



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I.S.S.S.T.E.

**INCIDENCIA DE RESPUESTAS PATOLÓGICAS
CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE BASADA
EN DOCETAXEL, EPIRRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
EN ETAPAS CLÍNICAS IIB A IIIC**

T E S I S

TITULACIÓN EN MEDICINA INTERNA

DRA. PATRICIA PÉREZ ESCOBEDO

INVESTIGADORES RESPONSABLES:

Dra. Ana María Landa Fernández

Dra. Patricia Pérez Escobedo

México, D.F. Agosto de 2011.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

No. de registro: 204.2011

Dr. Alberto Trejo González
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” ISSSTE
U.N.A.M. – I.S.S.S.T.E.

Dra. Ana María Landa Fernández
Asesora de Tesis
Coordinadora de la Clínica de Oncología Médica
Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” I.S.S.S.T.E.

Dr. René García Sánchez
Coordinador de Capacitación Desarrollo e Investigación
Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” I.S.S.S.T.E.

Dr. Armando Pérez Solares
Jefe de Enseñanza
Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” I.S.S.S.T.E.

*A todos aquellos pacientes que depositando su confianza en mi,
me permitieron estudiar su templo (cuerpo) y tocar su espíritu,
me enseñaron de la medicina y de la vida,
quienes me enseñaron la importancia de que un médico
se mantenga en “contacto” con sus pacientes,
quienes no son sólo “un ingreso más”,
una “patología interesante”
o un “número de cama”.*

CONTENIDO

1. Agradecimientos.....	6
2. Resumen.....	8
3. Introducción	9
4. Problema	15
5. Hipótesis	16
6. Objetivo	16
7. Justificación	16
8. Diseño	19
9. Material y métodos	20
10. Recursos	27
11. Financiamiento	27
12. Aspectos éticos	27
13. Resultados	28
14. Discusión.....	41
15. Conclusiones.....	43
16. Bibliografía	44

1. AGRADECIMIENTOS

Es difícil dedicar esta tesis a una sola persona, ya que a lo largo de mi vida, y particularmente a lo largo de este maravilloso viaje que es la residencia médica, he recibido numerosas influencias benéficas de gente que las circunstancias o quizá el destino, lograron colocar en mi camino para enriquecer mi existencia e iluminar mi corazón. Sin embargo, y esperando no cometer el error de omitir a alguien, los señalo:

A mis padres Paty y Raúl, los mejores maestros de mi vida, quienes me han enseñado que el amor verdadero e incondicional siempre está ahí, en las buenas, en las malas (que no han sido pocas) y en las peores, que han tenido la paciencia suficiente para soportar largas horas de abandono durante mi vida como Médico desde que inicié mis estudios en la Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana hasta el día de hoy en que concluyo la especialidad y me encuentro escribiendo estas páginas, quienes me han empujado a seguir avanzando cuando la cuesta arriba y el sentido común han dicho que debo regresar, que con su ejemplo me han convencido que el triunfo viene sólo después de una larga vida de trabajo honesto, y que se logra después de haberse levantado muchas veces, siempre una más de las que uno ha caído.

A mi hermano Raúl (“Raulito”), el mejor regalo que mis padres y Dios me han dado, mi compañero para toda la vida quien, a pesar de su corta edad, siempre tiene algo que enseñarme, que me enseña a ser más fuerte, que no me deja bajar la cara ni “perder el estilo”, quien quizá me entienda mejor que nadie por haber crecido en mis mismas circunstancias y haber sido educado bajo la misma mística de *Amoris Veritate et Iustitia* y que, por increíble que parezca, siempre tiene la frase precisa y la palabra exacta, alguien con quien he conocido el verdadero significado de la lealtad y el orgullo de llevar la misma sangre en las venas.

A Víctor, mi compañero a lo largo de esta residencia, con quien entendí lo que significa “Amarse con los ojos abiertos”, con quien he conocido los extremos más profundos de mi vida emocional, a quien agradezco su apoyo incondicional, quien a pesar de ir un año adelante, de cerca o de lejos siempre siga y cuide mis pasos, quien jamás me ha permitido que desista recordándome a cada instante con su ejemplo que “no hay imposibles”, que “todo empieza con un sueño” y que “el que persevera, alcanza”. Espero que siempre estemos juntos.

A la Dra. Ana María Landa Fernández, quien tuvo la atinencia y paciencia de enseñarme de lo que pocos realmente saben y que, sigilosamente, sembró y fue cultivando en mi el gusto de la Oncología Médica. Le agradezco infinitamente la confianza depositada en mi, su interés por mi formación de excelencia, su comprensión y apoyo. Ella es hoy para mí, no sólo mi maestra, sino una gran amiga.

Al Dr. Alberto Pimentel Rentería, quien siempre manifestó su apoyo e interés para la realización de esta tesis, cultivando una amistad que siempre contribuyó a mi formación como residente.

Al equipo de trabajo del Centro de Infusiones (Ricky, Rosy y Nayeli) quienes siempre me hicieron sentir como en casa y contribuyeron, literalmente, en todo cuanto pudieron para terminar esta tesis a tiempo.

A la Dra. Ma. Teresa Velasco Jiménez, por su entrañable amistad, por siempre escuchar, por sus consejos, por su apoyo, por esa puerta abierta, por ese cálido abrazo, por ése pañuelo que ha secado el llanto. Sin ella, definitivamente no estaría escribiendo estas páginas.

A los mejores maestros en mi vida médica, de quienes su experiencia ha contribuido en construir lo que hoy soy y de quienes siempre llevo algo en mi: Dra. María Isabel Villa de la Vega, Dr. Jorge Antonio Aldrete Velasco, Dr. Víctor García Barrera y Dr. Alberto Trejo González.

A mis compañeros residentes (y amigos), con quienes entendí el verdadero significado de pertenencia (al Servicio de Medicina Interna): mis Rs' grandes ("Campos", "Añorve", "Pérez", "Euan") de quienes aprendí muchas cosas que actualmente profeso, mis compañeros de generación ("Zuñi", "Monsh", "Muratalla", "Barretito") con quienes resistí contra viento y marea (sobre todo el R1) este periodo de la residencia médica convirtiéndonos casi en hermanos, y mis R's chicos ("Hernández", "Line", "Guille", "Campanita", "Ferro", "Cabrera" y "Vermot") a quienes muchas veces ví como si fueran mis hijos y en quienes espero haber logrado sembrar una filosofía diferente para salir avante no sólo en este periodo temporal de la residencia médica, sino en el largo camino de la vida o al menos espero haber contribuido con un granito de arena para formar mejores médicos para mi país.

Dra. Patricia Pérez Escobedo
Agosto, 2011.

2. RESUMEN

OBJETIVO. Evaluar la incidencia de respuestas patológicas globales (parciales y completas) posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante (QTN) con Docetaxel, Epirubicina y Ciclofosfamida en pacientes del género femenino portadoras de cáncer de mama en etapas clínicas IIB a IIIC.

MÉTODO. Estudio longitudinal, retrospectivo, descriptivo y abierto en el que se incluyeron 60 pacientes portadoras de cáncer de mama en estadios clínicos IIB a IIIC, valoradas en servicio de Oncología Médica de Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" de Julio de 2008 a Julio de 2010, sometidas a cuatro ciclos de QTN basada en Docetaxel, Epirubicina y Ciclofosfamida (TEC). Se evaluaron variables como edad al diagnóstico, número de meses al diagnóstico, estado menopáusico, lateralidad del tumor primario (mama), cuadrante mamario afectado, Tamaño del tumor primario (mama) inicial, estado ganglionar inicial, etapa clínica, tipo histológico, grado histológico, presencia de receptores hormonales (estrógeno y progesterona), expresión de HER2/neu, respuesta clínica en el tumor primario (mama), respuesta clínica ganglionar (axilar), respuesta patológica en el tumor primario (mama), respuesta patológica ganglionar (axilar).

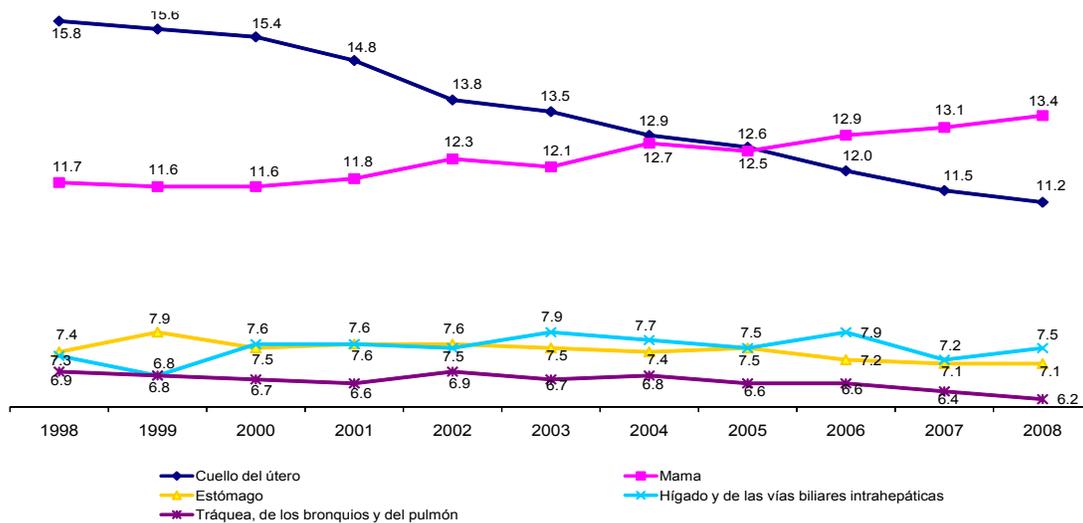
RESULTADOS. En este estudio, se evidenció respecto a respuestas clínicas en el tumor primario (mama) 33% de las pacientes alcanzó respuesta clínica completa (cRC) Vs 67% que alcanzó respuesta clínica parcial (cRP). Como respuestas clínicas ganglionares (axilares) 40% de las pacientes tuvo cRC Vs 60% que obtuvieron cRP. En respuestas patológicas en el tumor primario (mama) 20% de las pacientes alcanzó respuesta patológica completa (pRC) Vs 80% que alcanzó respuesta patológica parcial (pRP). Finalmente como respuestas patológicas ganglionares (axilares) 53% obtuvieron pRC Vs 47% que lograron pRP. El presente estudio se evaluó de manera retrospectiva y no se establece el seguimiento para medir estos parámetros, por lo que de manera general los datos obtenidos en este estudio no aportan la información suficiente para demostrar que la QTN se asocie a un incremento en la sobrevida global o al intervalo libre de enfermedad debido al tiempo de seguimiento del estudio.

CONCLUSION. De manera global, las cifras obtenidas respecto a las tasas de respuesta patológica concuerdan con lo publicado en la literatura mundial. Con estos resultados establecemos y corroboramos que la quimioterapia sistémica neoadyuvante asociada a antraciclina más taxano, tiene un impacto importante en las respuestas patológicas completas y que en un futuro se tiene que establecer en un seguimiento a largo plazo, el impacto en la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad.

El cáncer de mama en México

La epidemia del cáncer de mama constituye una prioridad en salud, ya establecida en los países desarrollados. La evidencia reciente demuestra que el cáncer de mama es hoy en día una de las principales causas de muerte y discapacidad entre las mujeres de países en vías de desarrollo (figura 1).¹⁻³

Figura 1. Porcentaje de defunciones en mujeres debidas a tumores malignos (cinco principales causas) en el periodo de 1998-2008



Nota: El porcentaje está en relación con el total de defunciones por tumores registradas en cada año, en general y por sexo.
Fuente: INEGI. Estadísticas Vitales, 1998-2008. Bases de datos.

