



Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Protocolo de Investigación

Tesis para titulación en Especialidad de Oncología Médica

Porcentaje de respuesta patológica completa con quimioterapia neoadyuvante asociada a trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, estudio descriptivo en Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, período enero 2008 a diciembre 2013.

Dr. Juan Pablo Feregrino Arreola
Investigador

Dra. Gloria Martínez Martínez
Asesor Clínico

Dr. José Alberto Abrego Vásquez
Asesor Metodológico



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.



"2014. Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 08/07/2014

DRA. GLORIA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Porcentaje de respuesta patológica completa con quimioterapia neoadyuvante asociada a trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, estudio descriptivo en Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, periodo enero 2008 a diciembre 2013.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3602-29

ATENTAMENTE


DR. (A) PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

Título del Protocolo

Porcentaje de respuesta patológica completa con quimioterapia neoadyuvante asociada a trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, estudio descriptivo en Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, período enero 2008 a diciembre 2013.

Disciplina del Protocolo

Oncología Médica y Radioterapia

Tipo de investigación

Clínica

Tema Prioritario IMSS

Cáncer / Cáncer de Mama

Justificación de Tema Prioritario

Se desconoce experiencia actual del Hospital de Oncología, IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI, respecto al uso de trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante y sus beneficios respecto a porcentaje de respuesta patológica completa.

Unidad donde se desarrolla el protocolo

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI
Delegación D.F. Sur

Datos Personales del Investigador

Dr. Juan Pablo Feregrino Arreola
E-mail: jferegrino@gmail.com
Residente de 3er año de Oncología Médica
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI Delegación D.F. Sur

Datos Personales de Asesor Clínico

Dra. Gloria Martínez Martínez
Categoría contractual: Médico No Familiar
E-mail: gloria_martinez_114@hotmail.com
Teléfono: (55) 5627 6900
Adscrito a servicio de Oncología Médica
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI Delegación D.F. Sur
Subespecialista

Datos Personales de Asesor Metodológico

Dr. José Alberto Ábrego Vásquez
Categoría contractual: Médico No Familiar
E-mail: abrego_pepe@hotmail.com
Teléfono: (55) 3075 7774
Adscrito a servicio de Oncología Quirúrgica
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI Delegación D.F. Sur
Subespecialista

Vínculo con Desarrollo de Tesis

Curso: Sub-Especialidad

Área: Oncología Médica

Alumno: Feregrino Arreola Juan Pablo

Tutor: Martínez Martínez Gloria

Programa avalado por Universidad Autónoma de México

Dr. Juan Pablo Feregrino Arreola
Oncología Médica
Residente

Dra. Gloria Martínez Martínez
Asesor Clínico
Oncología Médica

Dr. José Alberto Ábrego Vásquez
Asesor Metodológico
Oncología Quirúrgica

Dr. Gabriel González Ávila
Jefatura de Enseñanza
Dirección de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Índice

Antecedentes, Marco Teórico	7
Planteamiento del Problema	17
Justificación	18
Objetivos	20
Material y Métodos	21
Aspectos Éticos	31
Recursos	32
Cronograma de Actividades	33
Resultados	34
Conclusiones	44
Discusión	46
Referencias Bibliográficas	47
Anexos	53

Antecedentes

El cáncer de mama es actualmente responsable del 10% de las muertes en el mundo, y desde 2006 la primer causa de mortalidad por cáncer en la mujer en México. Hacia el 2003 con presentación de 12,433 casos nuevos, la mayor parte en grupos de edad de 40 a 59 años y 70 años y más¹. Son bien conocidos los factores de riesgo para su presentación, a detalle son: sexo femenino (mujer:hombre relación 100:1), mutación genética BRCA1-2 (RR 6.0-14.0), historia familiar en primer y segundo grado (RR 1.4-13.6), edad mayor a 50 años (RR 6.5), enfermedad mamaria benigna (hiperplasia atípica RR 4.0), paridad después de 30 años (RR 2.2), menarca temprana y menopausia tardía (RR 1.2-2.0), uso de tratamientos con estrógenos (RR 1.5), enolismo (15 g/día, RR 1.1-4.0), obesidad (RR 1.26-2.52)². El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1%¹. La sobrevida media de las pacientes a 5 años se estima de la siguiente forma: enfermedad localizada confinada a tumor primario (etapa I) 98.6%, enfermedad regional (involucro de ganglios linfáticos; etapas II y III) 84.4%, enfermedad a distancia (etapa IV) 24.3%, y en pacientes no estadificadas (etapa clínica desconocida) la sobrevida es de 50%³. El correcto estudio histopatológico del cáncer de mama consiste en describir: a) tipo de procedimiento realizado (diagnóstico/terapéutico y localización anatómica), b) parámetros macroscópicos (tamaño tumoral en 3 dimensiones, tipo de bordes infiltrantes/no infiltrantes, distancia del tumor con los bordes y/o lecho quirúrgico), y c) parámetros microscópicos, mismos que se enumeran a continuación.

