

**Ferraris, Gustavo Alberto**

# Valor pronóstico de la sobre- expresión del gen HER-2 NEU en pacientes de 70 años o más portadoras de carcinoma de mama

---

**Tesis para la obtención del título de posgrado de  
Doctor en Medicina**

Director: Richardet, Eduardo Arnoldo

Documento disponible para su consulta y descarga en **Biblioteca Digital - Producción Académica**, repositorio institucional de la **Universidad Católica de Córdoba**, gestionado por el **Sistema de Bibliotecas de la UCC**.



Esta obra está bajo licencia 2.5 de Creative Commons Argentina.

Atribución-No comercial-Sin obras derivadas 2.5

TESIS DOCTORAL



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA DE CÓRDOBA

**VALOR PRONÓSTICO DE LA SOBRE-  
EXPRESIÓN DEL GEN HER-2 NEU EN  
PACIENTES DE 70 AÑOS O MÁS  
PORTADORAS DE CARCINOMA DE MAMA.**

Médico:

**GUSTAVO A. FERRARIS**

Egresado Universidad Católica de Córdoba

**Director de tesis:**

Profesor Doctor Eduardo Richardet

**Comité Asesor de tesis:**

Profesor Doctor Rubén Sambuelli

Profesor Doctor Néstor Garello

Profesor Doctor Hernán Castro Vita

<b>. Resumen</b>	Pág. 3
<b>. Introducción</b>	Pág. 4
1. identificación del Problema	Pág. 4
2. Marco Teórico	Pág. 5
2.1 Cirugía	Pág. 6
2.2 Radioterapia	Pág. 6
2.3 Quimioterapia	Pág. 7
2.4 Hormonoterapia	Pág. 9
2.5 Estado Actual	Pág. 10
3. Hipótesis de trabajo y Objetivos	Pág. 16
<b>. Material y Métodos</b>	Pág. 17
<b>. Resultados</b>	Pág. 20
<b>. Discusión</b>	Pág. 45
<b>. Conclusiones</b>	Pág. 50
<b>. Anexo A: Tablas modelo de Cox</b>	Pág. 51
<b>. Anexo B: Análisis de potencia</b>	Pág. 54
<b>. Anexo C: Gráficos modelo de Cox</b>	Pág. 57
<b>. Bibliografía</b>	Pág. 61

**OBJETIVO:**

El propósito de este estudio es investigar el significado pronóstico del oncogen HER 2 en pacientes ancianas mayores de 70 años.

**METODOS:**

Se realizó un estudio retrospectivo de 96 pacientes de 70 años de edad o mayores.

Se instituyó tratamiento quirúrgico, radioterapia y/o quimio u hormonoterapia adyuvante.

El período de estudio comprende desde enero de 1998 a diciembre de 2002.

Todos los pacientes tienen determinado el gen HER 2 por inmunohistoquímica.

Se analizó la asociación del oncogen con las características tumorales de las pacientes.

Se determinó además la influencia de la categoría molecular de acuerdo a receptores hormonales y HER2.

Estas características fueron correlacionadas con período libre de enfermedad, sobrevida causa específica y sobrevida global.

Se incluyen los métodos estadísticos de regresión de Cox, tabla de contingencias y análisis de Kaplan-Meier.

**RESULTADOS:**

El seguimiento medio fue de 5,63 años con una edad media de los pacientes de 76 años.

19,79% de los pacientes fueron HER 2 positivos y 80,21% HER 2 negativos.

La positividad del HER 2 se asoció significativamente con tamaño tumoral T2 ( $p=0,027$ ) y el uso de quimioterapia ( $p=0,03$ ).

Dicha sobre-expresión disminuyó solo el período libre de enfermedad respecto al HER 2 negativo ( $p=0,001$ ), no alterando sobrevida global y causa específica.

El análisis multivariado mostró que la categoría genética HER 2 y Triple Negativo, tamaño tumoral T2 y compromiso axilar influyen negativamente.

Esta influencia se demostró solamente para período libre de recurrencia, todos con valores de P inferiores a 0,05.

**CONCLUSION:**

La amplificación del HER 2 y la categoría genética son factores determinantes de recaída local y sistémica alterando negativamente el período libre de enfermedad.

Similar a las pacientes jóvenes, la sobre-expresión del HER 2 podría utilizarse para estrategias más agresivas en estas pacientes.

**PALABRAS CLAVES:** HER 2; ancianidad; análisis molecular; cáncer de mama

## 1 - IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Un estimado de 20,4 x 100000 mujeres desarrolla cáncer de mama en Argentina, observándose en la Provincia de Mendoza 21,5 x 100000 (tasas ajustadas) (1).

Dicha enfermedad, primera en incidencia de la patología oncológica de la posmenopáusica, se presenta en más del 50% en mayores de 65 años de edad (2).

No se encuentra en forma clara dentro de la bibliografía las pautas terapéuticas en pacientes de 70 o más años de edad.

Tampoco uniformidad de criterios respecto a la conducta oncológica a seguir una vez efectuado el diagnóstico de enfermedad.

Tales pacientes no son incluidas dentro de protocolos de investigación clínica debido a la edad y/o enfermedades co-mórbidas propias de la edad.

Por consiguiente en nuestro país tampoco hay trabajos de investigación que muestren una conducta al respecto sobre el estado del arte en la paciente añosa.

Los factores pronósticos moleculares están siendo evaluados para seleccionar terapéuticas, determinar la respuesta y el pronóstico de los tratamientos utilizados en cáncer de mama.

La familia de receptores de factores de crecimiento epidérmico, tirosin-kinasas, el cual incluye el HER-2 Neu, ha tenido considerable interés en los últimos años.

Altos índices de expresividad del oncogen predicen un pronóstico negativo para recaída, débil respuesta hormonal en tumores localmente avanzados y pobre sobrevida en pacientes metastáticos (3,4).

Dicha sobre-expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico ha sido reportado en un 20 a 25% de los tumores invasores de mama.

El problema delimitado, objeto del presente estudio, es el desconocimiento acerca del impacto de la amplificación oncogénica en la evolución oncológica de la paciente añosa.

## 2- MARCO TEÓRICO

El carcinoma de mama es uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados en países industrializados representando por lo menos un tercio de la patología oncológica. (1) (5)

Dichas proporciones están tendiendo a aumentar debido al uso de la mamografía como método de screening instituido en la población. (6)

El aumento de la edad es el factor más importante de riesgo, debido al aumento de la expectativa de vida en estados desarrollados.

Actualmente se calcula que la expectativa de vida de una mujer de 75 años ha aumentado unos 10 años aproximadamente en dichos países. (2)

El tratamiento estándar incluye, cirugía conservadora o mastectomía con vaciamiento axilar, radioterapia mamaria con o sin inclusión de áreas ganglionares y adyuvancia hormonal o quimioterapia.

Los datos disponibles de estudios específicos por edad demuestran que la eficacia del tratamiento no esta modificada por la edad. (7) (8)

Dicha eficacia está limitada por la falta de inclusión de un gran número de mujeres mayores, particularmente de edad avanzada y con enfermedades co-mórbidas.

Se encuentra información del valor de la adyuvancia, en especial quimioterapia, donde el meta-análisis de Oxford muestra la efectividad de la terapia sistémica por décadas.

Sin embargo, como se mencionó, pocos pacientes mayores de 70 años han sido incluidos en estudios randomizados de quimioterapia (609 enfermos en el estudio citado). (9)

Por lo tanto hay una considerable controversia sobre que constituye un apropiado tratamiento en mujeres añosas con diagnóstico de cáncer de mama. (10)(11)

A pesar del incremento en el número de pacientes añosas, las recomendaciones terapéuticas son a menudo inconsistentes y muy diferentes respecto a pacientes jóvenes.

Los tratamientos pueden estar influenciados por consideraciones no claras como desconocimiento de la historia natural de la enfermedad en añosas o la preferencia del médico. (12) (13)

Por lo señalado anteriormente las pacientes mayores tienden a recibir terapias menos agresivas. (14)

A la fecha esta disparidad en las terapias y el no efectuar tratamiento a las mayores ha sido pobremente evaluado (15).

Consecuentemente ha aumentado la cantidad de pacientes añosas, ya sea con tumores localizados o avanzados y por ende la necesidad de determinar si se debe prescribir algún tratamiento adyuvante.

Desde mediados de 1980, la mortalidad como resultado de cáncer de mama ha declinado en el mundo occidental.

Esto es debido en parte al amplio uso de terapias sistémicas (10) (16), a la mamografía y campañas de detección precoz de tumores mamarios.

La mayoría de las pacientes portadoras de dicha patología efectúa cirugía como primer tratamiento, conservación o mastectomía según el estadio clínico de la enfermedad.

En esta terapéutica, al igual que en pacientes jóvenes, la edad no es un factor de riesgo per se. (17)  
A continuación se detalla la búsqueda bibliográfica sobre los puntos controversiales respecto a los tratamientos.

## 2.1-CIRUGIA

Las controversias a este respecto, sería el efectuar vaciamiento axilar en añosas con axila clínicamente negativa o el tipo de cirugía indicado en estos pacientes. (18)

La cirugía axilar ha tenido históricamente un rol establecido en la estadificación y cura del cáncer.

Recientemente, la amplia utilización de la técnica de ganglio centinela ha llevado a cuestionar el uso del vaciamiento axilar.

Más aún, actualmente es sujeto de debate la magnitud del beneficio terapéutico de la remoción de ganglios axilares. (19)

La cirugía permanece como el Standard of care en el tratamiento del cáncer mamario.

Otras terapias alternativas, como la hormonoterapia primaria se deben reservar para pacientes con co-morbilidades severas o que rechazan la cirugía.

Estas conclusiones están avaladas por la revisión retrospectiva del registro de cáncer de Génova sobre el impacto pronóstico del rechazo quirúrgico.

Las pacientes que desistieron de ser operadas tuvieron una corta sobrevida, con un riesgo doble de incremento significativo de morir por su patología oncológica. (20)

Finalmente la revisión Cochrane concluyó que la terapia endocrina primaria fue inferior a cirugía en el control local de las mujeres en condiciones médicas adecuadas. (21)

## 2.2- RADIOTERAPIA

Respecto a la radioterapia, es clara su utilidad para el control loco-regional, (tasa de recaída con cirugía solamente entre 10% y 40%), en postmenopáusicas.

Demostrándose su rol en el estudio del NSABP B-06 (18) con cirugía conservadora o el meta-análisis de radioterapia post tumorectomía o mastectomía. (22)

El debate en este grupo etario es acerca de efectuar irradiación o solamente intentar tumorectomía y luego administrar tamoxifeno en pacientes con receptores estrogénicos positivos. (23)(24)

No obstante, se observó ganancia del 3% en la sobrevida agregando radiación a la mama. La pregunta es si estos resultados serían clínicamente significativos.

Dos estudios recientes evaluaron el rol de la radioterapia en este grupo.

Un de ellos, Canadiense, incluyó mujeres mayores de 50 años con tumores de hasta 5 CMS (T1 o T2).

La recurrencia local a 5 años fue 0,6% en pacientes tratadas con cirugía, tamoxifeno y radioterapia, versus 7,7% en la rama quirúrgica y hormonal ( $P < .001$ ). (25)

Un segundo trabajo fue limitado a tumores de hasta 2 CMS (T1 N0), receptor estrogénico positivo en mujeres mayores de 70 años.

Las pacientes que recibieron radiación, tuvieron un riesgo de recaída del 3%. No obstante son pacientes de bajo riesgo que posiblemente no necesitaran radioterapia. (26)

A la fecha, sin embargo, la irradiación luego de cirugía conservadora permanece como el Standard of care.

Aún usando técnicas modernas de irradiación, se deben balancear cuidadosamente la expectativa de vida y reacciones adversas eventuales.

Estas toxicidades usualmente menores a 1%, incluyen neumonitis actínica, pericarditis, fractura costal y daño coronario al indicar radioterapia.

Un reporte reciente evaluó en estudios los efectos de la omisión de radiación respecto a la sobrevida de mujeres ancianas.

Se sugirió que el nulo impacto en sobrevida, con un riesgo aumentado de recaída local se debe al poco seguimiento de los trabajos. (26)

Los mismos autores mencionan que la frecuencia en la omisión de radioterapia se incrementa de acuerdo al aumento de la edad.

Se registraron omisiones del 7%,9% y 26% en edades de 50 a 64, 65 a 74 y > de 75 años respectivamente;  $P < .0001$ .

Estos datos se asociaron en forma significativa con reducido control local, sobrevida global y causa específica.

### 2.3- QUIMIOTERAPIA

Respecto de la terapia sistémica adyuvante se encuentran controversias, por ejemplo, la conducta en pacientes con axila positiva o que tengan factores pronóstico de recaída.

Debido a esto, la población anciana tiene riesgo sustancial de recidiva y deberían ser considerados para terapia adyuvante.

Poca evidencia existe sobre el beneficio y el riesgo de administrar quimioterapia a este grupo de pacientes.

Análisis retrospectivos de subgrupos en estudios randomizados de quimioterapia adyuvante comparado con observación, sugieren que la geronte tiene proporcionalmente menos beneficio que la mujer joven. (27) (28)

Posteriormente el meta-análisis de Oxford demostró una reducción escalonada de la eficacia relativa de la quimioterapia adyuvante según el avance de las décadas de vida. (8)

No obstante, solo pocas mujeres mayores de 70 años fueron reclutadas en los ensayos (4,3%), con un número menor aún que recibieron antraciclinas. (1,4%)

El grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center identificó 1711 mujeres con receptor estrogénicos negativos, estadios I a III, desde 1992 a 1999. (29)



Mostraron una dramática reducción en el uso de quimioterapia según incrementaba la edad; 52,3% desde 66 a 69 años versus 5,3% en mayores de 85.

La adyuvancia se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 15% en mortalidad para el grupo de receptores negativos y ancianidad.

Estos mismos resultados, de la misma base de datos, fueron coincidentes con los aportados por Giordano y col. (30)

Evaluaron el beneficio de la adyuvancia en pacientes mayores de 65 años con estadio I a III, independientemente de los receptores hormonales.

Una significativa reducción de la mortalidad fue evidenciada en pacientes con axila positiva y receptores negativos.

Ambos análisis retrospectivos son coincidentes con los datos del Cancer and Leukemia Group B (CALGB) y US Breast Cancer Intergroup.

Ellos demostraron que el principal beneficio de la quimioterapia se evidenció en la población de pacientes con receptores negativos. (31)

Muchos factores pueden incrementar la toxicidad, tales como cambios en la farmacocinética de las drogas en estos pacientes, interacciones entre los medicamentos, etc.

Anteriormente en ancianos se preferían esquemas sin antraciclinas, debido al temor del daño miocárdico directo producido por estas drogas.

En una serie de 5575 paciente del registro americano SEER (Surveillance, Epidemiology and End results Registry), se investigó la toxicidad cardíaca por doxorubicina.

Observaron que la insuficiencia cardíaca continuaba tras 10 años de seguimiento, por lo tanto, debido al aumento de largos sobrevividores, hay que minimizar dicho riesgo. (32)

Sin embargo, esquemas adyuvantes como el CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoruracilo) no mostraron ventaja sobre el tamoxifeno en múltiples estudios de mujeres arias. (33)

Contrariamente, esquemas con doxorubicina fueron más efectivos en el análisis global. El trial B-16 del NSABP mostró superioridad de antraciclinas y tamoxifeno vs. tamoxifeno.

Algunos investigadores reportan grandes toxicidades por quimioterapia en estos pacientes (34), otros sugieren que con una cuidadosa selección, pueden tolerar el tratamiento como una joven (35).

A pesar de los avances, los esquemas óptimos, dosis y regímenes no han sido definidos, debido principalmente a la toxicidad potencial de estos.

## 2.4- HORMONOTERAPIA

Cabe recordar que las pacientes arias, en su gran mayoría presentan receptores estrogénicos positivos, obteniéndose un gran beneficio por medio de la hormonoterapia con tamoxifeno.

La revisión del año 2000 del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) confirmó el beneficio del tamoxifeno luego de 15 años de seguimiento. (36)

Las toxicidades severas del tamoxifeno incluyen carcinoma endometrial y tromboembolismo en un rango del 1%.

Los tumores inferiores a 1 CMS, axila negativa con co-morbilidades y expectativa de vida menor a 10 años es poco probable que se beneficien con hormonoterapia.

Actualmente la controversia se refiere en prescribir inhibidores de aromatasa, los cuales, en tres trabajos randomizados disminuyeron significativamente la recaída local, alrededor de 30%. (37)(38)(39)

El estudio ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in combination as adjuvant therapy in postmenopausal woman) fue publicado en el 2002 y actualizado recientemente. (39)

Los resultados muestran una ventaja del período libre de enfermedad del anastrozole sobre el tamoxifeno (HR 0,83; P=.005) y tiempo de recurrencia (HR 0,74; P=.0002).

El tratamiento con anastrozole se asoció con menores complicaciones tromboembolicas, isquemias cerebrovasculares, cáncer endometrial y metrorragias.; contrariamente se observó mayor artralgia, mialgia y osteopenia. (40)

La edad media de estos pacientes fue de 64 años, pero no hay datos disponibles que evalúen resultados y tolerancia en ancianas.

El BIG (Breast Internacional Group) 1-98 comparó recientemente letrozole versus tamoxifeno en 8010 pacientes, edad media 61 años y seguimiento medio de 2 años.

Mostró un beneficio significativo a favor de letrozole (2,6% de reducción de recaídas a 5 años y HR de 0.8; P=.003) (41)

El perfil de toxicidad observado fue similar al notado con el uso de anastrozole, siendo más común los eventos cardiovasculares con letrozole.

Una evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento en la mujer anciana en el BIG 1-98 está en desarrollo.

