

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



EXPERIENCIA EN EL USO DE KI67 EN CÁNCER DE MAMA TEMPRANO
LUMINAL EN LA TOMA DE DECISIÓN PARA OTORGAR TRATAMIENTO
ADYUVANTE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL NORESTE DE
MÉXICO

Por

DR. DIEGO ARMANDO SÁNCHEZ ALVARADO


COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

Diciembre 2023
"EXPERIENCIA EN EL USO DE KI67 EN CÁNCER DE MAMA TEMPRANO
LUMINAL EN LA TOMA DE DECISIÓN PARA OTORGAR TRATAMIENTO
ADYUVANTE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL NORESTE DE
MÉXICO"

Aprobación de la tesis:



Dr. David Hernández Barajas
Director de la tesis



Dr. María Fernanda Noriega Iriundo
Codirector de la tesis



Dr. med. Luis Adrián Rendon Pérez
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dr. Mónica Sánchez Cárdenas
Coordinador Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios, por bendecirme todos los días.

A mis padres, porque su guía ha sido clave en todos y cada uno de mis logros y sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mis hermanos que siempre me han apoyado en mi camino.

A mi director y a mi co-directora, el Dr. David Hernández Barajas y la Dra. María Fernanda Noriega Iriando que han sido pieza fundamental en mi formación como médico.

Y a todo el equipo que contribuyó a que este trabajo se lograra exitosamente.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	7
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	9
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	15
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	16
Capítulo V	
5. JUSTIFICACIÓN	17
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS.	18
Capítulo VII	
7. RESULTADOS	22
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN	26
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN.	28

Capítulo X

10. ANEXOS 30

Capítulo XI

11. BIBLIOGRAFÍA 31

CAPÍTULO XII

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 34

INDICE DE TABLAS

Tablas	Página
TABLA 1	22
TABLA 2	23
TABLA 3	24

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en todo el mundo. Se busca determinar la utilidad del biomarcador Ki67 como factor en la decisión de aplicar terapia citotóxica adyuvante junto con la terapia endocrina a fin de personalizar el tratamiento de cada paciente para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad en el contexto del cáncer de mama en etapa temprana luminal.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional que analizó los datos de 100 pacientes femeninas > 18 años con cáncer de mama en estadios tempranos (I-IIA), con receptores hormonales positivos y HER-2 normal atendidas en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”. Microsoft Excel y SPSS se utilizaron para la introducción y análisis de datos, empleando estadísticas descriptivas y medidas de dispersión central para resumir variables. Se calcularon prevalencias mediante números absolutos y frecuencias. Para evaluar la asociación entre la presencia de Ki67 y la indicación de terapia citotóxica adyuvante, se utilizó una prueba de chi cuadrada como prueba de hipótesis.

Resultados: De las 100 pacientes analizadas, un 31% de las pacientes tiene un Ki67 > 20%, y el 80.6% de ellas recibió quimioterapia adyuvante. El 19.3% restante, a pesar de tener un Ki67 elevado, no recibió tratamiento debido a diversas razones, como pérdida de seguimiento y costos. La asociación entre Ki67 > 20% y la indicación de quimioterapia es significativa, con una razón de momios de 19.8. No se encontraron resultados significativos en relación con la recurrencia de la enfermedad.

Conclusión: Se podría optar por invertir recursos en estudios prospectivos sobre el uso del Ki67 como cofactor útil en la toma de decisión en la administración de quimioterapia citotóxica adyuvante en el cáncer de mama temprano. Esto podría conducir a enfoques más costo-eficientes para el tratamiento en la población mexicana, abordando un desafío continuo de salud pública en el país.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia en el mundo, con aproximadamente 2.2 millones de mujeres diagnosticadas anualmente, lo que corresponde a un 24% de todos los casos nuevos de cáncer. ⁽¹⁾

Desde el año 2006, el cáncer de mama ha sido la principal causa de mortalidad por cáncer en las mujeres mexicanas. En México, la edad media del diagnóstico es de 52.5 años, una década inferior a lo reportado en la población de E.E.U.U y Europa occidental. Según GLOBOCAN 2020, en México se diagnosticaron 29,929 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres de todas las edades, siendo esta patología la principal causa de muerte por cáncer con 7,931 defunciones registradas (8.8%), lo que la convierte en un desafío sustancial para el sistema de salud, debido a que las diferencias socioeconómicas probablemente afectan los patrones de presentación y mortalidad por cáncer de mama en nuestro país. ⁽¹⁾