En México, con una población un poco mayor de 100 millones de habitantes, el cáncer de mama representa uno de los desafíos más importantes para la salud de la mujer adulta.⁴

El cáncer de mama es ahora causante de un mayor número de muertes en México, comparado con el cáncer cervicouterino, y afecta a mujeres adultas de todas las edades y niveles de ingreso. Actualmente, es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres mexicanas adultas de 30 a 54 años de edad.⁴

El cáncer de mama representa la principal causa de muerte y discapacidad en mujeres en el mundo, principalmente en países en vías de desarrollo, en los cuales se reportan 45% de todos los casos. Con algunas notables excepciones, en la mayoría de las regiones de los países pobres la mortalidad por cáncer de mama también es muy alta y representa 55% de las muertes.⁵

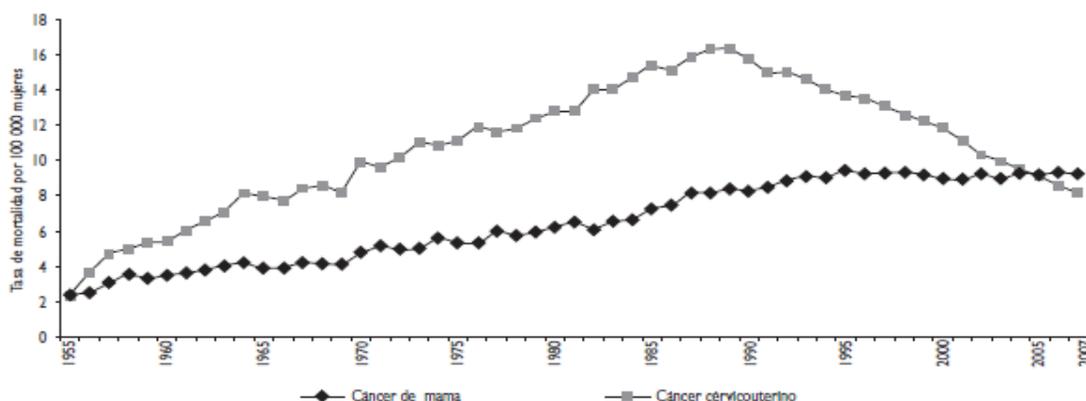
Las tasas de mortalidad por cáncer de mama en México muestran un aumento notorio en las últimas cinco décadas, aún cuando parte de este aumento puede relacionarse con una mejor recolección e informe de datos, es muy poco probable que ello pueda explicar la tendencia general.⁶

El cáncer de mama representa una pesada carga de muertes prematuras, ya que 60% de las mujeres que muere tiene entre 30 y 59 años de edad. También existe cierta evidencia de que la edad promedio de inicio de la enfermedad es menor en los países en desarrollo que en los más desarrollados.^{7,8}

Para el año 2006, el cáncer de mama se había convertido en la segunda causa de muerte más común en México entre las mujeres de 30 a 54 años y la tercera más frecuente en el grupo de 30 a 59 años (después de la diabetes y las cardiopatías). Si bien, el cáncer de mama es todavía más común en los grupos de población de nivel socioeconómico más elevado, en la actualidad afecta a todos los grupos poblacionales.^{4,7-8}

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad (para la población mundial) presentadas en la figura 2, muestran que la mortalidad por cáncer cérvicouterino en las mujeres mexicanas superó la mortalidad por cáncer de mama en el periodo 1955-2005. A partir de 2006, el riesgo de morir por cáncer de mama excede el riesgo de morir por cáncer cérvicouterino.⁶

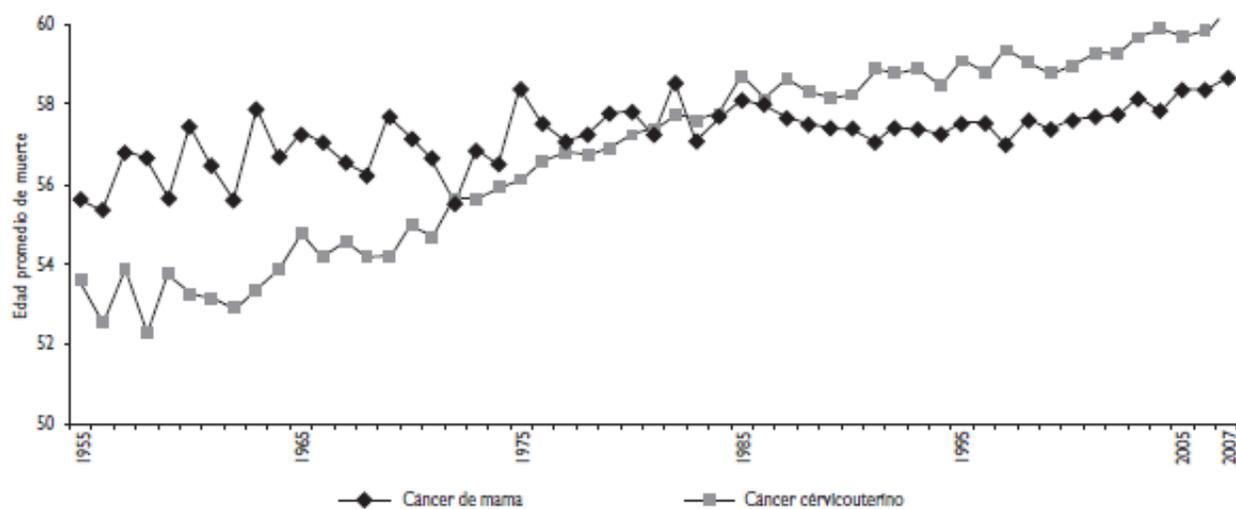
Figura 2. Mortalidad por cáncer de mama y cáncer cérvicouterino, tasa por 100,000 mujeres ajustado a la edad en México (periodo 1955-2007)



Para el año 2006, las tendencias se habían cruzado y por primera vez el cáncer de mama superó al cáncer cérvicouterino. Existe evidencia sustancial a nivel mundial que apoya esta tendencia.^{9,10}

La edad al morir por cáncer de mama se ha mantenido estable, en tanto que la edad de muerte por cáncer cérvicouterino se han elevado en grado considerable (figura 3).⁴

Figura 3. Edad promedio de mortalidad por cáncer de mama y cáncer cérvicouterino en México (periodo 1955-2007)



La edad promedio de la mujer mexicana que moría por cáncer de mama en 2005 era casi dos años menor respecto de aquellas que morían por cáncer cérvicouterino.⁶

Estadificación clínica del cáncer de mama

ESTADIO 0:

- Carcinoma in situ, sin afectación de los ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia

ESTADIO I:

- Tumor inferior o igual a 2 cm, sin afectación de los ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia

ESTADIO IIA:

- Tumor inferior o igual a 2 cm, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia
- Tumor entre 2 y 5 cm, sin afectación de ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia

ESTADIO IIB:

- Tumor entre 2 y 5 cm, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia

- Tumor de más de 5 cm, sin afectación de ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia

ESTADIO IIIA:

- Sin evidencia de tumor primario, conglomerado ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia
- Tumor inferior o igual a 2 cm, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia
- Tumor entre 2 y 5 cm, conglomerado ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia
- Tumor de más de 5 cm, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia
- Tumor de más de 5 cm, conglomerado ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia

ESTADIO IIIB:

- Tumor que infiltra directamente la pared torácica, la piel, ambas o carcinoma inflamatorio, sin afectación de ganglios linfáticos regionales, sin evidencia de metástasis a distancia
- Tumor que infiltra directamente la pared torácica, la piel, ambas o carcinoma inflamatorio, afectación ganglionar axilar no adheridos a planos profundos, sin evidencia de metástasis a distancia
- Tumor que infiltra directamente la pared torácica, la piel, ambas o carcinoma inflamatorio, mazacote ganglionar o fijo a planos profundos o afectación clínica de la cadena mamaria interna en ausencia de afectación axilar, sin evidencia de metástasis a distancia

ESTADIO IIIC:

- Tumor de cualquier tamaño, afectación infraclavicular, o de la arteria mamaria interna con afectación simultánea axilar, o afectación supraclavicular independiente de la afectación de la arteria mamaria interna, sin evidencia de metástasis a distancia

ESTADIO IV:

- Tumor de cualquier tamaño, cualquier afectación ganglionar, con metástasis a distancia

Evaluación de la respuesta al tratamiento en cáncer de mama

Para evaluar la respuesta del cáncer de mama al tratamiento se utilizan las definiciones que a continuación se describen.¹¹

Definiciones clínicas:

- Respuesta parcial. Reducción del área de tumor a $\leq 50\%$ del tumor inicial
- Respuesta completa. No hay masa palpable detectable

Definiciones imagenológicas:

- Respuesta imagenológica. No hay tumor visible en la mamografía y/o ultrasonido y/o imagen de resonancia magnética

Definiciones patológicas:

- Respuesta parcial. Sólo tumor residual invasivo focal o células tumorales *in situ* en el tejido mamario resecado
- Respuesta completa. No hay células tumorales invasivas o células tumorales *in situ* en el tejido mamario ni los ganglios linfáticos resecados

Terapia sistémica primaria o terapia neoadyuvante

La quimioterapia sistémica primaria ó quimioterapia neoadyuvante (QTN) fue introducida por primera vez en la práctica clínica en los años 1970s, índices de regresión tumoral tan elevados como de 70% la colocaron como la opción estándar de tratamiento en pacientes portadores de cáncer de mama no candidatas a tratamiento quirúrgico.¹²

Para los años 1980s, se indicaba en tumores operables pero voluminosos (mayores de 5 cm).¹³⁻²⁰ Durante este periodo Forrest, *et al.*²¹⁻²² demostraron que la QTN servía como prueba terapéutica *in vivo* para valorar la respuesta del tumor primario (prueba de quimiosensibilidad), también demostraron que la reducción clínica del volumen del tumor primario se asociaba a una reducción microscópica (patológica) lo cual conllevaba a mayor beneficio clínico. A partir de los años 1990s la QTN es administrada en pacientes con tumores mayores de 1-2 cm.

La justificación de utilizar la QTN en etapas tempranas deriva de varias hipótesis:²¹⁻²²

1. Tratamiento temprano de las micrometástasis clínicamente ocultas
2. Disminución de la diseminación tumoral microscópica durante la resección quirúrgica
3. Oportunidad de administrar agentes citotóxicos a un tumor con vasculatura intacta
4. Proveer un modelo *in-vivo* para valorar la respuesta tumoral (quimiosensibilidad *in-vivo*)
5. Mejores resultados quirúrgicos (cirugía conservadora de mama)

Hoy en día, aproximadamente 10 a 30% de todas las neoplasias primarias de la mama se diagnostican como cánceres localmente avanzados (p. e. cáncer inflamatorio, cáncer que involucra la piel, la pared torácica o con involucro linfático regional extenso) o carcinomas con un índice de tamaño tumoral desfavorable.¹¹

La QTN también resulta en un incremento en la proporción de pacientes con ganglios linfáticos libres de enfermedad metastásica y que se convierten en candidatos para cirugía conservadora de la mama.¹¹

Las remisiones patológicas completas de pacientes con tumores de 1-2 cm, tiene una fuerte correlación con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG), de tal manera que aquellos pacientes que logran remisiones patológicas completas tras la QTN presentan un mayor periodo libre de enfermedad y una SG mayor.²³⁻²⁶ La progresión durante la terapia neoadyuvante es rara (aproximadamente 3%), sin embargo su ocurrencia predice un pobre pronóstico y un alto riesgo de recurrencia, independientemente del tipo de cirugía al que sea sometido el paciente.^{15,23,27} La ausencia de células tumorales identificables en el tejido mamario resecado (respuestas patológicas completas) tras el uso de QTN basada en Antraciclinas varía de 6 a 19%.²⁸⁻³⁴

Por otro lado en aquellas pacientes que experimentan una respuesta clínica completa con tratamiento neoadyuvante, se puede alcanzar una conservación exitosa de la mama en hasta 90% de los pacientes.²⁸⁻³² La oportunidad de conservación de la mama recibiendo tratamiento neoadyuvante aumenta 12% si el tumor mide de 2 a 5 cm y 17.5% si el tumor mide más de 5 cm.²³

Respecto a las recurrencias locales existe una incidencia de 5.6% en pacientes que lograron una respuesta clínica completa (cRC) y de 9.7% en quienes lo alcanzaron. La recurrencia local no ha demostrado correlación con el tamaño del tumor primario previo al tratamiento neoadyuvante.¹¹

Cuando el tumor primario incrementa su volumen durante el tratamiento neoadyuvante se debe considerar someter al paciente a intervención quirúrgica de resección, con el objetivo de evitar efectos adversos secundarios de un tratamiento sistémico inefectivo.¹¹

Se recomienda documentar el grado de diferenciación celular tumoral en una biopsia previa a la administración de tratamiento sistémico, así como documentar la presencia de receptores hormonales (receptores de estrógeno y receptores de progesterona) a través de inmunohistoquímica. De igual forma se recomienda una disección axilar previa a tratamiento, con el objetivo de documentar la afección ganglionar, ya que el estado patológico ganglionar posterior al tratamiento tiene un importante valor pronóstico (respuesta ganglionar).^{16,23}

Existe suficiente evidencia para justificar, como tratamiento neoadyuvante, la administración de regímenes basados en Antraciclinas, con un mínimo de tres a cuatro

ciclos y con la opción a considerar ciclos adicionales en pacientes con adecuada respuesta para maximizar esta e incrementar la posibilidad de conservación de la mama, sólo en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico.¹¹

También existe evidencia de que el agregar un Taxano (Docetaxel ó Paclitaxel) a un esquema de QTN basado en Antraciclínas tiene resultados superiores incrementando las respuestas clínicas completas del tumor primario, la proporción de pacientes que logran cirugías conservadoras de la mama y el número de pacientes con ausencia de células tumorales (respuestas patológicas completas) tanto en el primario como en los ganglios axilares.²⁶

En el caso del régimen TAC (que consiste en la administración de Doxorubicina 50 mg/m²SC en un bolo intravenoso de 15 minutos seguido inmediatamente de Ciclofosfamida 500 mg/m²SC en un bolo intravenoso de 15 minutos, seguido de -posterior a una hora de haber completado la administración de la infusión de Doxorubicina por una infusión intravenosa- Docetaxel 75 mg/m²SC en el transcurso de una hora) se ha reportado un incremento en las tasas de respuestas patológicas completas de 13% (con Antraciclínas sin Taxano) a 26% con el esquema que incluye Taxanos (TAC). Esto a su vez resulta en un incremento en el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global.³⁵⁻³⁹

Existe evidencia de que los pacientes que no experimentan respuesta después de tres o cuatro ciclos de quimioterapia sistémica, son menos susceptibles a responder a regímenes alternativos considerados como de segunda línea. A estos pacientes debe ofrecérseles resección quirúrgica inmediata.⁴⁰ Recordando que el objetivo de la cirugía con o sin QTN es conseguir márgenes libres de tumor de al menos 1 mm en la revisión patológica del tejido resecado y que, en caso de administración de terapia neoadyuvante los márgenes quirúrgicos libres de tumor deberán de ser iguales o mayores de 1 mm.¹¹

Finalmente existe suficiente evidencia que demuestra la bioequivalencia entre Doxorubicina y Epirubicina, esta última pertenece al grupo de las Antraciclínas pero con menor incidencia de Cardiotoxicidad cuando se le compara con Doxorubicina.