La estrategia óptima en el uso de hormonoterapia en pacientes postmenopausicas, incluyendo este grupo etario es controversial.

La Asociación Americana de Oncología Clínica recomienda incluir estas drogas en postmenopausia con receptor estrogénico positivo, sin definir momento ni duración del tratamiento.

Trabajos de hormonoterapia extendida y cambio a inhibidores de aromatasa luego de 2-3 años de tamoxifeno están mostrando beneficios sobre monoterapias. (42)(43)

Una cuidadosa evaluación de enfermedades concomitantes y los diferentes espectros de toxicidad del tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa deben ser tenidos en cuenta.

En la elección, recabar información sobre osteoporosis pre-existente, metabolismo lipídico, eventos cardiovasculares y funciones cognitivas, debido al alto riesgo de complicaciones y exceso de mortalidad. (44)(45)

Por consiguiente, se disponen actualmente de factores predictivos para identificar a pacientes que se pueden beneficiar de otras alternativas al tamoxifeno como se mencionó anteriormente.

Se supone, entonces, que la sobre-expresión del gen Her 2-neu, implicaría un tratamiento quimioterápico más que un manejo hormonal. (46)

## 2.5- ESTADO ACTUAL

El HER2-neu es miembro de una familia de receptores celulares del factor de crecimiento epidérmico. A la fecha se han identificado 4 tipos: HER1, HER2, HER3, HER4.

La sobre-expresión se observa en 20-30% de carcinomas invasivos mamarios, la amplificación detectada por FISH (fluorescencia hibridación in situ) ocurre en la misma magnitud. (47)

El gen codifica una glicoproteína transmembrana de 185 kD, donde el dominio interno actúa como tirosina-kinasa. Al activarse desencadena una serie de señales intracelulares.

Segundos mensajeros son los encargados de incrementar el potencial metastático de la célula y disminuir la susceptibilidad a la apoptosis. (48)

La promoción de la señalización intracelular se realiza a través de RAS-MAPK y la inhibición de la muerte celular por intermedio de la vía 3-fosfatidil-inositol-AKT-mTOR. (49)

Los dominios tirosin-kinasas son activados ya sea por homo o heterodimerización, generalmente inducido por la unión al ligando.

En contraste con dominios extracelulares de los otros tres miembros, el dominio HER2 puede adoptar una conformación fija semejante al estado ligando-receptor, permitiendo su dimerización.

La sobre-expresión del receptor o mutación puede inducir dimerización; además, el clivaje del dominio extracelular desencadenaría señalización, vestigio a nivel de la membrana celular. (50)

En la figura 1 se muestra la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, funciones y secuencia de segundos mensajeros desencadenados por su activación.

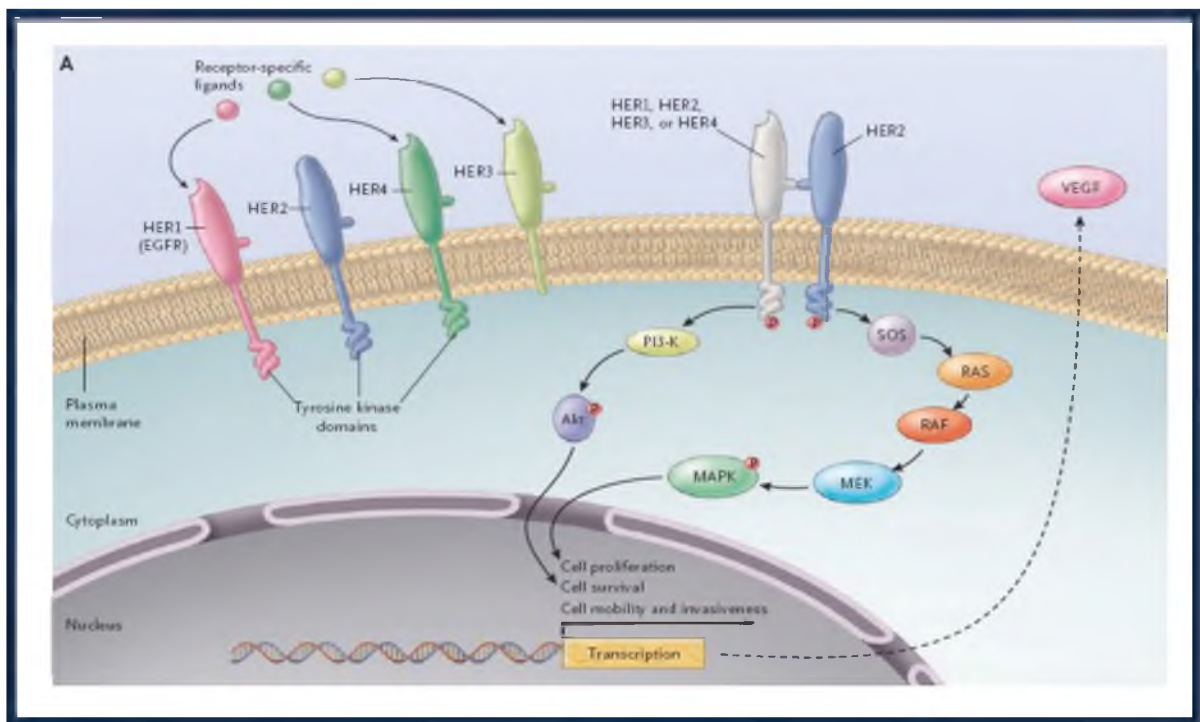


Figura 1: Familia Factor de crecimiento epidérmico

N ENGL J MED 357;1 WWW.NEJM.ORG JULY 5, 2007

Como se mencionó, estudios clínicos previos han encontrado que la sobre-expresión del HER2-neu ha sido asociado con pobre respuesta a tratamientos.

Se ha observado resistencia hormonal al tamoxifeno y a ciertos tipos de quimioterapia como el esquema CMF (ciclofosfamida, metrotexato y 5-fluoruracilo). (51)

Por otro lado, datos pre-clínicos han sugerido que la amplificación génica del receptor puede conferir radio-resistencia a células mamarias cancerosas.

Estos datos, evidenciados en estudios caso-control, mostraron mayores índices de recurrencia local cuando el marcador se encontrada sobre-expresado que en pacientes que no mostraban amplificación. (52)

No obstante en otros trabajos donde se combinaban radioterapia y quimioterapia a la cirugía en tumores localmente avanzados, no mostró valor predictivo de recaída loco-regional. (53)

A la fecha un solo estudio ha sido publicado, donde se investiga el sub-grupo de pacientes añosas y la significación pronóstica de sobre-expresión del Her2.

Se mostró que dicho gen debe ser considerado en la estrategia terapéutica debido al incremento de recaídas que se observaron en los casos de amplificación. (54)

Nuevas terapias con anticuerpos monoclonales incluyen el uso de trastuzumab, siendo su blanco el dominio extracelular del receptor HER2.

A través de dos sitios antigénicos específicos, esta inmunoglobulina Ig G humanizada previene la activación de la señalización intracelular mediada por tirosin-kinasas.

Varios mecanismos posibles de acción mediante la cual el trastuzumab disminuiría la señalización han sido propuestos.

Se incluyen la prevención de la dimerización, aumento de la destrucción endocítica del receptor, inhibición de la pérdida del dominio extracelular y la activación inmune. (55)

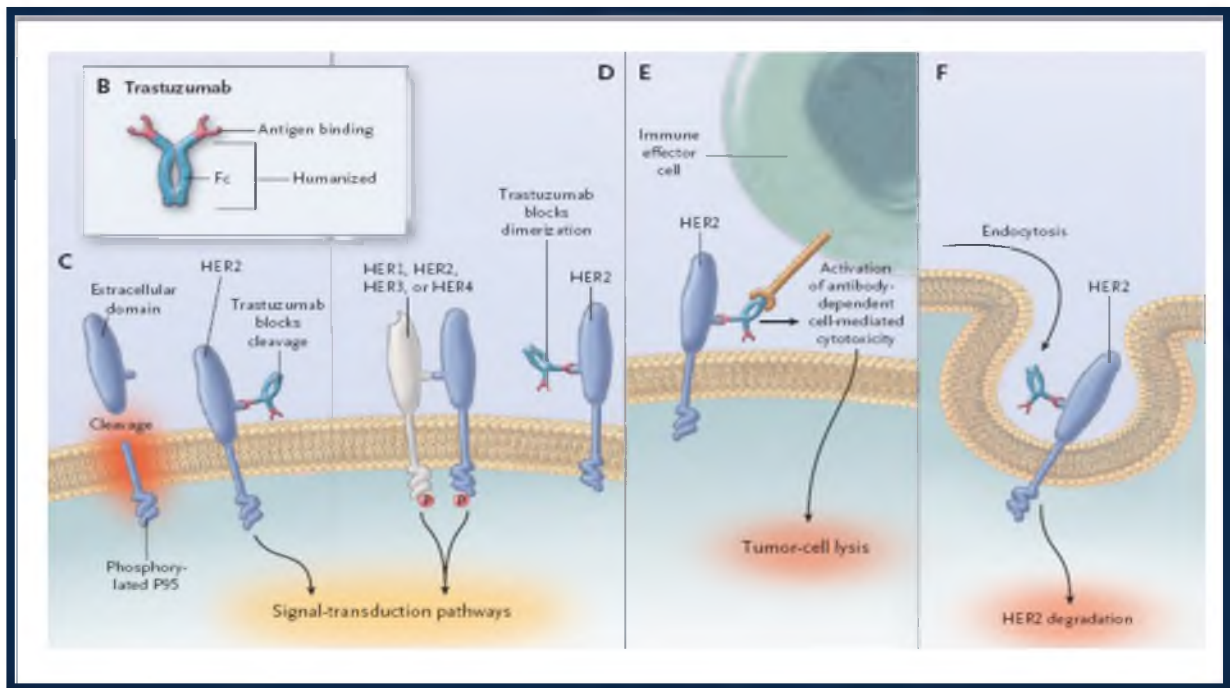


Figura 2: Mecanismo de acción del trastuzumab

N ENGL J MED 357:1 WWW.NEJM.ORG JULY 5, 2007

Hasta el momento, solo unos pocos y altamente seleccionados pacientes han sido tratados con este anticuerpo monoclonal, por lo tanto no se pueden sacar conclusiones.

Por lo tanto, habría una necesidad para el pronto estudio de estos agentes en pacientes ancianos.

El trastuzumab ha mostrado resultados positivos en adyuvancia, publicado en varios trabajos, no obstante, aumentan considerablemente los casos de insuficiencia cardiaca administrado conjuntamente con antraciclinas. (56)

Actualmente se han reportado también, estudios exploratorios del mecanismo potencial de resistencia en terapias endocrinas.

Estos experimentos muestran una comunicación cruzada entre las vías de señalización del factor epidérmico y los receptores estrogénicos.

Se sugieren, entonces que la combinación de terapia hormonal con inhibidores del factor de crecimiento epidérmico representaría un prometedor escenario en pacientes afeadas. (57)

La nueva era de la biología molecular podría cambiar en poco tiempo la vieja era del uso de variables clínicas para la selección terapéutica.

Actualmente se consideran factores claves para determinar pronóstico y tratamientos el estadio patológico, grado tumoral, estado de receptores hormonales y del gen HER 2.

El uso de la tecnología microarray cDNA, es capaz de identificar un numero limitado de genes específicos que pueden predecir período libre de enfermedad.

Probablemente podría ser el mejor camino para definir pronóstico y seleccionar tratamientos lo cual es de particular importancia en pacientes mayores.

Los investigadores han distinguido distintos patrones de expresión génica y diferentes pronósticos encontrados en el tumor primario como en las metástasis. (58)

Se encuentran disponibles varios tipos de test con tecnología de gene array, mostrando un estudio publicado recientemente una significativa concordancia entre ello. (59)

Se dividen en 3 subtipos: luminales, HER2 y basales.

A continuación se señalan las características principales de cada uno de acuerdo a patrones de expresión, características clínicas, tratamientos y respuestas.

A modo de síntesis y de presentar los datos en forma simple se elaboran tablas para su estudio y análisis:

Tabla 1:

### CLASIFICACION MOLECULAR: SUBTIPO LUMINAL

<b>LUMINALES</b>	
Representan EL 67% de los carcinomas mamarios Tumores con Receptores Hormonales positivos	
<u>SUB-TIPO A</u>	<u>SUB-TIPO B yC</u>
Expresan citoqueratinas luminales (8/18)	

Tabla 2:

### CLASIFICACION MOLECULAR: LUMINAL A

Alta expresión de R. Hormonales
RE y RP positivos
> Expresión de genes relacionados con activación del RE
Grado I frecuente
Mutación de P53 <20%
Menor tasa de recurrencia
Hormono respondedores

Pobre respuesta a quimioterapia

Tabla 3:

**CLASIFICACION MOLECULAR: LUMINAL B**

Menor expresión de R. Hormonales
RP negativo
Pueden ser Her2+++
expresión de genes proliferativos y antiapoptóticos
Grado II-III + frecuente
Mayor tasa de recurrencia
Resistencia a Tamoxifeno frecuente
Respuesta al tratamiento variable

Potencial beneficio con quimio-hormonoterapia

Tabla 4:

**CLASIFICACION MOLECULAR: Subtipo HER2**

Tumores receptores hormonales negativos
Her2 positivos
Genes activadores/reguladores de la red Her2
Mutación de P53- GRB7 +
Alto grado histológico (G3)
2 veces mas riesgo de compromiso axilar
Grupo muy heterogéneo. Curso más agresivo.
Recaldas tempranas
Mayor sensibilidad a antraciclinas y taxanos (MDA: neoadyuvancia)
Resistencia a CMF (controversial)
Mayor ventaja con mayores dosis de QT y densidad de dosis

Sensibilidad- resistencia a Trastuzumab

Tabla 5:

**CLASIFICACION MOLECULAR: SUBTIPO BASAL**

Tumores que no expresan receptores hormonales ni Her2
Patrón genético similar a células epiteliales basales
Citokeratinas 5-6-17 (basales)
Alto grado histológico (G3)
Mutación de P53
Mutación del BRCA1 frecuente
Mayor expresión de genes involucrados con matriz y angiogénesis
Solo respuesta a quimioterapia convencional basada en antraciclinas y taxanos

En conclusión, la explosión del conocimiento de la biología molecular y el desarrollo de terapias monoclonales abren una nueva era en el tratamiento del cáncer.

Es esencial que las pacientes afeadas sean incluidas en trabajos de investigación y se les pueda ofrecer a futuro la mejor terapéutica disponible.



### **3- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

La sobre-expresión del gen HER 2-neu en pacientes mayores de 70 años, portadoras de cáncer de mama disminuye la sobrevida y período libre de enfermedad.

#### **OBJETIVOS GENERAL 1:**

Evaluar la sobre-expresión del oncogen HER 2-neu en carcinomas mamarios de pacientes mayores de 70 años.

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- 1-Cuantificar dosajes del gen HER 2-neu por inmunohistoquímica en los tacos de biopsia de los pacientes involucrados.
- 2-Determinar el porcentaje de sobre-expresión del oncogén en este grupo etario.

#### **OBJETIVO GENERAL 2:**

Determinar la sobrevida y período libre de enfermedad en pacientes con sobre-expresión del oncogén.

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- 1- Comparar sobrevida en pacientes con el gen sobre-expresado versus los no expresados.
- 2- Comparar período libre de enfermedad en pacientes con el gen sobre-expresado versus los no expresados.

## MATERIAL:

Se efectuó un estudio exploratorio para la realización y determinación de los objetivos específicos planteados.

Se recavaron en forma retrospectiva datos de pacientes derivados al Instituto Privado de Radioterapia Cuyo S.A. de la Provincia de Mendoza.

Esta institución registra por medio de historias clínicas los pacientes enviados por cirujanos y/o oncólogos clínicos para tratamiento adyuvante de radioterapia.

Estos registros recolectan información sobre procedimiento quirúrgico, informe del patólogo, estudios por imágenes, tratamientos sistémicos como los radiantes y la evolución del paciente.

El estudio comprende 96 casos de cáncer de mama mayores de 70 años diagnosticadas desde enero 1998 y diciembre 2002 seguidos 5 años hasta marzo del 2007.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes es 5,63 años.

Todos los pacientes realizaron tratamiento quirúrgico seguido de radioterapia en el volumen mamario.

La evaluación quirúrgica de la axila, la irradiación ganglionar y la indicación de quimioterapia y/u hormonoterapia quedó a consideración del médico tratante.

La estadificación se basa en el estudio patológico de la pieza quirúrgica de acuerdo a la 6ta edición del TNM de la AJCC, año 2004.

Todos los estudios de extensión tumoral: centellograma óseo, ecografía hepática, radiografía de tórax y laboratorios fueron normales.

El estado de oncogén HER 2 neu está evaluado por inmunohistoquímica, el cual detecta la amplificación.

Si el test tiene resultado 0 o +1 se considerará negativo. El resultado +3 se considerará positivo.

Se establecerá la categoría molecular de acuerdo al estado de los receptores de estrógeno, progesterona y el oncogén HER 2.

Se estableció contacto con dichas pacientes para conocer el estado de la enfermedad (período libre de enfermedad) y su sobrevida (sobrevida global).

Se define período libre de enfermedad como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la ocurrencia de la recaída, o segundo tumor primario o muerte.

Sobrevida global es el tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la muerte de cualquier causa del paciente.

Sobrevida causa específica es el tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la muerte por causa de su enfermedad oncológica.

## TRATAMIENTOS:

### A – Cirugía:

Se indicó mastectomía en 14 pacientes (15,78%), el resto fue modalidad conservadora.

Se realizó ganglio centinela en 8 mujeres (10,52%)

10 pacientes no tuvieron vaciamiento ganglionar (10,41%)

### B – Radioterapia:

Todos los pacientes recibieron tratamiento radiante con campos tangenciales con energías de 6 MV o Cobaltoterapia.