SUBTIPOS INTRINSECOS DE CÁNCER DE MAMA

El desarrollo del cáncer de mama se debe a una heterogeneidad celular y molecular que involucra una gran cantidad de genes encargados de regular el crecimiento, la muerte y diferenciación celular. El perfil de expresión génica ha tenido un impacto considerable en nuestra comprensión de la biología del cáncer de mama. Durante los últimos 15 años, se han caracterizado 5 subtipos moleculares intrínsecos principales de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, Luminal B HER-2 positivo, HER-2 enriquecido y Basal. Estas entidades han mostrado diferencias significativas en cuanto a su incidencia, factores de riesgo, pronóstico y sensibilidad al tratamiento (valor predictivo).

Desde el año 2011, el panel de consenso internacional de expertos de St. Gallen adoptó un enfoque basado en el subtipo intrínseco del cáncer de mama para recomendar las terapias sistémicas adyuvantes (es decir, terapia endocrina, quimioterapia y terapia de bloqueo anti-HER2) en el cáncer de mama temprano. Aunque el panel reconoció la precisión y reproducibilidad superior de los ensayos moleculares de expresión multigénica en la toma de decisiones de las terapias, estos ensayos no son accesibles para todos los pacientes, especialmente en nuestro país, debido al alto costo de estas pruebas. ⁽²⁾

A nivel de ARN y proteínas, los subtipos Luminal A y B se distinguen en gran medida por la expresión de dos procesos biológicos principales: vías relacionadas con la proliferación/ciclo celular y vías reguladas por hormonas/luminales. El subtipo luminal A se caracteriza por contar con receptores hormonales positivos, HER-2 normal y un índice de proliferación bajo, determinado por un Ki67 <20%. En contraste con el subtipo luminal B, el cual cuenta con un índice de proliferación alto, con un Ki67 >20%. ^(3; 16)

El subtipo enriquecido con HER2 se caracteriza a nivel de ARN por la alta expresión de genes y proteínas relacionados con la proliferación relacionados con HER2 (p. ej., ERBB2/HER2 GRB7). ^(3; 16)

El subtipo Basal se caracteriza a nivel de ARN por la alta expresión de genes relacionados con la proliferación (por ejemplo, MKI67) y queratinas típicamente expresadas por la capa basal de la piel (por ejemplo, queratinas 5, 14 y 17), expresión intermedia de genes relacionados con HER2 y expresión muy baja de genes relacionados con subtipos luminales. ^(3; 16)

FIRMAS GENÓMICAS

El análisis de la expresión génica en tumores individuales es un enfoque prometedor para definir el beneficio del tratamiento con quimioterapia. Oncotype DX (Genomic Health Inc, Redwood City, CA) es un ensayo que comprende 21 genes, desarrollado y validado desde el año 2006, el cual se comercializa como prueba de laboratorio de referencia. Este estudio incluye genes implicados en la proliferación de células tumorales y en la respuesta hormonal, características que

se encuentran asociadas con la respuesta a la quimioterapia en general. Al realizar el estudio de un tejido tumoral, se establece una puntuación de recurrencia, la cual se calcula en una escala de 0 a 100 y corresponde a una probabilidad específica de recurrencia del cáncer de mama dentro de los siguientes 10 años del diagnóstico inicial. Se deriva de las medidas de expresión normalizadas de referencia para los 16 genes relacionados con el cáncer (Ki67, STK15, Survivin o BIRC5, CCNB1 o ciclina B1, MYBL2, GRB7, HER2, ER, PGR, BCL2, SCUBE2, MMP11 o estromelina 3, CTSL2 o catepsina L2, GSTM1, CD68 y BAG1) y los cinco genes de referencia. Según el valor del puntaje de recurrencia, los pacientes se clasifican en 3 grupos de riesgo: grupo de bajo riesgo (puntuación de recurrencia < 18), grupo de riesgo intermedio (puntuación de recurrencia 18 a 30) y el grupo de alto riesgo (puntuación de recurrencia > 31). Esta firma genómica aporta un alto grado de precisión y estandarización a la cuantificación de características biológicas importantes de cánceres de mama individuales, y establece un mayor beneficio del uso de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, cuyos tumores tienen puntuación de recurrencia elevados. ^(4; 5)

Estos métodos novedosos para determinación del perfil genético generalmente no están disponibles para la mayoría de la población de pacientes mexicanas con cáncer de mama debido a su alto costo y están disponibles principalmente en hospitales privados para quienes generalmente cuentan con un sistema de un tercer pagador.