4. PROBLEMA

Investigar las tasas de respuestas patológicas posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante con Docetaxel, Epirubicina y Ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama en etapas clínicas IIB a IIIC.

5. HIPÓTESIS

H0. Incidencia de respuestas patológicas parciales posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante con Docetaxel, Epirubicina y Ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (etapas clínicas IIB a IIIC).

H1. Incidencia de respuestas patológicas completas posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante con Docetaxel, Epirubicina y Ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (etapas clínicas IIB a IIIC).

6. OBJETIVO

Evaluar la incidencia de respuestas patológicas globales (parciales y completas) posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante con Docetaxel, Epirubicina y Ciclofosfamida en pacientes del género femenino portadoras de cáncer de mama en etapas clínicas IIB a IIIC.

7. JUSTIFICACIÓN

En el Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” del ISSSTE, el Servicio de Oncología Médica surgió en el año de 2008, desde entonces hasta el 31 de Diciembre de 2010, este servicio ha dado atención médica a través de 7185 consultas, de las cuales 1021 han sido de primera vez y 6164 han sido subsecuentes. De la estadística anterior, 3498 consultas (equivalente al 44.47%), corresponden a atención a pacientes con cáncer de mama, de las cuales 379 han sido consultas de primera vez y 3119 han sido subsecuentes, correspondientes a 5.27% y a 43.4% respectivamente, con un porcentaje global de atención a pacientes portadores de cáncer de mama de 48.68%

Con los porcentajes previamente mostrados representamos, de manera concordante con las estadísticas nacionales, la importancia de la atención médica a pacientes portadores de esta patología, quienes se encuentran distribuidos de manera heterogénea entre las diversos etapas clínicas y, siendo las pacientes portadoras de cáncer de mama localmente avanzado en etapas clínicas IIB a IIIC, un grupo mayoritario objeto de este estudio de investigación.

A continuación se muestran las tablas de productividad del servicio (tablas 1 a 4).

Tabla 1. Productividad del servicio de Oncología Médica en el año 2008

AÑO	PRODUCTIVIDAD GENERAL			PRODUCTIVIDAD CA MAMA			% CA MAMA/TOTAL
	PACIENTES 1 VEZ	PACIENTES SUBSECUENTES	TOTAL	PACIENTES 1 VEZ	PACIENTES SUBSECUENTES	TOTAL	
2008							49.58%
JULIO	39	196	235	20	101	121	% CA MAMA 1 VEZ/TOTAL
AGOSTO	33	185	218	17	97	114	5.70%
SEPTIEMBRE	42	189	231	12	90	102	% CA MAMA SUB/TOTAL
OCTUBRE	36	214	250	7	115	122	43.87%
NOVIEMBRE	27	198	225	15	117	132	
DICIEMBRE	20	152	172	5	64	69	
TOTAL	197	1134	1331	76	584	660	

Tabla 2. Productividad del servicio de Oncología Médica en el año 2009

AÑO	PRODUCTIVIDAD GENERAL			PRODUCTIVIDAD CA MAMA			% CA MAMA/TOTAL
	PACIENTES 1 VEZ	PACIENTES SUBSECUENTES	TOTAL	PACIENTES 1 VEZ	PACIENTES SUBSECUENTES	TOTAL	
2009							44.48%
ENERO	34	191	225	12	83	95	% CA MAMA 1 VEZ/TOTAL
FEBRERO	34	203	237	10	82	92	4.72%
MARZO	39	253	292	13	115	128	% CA MAMA SUB/TOTAL
ABRIL	38	232	270	7	115	122	39.75%
MAYO	38	249	287	15	117	132	
JUNIO	10	150	160	5	64	69	
JULIO	52	216	268	20	101	121	
AGOSTO	34	191	225	17	97	114	
SEPTIEMBRE	34	203	237	12	90	102	
OCTUBRE	38	232	270	7	115	122	
NOVIEMBRE	38	249	287	15	117	132	
DICIEMBRE	10	150	160	5	64	69	
TOTAL	399	2519	2918	138	1160	1298	

Tabla 3. Productividad del servicio de Oncología Médica en el año 2010

AÑO	PRODUCTIVIDAD GENERAL			PRODUCTIVIDAD CA MAMA			% CA MAMA/TOTAL
2010	PACIENTES 1 VEZ	PACIENTES SUBSECUENTES	TOTAL	PACIENTES 1 VEZ	PACIENTES SUBSECUENTES	TOTAL	52.45%
ENERO	40	213	253	15	115	130	% CA MAMA 1 VEZ/TOTAL
FEBRERO	31	212	243	12	98	110	5.61%
MARZO	41	257	298	9	124	133	% CA MAMA SUB/TOTAL
ABRIL	34	214	248	13	118	131	46.83%
MAYO	32	181	213	10	96	106	
JUNIO	40	235	275	23	122	145	
JULIO	26	171	197	7	107	114	
AGOSTO	45	235	280	24	131	155	
SEPTIEMBRE	39	147	186	12	126	138	
OCTUBRE	24	199	223	18	130	148	
NOVIEMBRE	37	236	273	12	126	138	
DICIEMBRE	36	211	247	10	82	92	
TOTAL	425	2511	2936	165	1375	1540	

Tabla 4. Productividad del servicio de Oncología Médica años 2008-2010

TIEMPO	PRODUCTIVIDAD GENERAL			PRODUCTIVIDAD CA MAMA			% CA MAMA TOTAL/TOTAL
AÑOS	PACIENTES 1 VEZ	PACIENTES SUBSECUENTES	TOTAL	PACIENTES 1 VEZ	PACIENTES SUBSECUENTES	TOTAL	48.68%
2008	197	1134	1331	76	584	660	% CA MAMA 1 VEZ/TOTAL
2009	399	2519	2918	138	1160	1298	5.27%
2010	425	2511	2936	165	1375	1540	% CA MAMA SUB/TOTAL
TOTAL	1021	6164	7185	379	3119	3498	43.40%

Será un estudio de investigación observacional, longitudinal, retrospectivo, descriptivo, abierto.

Grupo de estudio

Pacientes del género femenino portadoras de cáncer de mama en estadios clínicos IIB a IIIC, sometidas a quimioterapia neoadyuvante con Docetaxel, Epirubicina y Ciclofosfamida valoradas en servicio de Oncología Médica de Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" de Julio de 2008 a Julio de 2010.

Tamaño de la muestra

Todos los pacientes del género femenino, diagnosticadas con cáncer de mama en estadios clínicos IIB a IIIC de Julio de 2008 a Julio de 2010.

Criterios de inclusión

- Pacientes de género femenino
- Diagnóstico de cáncer de mama en estadios clínicos IIB a IIIC
- Diagnóstico corroborado histopatológicamente con reporte histopatológico completo
- Realización de inmunohistoquímica para receptores de estrógeno, receptores de progesterona y expresión de HER2/neu
- Sin radioterapia prequirúrgica
- Sin quimioterapias previas
- Sin contraindicación a antraciclinas
- Periodo transcurrido del diagnóstico al inicio de la quimioterapia no mayor de 8 semanas
- Conclusión de 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con esquema TEC (Docetaxel 75 mg/m²SC, Epirubicina 50 mg/m²SC y Ciclofosfamida 500 mg/m²SC), con una frecuencia de administración de un ciclo cada 21 días
- Sometidas a cirugía conservadora o cirugía radical en un periodo no mayor de 8 semanas posteriores al término de la quimioterapia neoadyuvante

Criterios de exclusión

- Género masculino
- Portadores de otro tipo de neoplasias (no cáncer de mama)
- Portadores de cáncer de mama con otra neoplasia primaria (sincrónicos)
- Diagnóstico de cáncer de mama bilateral
- Etapas clínicas que no sean IIB a IIIC

- Pacientes con biopsia realizada fuera de la unidad
- Estudio histopatológico incompleto
- Estudio inmunohistoquímico ausente o incompleto
- Pacientes que no acepten el tratamiento neoadyuvante
- Pacientes con contraindicación a antraciclinas
- Pacientes con esquema de quimioterapia distinto a TEC (Docetaxel 75 mg/m²SC, Epirubicina 50 mg/m²SC y Ciclofosfamida 500 mg/m²SC)
- Pacientes con frecuencia de administración de ciclos de quimioterapia mayores o menores de 21 días
- Radioterapia prequirúrgica
- Con quimioterapias previas
- Más de 8 semanas entre el diagnóstico y la administración del primer ciclo de quimioterapia neoadyuvante
- Más de 8 semanas entre el último ciclo de quimioterapia neoadyuvante y la fecha de la intervención quirúrgica

Criterios de eliminación

- Defunción durante el periodo de neoadyuvancia
- No respuesta o progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento
- Diagnóstico de otra neoplasia (no cáncer de mama) durante el periodo de neoadyuvancia
- Interrupción de la quimioterapia neoadyuvante previo a completar los 4 ciclos planeados, en las condiciones ya establecidas (dosis y frecuencia de administración)
- Abandono del tratamiento

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Material

- Expedientes archivados en el Centro de Infusiones del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” enviados por la Clínica de Oncología Médica de pacientes que hayan acudido de Julio de 2008 a Julio de 2010 y que reúnan todos los criterios de inclusión
- Expedientes archivados en el Archivo clínico del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” de los pacientes que hayan acudido de Julio de 2008 a Julio de 2010 y que reúnan todos los criterios de inclusión
- Una computadora
- Una impresora

Variables

1. Edad de la paciente al diagnóstico (grupos de edad: < 30 años, 30-49 años, 50-59 años y > 60 años)
2. Diagnóstico clínico de cáncer de mama (estadiaje clínico: IIB, IIIA, IIIB o IIIC)
3. Diagnóstico histopatológico inicial (tipo histológico: lobulillar, ductal u otros tipos)
4. Grado de diferenciación (G1, G2 o G3)
5. Invasión linfática (presente Vs ausente)
6. Invasión vascular (presente Vs ausente)
7. Expresión de receptores de estrógenos (positivos Vs negativos)
9. Expresión de receptores de progesterona (positivos Vs negativos)
10. Expresión de HER2/neu (positivo Vs negativo)
11. Estado menopáusico (premenopausia Vs postmenopausia)
12. Lateralidad del tumor (mama derecha Vs mama izquierda)
13. Localización del tumor (cuadrante mamario: superior externo, inferior externo, superior interno o inferior interno)
14. Estado del tumor inicial (0-1.0 cm, 1.1-3.0 cm, 3.1-5.0 cm o más de 5.0 cm)
15. Estado ganglionar inicial o basal (ninguno, 1-3 ganglios linfáticos palpables, 4-9 ganglios linfáticos palpables, 10 o más ganglios linfáticos)
16. Tamaño final del tumor primario (mamario) prequirúrgico (respuesta clínica parcial Vs respuesta clínica completa)
16. Respuesta patológica del tumor primario (respuesta patológica parcial Vs respuesta patológica completa)
17. Respuesta patológica ganglionar axilar (respuesta patológica parcial Vs respuesta patológica completa)

Método operacional

1. De todos los expedientes existentes en el Centro de Infusiones del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”, se elaborará un listado de todas las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión
2. En base a dicho listado se irán solicitando todos los expedientes de cada una de las pacientes del Archivo Clínico del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”, de los cuales se irán extrayendo los datos que representan a las variables, a capturar en el formato explícitamente diseñado por los autores para tal fin

Captura de datos, medición e interpretación de las variables

1. Nombre de la paciente
 - Extraído del expediente existente en el Centro de Infusiones y corroborado en el expediente del Archivo Clínico del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”