La dosis a volumen mamario o pared torácica fue de 50,4 Gy, utilizando boost de 16 Gy en caso de conservación mamaria.

Se prescribió irradiación de áreas ganglionares en caso de axila positiva o no realizar vaciamiento axilar en 30 pacientes (39,47%) con dosis de 45 Gy.

### C – Tratamiento sistémico:

Se indicó hormonoterapia en caso de receptores hormonales positivos. 67 pacientes recibieron tamoxifeno (80%).

29 pacientes recibieron quimioterapia (38,15%), CMF el 53,1%, con antraciclinas el 46,8%. Ningún paciente recibió taxanos ni trastuzumab.

12 de 19 pac HER 2 + realizaron QT (63,15%)

## VARIABLES:

Se incluirán las siguientes variables:

### VARIABLES INDEPENDIENTES:

- edad de la paciente
- tipo histológico
- grado histológico
- tamaño tumoral
- invasión vascular
- invasión linfática
- invasión perineural
- receptores hormonales

- estatus ganglionar
- quimioterapia previa
- hormonoterapia previa
- estado gen HER 2-neu
- enfermedades co-mórbidas
- categoría molecular

## VARIABLES DEPENDIENTES:

- Muerte por cáncer
- Recaída tumoral
- Muerte por otra causa

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis de supervivencia examina y modela el tiempo que transcurre hasta que ocurre un evento. El prototipo de tal evento es la muerte, de la cual deriva el nombre de “*análisis de supervivencia*”, dado que inicialmente las técnicas se diseñaron para su aplicación en el ámbito de la medicina, con el objeto de estudiar el tiempo de vida hasta el fallecimiento de un paciente.

El análisis de supervivencia se centra en la distribución de los tiempos de supervivencia.

La idea de los modelos es examinar la relación que existe entre la supervivencia y una o más covariables.

El presente trabajo tiene como propósito realizar un análisis de sobrevida en pacientes mayores de 70 años portadores de cáncer de mama, observando en particular, la influencia de la sobre-expresión del oncogen denominado Her 2-neu.

Se utilizarán en la investigación los modelos clásicos para este tipo de análisis. Se aplicarán el método de *Kaplan-Meier*, el modelo de *Cox* y la verificación de los supuestos según lo propuesto por *Therenau & Grambsch*.

Para los cálculos se utilizarán los paquetes *R* y *SPSS*.

SPSS 15.0 for Windows, Release 6 Sep 2006, Copyright SPSS Inc

R version 2.6.2 (2008-02-08), Copyright (C) 2008 The R Foundation for Statistical Computing.

Los resultados (*p-valores*) de los test *Chi-cuadrado*, el test exacto de *Fischer* y el test de *Mantel-Haenzel*, para analizar si existe o no asociación entre las distintas variables y la presencia de Her-2 neu.

Se incluye en el anexo el análisis de potencia para demostrar el poder estadístico de la muestra.

### Análisis exploratorio

Se exponen los resultados (*p-valores*) de los test *Chi-cuadrado*, el test exacto de *Fischer* y el test de *Mantel-Haenzel*.

Para analizar si existe o no asociación entre las distintas variables y la presencia de Her-2 neu.

Puede observarse que casi la totalidad de los pacientes no superan los 80 años y presentan en su mayoría un tipo histológico ductal.

Sin embargo dentro del grupo Her-2 neu negativo, existe una proporción más elevada con un tipo histológico lobulillar.

Entre el 70% y 80% de los casos presentan tamaño tumoral T1c o T2, y aproximadamente el mismo porcentaje exhiben grado histológico inferior a 3.

Por su parte, las proporciones de pacientes para las variables invasión vascular, invasión linfática e invasión perineural son similares para ambos grupos Her-2 neu.

También existe una distribución similar entre los pacientes de acuerdo al estado ganglionar y la presencia o no de enfermedades co-mórbidas.

Aproximadamente entre el 30% y el 40% tienen estado ganglionar positivo, mientras que alrededor del 70% de los pacientes presentaron enfermedades co-mórbidas.

Esta similitud en las variables mencionadas anteriormente para los distintos grupos de Her-2 neu, indica la falta de relación a la presencia positiva del oncogen.

Esto se comprueba mediante los tests de asociación, ya que en ningún caso los *p-valores* resultan inferiores al 10%.

Las variables que presentan asociación significativa con la presencia positiva de HER2 son: tamaño tumoral superior a T2, receptores estrógeno y progesterona, quimioterapia y hormonoterapia.

Salvo en el caso del receptor hormonal progesterona, los *p-valores* resultaron inferiores al 10% e incluso al 5%.

En cuanto a las variables relacionadas con la sobrevida (recaída, muerte y muerte específica), salvo para el caso de la muerte específica, existe relación.

Se encontró estadísticamente significativa con la variable HER2, en un nivel de significancia superior al 5%.

Estos resultados indican que la presencia de HER2 se asocia en los pacientes con un tamaño tumoral mayor o igual a T2.

La presencia de receptores hormonales se relacionan en la decisión de utilizar tratamientos de quimioterapia y/u hormonoterapia.

A su vez, la presencia del oncogen influiría en tanto en la recaída y/o muerte del paciente.

A continuación se realiza el análisis de sobrevida a los fines de comprobar si existen o no diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes.

Se efectuará para el período libre de enfermedad, sobrevida global y específica; aunque en éste último, el análisis exploratorio, anticipa una falta de influencia.

En la siguiente tabla se presentan las características de los pacientes clasificados de acuerdo a su situación respecto al oncogen, tanto en cantidades como en proporciones.

**Tabla 6: Características del paciente según presencia oncogen Her-2 Neu.**

	Her-2 neu Negativo	-Her-2 neu Positivo	Test cuadrado p-valor	Chi-Test exacto Fischer p-valor	deTest de Haenzel p-valor	Mantel-
<b>Edad del paciente</b>			0,382	1,000	0,891	
70-80	74 (96,1%)	19 (96,9%)				
≥81	3 (3,9%)	3 (3,1%)				
<b>Tipo Histológico</b>			0,116	0,172	0,223	
Ductal	51 (77,3%)	16 (94,1%)				
Lobulillar	15 (22,7%)	1(5,9%)				
<b>Tamaño Tumoral</b>			0,225	-	-	
0	1 (1,3%)	0 (0,0%)				
T1a	3 (3,9%)	1 (5,3%)				
T1b	12 (15,6%)	2 (10,5%)				
T1c	30 (39,0%)	3 (15,8%)				
T2	24 (31,2%)	12 (63,2%)				
T3	3 (3,9%)	1 (5,3%)				
T4	4 (5,2%)	0 (0,0%)				
<b>Tamaño tumoral por subgrupos</b>						
<T1c vs ≥T1c			0,625	0,756	0,868	
<T2 vs. ≥T2			0,027	0,039	0,052	
<b>Grado Histológico</b>			0,511	0,535	0,734	
≤2	62 (80,5%)	14 (73,7%)				
>3	15 (19,5%)	5 (26,3%)				
<b>Invasión Vascular</b>			0,389	0,404	0,389	
Presente	52 (73,2%)	12 (63,2%)				
Ausente	19 (26,8%)	7 (36,8%)				
<b>Invasión Linfática</b>			0,419	0,450	0,585	
Presente	34 (47,2%)	7 (36,8%)				
Ausente	38 (52,8%)	12 (63,2%)				
<b>Invasión Perineural</b>			0,391	0,445	0,551	
Presente	34 (47,9%)	7 (36,8%)				
Ausente	38 (52,1%)	12 (63,2%)				
<b>Receptor hormonal estrogénico</b>			0,003	0,005	0,007	
Positivo	65 (84,4%)	10 (52,6%)				
Negativo	12 (15,6%)	9 (47,4%)				

<i>(continuación)</i>				
<b>Receptor hormonal progesterona</b>		0,091	0,124	0,153
Positivo	45 (58,4%)	7 (36,8%)		
Negativo	32 (41,6%)	12 (63,2%)		
<b>Estado ganglionar</b>		0,354	-	-
Positivo	26 (33,8%)	8 (42,1%)		
Negativo	45 (58,4%)	8 (42,1%)		
No realiza vac,	6 (7,8%)	3 (15,8%)		
<b>Quimioterapia</b>		0,03	0,045	0,062
Si	<b>17 (39,5%)</b>	<b>12 (70,6%)</b>		
No	26 (60,5%)	5 (29,4%)		
<b>Hormonoterapia</b>		0,000	0,002	0,002
Si	68 (90,7%)	11 (57,9%)		
No	7 (9,3%)	8 (42,1%)		
<b>Enfermedades co-mórbidas</b>		0,622	0,744	0,839
Si	57 (74,0%)	13 (68,4%)		
No	20 (20,6%)	6 (31,6%)		
<b>Recaída Tumoral</b>		0,001	0,003	0,003
Si	16 (20,8%)	11 (57,9%)		
No	61 (79,2%)	8 (42,1%)		
<b>Muerte</b>		0,012	0,018	0,027
Si	15 (19,5%)	9 (47,4%)		
No	62 (80,5%)	10 (52,6%)		
<b>Muerte por cáncer</b>		0,467	0,488	0,709
Si	11 (14,3%)	4 (21,1%)		
No	66 (85,7%)	15 (78,9%)		



A. Estimador de Kaplan-Meier según grupo Her-2 neu.

**1. Análisis del período libre de enfermedad.**

Se define como período libre de enfermedad como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la ocurrencia de la recaída, segundo tumor primario o muerte.

Los datos de aquellos pacientes que permanecen vivos al momento de finalización del estudio y no presentaron recaída ni segundo tumor primario se consideran *censurados*.

El grupo con sobre-expresión del gen Her-2 neu negativo está constituido por 77 pacientes, de los cuales casi el 80% son censurados.

En el grupo donde la expresión del oncogen es positiva, las observaciones censuradas no alcanzan la mitad.

Los datos para ambos grupos se muestran en la tabla 6.

**Tabla 7: Pacientes según sobre-expresión Her-2 neu. Período libre de enfermedad.**

Her-2 Neu	Nº total	Nº de eventos (Recaída) <sup>(1)</sup>	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Negativo	77	16	61	79,2%
Positivo	19	11	8	42,1%

*(1)Recaída local, sistémica o muerte del paciente.*

Los valores obtenidos con el estimador de *Kaplan-Meier*, el error estándar y el intervalo de confianza del 95% pueden verse en la tabla 7.

**Tabla 8: Pacientes según sobre-expresión Her-2 Neu.  
Período libre de enfermedad.**

Her-2 Neu	tiempo	n.riesgo	n.eventos	sobrevida	err. est.	LCI 95%	LCS 95%
<b>negativo</b>	21	77	1	0,987	0,013	0,962	1,000
	22	76	1	0,974	0,018	0,939	1,000
	24	75	1	0,961	0,022	0,919	1,000
	29	74	1	0,948	0,025	0,900	0,999
	30	73	1	0,935	0,028	0,882	0,992
	34	72	1	0,922	0,031	0,864	0,984
	34	71	1	0,909	0,033	0,847	0,976
	39	70	1	0,896	0,035	0,830	0,967
	42	67	1	0,883	0,037	0,814	0,958
	50	52	1	0,866	0,040	0,791	0,947
	55	45	1	0,847	0,043	0,766	0,936
	55	44	1	0,827	0,046	0,741	0,923
	55	43	1	0,808	0,049	0,717	0,910
	62	39	1	0,787	0,052	0,692	0,896
	63	37	1	0,766	0,055	0,666	0,881
66	35	1	0,744	0,058	0,640	0,866	
<b>Positivo</b>	11	19	1	0,947	0,051	0,852	1,000
	32	18	1	0,895	0,070	0,767	1,000
	34	17	1	0,842	0,084	0,693	1,000
	37	16	1	0,789	0,094	0,626	0,996
	37	15	1	0,737	0,101	0,563	0,964
	47	14	1	0,684	0,107	0,504	0,929
	72	9	1	0,608	0,119	0,415	0,892
	89	6	1	0,507	0,136	0,300	0,856
	94	5	1	0,405	0,141	0,205	0,803
	99	3	1	0,270	0,145	0,094	0,774
	106	2	1	0,135	0,120	0,024	0,770

La tabla incluye la siguiente información:

*Tiempo*: número de meses de seguimiento.

*n.riesgo*: número de individuos en riesgo antes del tiempo.

*n.eventos*: número de eventos de interés entre el tiempo y el siguiente mes en donde ocurre un evento.

*Sobrevida*: probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al tiempo.

*err.est.*: error estándar de la sobrevida.

*LCI 95%*: límite de confianza inferior del 95% para la sobrevida.

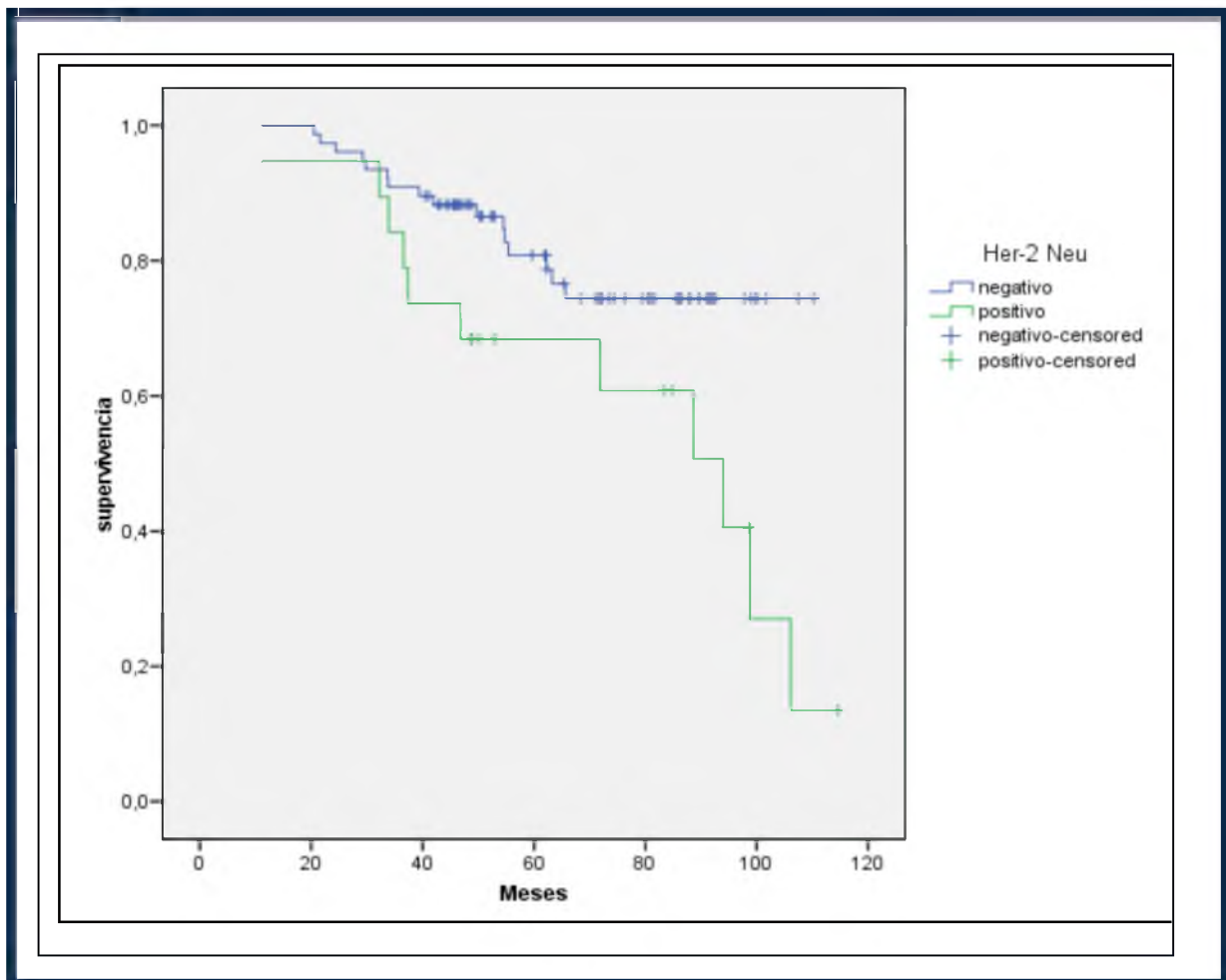
*LCS 95%*: límite de confianza superior del 95% para la sobrevida.

Puede observarse que casi el 75% de los pacientes Her-2 neu negativos sobreviven hasta 66 meses y el 74,4% sobrevive más de 66 meses.

Por su parte el 75% de los pacientes Her-2 neu positivos sobreviven hasta 37 meses y sólo el 13,5% sobrevive más de 106 meses.

El tiempo de sobrevida medio se ubicó en 93,7 meses y 77,5 meses respectivamente. Intuitivamente esto indica una diferencia en las funciones de supervivencia de ambos grupos, lo cual también puede apreciarse del análisis gráfico.

**Gráfico 3: Funciones de supervivencia. Período libre de enfermedad.**



Log Rank (Mantel Cox)	Chi cuadrado	gl	significancia.
Her 2 neu positivo vs Her 2 neu negativo	5.922	1	0,015

**Tabla 9: Comparación curvas de sobrevida.  
Período libre de enfermedad**

Los resultados del test *logrank* confirman que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las funciones de sobrevida para diferentes niveles de Her-2 neu.

El *p-valor* arrojado (0,015), permite rechazar la hipótesis de igualdad entre ambas curvas a un nivel del 2%.

## 2. Análisis del período de sobrevida global

Se define como sobrevida global al tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa del paciente.