Ki67

El antígeno Ki67, que codifica dos isoformas de proteínas con pesos moleculares de 345 y 395 kDa, fue identificado originalmente por Scholzer y Gerdes a principios de la década de 1980. Tiene una vida media de ~1-1.5 h y está presente durante todas las fases activas del ciclo celular, pero se encuentra ausente en las células en reposo (G0). En fases posteriores de la mitosis (durante la anafase y la telofase), se produce una fuerte disminución de los niveles de Ki67. La expresión de la proteína Ki67 está asociada con la actividad proliferativa

de poblaciones celulares intrínsecas en tumores malignos, lo que permite su uso como marcador de agresividad tumoral. (6; 7) Se ha demostrado que la tinción de inmunohistoquímica (IHC) del Ki67 es un método eficaz para evaluar el pronóstico en varios tipos de tumores malignos. (6; 7; 8; 9)

El Consenso de St. Gallen en el año 2009 consideró importante la determinación del índice de Ki67 para seleccionar la administración de quimioterapia adyuvante además de la terapia endocrina en los cánceres de mama en etapas clínicas tempranas con receptores hormonales positivos. Según la presencia de este índice se obtienen 3 clasificaciones: proliferación baja, intermedia y alta, los cuales corresponden a una expresión de $\leq 15\%$, $16\% - 30\%$ y $> 30\%$, respectivamente. (10; 11)

Según el Consenso Mexicano sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario novena revisión Colima 2021 se sugiere un corte del índice de Ki67 de 20%, el cual se basa en las recomendaciones del Consenso de St. Gallen 2013 para determinar la agresividad del tumor maligno. Sin embargo, una de las limitaciones en las estimaciones del índice Ki67 existentes es que requieren mucho tiempo para su realización y pueden estar sujetas a la variabilidad entre observadores. (12)

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

Se utiliza el término de adyuvancia para referirse a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un manejo quirúrgico. Los objetivos de este tratamiento son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y a distancia y aumentar la supervivencia global. (13)

La quimioterapia adyuvante se dirige a las células micrometastásicas presentes después de la extirpación del tumor primario. El éxito en la predicción del beneficio de la quimioterapia adyuvante mediante el análisis del tumor primario implica que el tumor primario y las células micrometastásicas comparten características moleculares similares.

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN por sus siglas en inglés) de cáncer de mama 2022 recomiendan el uso de firmas genómicas

(como Oncotype DX) en pacientes en etapas clínicas tempranas de subtipo Luminal, las cuales se definen como tumores > 0.5 cm y ganglios negativos, para valorar la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con una puntuación de recurrencia > 16. Sin embargo, no hay alguna recomendación sobre qué estudio realizar en caso de no contar con firmas genómicas que orienten para la toma de decisión de administrar o no un tratamiento adyuvante con quimioterapia sistémica. ^(13; 14)

El Consenso Mexicano sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario novena revisión Colima 2021 recomienda la administración de tratamiento adyuvante con quimioterapia sistémica (además de la terapia endócrina) en pacientes con enfermedad ganglionar negativa en alguna de las siguientes condiciones: Tamaño tumoral > 1 cm, con receptores hormonales positivos y HER2/NEU normal u Oncotype DX con puntuación >25 o >50 años con puntuación de 16 a 25.6. ⁽¹³⁾

Los regímenes de quimioterapia más comunes entre los pacientes que fueron tratados con quimioterapia fueron basados en antraciclinas en combinación con ciclofosfamida por 4 ciclos y posteriormente un taxano, ya sea con Paclitaxel semanal por 12 aplicaciones o con Docetaxel trisemanal por 4 ciclos. Los regímenes de terapia endócrina adyuvante entre las mujeres posmenopáusicas incluían más comúnmente un inhibidor de aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano); entre las mujeres premenopáusicas, los regímenes de terapia endócrina generalmente incluían tamoxifeno solo o un inhibidor de aromatasa con bloqueo de la función ovárica mediante el uso de análogos LHRH. ^(13; 14)