2. Número de expediente
 - Extraído del expediente existente en el Centro de Infusiones y corroborado en el expediente del Archivo Clínico del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”
3. Fecha del diagnóstico
 - Día-mes-año
4. Edad de la paciente al diagnóstico
 - Menores de 30 años
 - 30-49 años
 - 50-59 años
 - 60 años o más
5. Estado menopáusico
 - Premenopáusica
 - Postmenopáusica
6. Tiempo de evolución hasta el diagnóstico
 - En meses
7. Estado inicial del tumor
 - Presente o clínicamente detectable
 - Ausente o clínicamente no detectable
8. Glándula mamaria afectada
 - Derecha
 - Izquierda
9. Cuadrante de la glándula mamaria en la que se ubica la neoplasia
 - Cuadrante superior externo
 - Cuadrante inferior externo
 - Cuadrante superior interno
 - Cuadrante inferior interno
10. Tamaño del tumor inicial (medición del diámetro mayor con vernier)
 - 0-1.0 cm
 - 1.1-3.0 cm
 - 3.1-5.0 cm
 - Más de 5.0 cm

11. Estado ganglionar inicial (palpación y conteo)

- Ninguno
- 1-3 ganglios
- 4-9 ganglios
- Diez o más ganglios

12. Estadificación TNM al diagnóstico

T	TUMOR PRIMARIO
T2	2-5 cm
T3	Más de 5 cm
T4	Cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel

N	GANGLIOS REGIONALES
N1	Metástasis móviles a ganglios linfáticos axilares ipsolaterales
N2	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsolaterales fijas o en conglomerado
N3	Metástasis a cadena mamaria interna clínicamente aparente con ausencia de axilares ipsolaterales Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares ipsolaterales con o sin compromiso axilar o metástasis a cadena mamaria interna en presencia de metástasis axilares clínicamente evidentes o metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales con o sin afección axilar o de cadena mamaria interna

M	METÁSTASIS A DISTANCIA
M0	No hay metástasis a distancia

13. Diagnóstico clínico de cáncer de mama (estadiaje clínico: IIB, IIIA, IIIB o IIIC)

T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	
T2	N2	M0	
T3	N1	M0	
T3	N2	M0	
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	
T4	N2	M0	
CUALQ T	N3	M0	IIIC

14. Fecha de la biopsia
 - Día-mes-año

15. Tipo de biopsia
 - Biopsia por trucut
 - Biopsia incisional
 - Biopsia excisional
 - Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)

16. No. De biopsia
 - Extraído del expediente existente en el Archivo Clínico del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”

17. Reporte histopatológico de la biopsia
 - Ductal
 - Lobulillar
 - Otro tipo

18. Grado histológico
 - Bajo grado
 - Grado intermedio
 - Alto grado

19. Grado nuclear o de diferenciación
 - Grado I (bien diferenciado)
 - Grado II (moderadamente diferenciado)
 - Grado III (pobremente diferenciado)

20. Puntaje Scar-Bloom-Richardson
 - Puntaje 3-5
 - Puntaje 6-7
 - Puntaje 8-9

21. Infiltración linfática
 - Positivo
 - Negativo

22. Infiltración vascular
 - Positivo
 - Negativo

23. Infiltración perineural
 - Positivo
 - Negativo

24. Receptores de estrógeno
 - Positivo
 - Negativo
25. Receptores de progesterona
 - Positivo
 - Negativo
26. Receptores HER2/neu
 - Positivo
 - Negativo
28. Esquema de quimioterapia neoadyuvante
 - TEC (Docetaxel 75 mg/m²SC, Epirubicina 50 mg/m²SC y Ciclofosfamida 500 mg/m²SC; cada 21 días, completando 4 ciclos)
29. Fecha de inicio de la de quimioterapia neoadyuvante
 - Día-mes-año
30. Fecha de término de la de quimioterapia neoadyuvante
 - Día-mes-año
31. Cantidad de ciclos recibidos
 - Número de ciclos
32. Respuesta clínica de la mama
 - Completa
 - Parcial
33. Respuesta clínica axilar
 - Completa
 - Parcial
34. Fecha de la intervención quirúrgica
 - Día-mes-año
35. Tipo de intervención quirúrgica
 - Mastectomía radical modificada
 - Cirugía conservadora

36. Tamaño tumoral postquirúrgico

- 0-1.0 cm
- 1.1-2.0 cm
- 2.1-5.0 cm
- Más de 5 cm

37. Número de ganglios linfáticos axilares disecados

- Ninguno
- 1-3 ganglios
- 4-9 ganglios
- Diez o más ganglios

39. Respuesta patológica de la mama

- Parcial
- Completa

40. Respuesta patológica axilar

- Parcial
- Completa

41. Respuesta histopatológica postquirúrgica

- Ductal
- Lobulillar
- Otro tipo
- Fibrosis/Benigno/Sin residual

42. Infiltración linfática

- Positivo
- Negativo

43. Infiltración vascular

- Positivo
- Negativo

44. Infiltración perineural

- Positivo
- Negativo

Método estadístico

Mediante estadística descriptiva, con cálculos de medidas de resumen y de tendencia central para variables cuantitativas y proporciones variables cualitativas, además de análisis univariado.

10. RECURSOS

Los recursos humanos serán los autores de la tesis.

Los recursos materiales serán:

- a) Los expedientes clínicos de los pacientes (Archivo clínico)
- b) Los expedientes del Centro de Infusiones del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”
- c) Una computadora
- d) Una impresora

11. FINANCIAMIENTO

No requiere financiamiento.

No hubo patrocinadores.

12. ASPECTOS ÉTICOS

Todas los pacientes, al ingresar a la Clínica de Oncología Médica, firmaron una carta de consentimiento informado (formato de la institución), aceptando la administración de quimioterapia neoadyuvante, así como el cumplimiento de actividades clínicas (acudir citas médicas programadas, toma de exámenes de laboratorio y gabinete de seguimiento solicitados, y el cumplimiento de los ciclos de quimioterapia neoadyuvante en las fechas programadas).

13. RESULTADOS

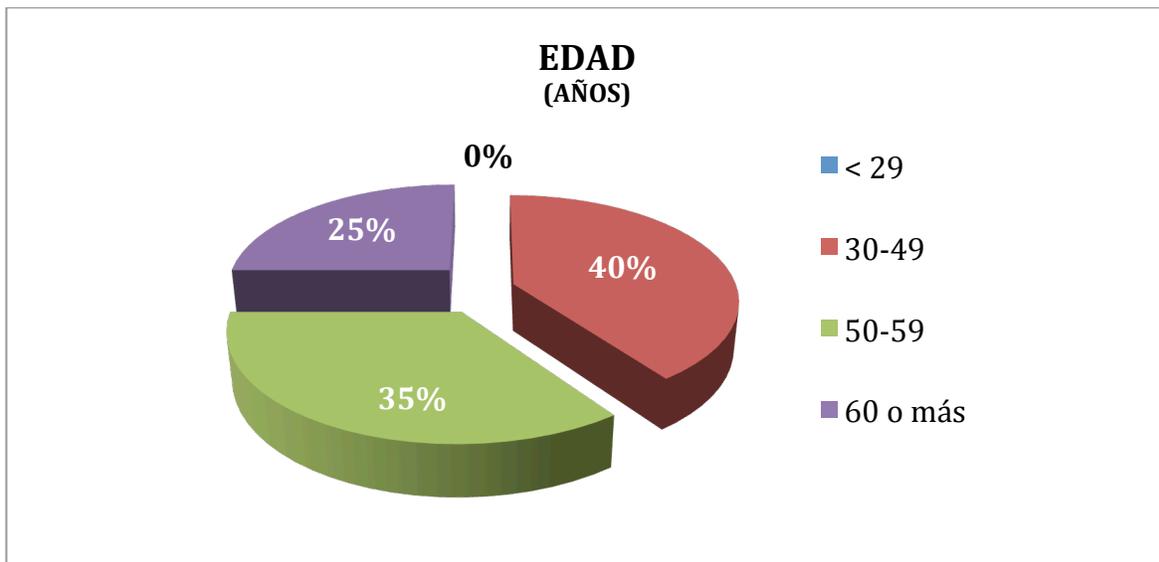
Del total de consultas de primera vez correspondientes a cáncer de mama en el Servicio de Oncología Médica en el periodo comprendido entre Julio de 2008 y diciembre de 2010 correspondiente a 379 consultas, 109 correspondieron a atención de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

De estas sólo 60 cumplieron todos los criterios diagnósticos, quienes conforman la muestra del presente estudio.

Análisis epidemiológico de la muestra

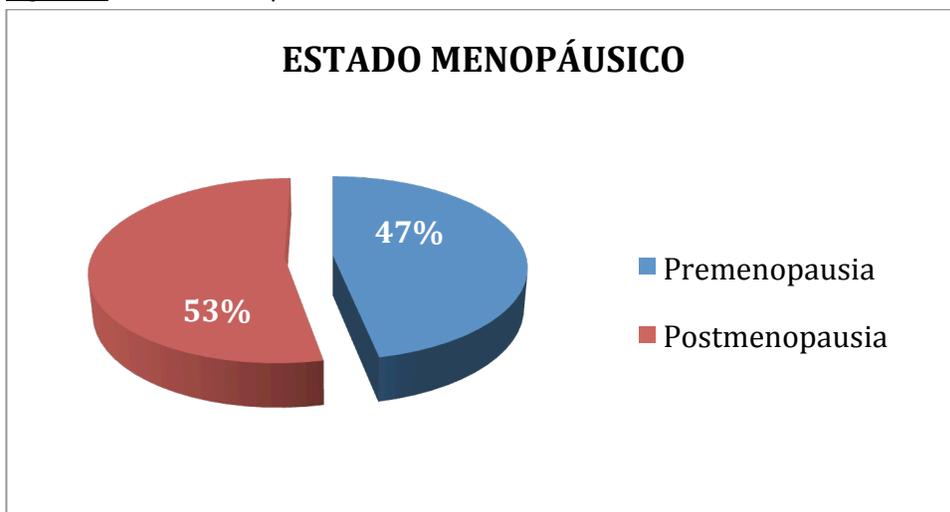
Edad. Las pacientes fueron representantes de distintos grupos etarios: 15 fueron iguales o mayores de 60 años (25%), 21 estuvieron entre 50 y 59 años (35%), 24 tuvieron entre 30 y 49 años (40%), no hubo pacientes menores de 30 años.

Figura 4. Distribución etaria de la muestra



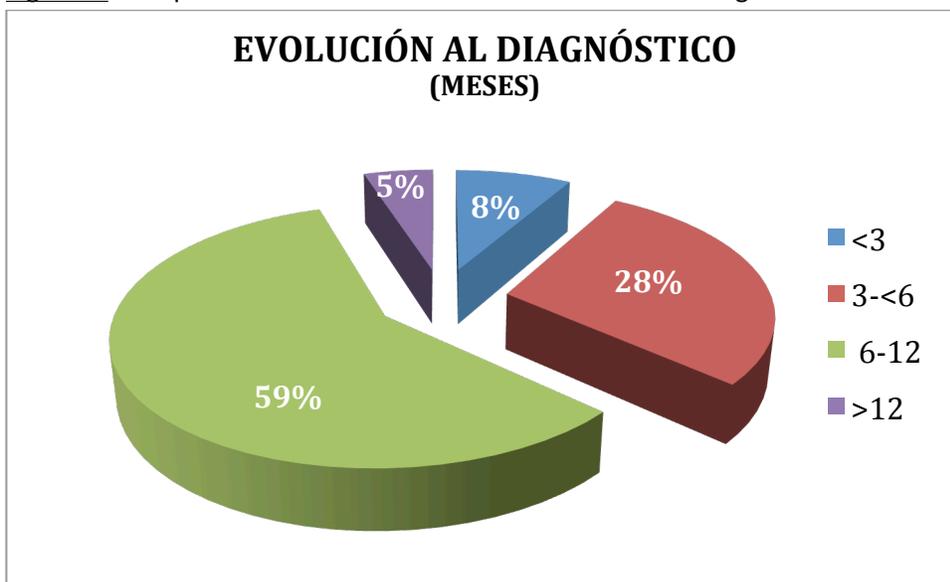
Estado menopáusico. A este respecto, 28 pacientes (47%) fueron premenopáusicas y 32 pacientes (53%) fueron postmenopáusicas.

Figura 5. Estado menopáusico de la muestra



Periodo de evolución hasta el diagnóstico. Nuestra muestra reveló 5 pacientes en menos de 3 meses (8%), 17 pacientes de 3 a menos de 6 meses (17%), 35 pacientes de 6 a menos de 12 meses (59%) y 3 pacientes de más de 12 meses (5%).

