)	3 (18.7)	
Sitio de recurrencia o metástasis			
SNC	2 (4.1)	1 (6.3)	1.00 ^b
Ósea	31 (63.3)	9 (56.3)	0.61 ^c
Pulmonar	21 (42.9)	5 (31.3)	0.41 ^c
Pleural	6 (12.2)	1 (6.3)	0.67 ^b
Ganglionar	6 (12.2)	4 (25.0)	0.24 ^b
Hepática	13 (26.5)	2 (12.5)	0.32 ^b
Locorregional	7 (14.2)	7 (43.7)	0.03 ^b

^at de Student, ^bPrueba exacta de Fisher, ^cChi cuadrada, ^dU de Mann-Whitney.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION

Debido al tamaño de la muestra y al corto seguimiento no se pudo obtener medianas de supervivencia, únicamente medias teniendo en cuenta que el mayor tiempo análisis de tiempo observado esta censurado y pueden estar subestimadas.

Gráfico 1: Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente en tratamiento con inhibidores cdk4/6 e inhibidor de aromatasa como primera línea paliativa



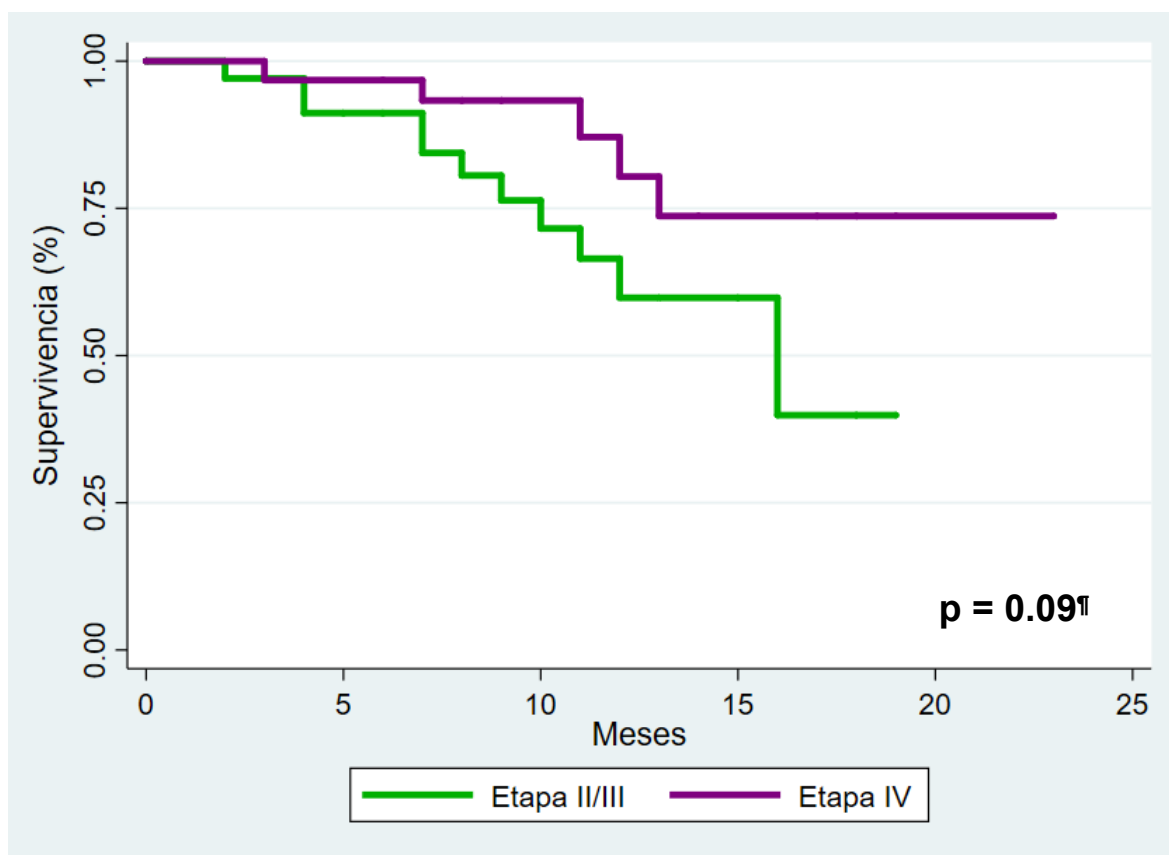
* 95% CI: Intervalo de confianza al 95%.