- 1) Tipo histológico: ductal y lobulillar son las formas más comunes, aunque existen otros tipos que deben especificarse, además de histologías mixtas, mismas que en el reporte deben mencionarse con el porcentaje de cada tipo histológico presente en el espécimen.
- 2) Grado histológico: el carcinoma ductal infiltrante debe ser graduado con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) considerándose los parámetros de a) formación de túbulos, b) grado nuclear y c) número de mitosis; de acuerdo a la sumatoria de puntos asignados se considera Grado I (3 a 5 puntos), Grado II (6 a 7 puntos) y Grado III (8 a 9 puntos).³
- 3) En caso de obtener espécimen en intervalo post-quimioterapia, se recomienda utilizar el método de Chevallier para reportar los cambios posteriores a tratamiento: Clase 1 (ausencia de tumor = respuesta patológica completa), Clase 2 (presencia de carcinoma intraductal y ganglios linfáticos negativos), Clase 3 (presencia de carcinoma invasor con respuesta estromal) y Clase 4 (poca modificación de tumor).⁴

El cáncer de mama no es una sola enfermedad, considerándose que además de la etapa clínica y las características histopatológicas, existen entidades clínicas identificables en subtipos de acuerdo a los hallazgos encontrados en ensayos de microarreglos de DNA⁵, o aproximaciones a esta clasificación molecular con el uso de la inmunohistoquímica⁶. Estos subtipos tienen distintos factores de riesgo epidemiológicos, diferentes historias naturales de la enfermedad, y diferentes respuestas a la terapéutica local y sistémica. Estas diferencias implican que el médico tratante conozca los subtipos biológicos de cáncer de mama para hacer uso de la

evidencia clínica disponible para brindar el mejor apoyo terapéutico⁶. Es así como se llega, desde el consenso de St. Gallen, a la clasificación de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama:

- 1) Luminal A: caracterizado por receptor hormonal positivo (de estrógeno y/o de progesterona), ausencia de amplificación de HER2, e índice de proliferación celular baja, determinada por Ki67 con valor inferior a 14%; con ello se ofrece tratamiento endocrinológico exclusivamente. Representa el 40% del cáncer de mama.^{1,6,7}.
- 2) Luminal B: que representa el 20% del cáncer de mama, puede subdividirse en 2 tipos:
 - a) Luminal B HER2 positivo: caracterizado por presencia de receptores hormonales positivos (de estrógeno y/o de progesterona) y presencia de amplificación de HER2.
 - b) Luminal B HER2 negativo: caracterizado por presencia de receptores hormonales positivos (de estrógeno y/o de progesterona), ausencia de amplificación de HER2, pero con índice de proliferación celular alto, determinada por Ki67 con valor superior a 14%; antes también evaluado como grado histológico grado III, cuando Ki67 no estaba disponible, como una forma de interpretación de proliferación celular^{6,7,8}.
- 3) HER2 positivo (no luminal) o HER2 enriquecido: receptores hormonales negativos, presencia de amplificación de HER2 positivo. Representa del 10 al 15% del cáncer de mama.
- 4) Triple negativo: receptores hormonales negativos, ausencia de amplificación de HER2^{7,8}. Representa del 15 al 20% del cáncer de mama.