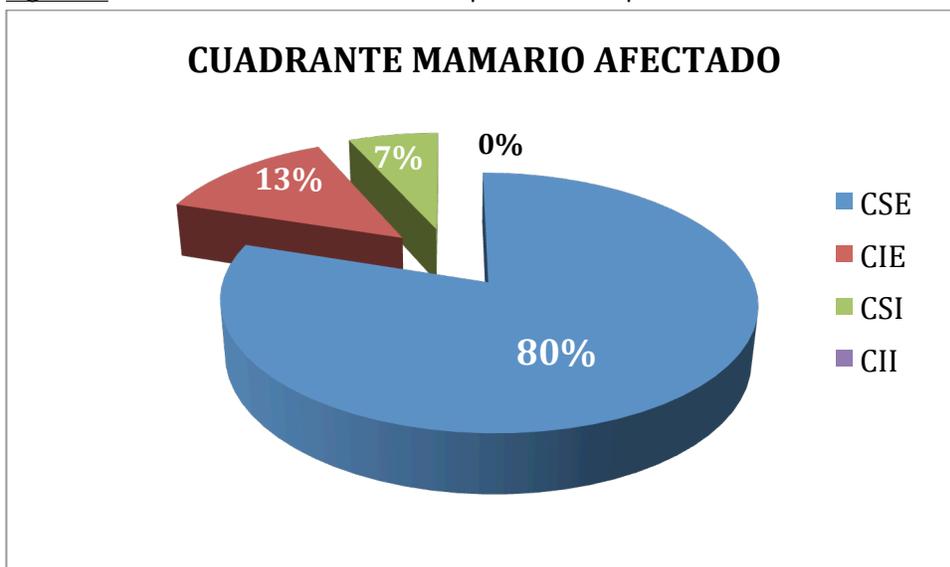
Figura 6. Tiempo de evolución del inicio de los síntomas al diagnóstico en meses



Mama afectada. La muestra reveló un evidente predominio por la mama derecha sobre la izquierda, 40 pacientes (67%) Vs 20 pacientes (33%).

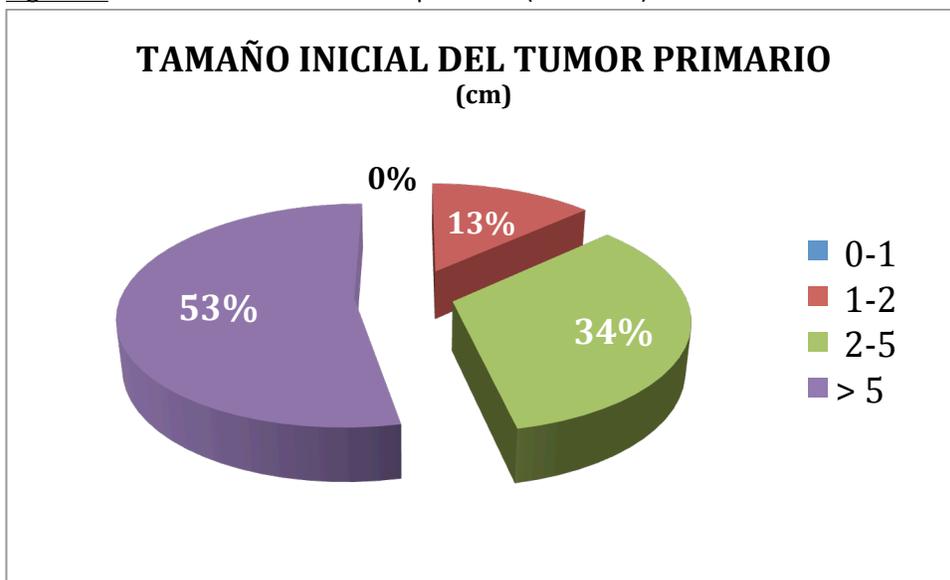
Cuadrante mamario afectado. Se observó un marcado mayor número de presentación en cuadrante superior externo con 48 pacientes de la muestra (80%), 8 pacientes en cuadrante inferior externo (13%), 4 pacientes en cuadrante superior interno (7%), no hubo pacientes con presentación en cuadrante inferior interno.

Figura 7. Cuadrante mamario afectado por el tumor primario



Tamaño inicial del tumor. La mayoría de las pacientes tuvo tumores mayores de 5 cm, representadas por 32 pacientes (53%), 20 pacientes entre 2.1 y 5 cm (34%), 8 pacientes entre 1.1 y 2 cm (13%), no hubo pacientes con tumores menores de 1 cm.

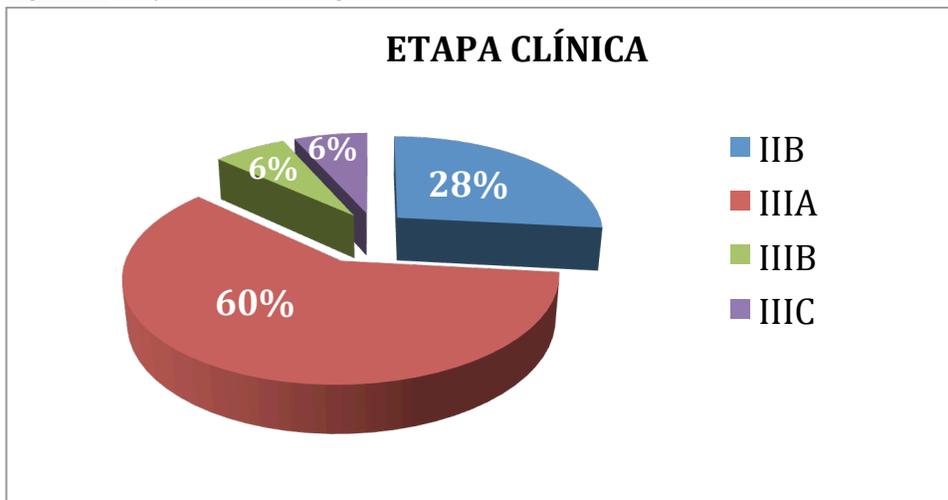
Figura 8. Tamaño inicial del tumor primario (mamario) en centímetros



Estado Ganglionar inicial. La muestra reveló 48 pacientes con estado ganglionar inicial presente (80%) y 12 pacientes con estado ausente (12%).

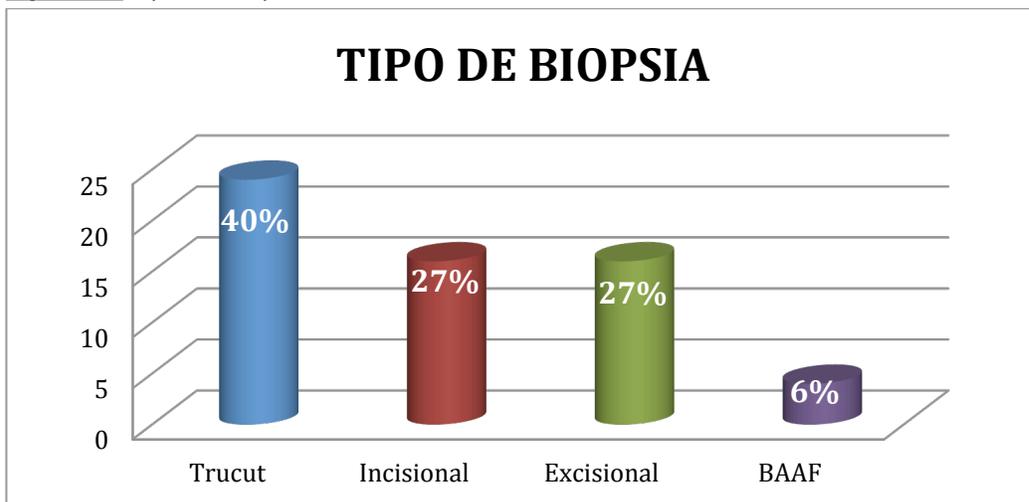
Etapa clínica al diagnóstico. Las pacientes presentaron una distribución una distribución como sigue: 16 en etapa clínica IIB (28%), 36 en etapa clínica IIIA (60%), 4 en etapa clínica IIIB (6%) y 4 en etapa clínica IIIC (6%).

Figura 9. Etapa clínica al diagnóstico



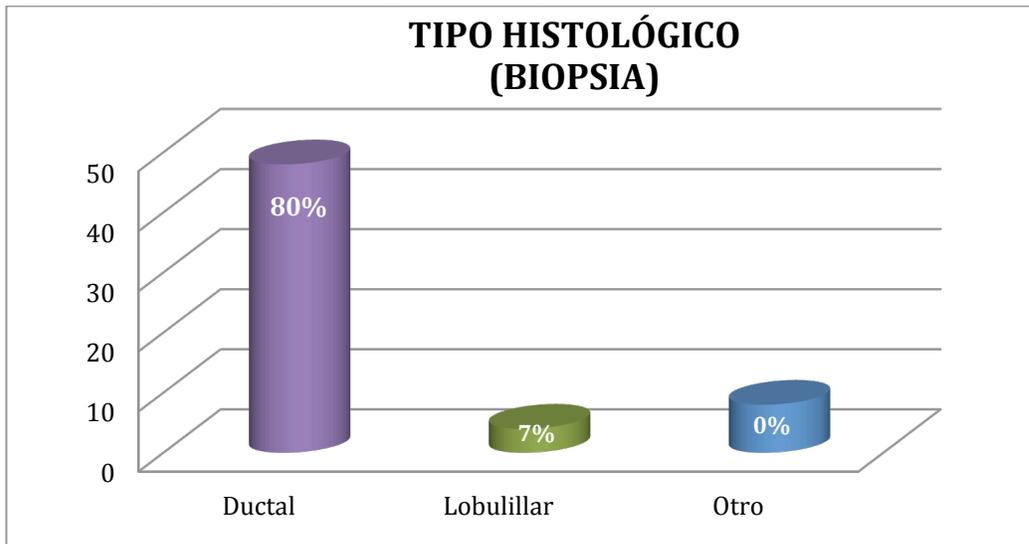
Tipo de Biopsia. El total de procedimientos para la toma de biopsia se diversificó como sigue: Trucut en 24 pacientes (40%), incisional en 16 pacientes (27%), excisional en 16 pacientes (27%) y BAAF 4 pacientes (6%).

Figura 10. Tipo de biopsia



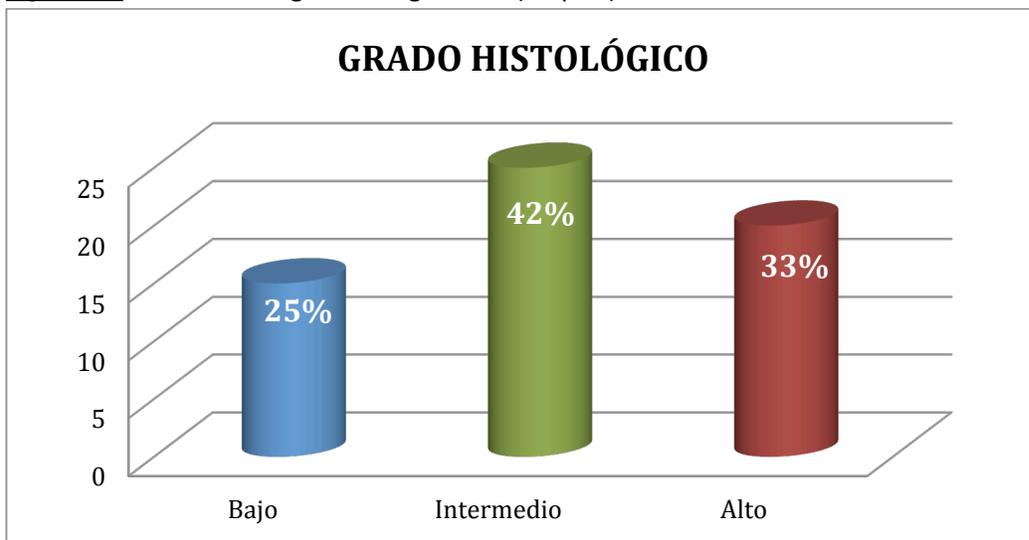
Tipo histológico. Se observó un marcado predominio por el tipo ductal con 48 pacientes (80%), seguido de otros tipos (no ductal, no lobulillar) con 8 pacientes (13%) y 4 pacientes con tipo lobulillar (7%).

Figura 11. Tipo histológico al diagnóstico (biopsia)



Grado histológico. La muestra reveló 15 pacientes con bajo grado (25%), 25 pacientes con grado intermedio (42%) y 20 pacientes con alto grado (33%).

Figura 12. Grado histológico al diagnóstico (biopsia)



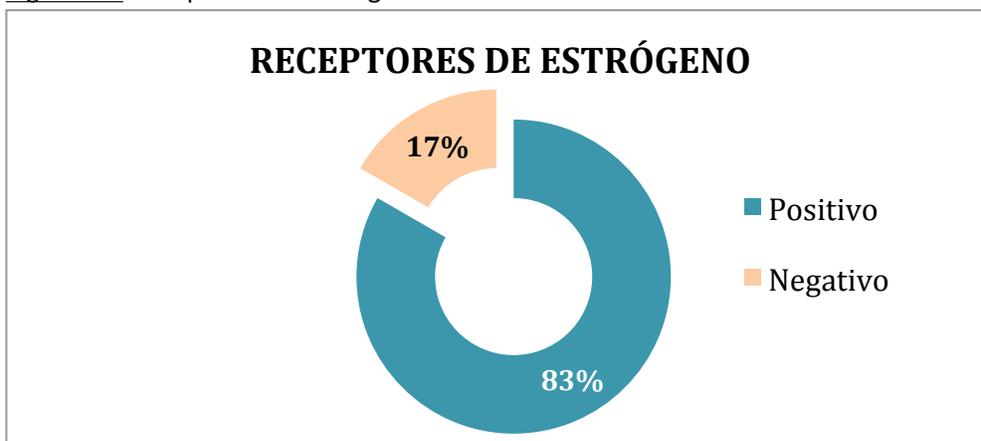
Infiltración linfática. Hubo un predominio de presencia de infiltración linfática, presentándose en 43 pacientes (72%) Vs 17 pacientes (28%).