La media de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente en tratamiento con inhibidores cdk4/6 e inhibidor de aromatasa como primera línea paliativa es de 17.5 meses con un intervalo de confianza al 95% de

15.3 a 19.8. La tasa de supervivencia libre de progresión a los 12 meses es de 69.3% y a los 18 meses de 56.1%.

Estratificando por etapa clínica, la media de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento con inhibidores cdk4/6 e inhibidor de aromatasa como primera línea paliativa es de 19.6 meses en comparación a los pacientes con etapa II y III, con una media de supervivencia libre de progresión de 14.1 meses (mediana de supervivencia de 16 meses). La diferencia entre las supervivencias libres de progresión por etapas no es estadísticamente significativa ($p=0.09$)

Gráfico 2: Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores cdk4/6 e inhibidor de aromatasa como primera línea paliativa, de acuerdo con la etapa clínica

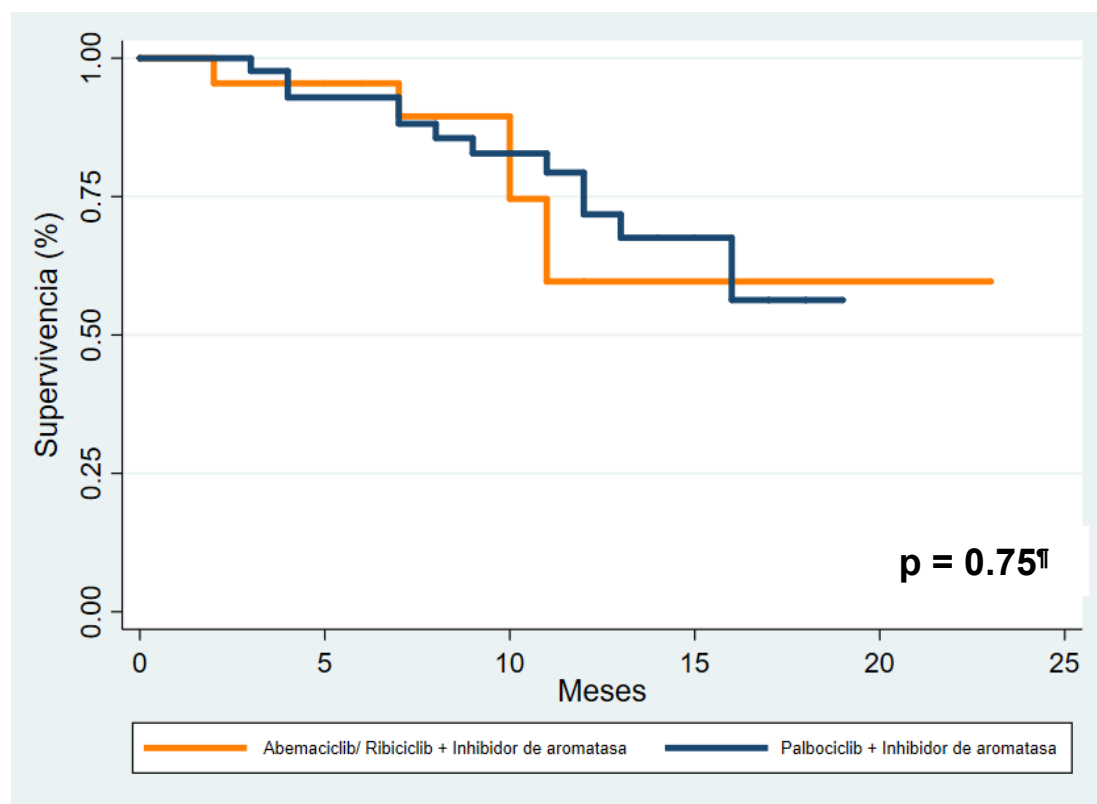


** Log-rank test

La tasa de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama etapa II/III a los 12 meses es de 59.8% y a los 18 meses de 39.9%. Asimismo, la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama etapa IV a los 12 meses es de 80.4% y a los 18 meses de 73.7%