El estudio TAILORx (Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer) sugiere que el ensayo de 21 genes puede identificar hasta un 85% de mujeres con cáncer de mama temprano luminales, que pueden evitar el uso de quimioterapia adyuvante, especialmente aquellas que tienen más de 50 años y tienen una puntuación de recurrencia de 25 o menos, así como las mujeres de 50 años o menos con una puntuación de recurrencia de 15 o menos. A su vez, se menciona que se aporta beneficio a pacientes menores de 50 años con una puntuación de recurrencia mayor a 25. ⁽¹⁵⁾ Las firmas genómicas

(Oncotype, Mammagram, MapQuant, Mammaprint, entre otras) son la herramienta para la toma de decisiones en la adyuvancia en cáncer de mama temprano. Su costo es elevado y su disponibilidad en México es baja, por lo que su uso es limitado en la práctica clínica en nuestro país.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (H1): El índice Ki67 en un corte $> 20\%$ en pacientes con cáncer de Mama en etapas tempranas con receptores hormonales positivos y Her2 normal se correlaciona con la decisión de administrar quimioterapia citotóxica.

Hipótesis nula (H0): El índice Ki67 en un corte $> 20\%$ en pacientes con cáncer de Mama en etapas tempranas con receptores hormonales positivos y Her2 normal no se correlaciona con la decisión de administrar quimioterapia citotóxica.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar la prevalencia de Ki 67 con un corte > 20% en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos (I-IIA) con receptores hormonales positivos y HER-2 normal, y su correlación con la decisión de administrar tratamiento con quimioterapia citotóxica adyuvante.

Objetivos secundarios

Valorar diferencia entre recurrencias en las pacientes que recibieron o no quimioterapia citotóxica adyuvante con relación al Ki67 con un corte del 20%.

CAPÍTULO V

JUSTIFICACIÓN

Razón: Las firmas genómicas son la herramienta actualmente utilizada para la toma de decisiones en la adyuvancia con quimioterapia sistémica en pacientes con cáncer de mama temprano. Su costo es elevado y su disponibilidad en México es baja, por lo que su uso es limitado en la práctica clínica en nuestro país, y solamente accesible a un pequeño grupo de población del país. En esta toma de decisión para la administración de tratamiento en cánceres de subtipo luminales, también influyen otros factores como son, el nivel de expresión de los receptores hormonales, la preferencia de la paciente y el valor de Ki67. Se ha reportado que la inmunohistoquímica con Ki67 en comparación con la firma genómica Oncotype DX presenta niveles similares pronósticos. Dentro de las ventajas que posee esta prueba es su bajo costo y su alta disponibilidad en México. Niveles elevados de este biomarcador (>20%) se han asociado con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Beneficio: Es importante determinar pruebas accesibles que nos ayuden para discernir qué pacientes con cáncer de mama subtipo luminal en etapa temprana se beneficiarían de terapia citotóxica además de la terapia endócrina adyuvante y determinar si el biomarcador Ki67 se considera un factor en la elección del tratamiento adyuvante de cáncer de mama en estadios tempranos.

Relevancia: El propósito principal de este estudio es el de encontrar métodos de abordaje con mejor costo-beneficio para otorgar tratamientos en la población mexicana en cuanto a una patología que continúa representando un reto de salud pública en nuestro país.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio: Descriptivo, observacional, retrospectivo.

Lugar y sitio: Consulta del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Número de pacientes: 100 pacientes

Duración del estudio: 12 meses

Características de la población: Pacientes femeninas con diagnóstico cáncer de mama en estadios tempranos (I-IIA) que presenten receptores hormonales positivos, HER-2 normal y KI67 reportado en inmunohistoquímica.

Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**

- *Pacientes mujeres mayores de 18 años.*
- *Diagnóstico de cáncer de mama, con histopatología Ductal, Lobulillar, Mixto, Micropapilar.*
- *Receptores hormonales positivos y HER-2 normal.*
- *Tamaño tumoral < 2 cm.*
- *Ganglios linfáticos negativos para enfermedad metastásica (pN0).*
- *Ausencia de invasión perivascular y linfovascular por el tumor.*
- *Contar con la medición de Ki67 por inmunohistoquímica en la pieza patológica.*

- *Recibido tratamiento adyuvante, ya sea con terapia endócrina únicamente durante 5 años o tratamiento combinado de terapia endócrina y quimioterapia sistémica.*
- *Pacientes atendidas en el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González que cuenten con un expediente clínico completo.*