Infiltración vascular. Hubo un predominio de presencia de infiltración vascular, presentándose en 35 pacientes (58%) Vs 25 pacientes (42%).

Infiltración perineural. Hubo un predominio de ausencia de infiltración perineural, ausente en 48 pacientes (80%) Vs 12 pacientes quienes sí la presentaron (20%).

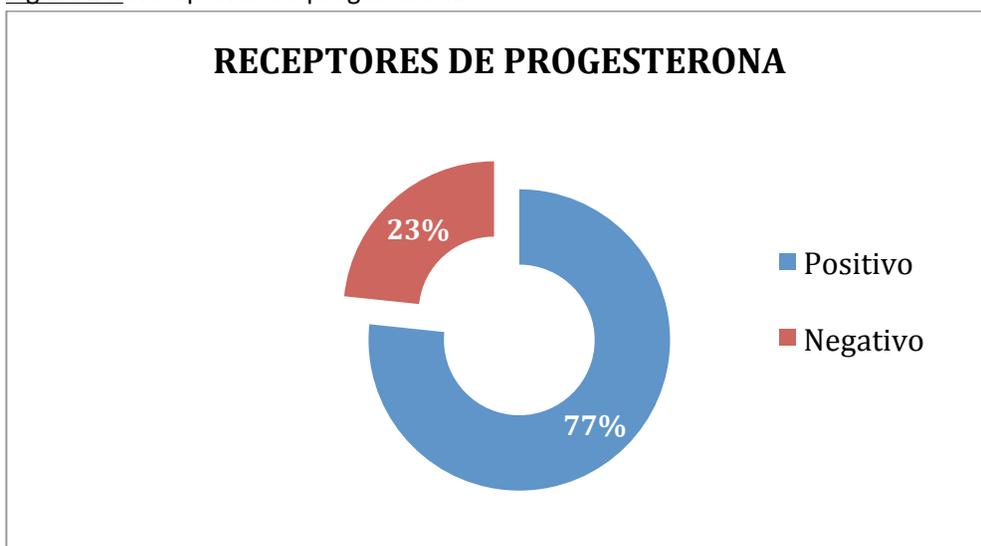
Receptores de estrógeno. De las 60 pacientes que conforman la muestra, 50 tuvieron receptores positivos (83%).

Figura 13. Receptores de estrógeno



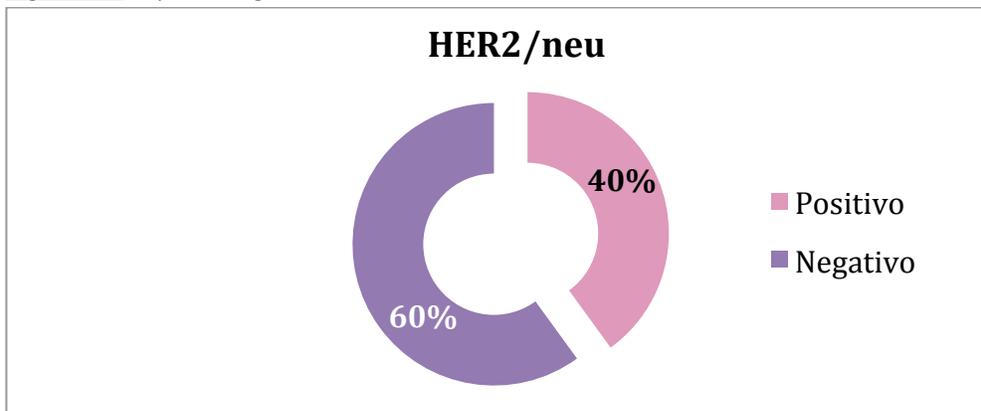
Receptores de progesterona. De las 60 pacientes que conforman la muestra, 46 tuvieron receptores positivos (77%).

Figura 14. Receptores de progesterona



Expresión genética de HER2/neu. De las 60 pacientes que conforman la muestra, 24 expresaron este marcador (40%).

Figura 15. Expresión genética de HER2/neu

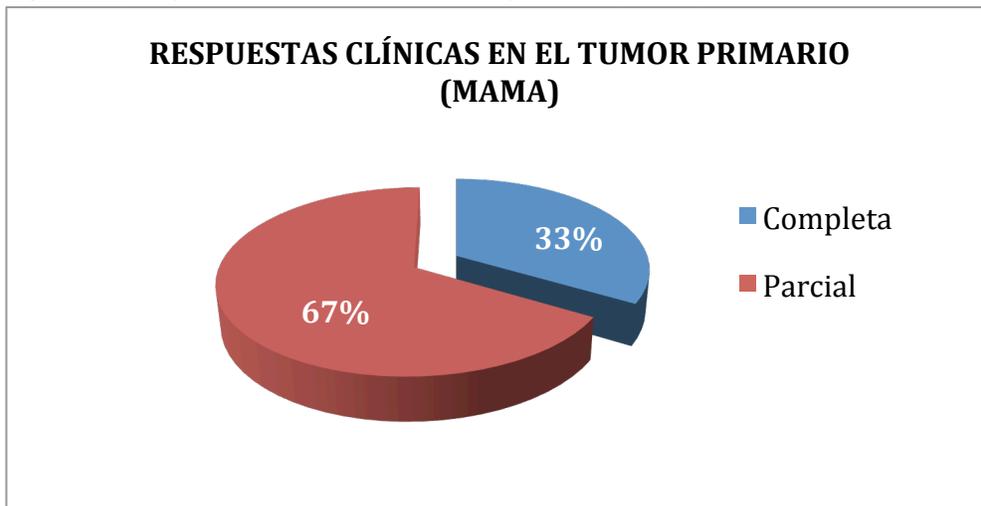


Llama la atención que la frecuencia de este registro no sólo se encuentra por arriba, sino incluso casi duplicando lo reportado en la literatura mundial, lo que podría sugerir que en población mexicana este marcador molecular se expresa en un mayor número de pacientes, probablemente asociados a factores étnicos o ambientales y por ende condiciona menores tasas de respuesta.

La presente es una observación de los autores y que puede convertirse en el objetivo principal de investigaciones posteriores.

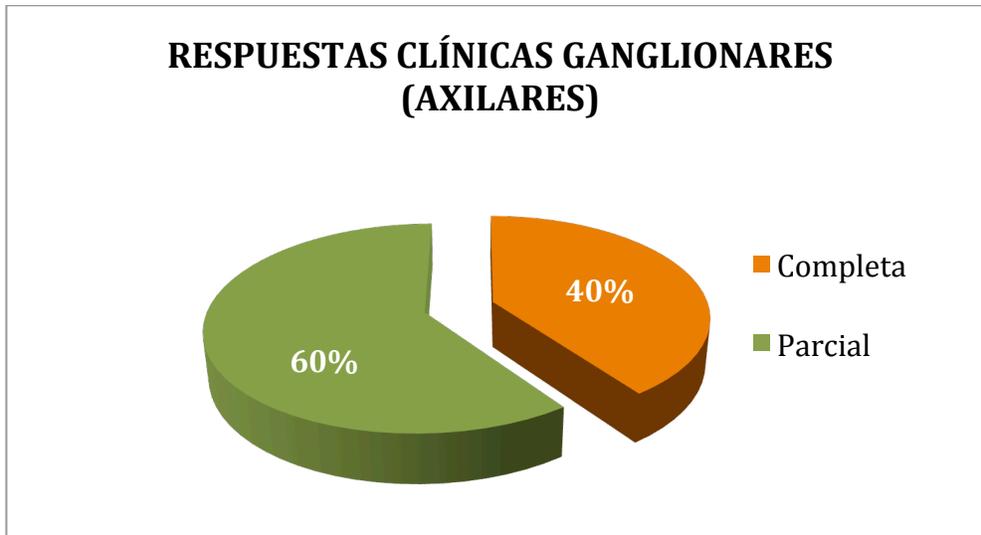
Respuestas clínicas en el tumor primario (mama). La muestra reveló 20 pacientes con respuestas clínicas completas (67%) y 40 pacientes con respuestas clínicas parciales (33%).

Figura 16. Respuestas clínicas en el tumor primario (mama)



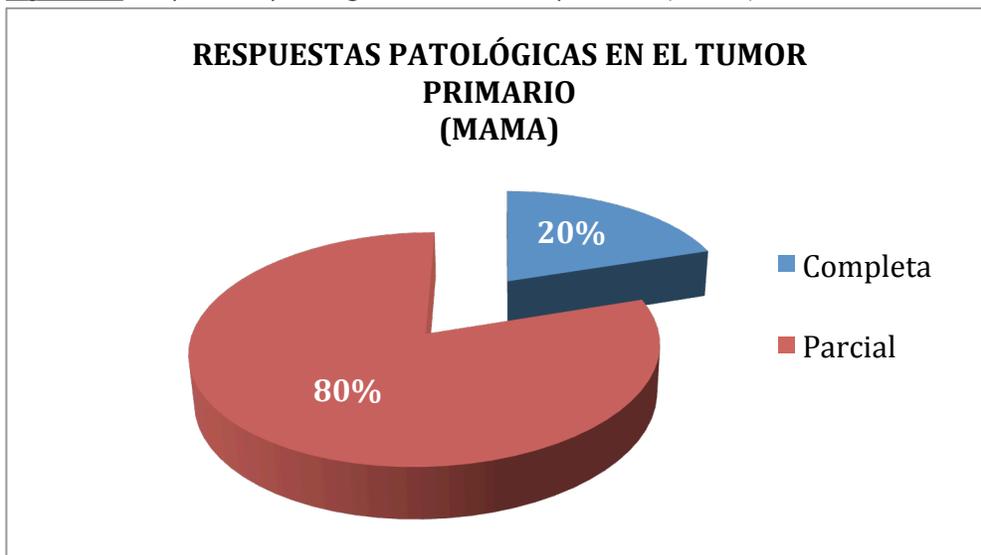
Respuestas clínicas ganglionares (axilares). La muestra reveló 24 pacientes con respuestas clínicas completas (60%) y 36 pacientes con respuestas clínicas parciales (40%).

Figura 17. Respuestas clínicas ganglionares (axilares)



Respuestas patológicas en el tumor primario (mama). La muestra reveló 12 pacientes con respuestas patológicas completas (20%) y 48 pacientes con respuestas clínicas parciales (80%).

Figura 18. Respuestas patológicas en el tumor primario (mama)



Respuestas patológicas ganglionares (axilares). La muestra reveló 32 pacientes con respuestas patológicas completas (53%) y 28 pacientes con respuestas clínicas parciales (47%).

Figura 19. Respuestas patológicas ganglionares (axilares)

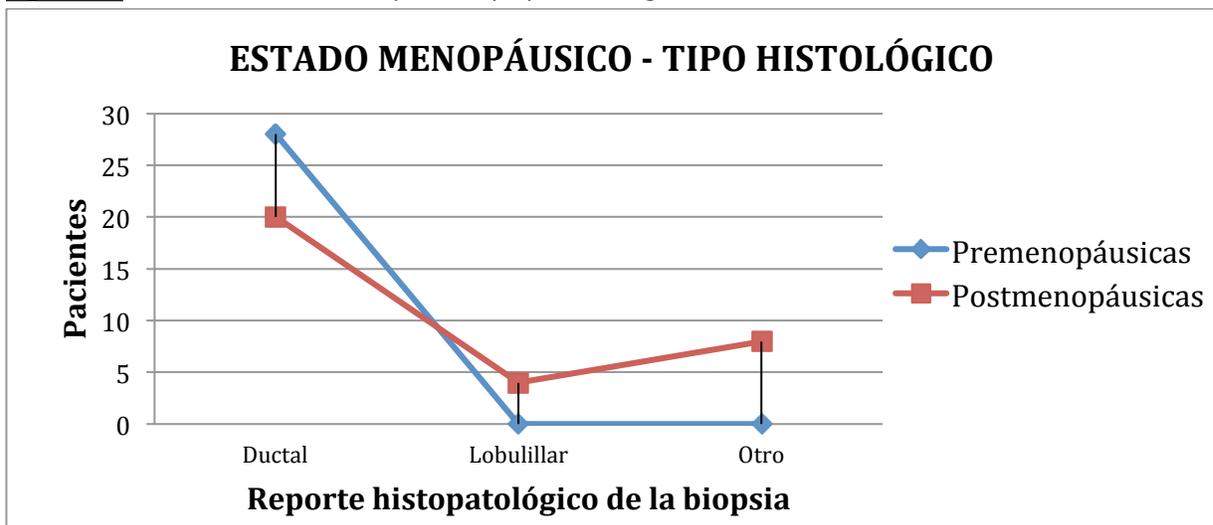


Asociaciones y correlaciones

Estado menopáusico y tipo histológico

La muestra reveló que en las pacientes premenopáusicas se presenta más el tipo histológico ductal, de manera inversa el tipo lobulillar fue más frecuente en las pacientes postmenopáusicas. Respecto al grupo de otros tipos histológicos (no-ductal, no-lobulillar), en esta muestra únicamente se presentó en pacientes postmenopáusicas.