Estratificando por el tipo de tratamiento recibido, la media de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente en tratamiento con Ademaciclib o Ribiciclib e inhibidor de aromatasa como primera línea paliativa es de 17.4 meses en comparación a los pacientes en tratamiento con Palibociclib e inhibidor de aromatasa, con una media de supervivencia libre de progresión de 15.4 meses.

Gráfico 3: Supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores cdk4/6 e inhibidor de aromatasa como primera línea paliativa, de acuerdo con el tipo de tratamiento recibido

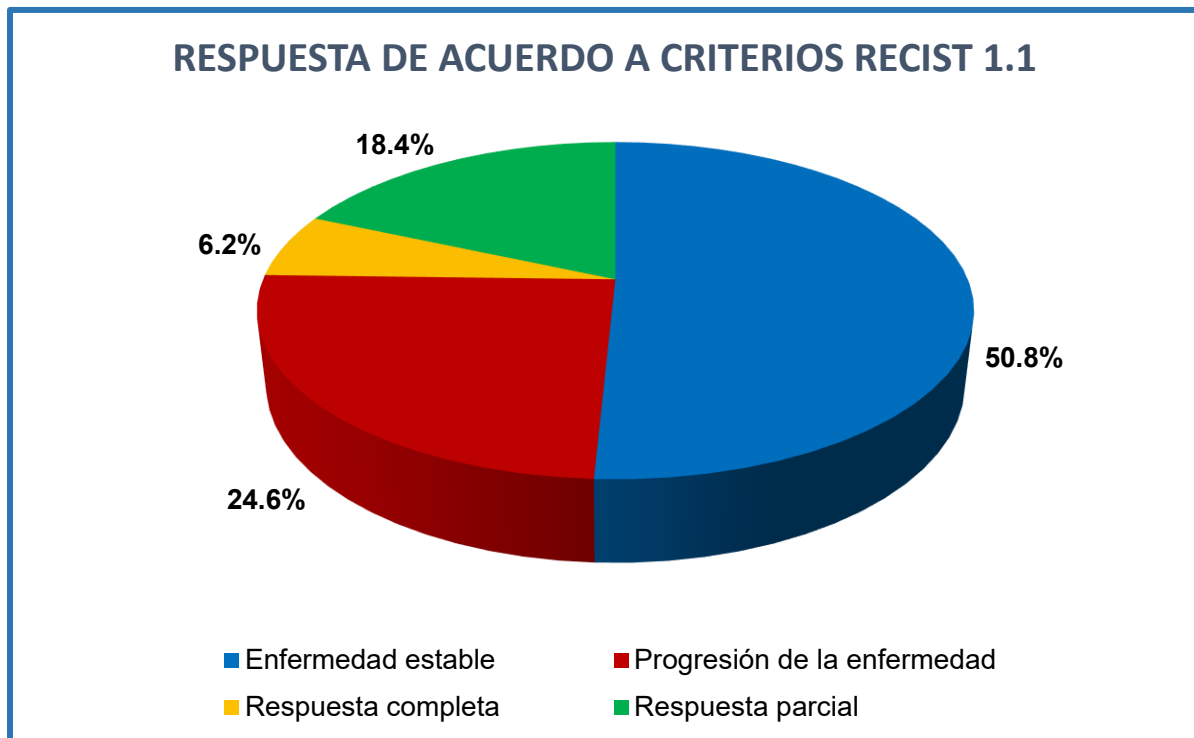


¶ Log-rank test

La diferencia entre las supervivencias libres de progresión por tipo de tratamiento no es estadísticamente significativa ($p=0.75$). La supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con Ademaciclib o Ribiciclib e inhibidor de aromatasa como primera línea paliativa a los 12 meses es de 59.7%. Asimismo, la supervivencia libre de progresión en pacientes en tratamiento con Palibociclib e inhibidor de aromatasa a los 12 meses es de 71.8%.