De esta manera los pacientes que a la finalización del estudio permanecen con vida se consideran como observaciones censuradas.

Siguiendo la misma metodología, puede observarse un aumento en la proporción de observaciones censuradas.

Esto es lógico dado que no todos los pacientes que presentaron recaída fallecieron a la finalización del período de seguimiento.

**Tabla 10: Pacientes según sobre-expresión Her-2 Neu. Sobrevida global**

Her-2 Neu	Nº total	Nº de eventos (Muerte)	Censurado	
			Nº	Porcentaje
<b>Negativo</b>	<b>77</b>	<b>15</b>	<b>62</b>	<b>80,5%</b>
<b>Positivo</b>	<b>19</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>52,6%</b>

Los valores obtenidos con el estimador de Kaplan-Meier con el intervalo, el error estándar y el intervalo de confianza del 95% pueden verse en la tabla 10.

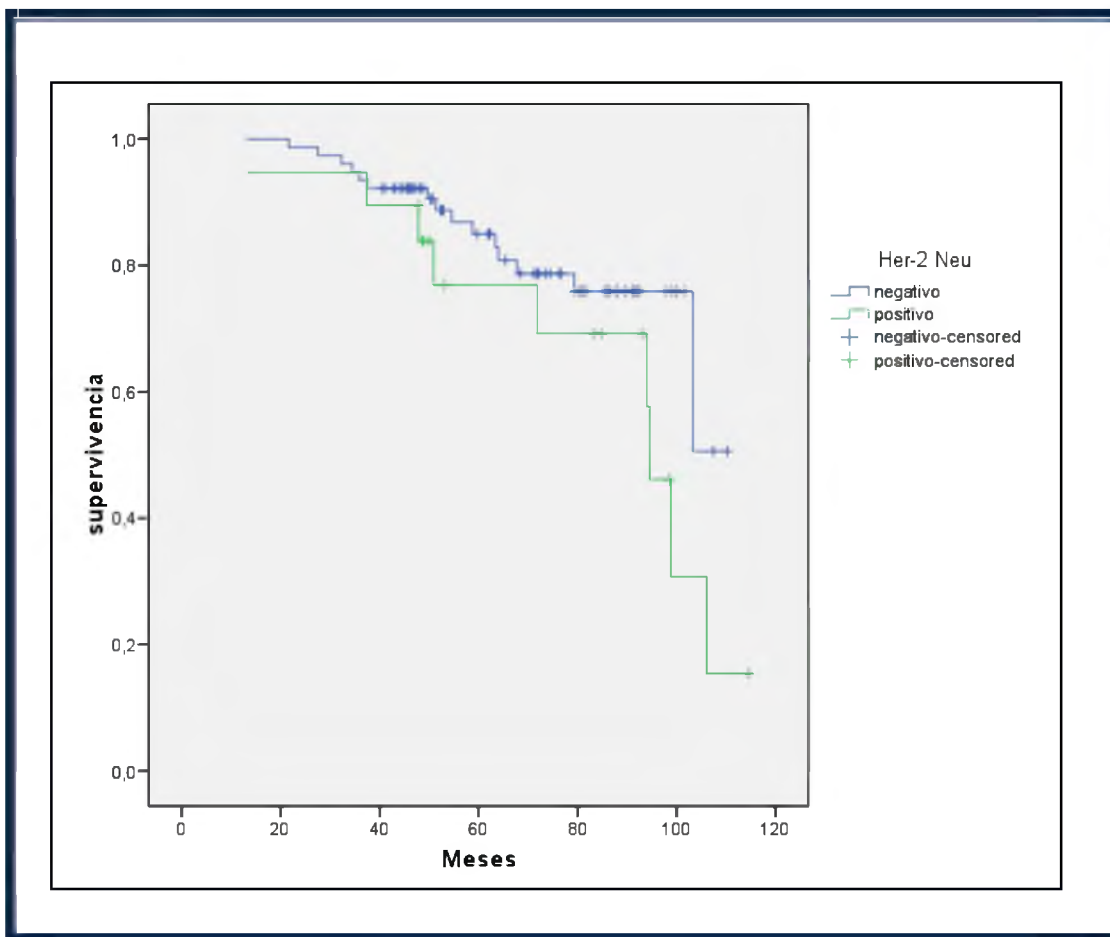
**Tabla 11: Pacientes según sobre-expresión Her-2 Neu. Sobrevida global.**

Her-2 Neu	tiempo	n.riesgo	n.eventos	sobrevida	err. est.	LCI 95%	LCS 95%
<i>Negativo</i>	21	77	1	0,987	0,013	0,962	1,000
	27	76	1	0,974	0,018	0,939	1,000
	32	75	1	0,961	0,022	0,919	1,000
	34	74	1	0,948	0,025	0,900	0,999
	35	73	1	0,935	0,028	0,882	0,992
	37	72	1	0,922	0,031	0,864	0,984
	49	55	1	0,905	0,034	0,841	0,975
	51	51	1	0,888	0,038	0,816	0,965
	54	47	1	0,869	0,042	0,791	0,954
	58	46	1	0,850	0,045	0,766	0,942
	63	41	1	0,829	0,048	0,740	0,929
	64	40	1	0,808	0,051	0,714	0,915
	67	38	1	0,787	0,054	0,688	0,901
79	28	1	0,759	0,059	0,652	0,884	
103	3	1	0,506	0,210	0,224	1,000	
<i>Positivo</i>	13	19	1	0,947	0,051	0,8521	1,000
	37	18	1	0,895	0,070	0,7669	1,000
	47	16	1	0,839	0,085	0,6871	1,000
	50	12	1	0,769	0,103	0,5914	1,000
	71	10	1	0,692	0,118	0,4955	0,966
	93	6	1	0,577	0,144	0,3535	0,941
	94	5	1	0,461	0,155	0,2392	0,890
	98	3	1	0,308	0,163	0,1092	0,866

El 75% de los pacientes Her-2 Neu negativos sobrevive hasta 103 meses y el 50% sobrevive más allá de ese período.

Por su parte el 75% de los pacientes HER2 positivos sobreviven hasta 71 meses, el 50% hasta 94 meses y el 15,4% logra sobrevivir más de 106 meses.

**Gráfico 4: Funciones de supervivencia. Sobrevida global.**



En este caso el tiempo de sobrevida medio se ubica en 94,6 meses para pacientes HER2 negativos y en los 85,3 meses para los positivos.

El análisis gráfico indica un comportamiento similar en las funciones de sobrevida.

Mediante la aplicación del test *logrank* se observa *p-valor* superior al 10% por lo tanto se acepta la hipótesis de igualdad entre las funciones de supervivencia.

Log Rank (Mantel Cox)	Chi cuadrado	gl	significancia.
Her 2 neu positivo vs Her 2 neu negativo	2,491	1	0,115

**Tabla 12: Comparación curvas de sobrevida. Sobrevida global.**



**3. Análisis del período de sobrevida específica.**

Se define como sobrevida específica al período de tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la muerte por causas relacionadas al cáncer de mama.

A diferencia del caso anterior, los pacientes que fallecieron como consecuencia de causas ajenas a la enfermedad se consideran censurados.

La misma censura se realiza con que los pacientes que se encuentran vivos a la fecha de finalización del estudio.

En este caso se observa un elevado porcentaje de observaciones censuradas en ambos grupos; esto indica una baja ocurrencia del evento de interés.

**Tabla 13: Pacientes según sobre-expresión Her-2 Neu. Sobrevida específica.**

Her-2 Neu	Nº total	Nº de eventos (Muerte Esp.)	Censurado	
			Nº	Porcentaje
<b>Negativo</b>	<b>77</b>	<b>11</b>	<b>66</b>	<b>85,7%</b>
<b>Positivo</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>15</b>	<b>78,9%</b>

Los valores obtenidos con el estimador de Kaplan-Meier con el intervalo, el error estándar y el intervalo de confianza del 95% pueden verse en la tabla 13.

**Tabla 14: Pacientes según sobre-expresión Her-2 Neu. Sobrevida específica.**

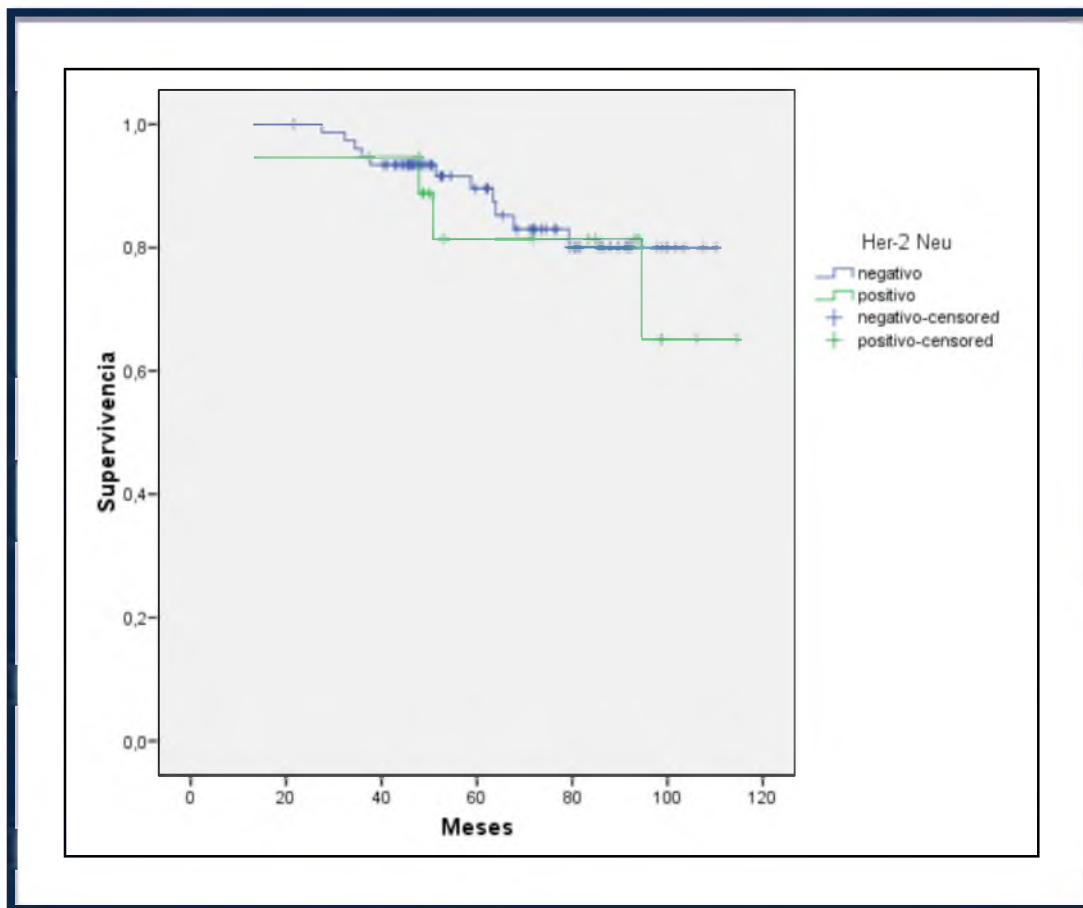
Her-2 Neu	tiempo	n.riesgo	n.eventos	sobrevida	err. est.	LCI 95%	LCS 95%
Negativo	27,5	76	1	0,987	0,013	0,962	1,000
	32,3	75	1	0,974	0,018	0,938	1,000
	34,4	74	1	0,961	0,022	0,918	1,000
	35,8	73	1	0,947	0,026	0,898	0,999
	37,7	72	1	0,934	0,028	0,880	0,992
	51,4	51	1	0,916	0,033	0,853	0,983
	58,8	46	1	0,896	0,038	0,824	0,974
	63,4	41	1	0,874	0,043	0,794	0,962
	64	40	1	0,852	0,047	0,765	0,950
	67,7	38	1	0,830	0,051	0,736	0,936
79,3	28	1	0,800	0,057	0,696	0,920	
Positivo	13,1	19	1	0,947	0,051	0,852	1,000
	47,8	16	1	0,888	0,075	0,753	1,000
	50,8	12	1	0,814	0,099	0,642	1,000
	94,6	5	1	0,651	0,166	0,396	1,000



Puede verse que el 80% de los pacientes Her-2 Neu negativos logra sobrevivir más de 79 meses, mientras que aproximadamente el mismo porcentaje del grupo Her-2 Neu positivo sobrevive hasta 95 meses. El tiempo de sobrevida medio se ubicó en los 99 meses para el primer grupo y en los 97 para el segundo.

Estos resultados indican un alto grado de similitud en la sobrevida de los pacientes. Si se agrega el análisis gráfico y el test estadístico, puede comprobarse esta hipótesis.

**Gráfico 5: Funciones de supervivencia. Sobrevida específica.**



**Tabla 15: Comparación curvas de sobrevida. Sobrevida específica.**

Log Rank (Mantel Cox)	Chi cuadrado	gl	significancia.
Her 2 neu positivo vs Her 2 neu negativo	0,285	1	0,593

Mediante la aplicación del test *logrank* se observa un *p-valor* superior al 10% por lo tanto se acepta la hipótesis de igualdad entre funciones de supervivencia.

**C. Análisis molecular**

De acuerdo con las características que presentan los pacientes en relación a la presencia o no de Her-2 Neu, receptor estrogénico y receptor progesterona.

Se genera una nueva variable donde los casos se clasifican en las siguientes categorías: “Luminal A”, “Luminal B”, “Her-2 Neu” y “Triple Negativo”.

A continuación se realiza un análisis exploratorio del grado de asociación entre esta nueva variable y muerte global, muerte específica y recaída.

Se utiliza el método *Kaplan-Meier* para estimar funciones de supervivencia y determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos mediante el test *logrank*.

Finalmente se ajusta el modelo de *Cox* univariado para analizar riesgos relativos y se aplica un modelo multivariado para considerar la posible influencia del resto de las variables.

**1. Análisis exploratorio**

En la siguiente tabla de contingencia se analiza mediante el test *Chi-cuadrado* si existe o no asociación entre las variables bajo estudio.

**Tabla 16: Asociación entre la categoría genética y los eventos de interés**

		Cantidad de pacientes		Test Chi-cuadrado
Periodo libre de enfermedad	de	Casos censurados	Nº de eventos (recaída)	p-valor
<b>Total de pacientes</b>		69	27	
<b>Categoría genética</b>				0,005
	Luminal A	39 (52,2%)	7 (25,9%)	
	Luminal B	19 (27,5%)	5 (18,5%)	
	Her 2-neu	8 (11,6%)	11 (40,7%)	
	Triple Negativo	6 (8,7%)	4 (14,8%)	
<b>Sobrevida específica</b>		Casos censurados	Nº de eventos (muerte específica)	p-valor
<b>Total de pacientes</b>		81	15	
<b>Categoría genética</b>				0,345
	Luminal A	39 (48,1%)	4 (26,7%)	
	Luminal B	20 (24,7%)	4 (26,7%)	
	Her 2-neu	15 (18,5%)	4 (26,7%)	
	Triple Negativo	7 (8,6%)	3 (20,0%)	
<b>Sobrevida global</b>		Casos censurados	Nº de eventos (muerte)	p-valor
<b>Total de pacientes</b>		72	24	
<b>Categoría genética</b>				0,067
	Luminal A	36 (50,0%)	7 (29,2%)	
	Luminal B	19 (26,4%)	5 (20,8%)	
	Her 2-neu	10 (13,9%)	9 (37,5%)	
	Triple Negativo	7 (9,7%)	3 (12,5%)	

De los valores obtenidos por el test *Chi-cuadrado*, puede concluirse que sólo existe asociación estadísticamente significativa entre la categoría genética y la recaída.

Se obtuvo un valor *p-valor* inferior al 5%.

Estos resultados permiten concentrar el análisis en el período libre de enfermedad, dejando de lado, la sobrevida global y la sobrevida específica.

En el siguiente apartado se derivan las curvas de sobrevida empíricas mediante el método *Kaplan-Meier*.