La identificación de los subtipos por inmunohistoquímica tiene algunos criterios para el patólogo para su adecuada interpretación. Para los receptores de estrógenos y progesterona se hace la tinción en el espécimen de mama y se compara con controles adecuados a fin de disminuir posibilidad de errores en interpretación. Se consideran positivos (RE y RPr) cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de las células neoplásicas. Pueden utilizarse para su evaluación sistemas H-score y Allred.¹ Para evaluar sobreexpresión de HER2 se consideran los siguientes parámetros en inmunohistoquímica (IHQ):

- a) Positivo (3+): tinción de membrana intensa y uniforme en más de 30% de células neoplásicas.
- b) Equívoco (2+): tinción de membrana completa y débil en más de 10% de células neoplásicas, o circunferencial de membrana incompleta en más de 10% de células neoplásicas. Este resultado es indeterminado y debe solicitarse una nueva prueba con ISH (hibridación in situ) ya sea por fluorescencia (FISH) o cromogénica (CISH), cuya concordancia validada es de 95%¹; o bien, realizar nuevamente prueba de nuevo espécimen con IHQ o ISH.
- c) Negativo (0-1+): no se identifica tinción, o ésta es débil e incompleta en al menos 30% de las células neoplásicas.^{1,9,10}

En caso de llevarse a cabo la evaluación por hibridación in situ (ISH), debe evaluarse el componente tumoral invasor en al menos 10% de células neoplásicas, y evaluando al menos 20 células. Se toman en cuenta los siguientes parámetros para su evaluación:

- 1) Positivo: Evaluación en al menos 20 células neoplásicas, con hallazgos siguientes:
 - a) Sonda única HER2 con un número de copias HER2 ≥ 6.0 señales/célula.
 - b) Doble sonda HER2/CEP17 tasa ≥ 2.0 con un promedio de copias HER2 ≥ 6.0 señales/célula.
 - c) Doble sonda HER2/CEP17 tasa ≥ 2.0 con un promedio de copias HER2 ≥ 4.0 señales/célula.
 - d) Doble sonda HER2/CEP17 tasa ≥ 2.0 con un promedio de copias HER2 < 4.0 señales/célula.
- 2) Equívoco: en caso de tejido inadecuadamente manejado, presencia de artefactos que puedan dificultar interpretación o falla en el test analítico. Además de considerarse el resultado indeterminado en cualquiera de las siguientes situaciones:
 - a) Evaluación con sonda única HER2 con número de copias HER2 ≥ 4.0 y < 6.0 señales/célula.
 - b) Evaluación con doble sonda HER2/CEP17 tasa < 2.0 con promedio de copias HER2 ≥ 4.0 y < 6.0 señales/célula.
- 3) Negativo: evaluación con sonda única o sonda doble, siguientes hallazgos:
 - a) Sonda única HER2 con presencia de número de copias < 4.0 señales/célula.
 - b) Doble sonda HER2/CEP17 tasa < 2.0 con promedio copias HER2 < 4.0 señales/célula.^{9,10}

El tratamiento actual de cáncer de mama se divide en grupos considerándose la extensión de la enfermedad, siendo el abordaje quirúrgico el tratamiento inicial deseable en etapas tempranas (locales), y de acuerdo a factores de agresividad y recurrencia del tumor, elegir un tratamiento posterior a cirugía con quimioterapia o radioterapia.^{1,11}

En el caso del cáncer de mama localmente avanzado (regional), se incluyen carcinomas mamarios etapa IIB (T3N0M0) o etapas IIIA, IIIB y IIIC. La evaluación consiste en confirmación de malignidad por biopsia. La biopsia deberá incluir suficiente tejido para que sea representativa de la lesión y realizar estudio histológico completo, incluida la evaluación de receptores hormonales y HER2, de tal manera que se obtengan todos los elementos para decidir el tratamiento sistémico óptimo. El Ki-67 y otros marcadores de proliferación celular pueden también ser útiles en algunos casos.
1,11,12,13

El tratamiento habitualmente deberá incluir quimioterapia neoadyuvante (quimioterapia previa a cirugía), cirugía, radioterapia y eventualmente hormonoterapia en caso de receptores hormonales positivos y trastuzumab en tumores HER2 positivos. Se considera que el tratamiento sistémico neoadyuvante con quimioterapia es la opción indicada en la mayoría de los casos de cáncer mamario localmente avanzado y es actualmente el estándar de tratamiento. Sin embargo, deberá realizarse un proceso de decisión médica individualizado evaluando beneficios, riesgos y preferencias.^{1,11,25}