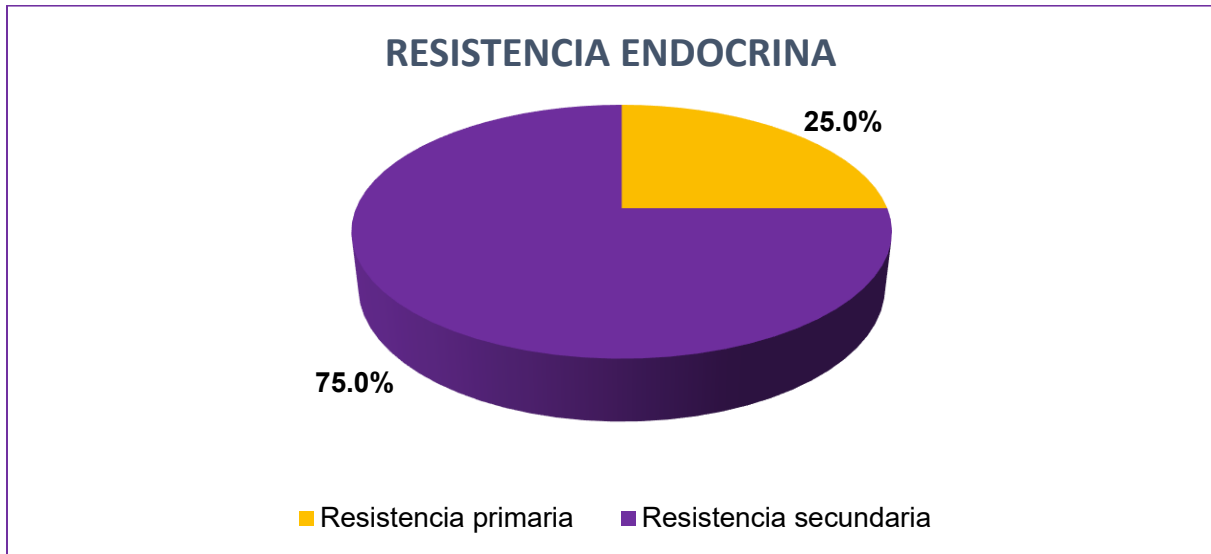
TASA RESPUESTA OBJETIVA

En este análisis de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, se obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 75.4% (49/65 pacientes), de los cuales 33 (50.8%) pacientes tuvieron enfermedad estable, 4 (6.2%) pacientes tuvieron respuesta completa y 12 (24.6%) pacientes respuesta parcial.



RESISTENCIA ENDOCRINA

De nuestra población estudiada, 16 pacientes tuvieron progresión de la enfermedad, siendo 4 (25%) pacientes que desarrollaron resistencia primaria (dentro de los primeros 6 meses posterior al inicio de hormonoterapia) y 12 (75%) pacientes resistencia endocrina secundaria (progresión a los 6 meses posterior al inicio de hormonoterapia).



6.- DISCUSION

En este estudio, se valoró la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente, con receptores de hormonales positivos y HER2 negativo determinados como Luminal A y luminal B1, en manejo con inhibidores de CDK4/6 (ribociclib, palbociclib y abemaciclib) e inhibidor de aromatasa como primera línea de tratamiento; esto con el objetivo de establecer que es la misma supervivencia libre de progresión en la población mexicana comparada con los estudios internacionales (donde únicamente el 8% de la población analizada en estos estudios era latinoamericana).