- **Criterios de exclusión:**
 - *Pacientes que no hayan completado el tratamiento adyuvante propuesto independientemente de la causa.*
 - *Pacientes que hayan perdido seguimiento 12 meses después de haber finalizado tratamiento adyuvante endócrino por 5 años.*
 - *Pacientes con segundos tumores primarios.*
 - *Pacientes con enfermedad metastásica a distancia al momento del diagnóstico.*
 - *Pacientes con enfermedad ganglionar metastásica positiva al momento del diagnóstico.*
 - *Pacientes con pobre estado funcional ECOG 3 o 4, debido a la inhabilidad de recibir quimioterapia en estos estados funcionales.*
 - *Pacientes con expedientes incompletos.*

- **Criterios de eliminación**
 - *Pacientes a los cuales no se les haya realizado determinación de Ki67 por inmunohistoquímica en la pieza patológica.*

- **Variables por estudiar**
 - *Edad*
 - *Diagnóstico*
 - *Etapas clínicas con base al TNM*
 - *Grado histológico*
 - *Histología*
 - *Receptores*
 - *Invasión (perivascular o linfovascular)*
 - *Ki67*
 - *Puntaje ECOG*
 - *Tratamiento (quirúrgico, hormonoterapia, quimioterapia y radioterapia)*
 - *Duración del tratamiento*
 - *Recurrencia*

Metodología

Se incluyeron 100 pacientes femeninas > 18 años con diagnóstico de cáncer de mama en estadios tempranos (I-IIA), que presentaron en la inmunohistoquímica receptores hormonales positivos, HER-2 normal y Ki67, las cuales fueron atendidas en el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José E. González”. Como criterio de exclusión se incluye a las pacientes a las cuales no se les haya realizado determinación de Ki67 por inmunohistoquímica en la pieza patológica. Debido al riesgo mínimo del estudio no será necesario consentimiento informado escrito. Se utilizó una base de datos de 5 años (2017 – 2022) de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de la consulta del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Para el registro de datos se utilizó la herramienta hoja de cálculo de Microsoft office Excel y para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22 (IBM, Nueva York, Estados Unidos).

Análisis estadístico

Se empleó estadísticas descriptivas y medidas de dispersión central para resumir variables. Se calcularon prevalencias mediante números absolutos y frecuencias. Para evaluar la asociación entre la presencia de Ki67 y la indicación de terapia citotóxica, se utilizó una prueba de chi cuadrada como prueba de hipótesis. Este enfoque metodológico busca entender la relación entre el biomarcador Ki67 y la decisión de administrar terapia citotóxica en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Se reportaron datos de 100 pacientes femeninas > 18 años con diagnóstico de cáncer de mama en estadios tempranos (I-IIA), que presentaron en la inmunohistoquímica receptores hormonales positivos, HER-2 normal y Ki67, las cuales fueron atendidas en el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

n=100	
Sexo femenino	100 (100)
Promedio de edad*	59
ECOG	
0	95 (95)
1	5 (5)
Etapa clínica	
0	6 (6)
I	65 (65)
II	29 (29)
T	
In situ	7 (7)
1	67 (67)
2	26 (26)
N	
0	91 (91)
1	8 (8)
2	1(1)

*Todas las variables estan expresadas en % (n), excepto *, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, T= estadio tumoral, N= estadio ganglionar*

Tabla 1. Características demográficas de base.

De las 100 pacientes incluidas, el promedio de edad fue de 59 años, 95% con buen estado funcional con un ECOG de 0, el estadio clínico I fue el mas frecuente clasificado como T1N0 (Tabla 1).

n=100	
GRADO	
1	27 (27)
2	58 (58)
3	15 (15)
HISTOPATOLOGÍA	
Ductal	82 (82)
Lobulillar	14 (14)
Otro	4 (4)
INVASIÓN	
Perivascular	2 (2)
Linfovascular	2 (2)
INMUNOHISTOQUÍMICA	
Receptores de estrógeno	8 (8)
Receptores de progesterona	5 (5)
Con ambos receptores	87 (87)
Ki67 < 20%	69 (69)
Ki67 > 20%	31 (31)

Todas las variables están expresadas en % (n), Grado 1= bien diferenciado, Grado 2= moderadamente diferenciado, Grado 3= poco diferenciado

Tabla 2. Características histopatológicas e inmunohistoquímica.