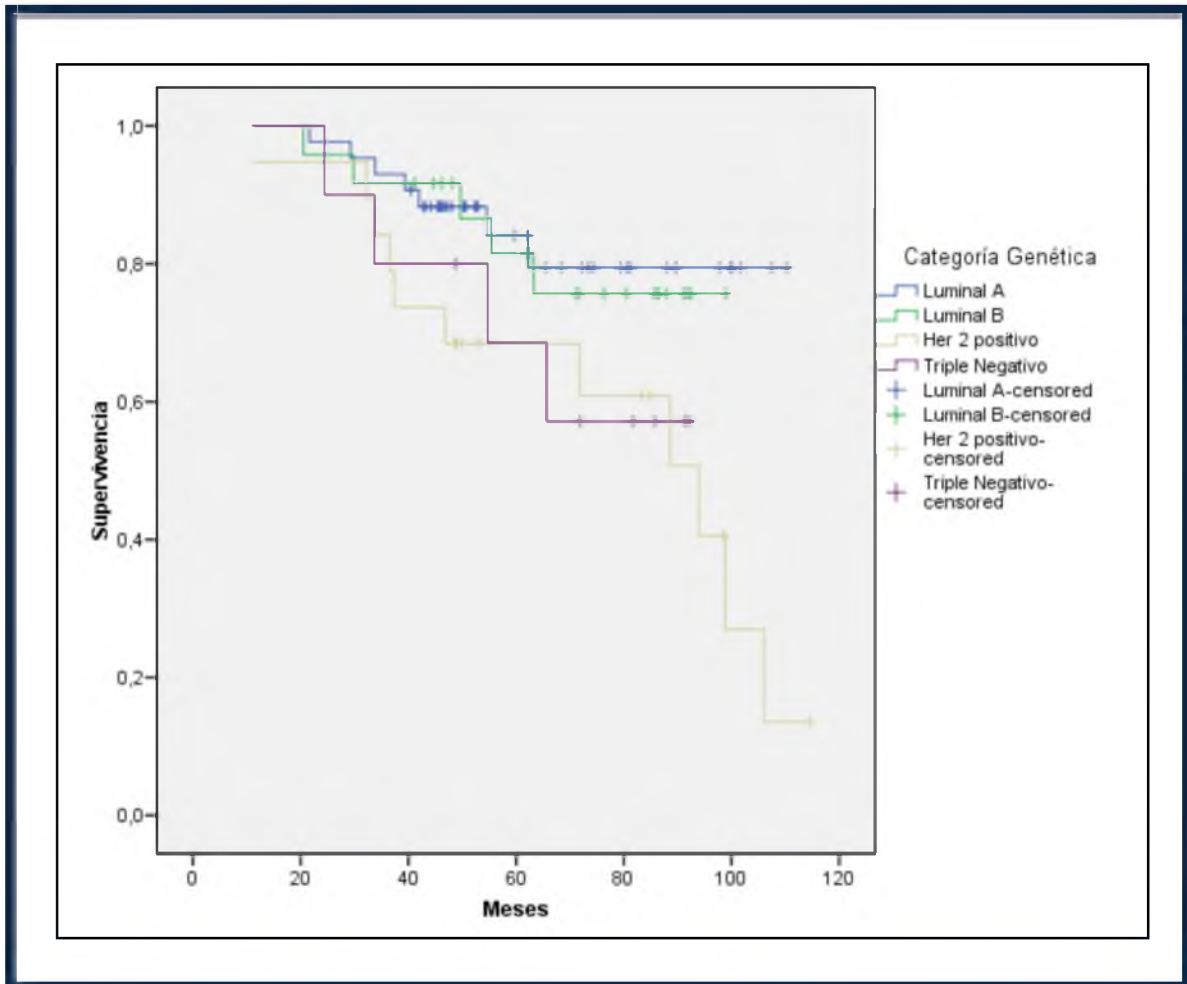
## **2. Estimador Kaplan-Meier**

El siguiente gráfico muestra las curvas de sobrevida estimadas para cada categoría genética siguiendo el método *Kaplan-Meier*.

De la exploración gráfica puede intuirse que las curvas entre pacientes *Luminal A* y *Luminal B* son similares; lo mismo ocurre entre pacientes *Her-2 Neu* y *Triple Negativo*.

Sin embargo si se comparan las dos primeras categorías con las dos últimas, podría esperarse que las curvas de supervivencia resultaran diferentes.

Gráfico 6: Funciones de supervivencia según categoría. Período libre de enfermedad.



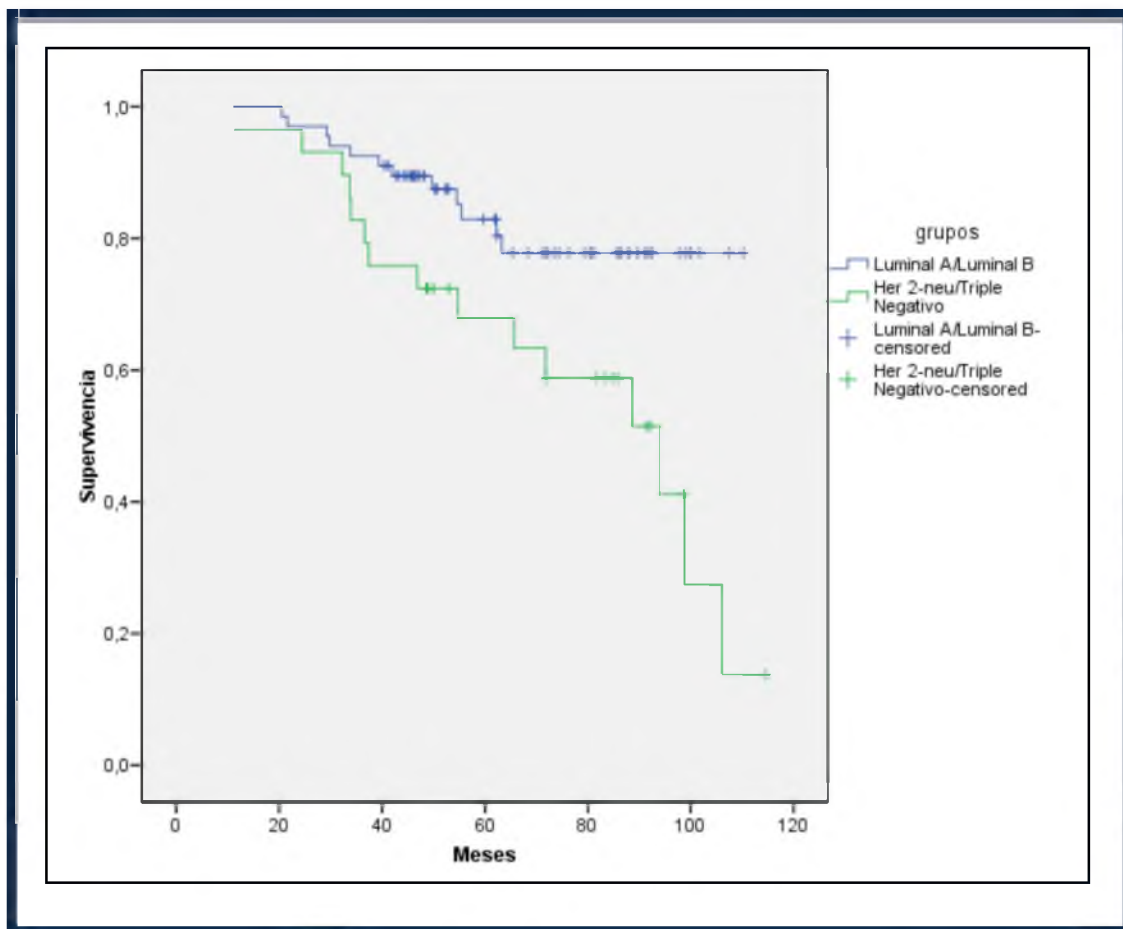
A continuación se presentan los resultados del test *logrank* para probar la igualdad de las distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles de categoría genética, a los fines de confirmar las hipótesis.

**Tabla 17: Comparación curvas de sobrevida por grupos.  
Período libre de enfermedad.**

Log Rank (Mantel Cox)	Chi-cuadrado	gl.	significancia
Luminal A VS Luminal B (Grupo 1)	0,03339	1	0,855
Her-2 Neu vs Triple Negativo (Grupo 2)	0,01347	1	0,908
Grupo 1 vs Grupo 2	7,41513	1	0,006

Los niveles de significación corroboran las conclusiones derivadas del análisis gráfico. Sólo puede rechazarse la hipótesis de igualdad en las curvas de supervivencia cuando se compara el Grupo 1 contra el Grupo 2.

**Gráfico 7: Funciones de supervivencia según grupos. Período libre de enfermedad.**



### 3. Modelo de Cox univariado

El modelo univariado de *Cox* para la variable “*categoría genética*” y la “*recaída*” como evento de interés se muestra en la siguiente tabla.

Puede afirmarse que dicha variable es significativa al 10%, debido a que el p-valor obtenido es inferior al 0.10.

Tabla 18: Modelo de Cox para categoría genética y recaída como evento de interés.

Covariable	Coef.	Exp (Coef.)	p-valor
<b>Categoría genética</b>			<b>0,06913</b>
Luminal A			
Luminal B	0,2225	1,249	
Her 2 positivo	1,1718	3,228	
Triple negativo	0,9433	2,568	

El test de *Score* (puntajes) utilizado para evaluar la significancia global del modelo arroja un p-valor de 0,052.

Se deduce, por lo tanto resulta significativo para un nivel apenas superior al 5%.

Por otro lado se interpretan los coeficientes a través de la evaluación de la función exponencial sobre los coeficientes estimados.

Nos indica que la condición de *Luminal B*, *Triple Negativo* y *Her-2 neu* aumenta el riesgo de recaída en 1,249; 2,568 y 3,228 veces respectivamente, en relación a un paciente categorizado como *Luminal A*.

En este sentido, la presencia del oncogen es el que mayor aumento genera en el riesgo de recaída en comparación con un paciente *Luminal A*.

#### 3.1 Modelo de Cox multivariado

El mejor modelo de *Cox* ajustado para el período libre de enfermedad y recaída como evento de interés se muestra en la siguiente tabla.

Puede afirmarse que las variables *categoría genética*, *estado ganglionar*, y *tamaño tumoral <T2 vs ≥T2* son significativas al 5%.

Todos los p-valores obtenidos son todos inferiores a 0,05.

**Tabla 19: Modelo de Cox para el período libre de enfermedad y recaída como evento de interés.**

Covariables	Coef.	Exp (Coef.)	p-valor
<b>Categoría Genética</b>			<b>0,047</b>
Luminal A	-	-	-
Luminal B	0,991	2,695	0,116
Her 2 positivo	1,270	3,563	0,012
Triple negativo	1,586	4,883	0,022
<b>Tamaño tumoral &lt;T2 vs ≥T2</b>			<b>0,020</b>
	1,086	2,963	
<b>Estado ganglionar</b>			<b>0,013</b>
No realiza vac.	-	-	-
Positivo	0,316	1,372	0,592
Negativo	-1,020	0,361	0,099



Este modelo resulta significativo por cualquiera de los tres criterios para un 1% de significación, ya que los p-valores son todos inferiores que 0,01.

Para el *test de razón de verosimilitud* se obtuvo un p-valor de 0,000918, para el *test de Wald* fue de 0,00459 y para el *test de Score* fue de 0,00186.

#### 4 Interpretación de los coeficientes estimados

##### 4.1 Interpretación para la categoría genética

La función exponencial sobre los coeficientes estimados, indica que la condición de *Luminal B*, *Her-2 neu* y *Triple Negativo* aumenta el riesgo de recaída en 2,695; 3,563 y 4,883 veces respectivamente.

En este sentido, la condición de *Triple Negativo* es el que mayor aumento genera en el riesgo de recaída en comparación con un paciente *Luminal A*.

##### 4.2 Interpretación para el tamaño tumoral

En este caso el exponencial del coeficiente estimado es 2,963 y significa que un paciente con tamaño tumoral mayor o igual a T2 aumenta el riesgo de recaída en 2,963 veces.

Es decir, que un individuo en estas condiciones tiene 2,963 veces más de riesgo de recaída, que un individuo con un tamaño tumoral inferior a T2.

5.3 Interpretación para el estado ganglionar

La función exponencial sobre los coeficientes estimados, indica que la condición de *positivo*, aumenta el riesgo de recaída en 1,372 en relación a un paciente que no ha realizado vaciamiento. Por otro lado, un paciente clasificado como *negativo*, disminuye el riesgo de recaída en un 63,9%.

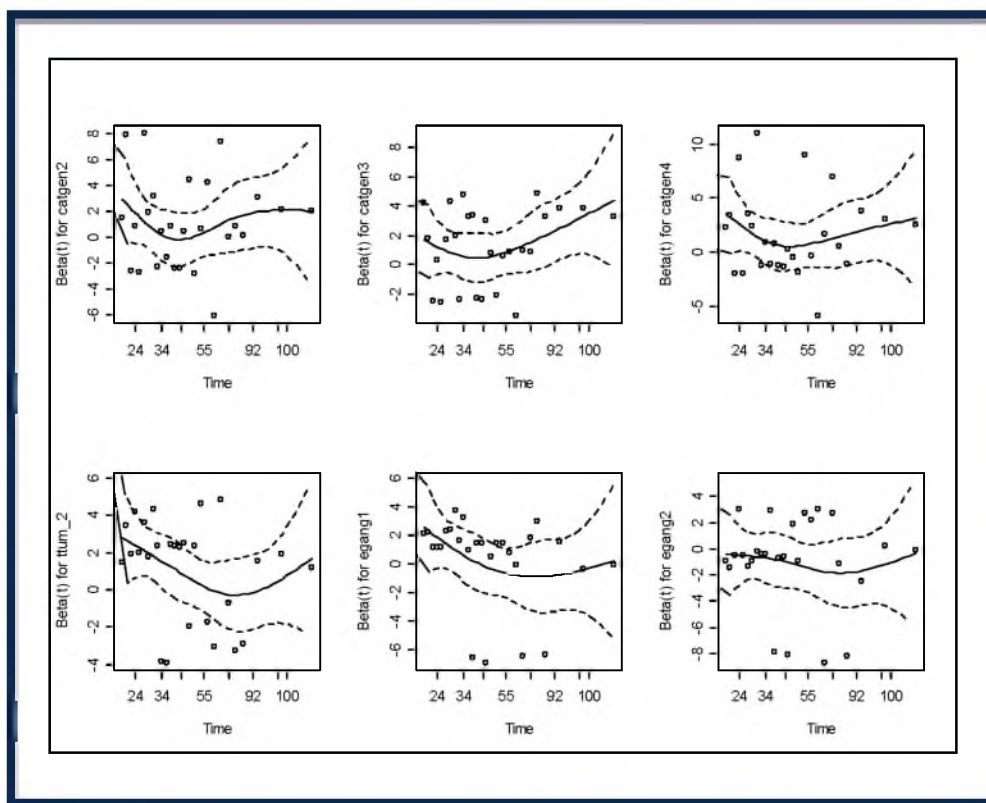
5 Análisis de residuos

5.1 Supuesto de riesgos proporcionales

La verificación de los supuestos de riesgos proporcionales puede verse mediante las distintas figuras del gráfico 8.

En éstos gráficos no se observa una violación del supuesto en cada una de las covariables.

Gráfico 8: Verificación de los supuestos del modelo de Cox. Residuos de Schoenfeld.



Los resultados indican que no se viola el supuesto de riesgos proporcionales.

Los *p-valores* asociados son mayores que 0,10, con lo que no se estaría rechazando la hipótesis para ninguna de las covariables.

Tabla 20: Verificación del supuesto de riesgos proporcionales.

Covariables	Chi-Cuadrado.	p-valor
<b>GLOBAL</b>	7,5205	0,275
<b>Categoría Genética</b>		
Luminal A	-	-
Luminal B	0,0163	0,898
Her 2 positivo	1,5675	0,211
Triple negativo	0,0118	0,913
<b>Tamaño tumoral &lt;T2 vs ≥T2</b>	2,2323	0,135
<b>Estado ganglionar</b>		
No realiza vac.	-	-
Positivo	1,9737	0,160
Negativo	0,2415	0,623

Este contraste permite verificar la violación global del supuesto de riesgos proporcionales de todas las covariables. En este caso se obtiene un *p-valor* de 0,275.

Por ser éste mayor que 0,10, no se rechazaría la hipótesis de cumplimiento conjunto del riesgo proporcional de las tres covariables.

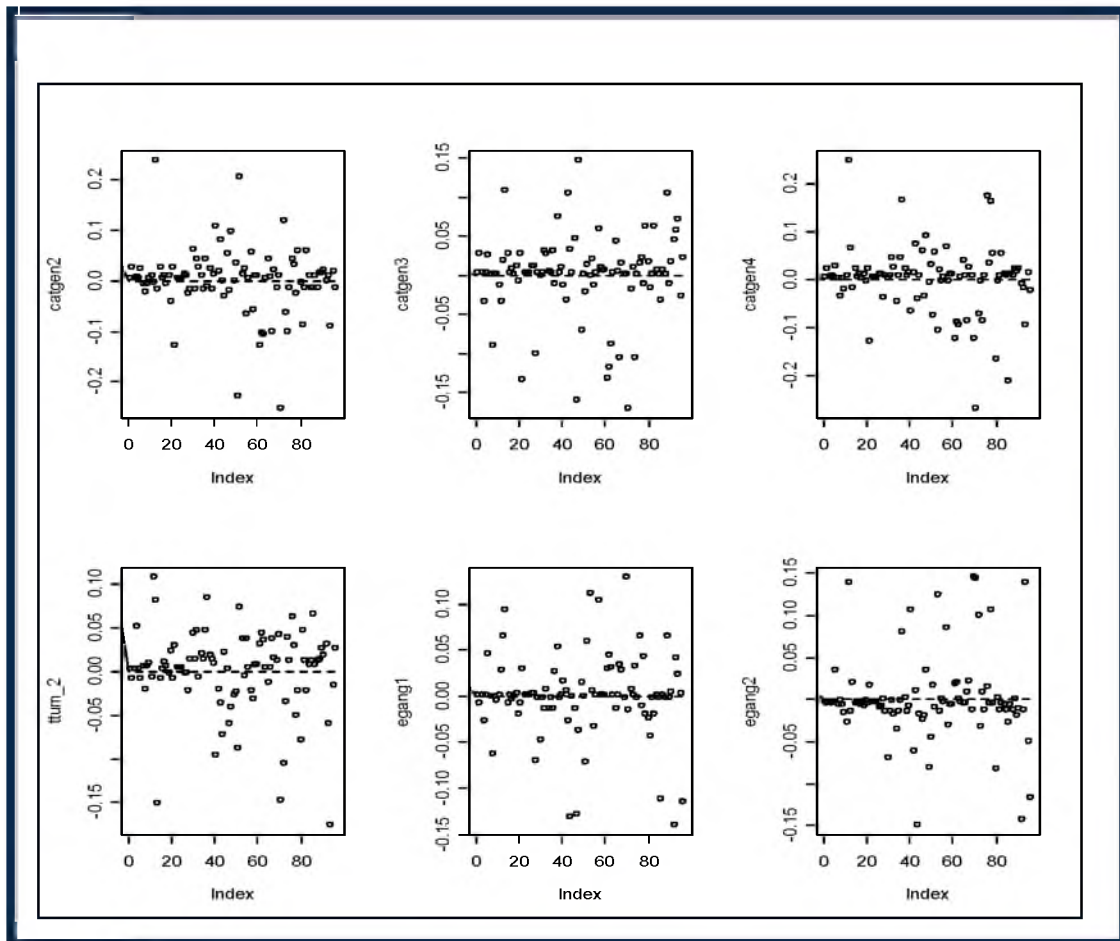
5.2 Influencia de individuos en la estimación de los coeficientes

La contribución de los individuos en la estimación de los coeficientes puede verse a través de las figuras del gráfico 9.