En cuanto a tumores HER2 positivos, el beneficio clínico se ha logrado con quimioterapia adyuvante (postoperatoria) sumada con trastuzumab (anticuerpo monoclonal dirigido a HER2) en cáncer de mama en etapa temprana.^{1,11} La supervivencia libre de enfermedad (SLE) medida a 3 años en los estudios alcanzó una tasa de 85-90%, concluyendo beneficio inequívoco de esta modalidad de tratamiento.^{14,15,16} Existe una variedad de esquemas de quimioterapia basados en trastuzumab que se consideran efectivos en contexto de tratamiento de enfermedad no metastásica de cáncer de mama HER2 positivo. Estos incluyen doxorubicina y ciclofosfamida seguida de taxano (docetaxel o paclitaxel) más trastuzumab (AC-TH); docetaxel, carboplatino y trastuzumab (TCbH); y 5-Fluorouracilo, epirrubicina, y ciclofosfamida en secuencia con docetaxel más trastuzumab (FEC-TH o TH-FEC). Dichos esquemas de quimioterapia más trastuzumab comparten algunas características entre sí: 1) al menos 6 ciclos de quimioterapia en total; 2) al menos 9 semanas de trastuzumab en combinación con taxano; y 3) tratamiento subsecuente a la quimioterapia con trastuzumab para completar 1 año de tratamiento adyuvante dirigido contra HER2. Las recomendaciones internacionales para el uso de trastuzumab en EEUU y Europa aconsejan su uso como neoadyuvancia y adyuvancia y están disponibles en guías clínicas internacionales (NCCN, ESMO), y cabe señalar, que los mismos regímenes de quimioterapia son igualmente recomendados en neoadyuvancia (quimioterapia preoperatoria) ya que el tiempo de la quimioterapia (precirugía o postcirugía) no impacta en términos de supervivencia global.^{17,18,25}

Hacia 1973, se llevó a cabo el primer estudio prospectivo sobre quimioterapia neoadyuvante. El objetivo del tratamiento eran lograr disminución de volumen tumoral, y con ello facilitar la realización de cirugía radical o radioterapia; y se produjo especial interés por saber si podía existir beneficio tratándose de cáncer de mama en etapa operable. Entonces se dispuso del tratamiento neoadyuvante para lograr mayor tasa de cirugía conservadora de mama al lograrse disminuir la etapa clínica de los pacientes.^{1,11,26,27}

Para pacientes con cáncer de mama operable, la quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) ha mostrado, en varios ensayos clínicos, con beneficio en sobrevida global similar a los ensayos con quimioterapia posoperatoria (adyuvante), con el beneficio añadido de mejorar la tasa de cirugía conservadora de mama.¹² En los ensayos clínicos de quimioterapia preoperatoria, se ha demostrado consistentemente que los pacientes que adquieren una respuesta patológica completa (pCR) tienen un pronóstico mejor comparados con los pacientes que tienen enfermedad residual presente en el espécimen quirúrgico después de completar el tratamiento preoperatorio (no pCR). Por ejemplo, en los estudios NSABP-B18 y NSABP-B27, los hazard ratios (HR) para sobrevida libre de enfermedad (DFS, SLE) para pacientes que lograron pCR comparados con los que no lo lograron fue de 0.47 y 0.49 respectivamente; los HRs para sobrevida global (OS, SG) fueron de 0.32 y 0.36 respectivamente.¹⁹ Existe una guía reciente por parte de la FDA para el uso de pCR como un objetivo principal de la terapia preoperatoria. La información disponible para la terapia preoperatoria exclusivamente en pacientes HER2 positivo es aún escasa, ya que la mayoría de los

ensayos va dirigido a la población total de cáncer de mama independientemente de los subtipos moleculares; sin embargo, en análisis por subgrupos, la tasa de pCR se ha observado entre 40 y 60% para pacientes HER2 positivo, que logran un pronóstico más favorable que aquellos con cáncer invasor residual.^{20,21,22,23} Por ejemplo, el adicionar trastuzumab por 24 semanas al tratamiento de quimioterapia secuencial de paclitaxel-FEC mejoró la pCR de 25% a 66.7% en pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo²⁰. En el estudio NOAH en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio HER2 positivo, que evalúa quimioterapia neoadyuvante con o sin trastuzumab (Herceptin); aquellos pacientes que lograron pCR después de la quimioterapia neoadyuvante tuvieron sobrevida libre de enfermedad (DFS) a 3 años de 78% comparado a 58% de sobrevida libre de enfermedad en los pacientes que no tuvieron pCR²¹. En el estudio TECHNO, que incluyó pacientes operables e inoperables, la tasa de pCR fue asociada, de forma estadísticamente significativa, a mejoría en sobrevida global (OS) y sobrevida libre de enfermedad (DFS) en el análisis multivariado, y la tasa de DFS a 3 años fue de 88% en los pacientes con pCR comparada a 70% en pacientes no-pCR²². Un meta-análisis reciente afirma que el valor pronóstico de pCR hallado en 662 pacientes HER2 positivo, hubo beneficio en sobrevida global ($p < 0.0001$)²³.