De acuerdo con los estudios, Molaeesa-7 donde se incluyeron pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente en manejo con ribociclib 600 mg diarios por 21 días cada 28 días más un inhibidor de aromatasa (letrozol, anastrozol) junto a su ablación ovárica, se observó que la supervivencia libre de progresión fue de 24 meses, así mismo con una tasa de respuesta objetiva del 41%; así mismo en el estudio Monaleesa-2 se obtuvo una supervivencia libre de progresión de 25.3 meses con una tasa de respuesta objetiva de 42.5%. El estudio Paloma-2 donde se analizó palbociclib a una dosis de 125 mg vía oral por 21 días cada 28 días más inhibidor de aromatasa (letrozol) se obtuvo una supervivencia libre de progresión de 19.8 meses con una tasa de respuesta 42.1%; y el estudio Monarch-3 donde se analizó abemaciclib a dosis de 150 mg dos veces al día más inhibidor de aromatasa también se demostró un beneficio en la supervivencia libre de progresión, como una tasa de respuesta hasta del 48.2%.

La edad promedio de nuestra población es de 56.9 años, siendo el principal tipo histológico ductal infiltrante (93.8%), predominado grado 2 histológico (64%); la expresión de receptores hormonales fue predominantemente de estrógenos. Los sitios principales de metástasis fueron a nivel óseo (61%), pulmonar (61%) y hepática (23%).

Considerando actualmente, que la elección farmacológica para el manejo de cáncer de mama en enfermedad metastásica o recurrente siempre es en base a la combinación más activa y menos tóxica, además de tener un mayor tiempo libre de progresión de la enfermedad, por lo que nuestras pacientes con enfermedad avanzada o recurrente con receptores hormonales positivos y HER2 negativos, se inició como primera línea de tratamiento un inhibidor de CDK4/6 ribociclib a dosis de 600 mg diarios vía oral por 21 días cada 28 días, palbociclib 125 mg diarios vía oral por 21 días cada 28 días y abemaciclib 150 mg dos veces al día, en adición de un inhibidor de aromatasas Letrozol a dosis de 2.5 mg diarios vía oral; y en aquellas pacientes que se encontraban en premenopausia y requerían de ablación ovárica se realizó con Leuproterid 45 mg intramuscular de forma semestral, y de acuerdo a los estudios de tomografía realizados y en base a los criterios RECIST 1.1, la media de supervivencia global obtenida en este estudio no fue consistente a los estudios internacionales, como se especifica en la siguiente tabla.

	PALBOCICLIB	RIBOCICLIB	ABEMACICLIB
ESTUDIO UMAE MANUEL AVILA CAMACHO	15.4 MESES	17.4 MESES	17.4 MESES
ESTUDIOS INTERNACIONALES	19.8 MESES	24 MESES	NR

Sin embargo, esto se puede explicar principalmente debido a que el seguimiento de estos pacientes fue corto (media de seguimiento 10 meses), por lo que no se pudo determinar medianas de supervivencia libre de progresión y únicamente se determinó medias de supervivencia libre de progresión; mismo hecho por el cual no se puede determinar la mediana de duración de la respuesta.

En cuanto a la tasa de respuesta objetiva, es consistente a los estudios internacionales, considerando que la global fue del 75.4% comparado que en los estudios fue aproximadamente del 40%. Así también, de acuerdo al inhibidor de CDK 4/6, el que mayor progresión de la enfermedad presento fue palbociclib con un 75% (12 pacientes) seguido de ribociclib de un 25% (4 pacientes).