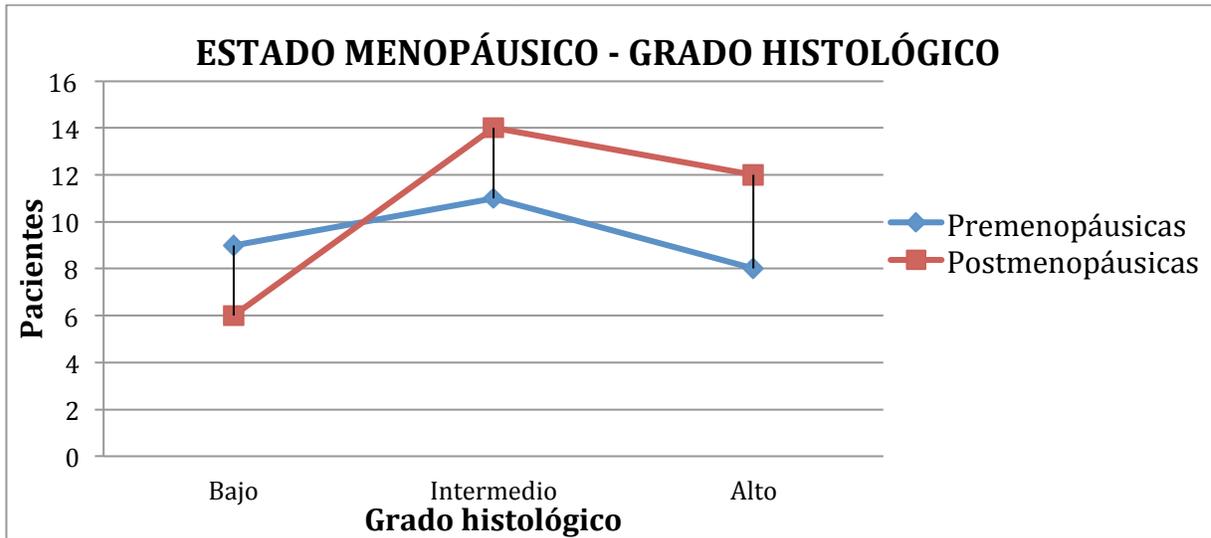
Figura 20. Relación estado menopáusico y tipo histológico



Estado menopáusico y grado histológico

Respecto al grado histológico, este estudio reveló que en mujeres postmenopáusicas se presentan más grados histológicos intermedio y alto en comparación con las pacientes premenopáusicas.

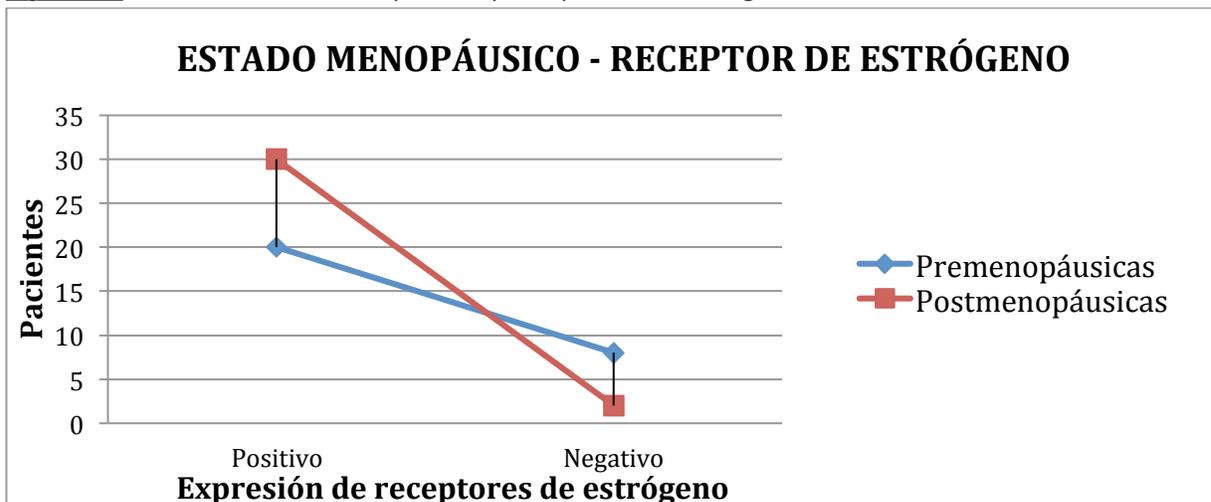
Figura 21. Relación estado menopáusico y grado histológico



Estado menopáusico y receptores hormonales

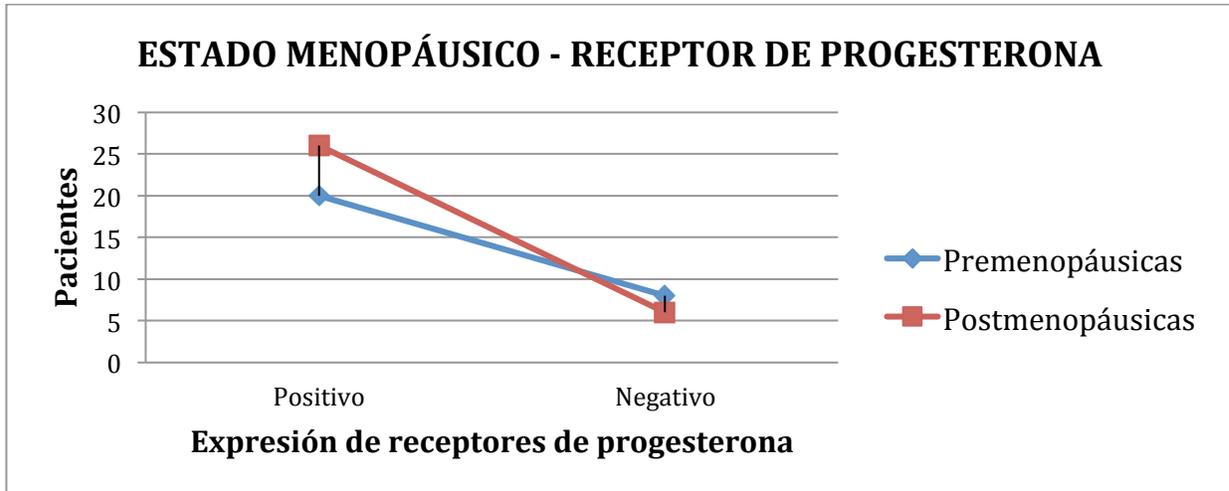
Respecto a la expresión de receptores de estrógeno, la muestra reveló que las pacientes postmenopáusicas los expresan más que las pacientes premenopáusicas.

Figura 22. Relación estado menopáusico y receptores de estrógeno



Respecto a la expresión de receptores de progesterona, se observó una tendencia similar a la de la expresión de los recetores de estrógenos siendo más frecuente en las pacientes postmenopáusicas.

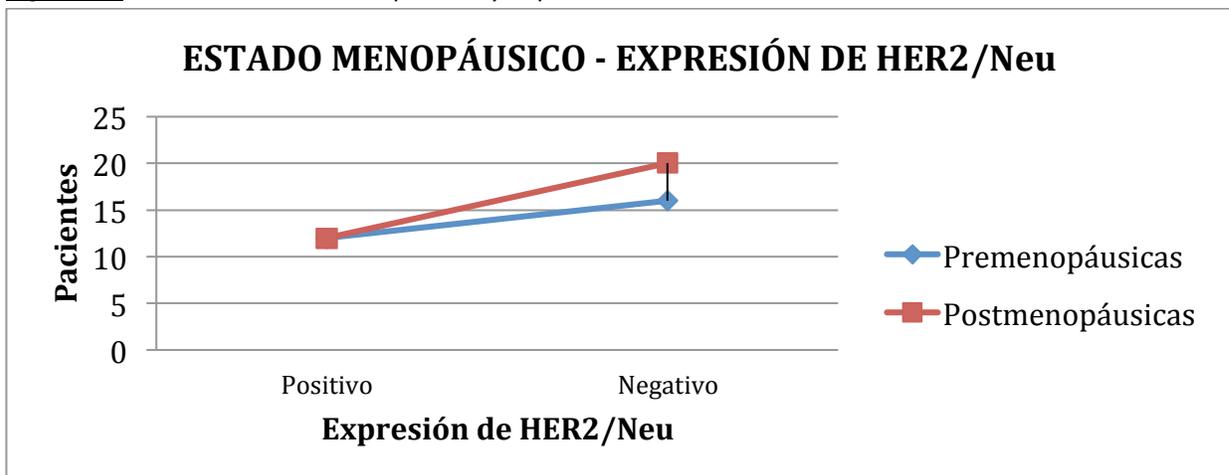
Figura 23. Relación estado menopáusico y receptores de progesterona



Estado menopáusico y expresión genética de HER2/neu

En la expresión de HER2/neu, contrario a lo observado para la expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona), las pacientes premenopáusicas tuvieron una frecuencia mayor.

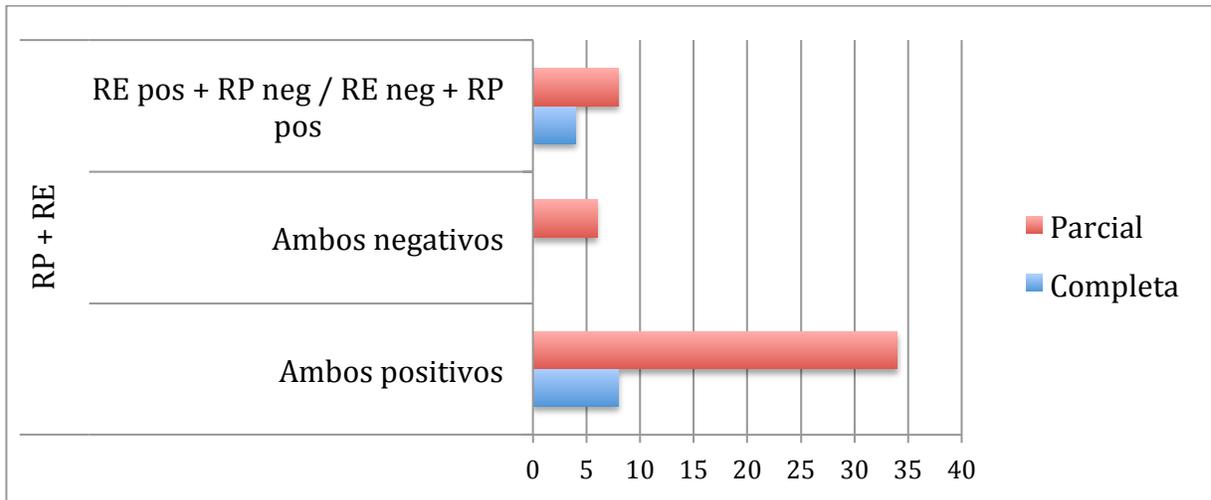
Figura 24. Relación estado menopáusico y expresión de HER2/neu



Receptores hormonales (estrógeno + progesterona) y respuestas patológicas

En este estudio, la muestra reveló que con ambos receptores positivos se presentan ambas respuestas con predominio de las pRP sobre las pRC, con dobles negativos sólo hay respuestas pRP (no se registró ninguna pRC) y con receptores mixtos también hay predominio de las pRP sobre las pRC.

Figura 25. Relación receptores hormonales y respuestas patológicas



Expresión genética de HER2/neu y respuestas patológicas

Sobre esta relación, este estudio muestra, concordante con la literatura mundial, que con la expresión genética de HER2/neu negativa, se presentan más tasas de respuesta, tanto pRC como pRP.