Existen varias definiciones para pCR en los ensayos clínicos disponibles, pero todas han demostrado valor pronóstico. En los ensayos clínicos iniciales, fue considerada la ausencia de enfermedad residual en la mama exclusivamente. Más recientemente, el estado ganglionar también ha sido considerado. Existen datos conflictivos sobre si el

tumor residual in situ tiene significancia pronóstica en la ausencia de componente invasor residual en ganglios linfáticos^{13,24,25}.

La experiencia del hospital cuenta con una publicación que abarca 205 casos de cáncer de mama localmente avanzado (etapas II y III) tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas, 4 ciclos, en el periodo 2000 a 2005. Existió una reducción clínica de tumor en 40% de los pacientes: 12% con respuesta clínica completa (cCR, resolución total de tumor mamario y axilar), 28% con respuesta clínica parcial (cPR, reducción >50% de dimensiones originales de tumor); mientras que 60% de los casos no tuvo cambios con el tratamiento prequirúrgico. La tasa de respuesta patológica completa (pCR) fue de 8%, que podría elevarse a 10% si se toma en cuenta la persistencia de tumor in situ en espécimen quirúrgico, dependiendo de la definición de pCR que se tome en cuenta²⁷.

Actualmente se conoce que los subtipos moleculares del cáncer de mama correlacionan con la tasa de respuesta a la terapia neoadyuvante. En una revisión del 2013, se menciona que los tumores con perfil HER2 positivo y receptores estrógenos/progestágenos negativos tienen alrededor de 55% de tasa de respuesta, tumores HER2 positivo, ER/PR positivo alrededor de 30%, ER/PR positivo y HER2 negativo alrededor de 4.9%, y el subtipo triple negativo una tasa de respuesta aproximada de 36.2%²⁸.

Planteamiento del Problema

La quimioterapia preoperatoria, en combinación con trastuzumab, es el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (etapas IIB a IIIC). El conocer el subtipo molecular de cáncer de mama tiene valor pronóstico y valor predictivo de respuesta, siendo los subtipos con sobreexpresión de HER2 los que mayor tasa de respuesta clínica y patológica obtenidos con la terapia preoperatoria.²⁸

Se desconoce experiencia actual del Hospital de Oncología, IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI, respecto al uso de trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante y sus beneficios.

Pregunta de Investigación:

¿Cuál es la tasa de respuesta patológica completa después de neoadyuvancia con quimioterapia y trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI?

Justificación

Dada la afluencia de pacientes del Hospital de Oncología, IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI, y los beneficios descritos en la literatura respecto al uso de quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab, es importante determinar los resultados en cuanto a respuesta patológica completa a partir de la introducción del medicamento trastuzumab.

Hipótesis

Por el tipo de estudio (observacional y descriptivo) consideramos no necesario tener una hipótesis.

Objetivos

a) Principal:

Determinar el porcentaje de respuesta patológica completa de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo después de la terapia neoadyuvante con trastuzumab.

b) Secundarios:

Determinar el porcentaje de respuesta clínica completa en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo después de la terapia neoadyuvante con trastuzumab.

Material y Métodos

1) Diseño de estudio: Cohorte Descriptiva.

Características del estudio: Descriptivo, observacional, retrospectivo y retrolectivo.

2) Universo de trabajo:

Todos los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo sometidos a terapia neoadyuvante con quimioterapia más trastuzumab de enero 2008 a diciembre 2013 en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

3) Criterios de selección:

i) Inclusión:

Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo sometidos a terapia neoadyuvante con quimioterapia más trastuzumab de enero 2008 a diciembre 2013.

ii) Exclusión:

Pacientes con enfermedad localmente avanzada de manera inicial, que durante proceso de terapia neoadyuvante fueron estadificadas con enfermedad a distancia (etapa clínica IV).