Puede observarse que comparando las magnitudes de los valores más grandes de los residuos *dfbetas* con los coeficientes del modelo.

No existe ninguna observación que sea significativamente influyente individualmente.

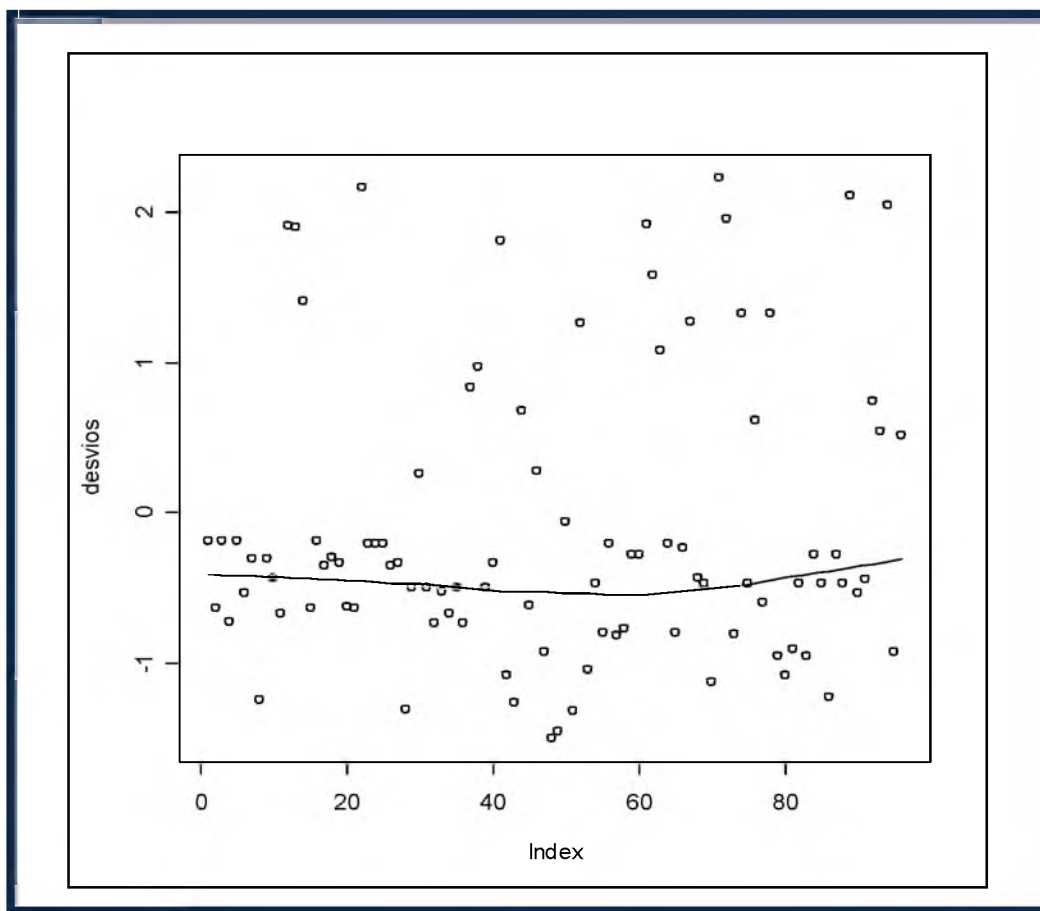
**Gráfico 9: Verificación de los supuestos del modelo de Cox.  
Residuos Dfbeta.**



6.3 Influencia de los individuos en la estimación del modelo

En el gráfico 10 no se observa ningún individuo que esté influyendo en la estimación del modelo, ya que el patrón es el de una nube de puntos.

**Gráfico 10: Verificación de los supuestos del modelo de Cox.  
Residuos de desvíos.**



Lo siguiente se concluye en este trabajo de mujeres con cáncer de mama de más de 70 años diagnosticadas durante 1998 y 2002.

Con un seguimiento de 5 años, la presencia del HER2 influye principalmente en el período libre de enfermedad.

Las covariables significativas en el modelo de Cox fueron la categoría genética, el tamaño tumoral y el estado ganglionar.

Éstas covariables constituyen los factores de pronóstico y son las que estarían modificando el riesgo de recaída de la enfermedad en los pacientes.

Se concluye además, que el modelo de riesgos proporcionales se ajusta a los datos dado que se verifican todos sus supuestos.

El cáncer de mama es causa mayor de mortalidad y morbilidad en la mujer añosa.

Mujeres mayores de 74 años comprenden el 22% de todas las pacientes con carcinoma mamario.

De 40.460 muertes femeninas por tumores mamaros en Estados Unidos durante 2007, el 67% (27.567) pertenecen a mujeres mayores de 60 años. (60)

A pesar de la alta incidencia de cáncer de mama, los estudios clínicos son frecuentemente dificultosos de realizar debido a prevalencia de enfermedades asociadas.

La mujer anciana es muy a menudo subtratada, si se utilizan los criterios terapéuticos convencionales respecto a la mujer joven.

Greenfield y col. Encuentran que tanto la edad y la co-morbilidades afectan el tratamiento, con porcentajes bajos de mujeres que reciben por ejemplo, cirugía adecuada. (61)

Al respecto, en nuestro trabajo, se encontró que en un 72,91%, las pacientes presentaban enfermedades concomitantes siendo predominantes las cardiológicas en un 71,42%.

Secundariamente se asocian enfermedades metabólicas (diabetes tipo II), neurológicas, osteo-articulares en un rango del 17,14% 12,8% y 15,7% respectivamente.

En menor escala, encontramos patologías renales, dislipemias, respiratorias e hipotiroidismo en porcentajes de 4,2%, 8,5%, 1,4% y 1,4% respectivamente.

Los trabajos reportan que pueden utilizarse índices de co-morbilidad a fin de estimar el riesgo de estos pacientes.

Estas tablas se denominan de Charlson, Kaplan-Feinstein y CIRS (Cumulative illness Rating Store).

Los datos sugieren que las mujeres con bajas o moderadas co-morbilidades pueden y deben efectuar tratamientos estándar de conservación, como adyuvantes. (62)

En este trabajo puede observarse que dado el importante porcentaje de pacientes con enfermedades asociadas, se pudo realizar la terapia oncoespecífica.

No se evidenció muertes tóxicas ni secuelas graves por el tratamiento instaurado.

Teniendo en cuenta estos datos y asumiendo que los pacientes son candidatos a tratamiento, ¿todas necesitan evaluación quirúrgica de la axila, radioterapia y posiblemente quimioterapia?

En la ausencia de estudios fase 3, cuidadosamente realizados, estas estrategias terapéuticas son sujeto de debate.

La decisión debería ser evaluando cada caso individual teniendo en cuenta las características tumorales y el análisis molecular.

Nunca se realizó un estudio prospectivo comparando resultados en ancianos con la presencia o ausencia de evaluación quirúrgica axilar o su sustitución con irradiación ganglionar.

Muchas instituciones utilizan solo campos tangenciales de radioterapia en pacientes sin vaciamiento axilar por temor a la toxicidad radio-inducida de la irradiación nodal.

Un estudio realizado por Wong y col. en 92 pacientes ancianas y con tamaño tumoral T1 en axila clínicamente negativa hace referencia al tema.

Mostró que usando campos tangenciales seguidos de boost, en pacientes sin vaciamiento axilar, con un seguimiento de 50 meses, no se evidenció recidiva axilo-surpraclavicular. (63)

No obstante es importante destacar que los campos tangenciales no irradian completamente niveles 1 y 2, por lo tanto, recidivas a este nivel pueden ocurrir.

En nuestro trabajo no se observó toxicidad neurológica, ni edema de miembro importante con el uso de radioterapia ganglionar.

Se observaron 3 recaídas locales en el grupo HER 2 positivo y 4 en el grupo sin expresión del oncogén.

Lo anterior concuerda con lo publicado en el Educational Book de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, (64) donde se trata la irradiación de ancianas.

Se mostraron dos trabajos efectuados en pacientes mayores de 60 y 70 años respectivamente, estadios iniciales y receptores hormonales positivos.

No se requirió la disección ganglionar en estos grupos para su inclusión.

El estudio del British Columbia Trial (25) mostró reducción de la recaída local del 5,9% a 0,4% con el uso de radiación.

El Intergrupo (65) incluyó 638 pacientes mayores de 70 años, donde la recurrencia local disminuyó del 7% al 1%, sin alterar mortalidad a 8 años.

Estos hallazgos fueron confirmados por el meta-análisis del EBCTCG.

Se mostró reducción absoluta del 12% y 11% para mujeres axila negativa de 60 a 69 y mayores de 70 años respectivamente, tratadas con radioterapia. (66)

Nuevas técnicas radiantes se encuentran en desarrollo para enfermedades iniciales, con el objeto de acortar el tiempo de tratamiento y disminuir toxicidades potenciales a futuro.

El tiempo total de tratamiento varía desde una sola fracción hasta fracciones a efectuar en 10 a 15 días.

Dichas técnicas se denominan irradiación parcial acelerada de la mama e hipofraccionamiento del volumen mamario.

El objetivo del tratamiento es irradiar solo en volumen tumoral luego de tumorectomía, sitio primario de recidivas loco-regionales.

Respecto a la cirugía, 87/96 (90%) pacientes en el estudio tuvieron evaluación quirúrgica de la axila.

A pesar del corto seguimiento, la recurrencia axilar fue del 4,16% entre los pacientes que tuvieron disección axilar. 39,08% (34/87 pacientes) presentaron compromiso ganglionar.

El estado de sobre-expresión del HER 2 se asoció en un 50% con el hallazgo de positividad axilar.

Basados en estos resultados, la evaluación quirúrgica de la axila, debería ser considerado en los pacientes que requerirían quimioterapia, basadas en las características tumorales.

Probablemente el método ideal para esta población sea la realización de ganglio centinela, debido a su menor morbilidad.

9 pacientes del trabajo no efectuaron disección ganglionar axilar, de los cuales 5 recibieron radiación en dichas áreas. No hubo recaídas locales.

Como se mencionó no se encuentran en la literatura estudios comparativos de radioterapia vs. disección axilar en pacientes ancianas.

El Internacional Breast Cancer Study Group comparó 473 pacientes mayores de 60 años a cirugía seguida de vaciamiento axilar y tamoxifeno versus cirugía y hormonoterapia.

Todos los pacientes tenían axila clínicamente negativa.

Con un seguimiento medio de 6,6 años, no hubo diferencias en período libre de enfermedad ni en supervivencia global.

No obstante, se observó una mejor calidad de vida en la rama que no realizó evaluación quirúrgica de la axilar. (67)

Estos resultados aunque a mucho menor escala, son similares a nuestro trabajo respecto a pacientes con axila clínicamente negativa que no recibieron tratamiento quirúrgico axilar.

Es probable que otros factores pronósticos, además del tamaño tumoral, como la sobre-expresión génica, podrían identificar pacientes con altas chances de compromiso ganglionar.

Esto tendría influencia, ya que se podría limitar el tratamiento agresivo a grupos de alto riesgo de recurrencia loco-regional.

Por ejemplo, quirúrgicamente, el uso de ganglio centinela seguido de vaciamiento axilar en caso de positividad y diagnosticar pacientes con más de cuatro ganglios positivos.

Como se ha establecido, es en este grupo de enfermos donde se ha demostrado claramente el beneficio de tratamientos adyuvantes. (68)

Respecto a los tratamientos sistémicos, la administración de quimioterapia fue independiente del estado HER 2 en los pacientes que tuvieron evaluación quirúrgica de la axila.

Las pacientes con sobre-expresión recibieron más quimioterapia que el grupo que no lo había expresado, 70,6% vs. 39,5% respectivamente ( $p= 0.03$ )

En el trabajo se observa que 52,6% de los pacientes con HER 2 positivos presentó positividad estrogénica y 36,8% de positividad en receptores de progesterona.

Ambos resultados coinciden con lo expuesto en la literatura, donde la positividad de los receptores es menor que cuando el gen está sobre-expresado.

Dichos pacientes realizaron posteriormente tratamiento hormonal.

Los pacientes con HER 2 negativo que no realizaron vaciamiento axilar (5 de 6 mujeres) fueron más propensas a realizar hormonoterapia (85%).

77 mujeres tenían tumores mayores a 1 centímetro y de estas, 34 con axila positiva, recibiendo solo 29 pacientes tratamiento sistémico.

Esto ciertamente refleja el manejo menos agresivo del cáncer de mama comparado con pacientes más jóvenes.

Se puede observar la percepción del oncólogo clínico que la quimioterapia representa un muy pequeño beneficio a expensas de toxicidades importantes por el tratamiento.

Más aún, si estas mujeres afeadas tienen receptores hormonales positivos y recibirán posteriormente hormonoterapia.

Estos datos están avalados por resultados de estudios predictivos y el desarrollo de modelos en computadoras.



Se estiman riesgo de recaída y muerte por cáncer de mama, basado en edad, tamaño tumoral y estado de receptores hormonales. (69)

Sin embargo, ningún modelo considera la sobre-expresión del oncogén HER 2 en el pronóstico de la mujer anciana.

Por lo expuesto, se puede afirmar que la adyuvancia con quimioterapia es otro punto controversial en este grupo de pacientes.

Como se mencionó anteriormente, el meta-análisis de Oxford que evaluó quimioterapia en estadios tempranos, mostró beneficio absoluto de disminución de mortalidad del 1% al 3%.(9)

A pesar que esta reducción es muy baja para justificar adyuvancia en pacientes añasas, el beneficio se encuentra en rango de efectividad de otras enfermedades.

Por ejemplo el uso de beta-bloqueantes post infarto de miocardio o terapia con antiagregantes en forma prolongada en patologías circulatorias. (70)

Por ello, no hay suficiente evidencia para sacar conclusiones sobre el beneficio de la quimioterapia en pacientes de 70 años o mayores.

Respecto a la terapia con trastuzumab en añasas con estadios tempranos, el beneficio no está claramente establecido.

En el presente estudio ningún paciente recibió dicha terapéutica con anticuerpos monoclonales.

Tres trabajos fueron presentados en el Congreso de la Sociedad América de Oncología Clínica del 2005 al respecto.

El NSABP, NCCTG-N9831 y el HERA evaluaron el beneficio del anticuerpo monoclonal luego de quimioterapia (doxorubicina, ciclofosfamida seguido de taxanos) en HER 2 positivos.

Se incluyeron pacientes mayores de 59 años de edad, no estando claro cuantas mujeres mayores de 70 años fueron reclutadas.

El agregado de trastuzumab mejoró el período libre de enfermedad y sobrevida global en todas las edades, tamaño tumoral e independientemente de los receptores hormonales.

Basados en estos resultados se evidenció que para una mujer de 60 años, el beneficio es 8% en axila positiva, 5% en T2 y 2% en T1c axila negativa.

Estos beneficios de 2% a 8% son a expensas de un riesgo del 5% de insuficiencia cardiaca congestiva reversible a 6 meses. (71)(73)(73)

Según estos datos, las pacientes añasas con enfermedad temprana HER 2 positivo, debería ser informada del pequeño beneficio, pero significativo de la terapia con trastuzumab.

Además, teniendo presente el riesgo asociado de miocardiopatía, sobre todo en pacientes con enfermedades co-mórbidas.

Aunque estos resultados son alentadores, se requiere un largo seguimiento para establecer los riesgos y beneficios definidos de esta terapéutica.

Un solo trabajo a la fecha investigó el significado pronóstico de la sobre-expresión del HER 2 en el subgrupo de mujeres añasas. (54)

Los autores mostraron que la positividad es predictiva de presencia de metástasis ganglionar y disminuye el período libre de enfermedad y sobrevida causa específica.

La sobrevida global no mostró alteraciones respecto a la inactivación del HER 2.

La sobre-expresión no fue factor predictivo de recaída local, por lo tanto no debería ser contraindicación de realizar terapia conservadora.

La administración de quimioterapia u hormonoterapia adyuvante fue independiente del estado del oncogén y no alteró los resultados expuestos anteriormente.

Respecto a esta publicación se encontró coincidencia respecto que la positividad del HER 2 disminuye período libre de enfermedad y no modifica la sobrevida global.

La diferencia radica en que no se encontró en nuestro estudio modificación de sobrevida cauda específica por cáncer de mama.

Presumiblemente debido a que dos pacientes en el grupo presentaron recaída local y fueron rescatados quirúrgicamente y están a la fecha sin enfermedad.

La otra paciente recayó en territorio óseo y a la fecha de cierre del estudio estaba bajo segunda línea hormonal en respuesta.

Otras coincidencias mostradas en el análisis multivariado fueron que la presencia de compromiso axilar y tumores mayores a 2 centímetros aumentan el riesgo de recaída.

Dichos valores fueron significativos al 5% ( $p < 0.05$ ); presentando el T2 un riesgo 2,9 veces mayor a T1 y en caso se axila positiva un riesgo de 1,3 veces respecto a la negativa.

Lo novedoso de este estudio es el análisis molecular de pacientes, efectuados a partir de la información de estado de receptores hormonales y HER 2.

Se puede clasificar de acuerdo a lo publicado en luminales A y B, HER 2 y Triple N.

El número de pacientes que califican en cada categoría son similares a lo evidenciado en los trabajos publicados.

Se determinó que la categorización molecular incide también en el período libre de enfermedad, no así en la sobrevida causa específica ni global.