	PALBOCICLIB	RIBOCICLIB	ABEMACICLIB	TOTAL
EE	20 (46.51)	9 (52.94)	4 (80.0)	33 (55.77)
PE	12 (27.91)	4 (23.53)	0 (0.0)	16 (24.62)
RC	2 (4.65)	2 (11.76)	0 (0.0)	4 (6.15)
RP	9 (20.93)	2 (11.76)	1 (20.0)	12 (18.46)
TOTAL	43 (100)	17 (100)	5 (100)	65 (100)

7.- CONCLUSION

Los resultados obtenidos este estudio fueron una a supervivencia libre de progresión en pacientes en manejo con inhibidores de CDK 4/6 e inhibidor de aromatasa para palbociclib de 15.4 meses, ribociclib de 17.4 meses y para abemaciclib 17.4 meses; obteniendo una tasa de respuesta global del 75.4%, siendo predominante enfermedad estable en 55.77%, respuesta parcial 18.46% y completa en un 6.15%. Presentando progresión de la enfermedad en el 24.62% de los pacientes con predominio para inhibidores CDK 4/6 palbociclib y ribociclib.

Sin embargo, en este estudio la media de seguimiento fue corta, comparado con los estudios internacionales, siendo una limitante para determinar la media de duración de la respuesta al tratamiento en nuestra población.

Dada la respuesta objetiva obtenida con estos resultados, se sugiere dar seguimiento a los pacientes, para tener un estudio a largo plazo y poder determinar la supervivencia libre de progresión y poderla comparar con otros resultados de estudios internacionales.

8.-BIBLIOGRAFÍA

1. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Seminar Breast cancer. Lancet [Internet]. 2021;397(10286):1750–69. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
2. Country-specific I, Country-specific M. 128 932 753. 2021;929:2020–1.
3. Maffuz-aziz A, Al. L et. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. Cir Cir [Internet]. 2017;85(3):201–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.08.004>
4. Harbeck N, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Prim. 2019;5(66).
5. Cardenas Sánchez J EVa-SAA et al. CONSENSO MEXICANO SOBRE EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL CANCER MAMARIO. 9ª EDICION. COLIMA; 2021. 17–200 p.
6. Yolanda N. Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México. Cancerol 1. 2006;1:147–62.
7. Fryback DG, Ph D, Clarke L, Zelen M, Ph D, Mandelblatt JS, et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. N Eng J Med. 2005;353(17):1785–92.
8. H Lee Carol, Phillips J et al. CONTRAST ENHANCED MAMMOGRAPHY (CEM). Am Coll Radiol. 2022;1–64.
9. Valle AE, Maafs-molina E, Poitevin A. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 2013;12(Supl 3):4–55.
10. Arce C, Bargalló E, Villaseñor et al. Oncoguía: Cáncer de Mama. Cancerología. 2011;77–86.
11. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res. 2017;50(33):1–23.
12. Hartkopf AD, Sara EG. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. 2020;347–54.

13. Agnese, Doreen et al. Cáncer de mama. NCCN Guidel version 22022.
14. Diéras, Harbeck J et al. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER + / HER2 – Advanced Breast Cancer : Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. Oncologist. 2019;(24):1–12.
15. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3 : Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2022;35(32):3640–50.
16. Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, et al. Overall Survival With Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Eng J Med. 2019;318(4):307–16.

9- ANEXOS

Tabla 2. Clasificación Bi-RADS

CATEGORIA	DESCRIPCIÓN	% DE CANCER	RECOMENDACIÓN
0	Incompleto	N/A	Recabar estudios adicionales, estudios comparativos
1	Negativo	0%	Detección de rutina
2	Benigno	0%	Detección de rutina
3	Probablemente benigno	<0% <2%	Seguimiento en intervalo corto 6 meses
4	Sospechoso de malignidad	<2%-<95%	Biopsia
5	Alta sospecha de malignidad	>95%	Biopsia
6	Biopsia confirmatoria de malignidad	100%	Tratamiento

Gráfico 1. Subtipos histológicos.