En cuanto a las características tumorales, se reportó con mayor frecuencia una histopatología Ductal (82%), moderadamente diferenciado (58%). A la inmunohistoquímica con mayor frecuencia presentaban ambos receptores hormonales y un Ki67 < 20% (Tabla 2).

n=100	
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	
Mastectomía radical modificada	15 (15)
Mastectomía simple con ganglio centinela	56 (56)
Cirugía conservadora	29 (29)
TRATAMIENTO MÉDICO	
Adyuvancia	100 (100)
Tamoxifeno	44 (44)
Inhibidores de aromatasa	76 (76)
Bloqueo hormonal completo	14 (14)
Quimioterapia	37 (37)
Radioterapia	71 (71)
Neoadyuvancia	5 (5)
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	
< 5 años	50 (50)
5 años	46 (46)
> 5 años	4 (4)
RECURRENCIA	4 (4)
<i>Todas las variables estan expresadas en % (n)</i>	

Tabla 3. Características del tratamiento y recurrencias.

En cuanto al tratamiento recibido, la mayoría de las pacientes se sometió quirúrgicamente de manera inicial a mastectomía simple con ganglio centinela y posteriormente recibieron tratamiento médico, con mayor frecuencia hormonoterapia adyuvante con inhibidores de aromatasa. Del total de las pacientes que recibieron adyuvancia, el 37% recibió quimioterapia en combinación con hormonoterapia. Solo se reportaron recurrencias en 4%. (Tabla 3).

Se utilizó una prueba de chi cuadrada de Pearson como prueba de hipótesis en la que se obtuvo un valor de $p = < 0.0001$. Se obtuvo que del total de las pacientes incluidas en este estudio, 31% tuvo un Ki67 $> 20\%$. De estos pacientes mencionados anteriormente, el 80.6% de ellas recibió quimioterapia adyuvante. La asociación entre Ki67 $> 20\%$ y la indicación de quimioterapia es significativa, con una razón de momios de 19.8 (95% CI: 6.6-58.6, $p = < 0.0001$). Por otro lado

no se encontraron resultados significativos en relación con la recurrencia de la enfermedad. (Anexos).

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

Estos hallazgos resaltan la importancia del marcador Ki67 en la toma de decisiones clínicas para pacientes con cáncer de mama temprano en estadios tempranos. La elevada proporción de pacientes con un Ki67 > 20% que recibieron quimioterapia adyuvante respalda a este marcador como un factor determinante en la planificación del tratamiento.

Es interesante notar la significativa asociación entre un Ki67 elevado y la indicación de quimioterapia, con una razón de momios de 19.8 (95% CI: 6.6-58.6, $p = <0.0001$). Este hallazgo subraya la utilidad clínica del Ki67 como predictor potencial de la respuesta al tratamiento y destaca la necesidad de evaluar este marcador de manera integral en la práctica clínica.

No obstante, la proporción del 19.3% de pacientes con Ki67 elevado que no recibieron tratamiento plantea preocupaciones importantes en cuanto a las diversas razones por las cuales no se obtuvo el tratamiento, entre las cuales destacan la pérdida de seguimiento y los costos asociados. Estos resultados sugieren la necesidad de abordar barreras logísticas y económicas para garantizar que los pacientes con indicaciones claras de quimioterapia adyuvante reciban el tratamiento más adecuado y que les aporte el mayor beneficio.

A pesar de la fuerte asociación entre Ki67 y la indicación de terapia citotóxica adyuvante, la falta de resultados significativos en relación con la recurrencia de la enfermedad plantea interrogantes adicionales. Se abre la puerta a investigaciones más profundas para comprender mejor la relación entre Ki67 y

los desenlaces a largo plazo, lo que podría mejorar aún más la precisión de las recomendaciones de tratamiento.

Estos resultados respaldan la relevancia del Ki67 como un factor de importancia en la toma de decisiones sobre la quimioterapia adyuvante en el contexto específico de la población nuestro hospital. Sin embargo, también subrayan la necesidad de abordar las barreras que impiden el acceso al tratamiento en un subconjunto significativo de pacientes.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIÓN

La perspectiva a futuro de realizar estudios prospectivos sobre el uso del Ki67 en la administración de quimioterapia citotóxica adyuvante en el cáncer de mama temprano abre un horizonte prometedor en la mejora de las estrategias de tratamiento. Al dedicar recursos a investigaciones a largo plazo, podemos profundizar nuestra comprensión de la relación entre el Ki67 y los desenlaces clínicos, lo que permitiría refinar las pautas de tratamiento de manera más precisa y personalizada.