Estos datos avalan los datos anteriores y confirman el mal pronóstico de los HER 2 positivos.

La condición luminal B aumenta el riesgo 1.2 veces, el triple N 2.5 veces y estado HER 2 3.2 veces en relación a la categoría luminal A.

Es de destacar como la negatividad del receptor de progesterona (luminal B) incide en el pronóstico de pacientes y altera el pronóstico de los mismos.

Dicha afirmación viene advirtiéndose crecientemente en publicaciones científicas recientes. (74).

El resultado del presente trabajo debe ser interpretado con precaución debido a su naturaleza retrospectiva, limitado número de pacientes y seguimiento.

Sin embargo, este estudio exploratorio demuestra que HER 2 y análisis molecular deben considerarse en la estrategia terapéutica de pacientes afeosas con cáncer de mama.

Similar a la paciente joven, la sobre-expresión del oncogén HER 2 debe ser considerada para determinar un tratamiento agresivo en estas mujeres.

El hecho de que este grupo presente enfermedades co-mórbidas asociadas no debe ser un impedimento terapéutico si se clasifican como bajo o moderado riesgo.

El estudio del HER 2 debe incorporarse para diseñar estudios prospectivos cuando se deba discutir la necesidad de evaluación quirúrgica de la axila o adyuvancia.

La determinación de la categoría molecular jugaría un rol crucial para la instauración de una terapéutica correcta.

Por último se puede afirmar en referencia a los objetivos propuestos para responder la hipótesis que:

Los porcentajes de positividad del gen HER 2 observados son similares tanto en ancianas como en pacientes jóvenes, alrededor de 19% a 22%.

La sobre-expresión del HER 2 influye negativamente en el período libre de enfermedad, no así en la sobrevida global.

Anexo A

Asociación y modelo de Cox univariado. Análisis para cada variable.

Tabla A1: Asociación y significancia en el modelo de Cox Univariado. Recaída.

Variables	Recaída Tumoral		
	Asociación	Cox Univ	Casos
<b>Categoría Genética</b>	<b>0,005</b>	<b>0,018</b>	<b>96</b>
Edad del paciente (a)	0,271	0,111	96
Tipo Histológico	0,516	0,807	96
Tamaño tumoral por subgrupos			
<T1c vs ≥T1c	0,182	0,175	96
<T2 vs ≥T2	<b>0,003</b>	<b>0,005</b>	<b>96</b>
Grado Histológico	0,184	0,156	96
Invasión Vascular (b)	0,155	0,099	90
Invasión Linfática (b)	0,700	0,856	91
Invasión Perineural (b)	0,548	0,860	90
<b>Estado ganglionar</b>	<b>0,026</b>	<b>0,011</b>	<b>96</b>
Quimioterapia (b)	0,313	0,896	60
Hormonoterapia (b)	0,073	0,021	94
Enfermedades co-mórbidas	0,725	0,626	96

(a) para el test de asociación se utilizó la variable categorizada

(b) no comparable debido a la cantidad de casos perdidos

**Tabla A2: Asociación y significancia en el modelo de Cox Univariado. Muerte.**

Variables	Muerte		
	Asociación	Cox Univ	Casos
Categoría Genética	0,067	0,351	96
Edad del paciente (a)	0,310	0,021	96
Tipo Histológico	0,848	0,923	96
Tamaño tumoral por subgrupos			
<T1c vs ≥T1c	0,301	0,245	96
<T2 vs ≥T2	0,001	0,005	96
Grado Histológico	0,082	0,052	96
Invasión Vascular (b)	0,309	0,179	90
Invasión Linfática (b)	0,570	0,617	91
Invasión Perineural (b)	0,655	0,901	90
<b>Estado ganglionar</b>	<b>0,039</b>	<b>0,030</b>	<b>96</b>
Quimioterapia (b)	0,876	0,355	60
Hormonoterapia (b)	0,384	0,085	94
Enfermedades co-mórbidas	0,426	0,627	96

(a) para el test de asociación se utilizó la variable categorizada

(b) no comparable debido a la cantidad de casos perdidos

**Tabla A3: Asociación y significancia en el modelo de Cox Univariado.  
Muerte Específica**

Variables	Muerte Específica		
	Asociación	Cox Univ	Casos
Categoría Genética	0,345	0,534	96
Edad del paciente (a)	0,449	0,068	96
Tipo Histológico	0,974	0,999	96
Tamaño tumoral por subgrupos			
<T1c vs ≥T1c	0,494	0,372	96
<T2 vs ≥T2	<b>0,004</b>	<b>0,009</b>	<b>96</b>
Grado Histológico	0,194	0,153	96
Invasión Vascular (b)	0,145	0,144	90
Invasión Linfática (b)	0,203	0,271	91
Invasión Perineural (b)	0,219	0,243	90
Estado ganglionar	0,041	0,056	96
Quimioterapia (b)	0,908	0,592	60
Hormonoterapia (b)	0,162	0,072	94
Enfermedades co-mórbidas	0,968	0,835	96

(a) para el test de asociación se utilizó la variable categorizada

(b) no comparable debido a la cantidad de casos perdidos

## Anexo B

### Análisis de potencia

Teniendo en cuenta el modelo de riesgos proporcionales de *Cox*, el siguiente procedimiento calcula la potencia de la muestra.

Para testear la hipótesis de que uno de los coeficientes del modelo (en este caso el que acompaña la co-variable Her 2-neu) sea igual a cero, versus que el mismo asuma un determinado valor ( $B$ ) distinto de cero.

Se asume que esta hipótesis será testada utilizando el estadístico de *Wald* (o *Score*):

$$z = \left( \frac{\hat{\beta}_1}{\sqrt{\text{var}(\hat{\beta}_1)}} \right)$$

*Hsieh* y *Lavori* (2000) dan una fórmula para este tipo de hipótesis.

Relaciona el tamaño de la muestra, el nivel de significancia ( $\alpha$ ), el nivel de potencia ( $\beta$ ), y el coeficiente obtenido mediante la regresión de *Cox*, cuando la co-variable posee una distribución normal.

$$D = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(1-R^2)\sigma^2 B^2}$$

Donde  $D$  es el número de eventos,  $\sigma^2$  es la varianza de la co-variable, y  $R^2$  es la proporción de variabilidad explicada por una regresión múltiple de la co-variable sobre el resto de las utilizadas en el modelo de *Cox*.

Sin embargo en esta fórmula no intervienen el número de observaciones censuradas.

Para obtener la fórmula del tamaño de la muestra,  $N$ , se aumenta  $D$  dividiéndolo por la proporción de sujetos que presentan el evento de interés.

Así, la fórmula para  $N$  es:

$$N = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{P(1-R^2)\sigma^2 B^2}$$

Esta fórmula es una extensión de la anterior para el caso de una co-variable única y binaria derivada por *Schoenfeld* (1983).

Por lo tanto, puede ser utilizada tanto para covariables continuas o discretas.

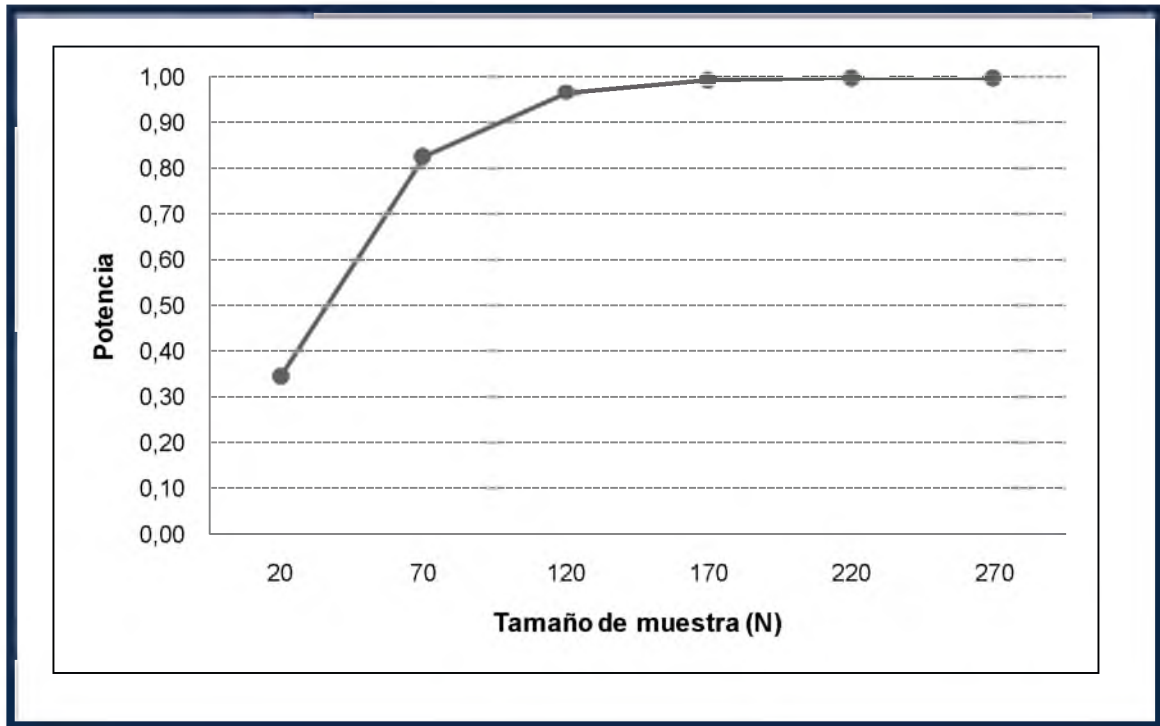
Es útil para el análisis que se pretende realizar, para saber si el tamaño y las características de la muestra, permiten observar diferencias en el período libre de enfermedad de acuerdo a la sobre-expresión o no del oncogén.

De acuerdo con los resultados del modelo optimizado de Cox (mediante el procedimiento *stepwise*), se obtienen los siguientes resultados:

- (a) La potencia es la probabilidad de rechazar una hipótesis nula falsa. Debe ser cercana a 1.
- (b) Es el tamaño de muestra que se tiene de una población.
- (c) Es el valor del coeficiente de la regresión de Cox que se quiere detectar.
- (d) Alfa es la probabilidad de rechazar una hipótesis nula verdadera.
- (e) Beta es la probabilidad de aceptar una hipótesis nula falsa.

Tabla B1: Análisis de Potencia							
	Tamaño de la muestra	Coef. Reg.	Desviación estándar de her2neu	Proporción de eventos	R <sup>2</sup> Her2neu vs otras covariables	Two- Sided	
Potencia (a)	(N) (b)	(B) (c)	(SD)	(P)	(R2)	$\alpha$ (d)	$\beta$ (e)
0,90271	88	1,562	0,478	0,271	0,202	0,05	0,09729
0,90889	90	1,562	0,478	0,271	0,202	0,05	0,09111
0,92535	96	1,562	0,478	0,271	0,202	0,05	0,07465



Gráfico B1: Función de potencia

En consecuencia, una regresión de Cox del logaritmo de la tasa de riesgo sobre la covariable Her-2 Neu, con una desviación estándar de 0,478, basada en un tamaño de muestra de 90 observaciones, alcanza una potencia del 91% con un nivel de significancia del 0,05 para detectar un coeficiente de regresión igual a 1,562.

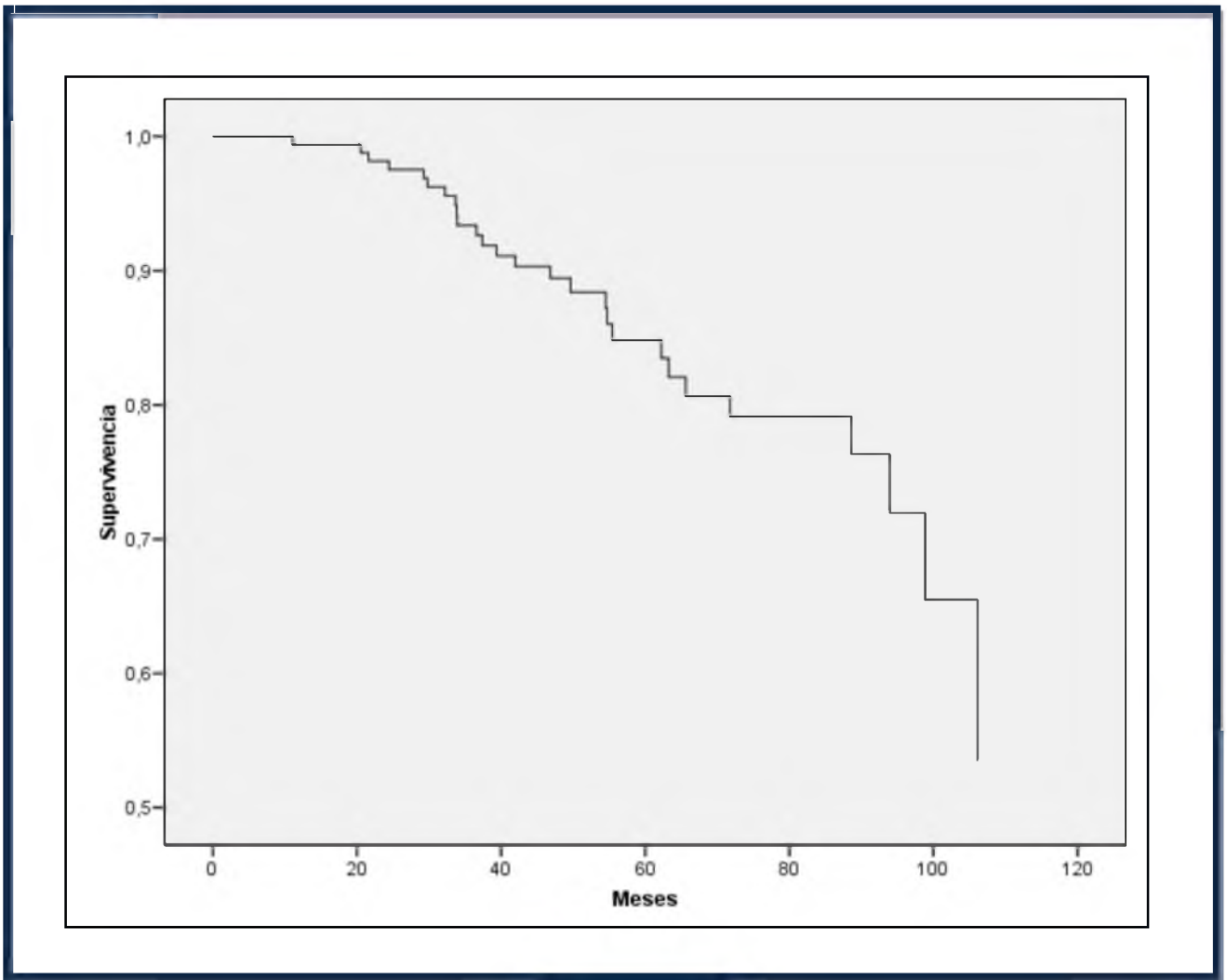
El tamaño de muestra fue ajustado, dado que una regresión múltiple de la variable de interés sobre el resto de las covariables dentro de la regresión de Cox, se espera tenga un coeficiente de correlación del 20%.

También se ajusta por la tasa de eventos 0,271.