Figura 26. Relación expresión de HER2/neu y respuestas patológicas

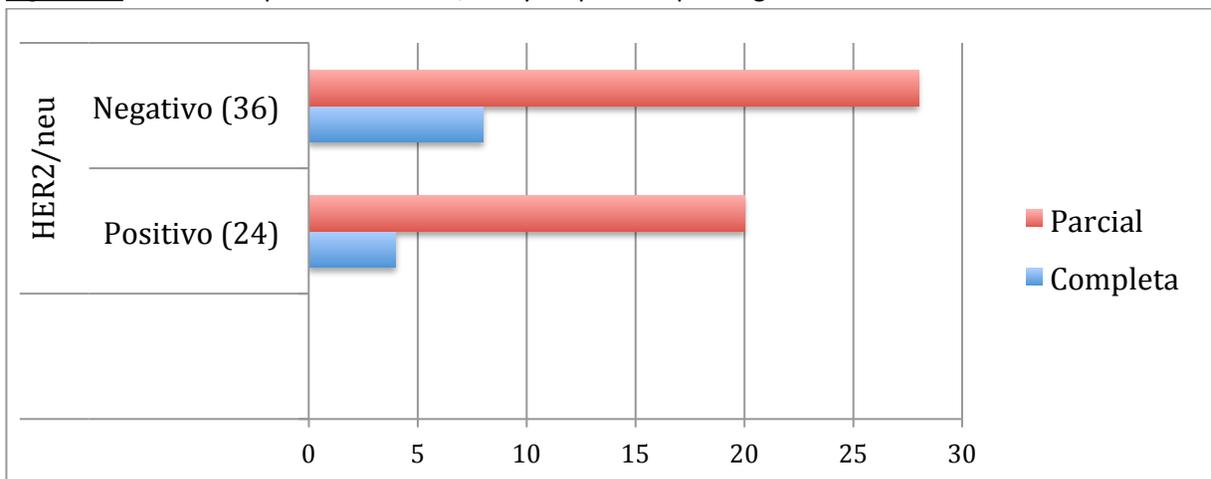


Tabla 5. Predictores de respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante con Docetaxel, Doxorubicina y Ciclofosfamida

Características		Respuesta patológica completa		Respuesta patológica parcial	
		No.	%	No.	%
Total de pacientes		12	20	48	80
Edad (años)	< 30	0	0	0	0
	30-49	0	0	24	40
	50-59	5	8.4	16	26.6
	> 60	7	11.6	8	13.4
Estado menopáusico	Pre-	0	0	28	46.6
	Post-	12	20	20	33.4
Receptores de estrógeno	Positivos	12	20	38	63.3
	Negativos	0	0	10	16.6
Receptores de progesterona	Positivos	8	13.4	38	63.4
	Negativos	4	6.6	10	16.6
HER2/Neu	Positivo	4	6.6	20	33.4
	Negativos	8	13.4	28	46.6
Grado histológico	1 = bajo	1	1.6	14	23.4
	2 = intermedio	3	5	22	36.6
	3 = alto	8	13.4	12	20
Tamaño inicial del tumor	0-1 cm	0	0	0	0
	1- < 2 cm	4	6.6	4	6.6
	2-5 cm	4	6.6	16	26.7
	> 5 cm	4	6.6	28	46.7
Estado inicial ganglionar	Presente	8	13.4	40	66.6
	Ausente	4	6.6	8	13.4
Etapa clínica	IIB	4	6.6	12	20
	IIIA	8	13.4	28	46.8
	IIIB	0	0	4	6.6
	IIIC	0	0	4	6.6
Tipo histológico	Ductal	12	20	36	60
	Lobulillar	0	0	4	6.6
	Otros	0	0	8	13.4

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) también conocida como quimioterapia preoperatoria o de inducción se define como el tratamiento sistémico administrado previo a cualquier tratamiento radical local (cirugía o radioterapia). En cáncer de mama la QTN se utilizó en forma inicial en la década de los setentas para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado inoperable o inflamatorio en un intento de convertir esta entidad en operable.

Actualmente a quimioterapia neoadyuvante se considera un componente esencial en el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada sin embargo tras los resultados positivos logrados en enfermedad localmente avanzada creció el interés de utilizarla en pacientes con enfermedad potencialmente operable desde el inicio.

Existe un grupo bien definido de pacientes que expresarán marcadores de buena respuesta a la QTN como son: estado de receptores hormonales negativos, tumores pobremente diferenciados o de alto grado histológico, histología no lobulillar, índice proliferativo alto (Ki67) y HER2/neu negativo.

Además de los mejores resultados quirúrgicos alcanzados, la QTN puede ofrecer otras ventajas, por ejemplo: la respuesta al tratamiento de un paciente en particular puede predecir su pronóstico a largo plazo. Se ha observado que aquellos pacientes que logran respuesta patológica completa (pRC) tras el uso de QTN alcanzan mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) versus aquellos que no logran dicha respuesta.

En la actualidad los esquemas con mayor actividad en cáncer de mama se basan en antraciclinas y taxanos.

De acuerdo a la literatura mundial, las tasas de pRC alcanzadas con el uso de antraciclinas llegan a ser de alrededor de 10%.

Uno de los estudios pioneros que evaluó el concepto de la QTN fue el NSABP B-18 publicado por Fisher, *et al.*²⁵ en 1998. Este estudio aleatorizó 1523 pacientes, de estos los incluidos en el grupo que recibió quimioterapia preoperatoria (n=760) alcanzó respuestas clínicas objetivas en 43%, respuestas clínicas parciales en 43% y respuestas clínicas completas en 36%; así mismo se documentó pRC en 13% de los pacientes.

Con el advenimiento de los taxanos y su eficacia demostrada en enfermedad metastásica, se examinó su papel en el marco neoadyuvante. Un estudio pivote que evaluó el papel de los taxanos en neoadyuvancia fue el NSABP B-27, publicado por Bear, *et al.*³⁷ en 2003. Este estudio aleatorizó 2411 pacientes en tres brazos terapéuticos. Este estudio demostró que con la adición de taxanos las respuestas clínicas completas (cRC) se incrementan de 40 a 63% y las pRC se incrementan de 13 a 26%.

De tal manera que en forma global se concluye que las tasas de pRC obtenidas con esquemas basados en antraciclinas son de alrededor de 10%, mientras que con el uso de antraciclinas más taxanos esta tasa se duplica llegando a ser de alrededor de 20%.

En este estudio, se evidenció que en respuestas clínicas en el tumor primario (mama) 33% de las pacientes alcanzó cRC Vs 67% que alcanzó respuesta clínica parcial (cRP), y como respuestas clínicas ganglionares (axilares) 40% de las pacientes tuvo cRC Vs 60% que obtuvieron cRP; En respuestas patológicas en el tumor primario (mama) 20% de las pacientes alcanzó pRC Vs 80% que alcanzó respuesta patológica parcial (pRP), y como respuestas patológicas ganglionares (axilares) 53% obtuvieron cRC Vs 47% que lograron pRP. Cifras que concuerdan con lo publicado en la literatura mundial.

Cabe señalar que los resultados obtenidos en el subanálisis por factores, se vió modificado ya que el mayor porcentaje de la población que conformó la muestra del estudio corresponde a pacientes mayores de 50 años postmenopáusicas y con receptores hormonales positivos, donde no se obtuvo, como lo señala el Chollet P, *et al.*¹⁹ y Kuerer HM, *et al.*²³ donde se establece que el mayor porcentaje de respuestas patológicas completas se logra en pacientes menores de 50 años y premenopáusicas, así como en el análisis por subtipo histológico la mayor variante estuvo asociada en 20% al tipo ductal y esto en relación al predominio de pacientes mayores de 50 años y postmenopáusicas.

El presente estudio se evaluó de manera retrospectiva y no se establece el seguimiento para medir estos parámetros, por lo que de manera general los datos obtenidos en este estudio no aportan la información suficiente para demostrar que la terapia sistémica neoadyuvante se asocie a un incremento en la sobrevida debido al tiempo de seguimiento del estudio.

15. CONCLUSIONES

De manera global, las cifras obtenidas respecto a las tasas de respuesta patológica concuerdan con lo publicado en la literatura mundial. Con estos resultados establecemos y corroboramos que la quimioterapia sistémica neoadyuvante asociada a antraciclina más taxano, tiene un impacto importante en las respuestas patológicas completas y que en un futuro se tiene que establecer en un seguimiento a largo plazo, el impacto en la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. **Mathers CD, López AD, Murray CJL.** The Burden of Disease and Mortality by Condition: Data, Methods, and Results for 2001. New York: Oxford University Press (2006). Pp. 45-93.
2. **INEGI.** "ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER". DATOS NACIONALES. Sala de Prensa del INEGI, en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/default.asp?c=269&e=>
3. **INEGI.** Serie Estadísticas Vitales. Edición 2008, en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/espanol/proyectos/continuas/vitales/bd/mortalidad/MortalidadGeneral.asp?s=est&c=11144>
4. **Lozano R, Knaul FM, Gómez-Dantés H, Arreola-Ornelas H, et al.** Tendencias en la mortalidad por cáncer de mama en México, 1979-2006. Observatorio de la Salud. Documento de trabajo. Competitividad y Salud, Fundación Mexicana para la Salud (2008).
5. **Porter P.** Westernizing women's risk? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008; **358**: 213-16.
6. **Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, et al.** Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública de México* 2009; **51 (suppl. 2)**: S335-44.
7. **Rodríguez-Cuevas S, Macías C, Labastida S.** Cáncer de mama en México: ¿enfermedad de mujeres jóvenes? *Ginecol Obst Méx* 2000; **68(5)**: 185-190.
8. **Rodríguez-Cuevas S, Capurso-García M.** Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obst Méx* 2006; **74**: 585-93.
9. **Ferlay J, Bray P, Pisani P, Parkin DM.** GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5, Version 2.0. Lyon: IARC Press (2004).
10. **Lazcano-Ponce E.** Nuevas alternativas de prevención secundaria del cáncer cérvicouterino. *Salud Pública de México* 2007; **49**: 32-34. Edición especial: VII Congreso de Investigación en Salud Pública.
11. **Kaufmann M, Hortobagyi N. G, Goldhirsch A, et al.** Recommendations from an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Up Date. *J Clin Oncol* 2006; **12 (Vol. 24)**: 1940-49.
12. **Hortobagyi G, Buzdar AU.** Locally advanced breast cancer. En: Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM (eds): Textbook of Breast Cancer: A Clinical Guide to Therapy. London, UK, Martin Dunitz Ltd, 1997; pp. 155-68.
13. **Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al.** Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; **82**: 1539-45.
14. **Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al.** Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990; **66**: 119-29.
15. **Anderson ED, Forrest AP, Hawkins RA, et al.** Primary systemic therapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 1991; **63**: 561-66.

16. **Smith IE, Jones AL, O'Brien ME, et al.** Primary medical (neoadjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; **29(A)**: 1796-99.
17. **Smith IE, Walsh G, Jones A, et al.** High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J ClinOncol* 1995; **13**: 424-29.
18. **Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al.** Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J ClinOncol* 1998; **16**: 93-100.
19. **Chollet P, Charrier S, Brain E, et al.** Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; **33**: 862-66.
20. **Calais G, Berger C, Descamps P, et al.** Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 1994; **74**: 1283-88.
21. **Forrest AP, Levack PA, Chetty U, et al.** A human tumor model. *Lancet* 1986; 840-42.
22. **Kaufmann M, Kubli F.** Current state of chemosensitivity testing of tumors. *Dtsch Med Wochenschr* 1983; **108**: 150-54.
23. **Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al.** Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J ClinOncol* 1999; **17**: 460-69.
24. **Pierga JY, Mouret E, Dieras V, et al.** Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 2000; **83**: 1480-87.
25. **Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al.** Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J ClinOncol* 1998; **16**: 2672-85.
26. **Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al.** Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J ClinOncol* 2002; **20**: 1456-66.
27. **Van der Hage JA, Van de Velde CJH, Julien JP, et al.** Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J ClinOncol* 2001; **19**: 4224-37.
28. **Von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, et al.** Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: A randomized, controlled, open phase IIb study. *J ClinOncol* 2001; **19**: 3506-15.
29. **Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al.** Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J ClinOncol* 1999; **17**: 3412-17.
30. **Penault-Llorca F, Sastre X, Fiche M, et al.** Pathological response to neoadjuvant chemotherapy (CT): Final results of a prospective randomized trial of 4AT vs 4AC as induction therapy in patients with operable breast cancer using Sataloff classification. *Breast Canc Res Treat* 1999; **57**: 67 (abstr 248).
31. **NSABP.** The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide: Preliminary results of the NSABP Protocol B-27. *Breast Cancer Res Treat* 2001; **69**: 210 (abstr 5, Updated 2003).

32. **Von Minckwitz G, Raab G, Schütte M, et al.** Dose-dense versus sequential Adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy (pCHT) in operable breast cancer (T2-3, N0-2, M0): Primary endpoint analysis of the GEPARDUO study. *Proc Am SocClinOncol* 2003; **21**: 43a (abstr 168).
33. **Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al.** First report of the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc Am SocClinOncol* 2002; **21**: 34a (abstr 132).
34. **Untch M, Konency G, Ditsch N, et al.** Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: Results of a randomised AGO study. *Proc Am SocClinOncol* 2002; **21**: 34a (abstr 133).
35. **Harry D. Bear, Anderson S, Roy E, et al.** Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J ClinOncol* 2006; **24**: 2019-27.
36. **Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al.** Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J ClinOncol* 1998; **16**: 93-100.
37. **Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al.** Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide of Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J ClinOncol* 2006; **24**: 2019-27.
38. **Ferrière JP, Assier I, Cure H, et al.** Primary chemotherapy in breast cancer: Correlation between tumor response and patient outcome. *Am J ClinOncol* 1998; **21**: 117-120.
39. **Machiavelli MR, Romero AO, Pérez JE, et al.** Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1998; **4**: 125-31.
40. **Von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, et al.** Primary chemotherapy adopted on in-vivo chemotherapy in patients with primary breast cancer. The pilot Gepartrio study. *Proc Am SocClinOncol* 2003; **22**: (abstr).
41. **Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al.** Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J ClinOncol* 2008; **26**: 778-85.