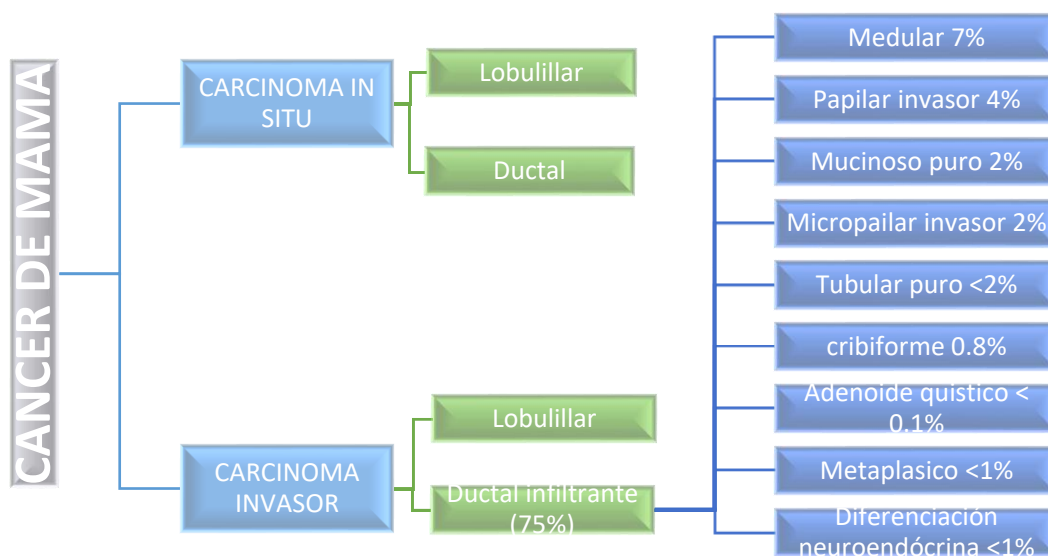


Gráfico 2. Perfil molecular y principales subtipos histológicos.

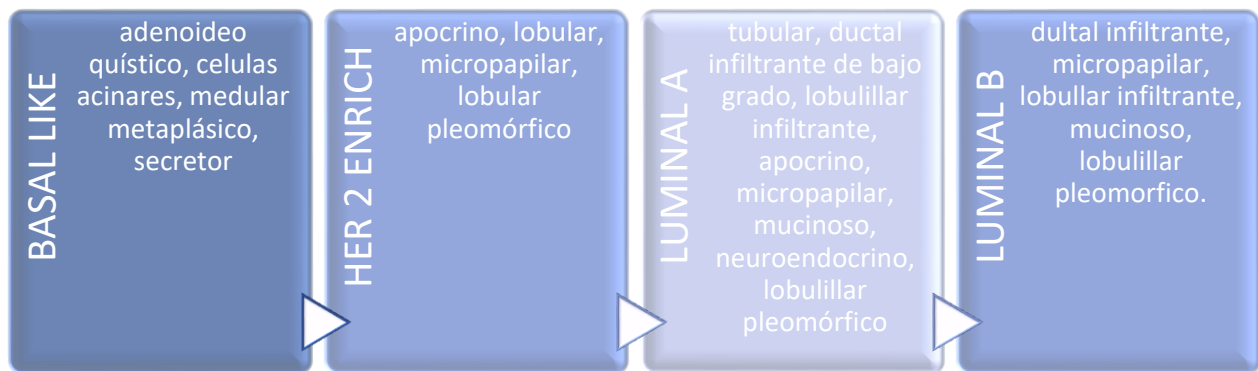


Tabla 3. Clasificación molecular

	LUMINAL A	LUMINAL B		HER2 ENRICH	BASAL LIKE
		B1	B2		
Frecuencia	40%	20%		10-15%	10-15%
Receptores estrógeno	+++	++	++	-	-
Receptores progesterona	++ (>20%)	+/-	+/-	-	-
HER 2 Neu	-	-	+++	+++	-
Ki67	<20%	14-30%	>20%	Alto	Alto
Grado histológico	I y II	II y III	III	III	III