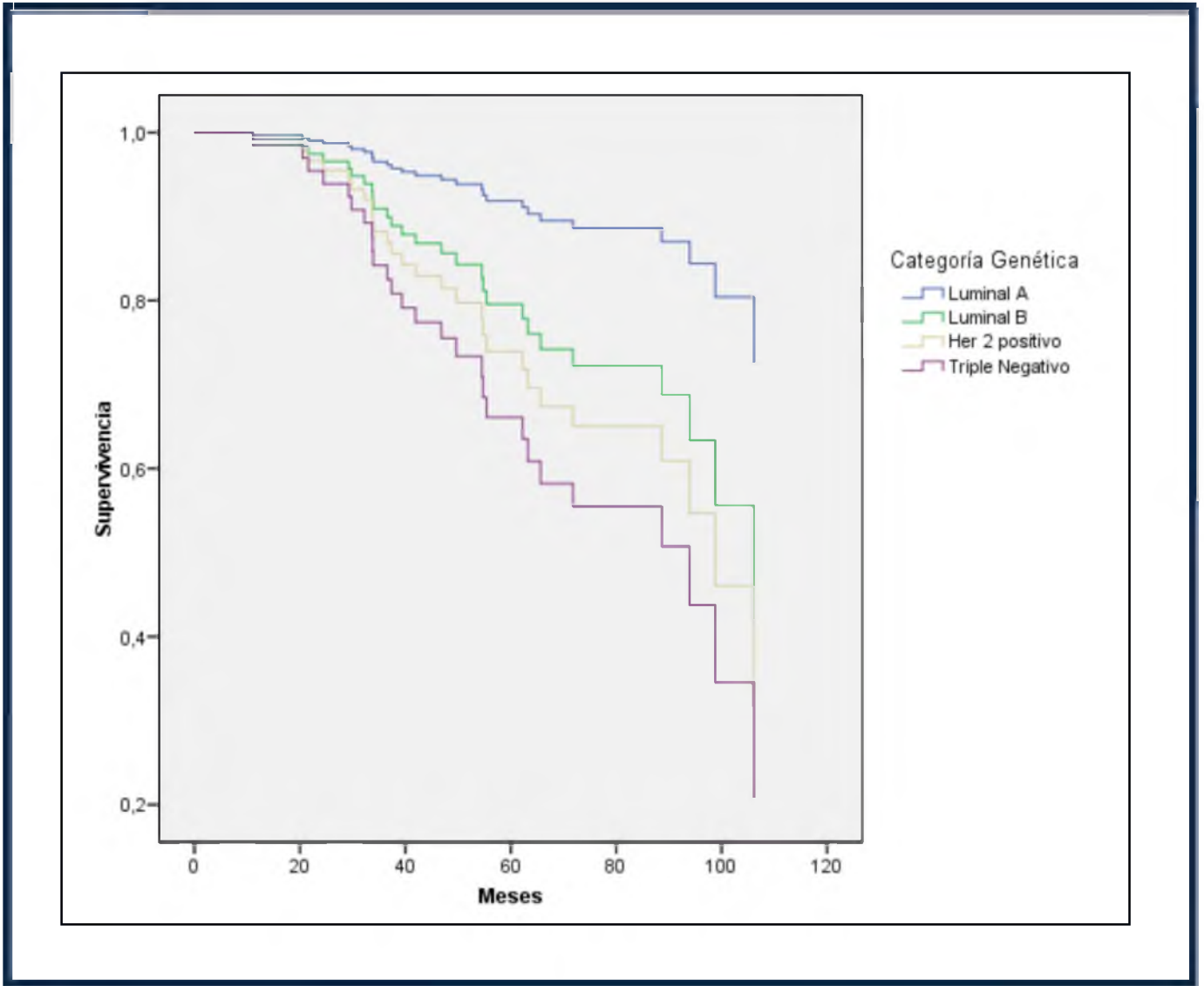
Anexo C

Gráficos del Modelo de Cox Multivariado

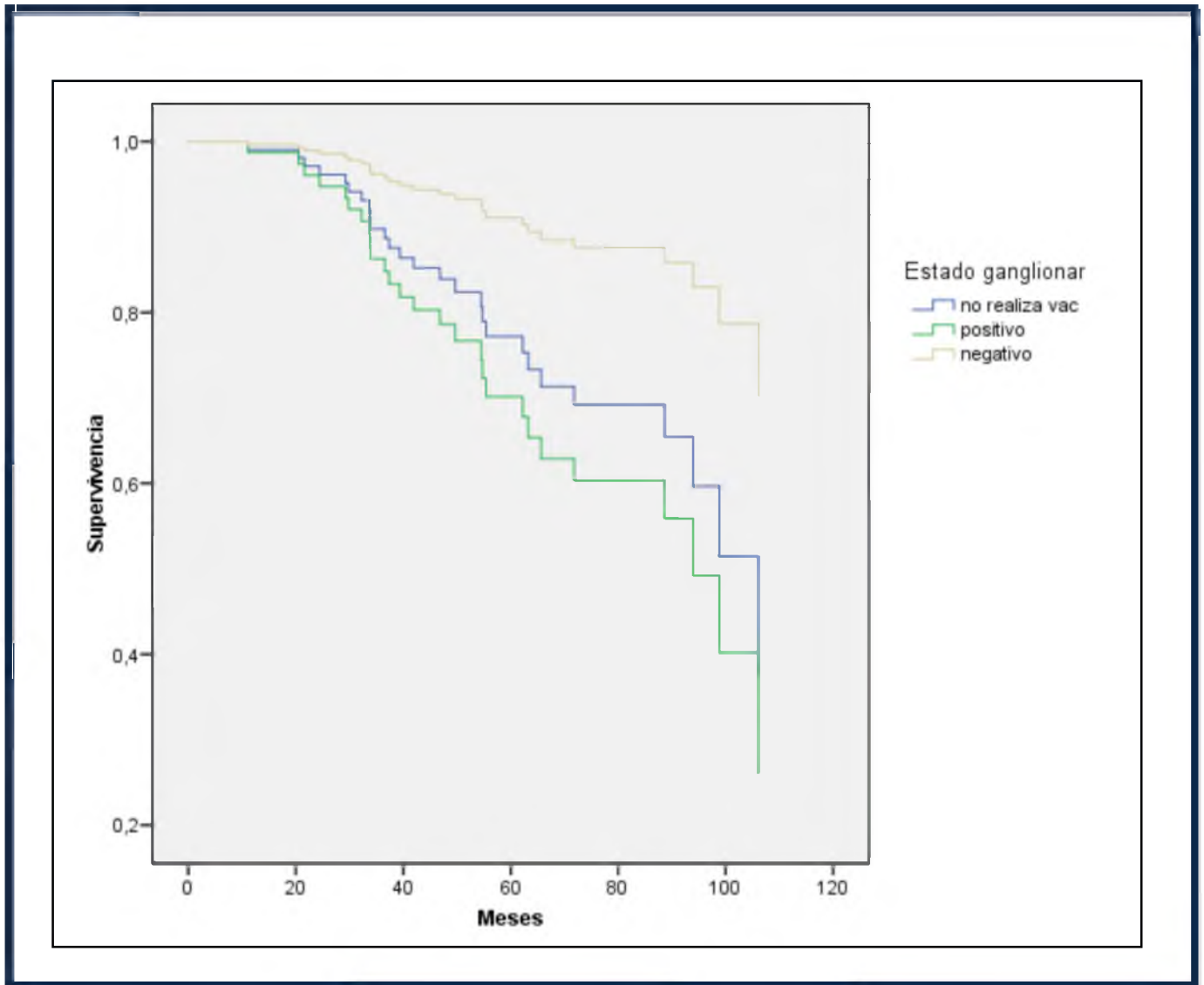
Gráfico C1: Función de supervivencia para la media de las covariables.  
Modelo de Cox. Período libre de enfermedad.



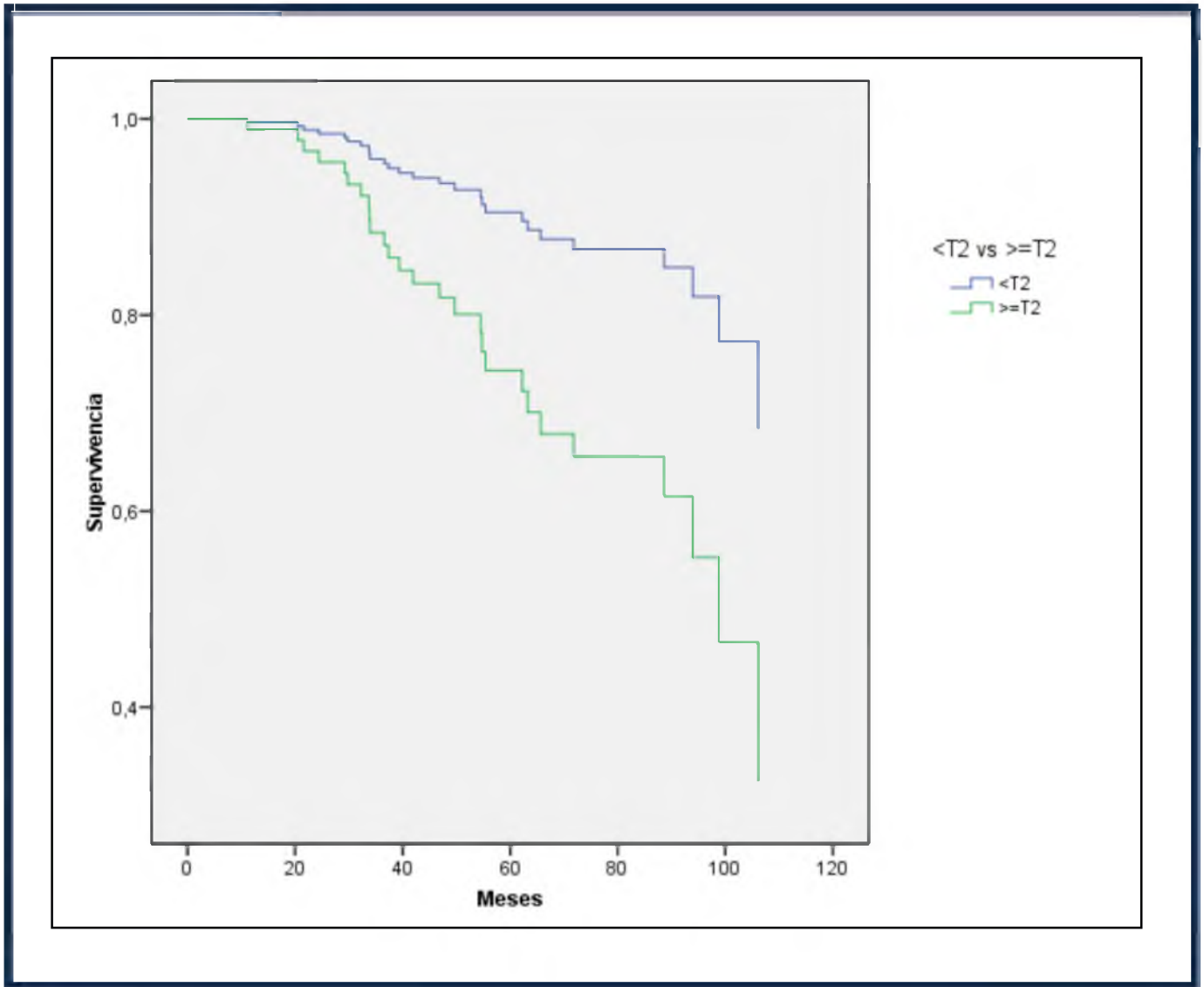
**Gráfico C2: Función de supervivencia según categoría genética.  
Modelo de Cox. Período libre de enfermedad.**



**Gráfico C3: Función de supervivencia según estado ganglionar.  
Modelo de Cox. Período libre de enfermedad.**



**Gráfico C4: Función de supervivencia según tamaño tumoral.  
Modelo de Cox. Período libre de enfermedad.**



1. Atlas de mortalidad por cáncer en Argentina, 1997 – 2001. Pautas oncológicas del Instituto Angel H Roffo, 2003
2. National Center for Health statistics: life tables of the US,1997
3. Nahta R et Al: HER2 targeted therapy: lessons learned and future directions. Clin Cancer Res. 2003;9:5078-5084
4. Toikkanen S, et Al: Prognostic significance of HER2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30- year follow-up. J. Clinical Oncology, 1992;10:1044-1048
5. Parkin DM et Al, Cancer incidence in five continents vol VII Lyon, France, International Agency for research on cancer, IARC scientific publication 143, 1997
6. Sondik EJ: Breast cancer trends. Cancer 74:995-999,1994
7. Clarck DM, et Al: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer: an update. J Natl Cancer Inst 88:1659-1664,1996
8. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Lancet 351:1451-1467,1998
9. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trial. Lancet 352:930-942,1998
10. Allen C et Al: Breast Cancer in the elderly: Current patterns of care. J Am geriatr Soc 34:637-642,1986
11. Morrow M et Al: Factors predicting the use of breast conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. J Clin Oncol 19:2254-2262,2001
12. Silliman RA et Al: the impact of age, marital status and physician-patient interactions on the care of older woman with breast carcinoma. Cancer 80:1326-1336,1997
13. Mandelblatt JS et Al: Patterns of breast carcinoma treatment in older woman: Patient preference and clinical and physical influences. Cancer 89:561-573,2000
14. Busch E et Al: Patterns of breast cancer care in the elderly. Cancer 78:101-111,1996
15. Gadjos et Al: The consequences of under treating breast cancer in the elderly. J Am Coll Surg 192:698-707,2001
16. Peto R et Al: UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69. Lancet 355:1822, 2000
17. Audisio RA et Al: The surgical management of elderly cancer patient: Recommendations of the SIOG surgical task force. Eur J Cancer 40:926-938,2004
18. Veronesi U et Al : Breast Cancer. Lancet 365:1727-1741,2005
19. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of international breast cancer study group trial 10-93. Journal clinical Oncology, Vol 24, N°3(Jan 20),337-344,2006
20. Verkooijen HM et AL: Patient's refusal of surgery strongly impairs breast cancer survival. Ann Surg 242:276-280,2005

21. Hind D et AL: Surgery versus primary endocrine therapy for operable breast cancer in elderly woman (70 years plus). The Cochrane collaboration reviews, 2007. <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab004272.html>
22. Fisher ER et Al: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol 06. *Cancer* 91:suppl 8:1639-1687,2001
23. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Favorable and infavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 355:1757-1770,2000
24. Hughes et Al: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in woman 70 years of age or older with early breast cancer. *New England J Med* 351:971-977,2004
25. Fyles A et Al: Tamoxifen with or without irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *New England J Med* 351:963-970,2004
26. Truong PT, et AL: Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly woman with breast cancer. *Am J Surg* 191:749-755, 2006
27. Fisher B et Al: Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 140:528-534,1975
28. Bonadonna G et Al: Dose response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *New England J Med* 304:10-15,1981
29. Elkin EB et Al: Adjuvant chemotherapy and survival in older patient with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *J. Clinical Oncology* 24:2757-2764,2006
30. Giordano SH et Al: Use and outcome of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J. Clinical Oncology* 24:2750-2756,2006
31. Berry DA et Al: Estrogen-receptor status and outcome of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295:1658-1667,2006
32. Doyle JJ et Al: Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patient: A population-based study. *J Clinical Oncology* 23:8597-8605,2005
33. Pritchard K et Al: randomized trial of cyclophosphamide, methotrexato, and fluoruracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: A report of the National Cancer Institute of Canada Clinical trials Group. Breast Cancer Site Group. *J Clinical Oncology* 15:2302-2311, 1997.
34. Begg CB et Al: Clinical trials and drug toxicity in the elderly: the experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 52:1986-1992,1983
35. Fisher B et Al: Results from the Nat Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-16. *J Clinical Oncology* 8:1005-1018,1990

36. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 365:1687-1717,2005
37. ATAC trialist group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Lancet* 359:2131-2139,2002
38. Gross RE et Al: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *New England J Med* 349:1793-1802,2003
39. ATAC trialist group: Results of the ATAC (Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365:60-62,2005
40. The breast international group BIG 1-98: Randomizes double-blind phase III to evaluate letrozole vs. tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal woman with receptor-positive breast cancer. *N Engl. J Med* 353:2747-2757,2005
41. Winer EP et Al: American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: Status Report. *J. Clinical Oncol* 23:619-629,2005
42. Jakesz R et Al: Switching of postmenopausal woman with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366:455-462,2005
43. Coombes Rc et Al: A randomized trial of exemestane after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *New England J Med* 350:1081-1092,2004
44. Braithwaite RS, et Al: Estimating hip fracture, morbidity, mortality and cost. *J Am Geriatr Soc* 51:364-370,2003
45. Osborne C et Al: Aromatase inhibitors: Future directions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 95:183-187,2005
46. Radvin P et Al: Initial report of the SWOG biological correlative study of c-erb-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant FAC with tamoxifen alone. *Prom Am Soc Clinical Oncology* 17:97a, 1998 (abstract 324)
47. Lebeau A et Al: HER2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncology* 2001;19:254-63
48. Yu D, et Al: Overexpresion of ErbB2 blocks taxol-induced apoptosis by upregulation of p21cip1, which inhibits p34Cdc2 kinasa, *Mol Cell* 1998;2:581-591
49. Yarden Y et Al: Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-37



50. Molina MA et Al: Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:4744-9
51. Pritchard K, et Al : HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy; *New England J Med* 354:2103-2111,2006
52. Haffty B, et Al: Evaluation of HER2 Neu oncoprotein expression as a prognostic indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: a case-control study. *Int J Radiation Biol Phys.* Vol 35, No4 pp 751-757,1996
53. Buchholz T, et Al: HER2/NEU positive disease does not increase risk of locoregional recurrence for patients treated with neoadjuvant doxorubicin-based chemotherapy, mastectomy and radiotherapy. *Int J. Radiation Oncology Biol Phys,* Vol 59, No 5 pp 1337-1342, 2004
54. Poltinnikov I, et Al: Impact of HER2 Neu overexpression on outcome of elderly woman treated with wide local excision and breast irradiation for early stage breast cancer. *American Journal of Clinical Oncology,* Vol 29, No 1, pp 71-79, 2006
55. Valabrega G et Al: Trastuzumab mechanism of action, resistance and future perspectives in HER 2 overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007;1:17
56. Romond EH et Al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER 2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684,2005
57. Nicholson RI et Al: Involvement of steroid hormone and growth factor cross-talk in endocrine response in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 6:373-387,1999
58. Sorlie T et Al: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl Acad Sci USA* 98:10869-10874,2001
59. Fan C et Al: Concordance among gene-expression based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 355:560-569,2006
60. Jemal A et AL: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clinical* 2007; 57:43-66
61. Greenfield S et Al: Patterns of care related to age of breast cancer patients. *JAMA* 1987;257:2766-2770
62. Harris E et Al: The impact of co morbidities on outcome for elderly woman treated with breast conservation treatment for early stage breast cancer. *Int J. Rad Oncol Bio Phys,* Vol 70 n°5 pag 1453-1459,2008
63. Wong JS et AL: Treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1997;39:915-920
64. Educational Book, American Society of Clinical Oncology, 2008
65. Hughes KS et AL: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in woman 70 years of age or older with early breast cancer: a report of further follow up. San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstr 11, presented 12/14/06

66. Earle Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBTCG): Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 years survival: an overview of the randomized trial. *Lancet* 2005;566:2087-2106
67. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *Journal Clinical Oncology* vol 24 N°3 337-334 , 2006
68. Retch A et Al: Post mastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology: *J. Clinical Oncology* 19:1539-1569,2001
69. Adjuvant Inc/San Antonio Data Base. Adjuvant therapy for breast cancer available at [www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)
70. Extermann M et Al: What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *Jor. Clinical Oncology*, 2000;18:1709-1717
71. Romond EH et Al: Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER 2 positive operable breast cancer: combined analysis of NSABP 31/NCCTG N 9831 presented at ASCO 2005
72. Perez E et Al: NCCTG N9831. Presented at ASCO 2005
73. Piccart M et Al: First results of the HERA trial, presented at ASCO 2005
74. Jordan V et Al: Problems with the progesterone receptors in practice? *Journal Clinical Oncology* vol 25 N° 15:1957-1958,2007