Este enfoque no solo contribuiría al avance de la ciencia médica, sino que también podría tener impactos significativos en la gestión de recursos en el ámbito de la salud, al buscar implementar otras opciones terapéuticas más asequibles y ampliamente disponibles. Al identificar con mayor precisión qué pacientes se beneficiarían más de la quimioterapia adyuvante basada en el Ki67, podríamos optimizar el uso de estos tratamientos, evitando su aplicación innecesaria en aquellos con menor probabilidad de respuesta.

Considerando el contexto mexicano, donde las barreras económicas y logísticas a menudo limitan el acceso a tratamientos especializados, la búsqueda de enfoques más costo-eficientes es crucial. Un estudio prospectivo permitiría evaluar la viabilidad y la eficacia económica de la implementación rutinaria del Ki67 en la toma de decisiones clínicas. Esto podría llevar a la creación de protocolos adaptados a la realidad de nuestra población, maximizando los beneficios terapéuticos con los recursos disponibles.

Además, al abordar específicamente el cáncer de mama en etapas tempranas, podríamos impactar de manera directa en la salud pública al mejorar las tasas de supervivencia y reducir las tasas de recurrencia. Esto no solo beneficiaría a las pacientes individualmente, sino que también aliviaría la carga económica y emocional asociada con tratamientos prolongados y repetidos.

En resumen, la inversión en estudios prospectivos sobre el uso del Ki67 podría ser un paso estratégico en nuestro ámbito hacia un tratamiento más preciso, personalizado y costo-eficiente del cáncer de mama en etapas tempranas en México, abordando desafíos de salud pública y mejorando la calidad de vida de las pacientes afectadas.

CAPÍTULO X

ANEXOS

Tabla cruzada Ki67 20%*QUIMIOTERAPIA

		QUIMIOTERAPIA		Total
		0	1	
Ki67 20%	0	57	12	69
	1	6	25	31
Total		63	37	100

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	36.715 ^a	1	.000		
Corrección de continuidad ^b	34.051	1	.000		
Razón de verosimilitud	37.568	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	36.348	1	.000		
N de casos válidos	100				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Razón de momios para Ki67 20% (.0/1.0)	19.792	6.675	58.685
Para cohorte QUIMIOTERAPIA= .0	4.268	2.064	8.827
Para cohorte QUIMIOTERAPIA= .0	.216	.125	.371
N de casos validos	100		

CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2020
2. Bonaccio, E., Camp, M., Chikarmane, S., Conant, E. F., DiNome, M., Eghtedari, M., Farrar, W. B., Flanagan, M. R., Harris, R. E., Hodgkiss, L., St Jude, φ, Hoyt, T. L., Jochelson, M. S., Khan, S., Lurie, R. H., Lehman, C. D., Lancaster, R. B., Mauer, C., Maxwell, J., ... Winkler, N. S. (2021). *Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 1.2021 Breast Cancer Screening and Diagnosis*. <https://www.nccn.org/home/member->
3. Chávarri-Guerra, Y., Villarreal-Garza, C., Liedke, P. E. R., Knaul, F., Mohar, A., Finkelstein, D. M., & Goss, P. E. (2012). Breast cancer in Mexico: A growing challenge to health and the health system. In *The Lancet Oncology* (Vol. 13, Issue 8). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70246-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70246-2)
4. Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M. J., Thürlimann, B., Senn, H. J., André, F., Baselga, J., Bergh, J., Bonnefoi, H., Burstein, H., Cardoso, F., Castiglione-Gertsch, M., Colleoni, M., Curigliano, G., Davidson, N. E., Leo, A. di, ... Xu, B. (2015). Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*, 26(8), 1533–1546. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
5. Ferguson, N. L., Bell, J., Heidel, R., Lee, S., Vanmeter, S., Duncan, L., Munsey, B., Panella, T., & Orucevic, A. (2013). Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in caucasian women. *Breast Journal*, 19(1), 22–30. <https://doi.org/10.1111/tbj.12059>
6. Foukakis, T., Bergh, J., & Hurvitz, S. A. (2022). *Deciding when to use adjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer-UpToDate* <https://www.uptodate.com/contents/deciding-when-to-use-adjuvant-chemotherapy-for-hormone-receptor-positive-her2-negative-breast-cancer/print?search=ki67&so...> 1/25 *Deciding when to use adjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer*. www.uptodate.com
7. Jang, M. H., Kim, H. J., Chung, Y. R., Lee, Y., & Park, S. Y. (2017). A comparison of Ki-67 counting methods in luminal Breast Cancer: The Average Method vs. the Hot Spot Method. *PLoS ONE*, 12(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172031>