Tabla 4. Definiciones de T, N, M de acuerdo con AJCC 8th edición

TUMOR	DESCRIPCIÓN
TX	El tumor primario no se puede evaluar
T0	Sin pruebas de tumor primario
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (Paget)	La enfermedad de Paget del pezón no está asociada a carcinoma invasivo ni carcinoma in situ en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima de la mama asociados a la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características del tumor del parénquima.
T1	Tumor menor o igual 20 mm en su mayor dimensión
	T1mi Tumor menor o igual a 1 mm en su mayor dimensión
	T1a Tumor mayor 1 mm pero menor o igual 5 mm en su mayor dimensión.

	T1b	Tumor mayor a 5 mm pero menor o igual 10 mm en su mayor dimensión
	T1c	Tumor mayor 10 mm pero igual o menor 20 mm en su mayor dimensión
T2		Tumor mayor 20 mm pero menor o igual 50 mm en su mayor dimensión
T3		Tumor mayor de 50 mm en su mayor dimensión
T4		Tumor de cualquier tamaño con expansión directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos)
	T4a	Expansión a la pared torácica, la invasión o adherencia al músculo pectoral
	T4b	Ulceración y/o ganglios satélite macroscópicos ipsilaterales o edema de piel que no reúne criterios para carcinoma inflamatorio
	T4c	Presencia tanto de T4a como T4b
	T4d	Carcinoma inflamatorio.
GANGLIOS	DESCRIPCIÓN	
NX		No se pueden evaluar ganglios linfáticos regionales
N0		No hay metástasis en ganglios regionales
N1		Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales extirpables nivel I, II
	N1mi	Micro metástasis (Aproximadamente 200 células mayor que 0.2 mm, pero no mayor que 2.0 mm)
N2		Metástasis ganglios linfáticos ipsilaterales nivel I, II clínicamente fijos o fusionados, o ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de ganglios axilares
	N1a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I, II fijados entre si o a otras estructuras
	N1b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
N3		Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) con o sin afección en nivel I, II. O ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis en ganglios axilares nivel I o II. O ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de ganglios linfáticos mamarios internos.
	N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
	N3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios axilares
	N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
METASTASIS	DESCRIPCIÓN	
MO		No existen pruebas clínicas ni radiográficas de metástasis a distancia cMO (i+): no existen pruebas clínicas ni radiográficas de metástasis a distancia en presencia de células o depósitos tumorales son mayores de 0.2 mm detectados por microscopio o mediante técnicas moleculares en torrente sanguíneo, la médula ósea ni otro

	tejido ganglionar no regional en paciente sin síntomas ni signos de metástasis.
M1	C: Metástasis a distancia detectada en pruebas clínica y o radiográfica. P: Cualquier metástasis confirmada histológicamente en órganos distantes, o si se trata de ganglios no regionales metástasis mayores de 0.2 mm

Tabla 5. Grupos de estadificación anatómica de la AJCC

ESTADIO	TNM
O	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0

IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
IIIC	Cualquier T, N3 M0
IV	Cualquier T, Cualquier N, M0

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

RECOLECCIÓN DE DATOS.		NO
NOMBRE DEL PACIENTE		TRATAMIENTO ADYUVANTE:
NSS:		SI
EDAD:		NO
SEXO:	MENOPAUSIA:	PRIMERA RECURRENCIA:
		Sitios de metástasis
FECHA DIAGNÓSTICO:		PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO
ETAPA INICIAL AL DIAGNÓSTICO:		Abemaciclib
BIOPSIA:		Ribociclib
Receptores de estrógenos		Palbociclib
Receptores de progesterona		RESPUESTA POR CRITERIOS RECIST 1.1
Her2		Respuesta completa
Ki67		Respuesta parcial
TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA:		Enfermedad estable
Cirugía conservadora		Progresión de la enfermedad
Mastectomía radical		SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION
FECHA DE CIRUGÍA REALIZADA:		Meses
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE:		
SI		