8. Luporsi, E., André, F., Spyrtos, F., Martin, P. M., Jacquemier, J., Penault-Llorca, F., Tubiana-Mathieu, N., Sigal-Zafrani, B., Arnould, L., Gompel, A., Egele, C., Poulet, B., Clough, K. B., Crouet, H., Fourquet, A., Lefranc, J. P., Mathelin, C., Rouyer, N., Serin, D., ... Bellocq, J. P. (2012). Ki-67: Level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: Analytical and critical review. In *Breast Cancer Research and Treatment* (Vol. 132, Issue 3, pp. 895–915). <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1837-z>
9. Nielsen, T. O., Leung, S. C. Y., Rimm, D. L., Dodson, A., Acs, B., Badve, S., Denkert, C., Ellis, M. J., Fineberg, S., Flowers, M., Kreipe, H. H., Laenkholm, A. V., Pan, H., Penault-Llorca, F. M., Polley, M. Y., Salgado, R., Smith, I. E., Sugie, T., Bartlett, J. M. S., ... Hayes, D. F. (2021). Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(7), 808–819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
10. Penault-Llorca, F., & Radosevic-Robin, N. (2017). Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*, 49(2), 166–171. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.11.006>
11. Petrelli, F., Viale, G., Cabiddu, M., & Barni, S. (2015). Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. In *Breast Cancer Research and Treatment* (Vol. 153, Issue 3, pp. 477–491). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>
12. Prat, A., Pineda, E., Adamo, B., Galván, P., Fernández, A., Gaba, L., Díez, M., Viladot, M., Arance, A., & Muñoz, M. (2015). Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*, 24, S26–S35. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008>
13. Consenso Mexicano sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario novena revisión Colima 2021
14. Rashmi Kumar, N., Burns, J., Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., Anderson, B., Blair, S. L., Burstein, H. J., Chew, H., Dang, C., Elias, A. D., Giordano, S. H., Goetz, M. P., Goldstein, L. J., Hurvitz, S. A., Isakoff, S. J., Jankowitz, R. C., Javid, S. H., ... Young, J. S. (2021). *NCCN Guidelines Version 2.2022 Breast Cancer*. <https://www.nccn.org>
15. Schaafsma, E., Zhang, B., Schaafsma, M., Tong, C. Y., Zhang, L., & Cheng, C. (2021). Impact of Oncotype DX testing on ER+ breast cancer treatment and survival in the first decade of use. *Breast Cancer Research*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01453-4>
16. Siow, Z. R., de Boer, R. H., Lindeman, G. J., & Mann, G. B. (2018). Spotlight on the utility of the oncotype DX® breast cancer assay. In *International Journal*

of Women's Health (Vol. 10, pp. 89–100). Dove Medical Press Ltd.
<https://doi.org/10.2147/IJWH.S124520>

17. Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., Geyer, C. E., Dees, E. C., Goetz, M. P., Olson, J. A., Lively, T., Badve, S. S., Saphner, T. J., Wagner, L. I., Whelan, T. J., Ellis, M. J., Paik, S., Wood, W. C., Ravdin, P. M., ... Sledge, G. W. (2018). Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(2), 111–121. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804710>

CAPÍTULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Diego Armando Sánchez Alvarado

Candidato para el Grado de
Especialista en Medicina Interna

Tesis: EXPERIENCIA EN EL USO DE KI67 EN CÁNCER DE MAMA
TEMPRANO LUMINAL EN LA TOMA DE DECISIÓN PARA OTORGAR
TRATAMIENTO ADYUVANTE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL
NORESTE DE MÉXICO

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, el 26 de octubre de 1992, hijo de Hortensia Alvarado Pérez y Armando Sánchez Colores.

Educación: En agosto 2009 inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León finalizando en julio del 2015.

En marzo del 2016 realizó su servicio social en la Unidad de Medicina Familiar No. 67 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

En marzo del 2020 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.