Pacientes en quienes fue realizada cirugía previo al uso de quimioterapia y uso de trastuzumab.

Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que recibieran tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab de manera total o parcial en otra institución.

iii) Eliminación:

Pacientes que en su estudio de histopatología posterior a cirugía no se haga mención a la respuesta patológica posterior a la terapia neoadyuvante.

Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que no recibieron tratamiento neoadyuvante con trastuzumab.

4) Definición de variables

a) Edad

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte del mismo.

Definición operativa: Edad cumplida en años.

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Número de años.

b) Sexo

Definición conceptual: Género sexual al que pertenece el paciente

Definición operativa: Femenino, Masculino

Tipo de variable: Universal

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Femenino, Masculino.

c) Tipo Histológico de cáncer de mama

Definición conceptual: Resultado del estudio anatomopatológico de las células tumorales, que explica la célula que dio origen al grupo celular neoplásico.

Definición operativa: Resultado del reporte histopatológico del espécimen quirúrgico (biopsia o pieza quirúrgica) del tumor maligno de la mama con sus variantes morfológicas, revisado y e interpretado por anatomopatólogo.

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: Ductal, Lobulillar, Tubular, Medular, Mucinoso, Secretor, Carcinoma papilar encapsulado, Papilar infiltrante, Adenoideo quístico, Metaplásico, Cribiforme infiltrante, Apócrino, Lobulillar no pleomórfico Clásico, Alveolar, sólido, túbulo-lobular, Lobulillar pleomórfico, Mixto.

d) Perfil Biológico

Definición conceptual: Resultado de inmunohistoquímica del cáncer de mama de acuerdo a la presencia o ausencia de receptores de estrógeno (RP), receptores de progesterona (RP), Ki67, y HER2.

Definición operativa:

- (1) Luminal A: caracterizado por receptor hormonal positivo (de estrógeno y/o de progesterona), ausencia de amplificación de HER2, e índice de proliferación celular baja, determinada por Ki67 con valor inferior a 14%.
- (2) Luminal B: que representa el 20% del cáncer de mama, puede subdividirse en 2 tipos:
 - (a) Luminal B HER2 positivo: caracterizado por presencia de receptores hormonales positivos (de estrógeno y/o de progesterona) y presencia de amplificación de HER2.
 - (b) Luminal B HER2 negativo: caracterizado por presencia de receptores hormonales positivos (de estrógeno y/o de progesterona), ausencia de amplificación de HER2, pero con índice de proliferación celular alto, determinada por Ki67 con valor superior a 14%; antes también evaluado como grado histológico grado III, cuando Ki67 no estaba disponible, como una forma de interpretación de proliferación celular.
- (3) HER2 positivo (no luminal) o HER2 enriquecido: receptores hormonales negativos, presencia de ampliación de HER2 positivo.
- (4) Triple negativo: receptores hormonales negativos, ausencia de ampliación de HER2

Tipo de variable: Universal

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: Luminal A, Luminal B HER2 positivo, Luminal B HER2 negativo, HER2 enriquecido, Triple negativo.

e) Etapa Clínica

Definición conceptual: La etapa o estadio describe la extensión del cáncer que aqueja a una persona en base a los hallazgos clínicos.

Definición operativa: de acuerdo a la estadificación clínica TNM del AJCC 7^a edición: T1 tumor ≤ 2 cm (T1mi – microinvación ≤ 0.1 cm; T1a >0.1 y ≤ 0.5 cm; T1b >0.5 y ≤ 1 cm; T1c >1 y ≤ 2 cm); T2 > 2 y ≤ 5 cm; T3 >5 cm; T4 cualquier tamaño con extensión a pared torácica (T4a), piel (T4b) o ambos (T4c); T4d cáncer de mama inflamatorio. N0 sin metástasis ganglionar; N1 metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles; N2a metástasis para ganglios axilares ipsilaterales fijos entre ellos (conglomerado) o fijos a otras estructuras; N2b: metástasis clínicamente aparente solo en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis clínicamente aparentes en cadena axilar. N3a metástasis para ganglios de cadena infraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de cadena axilar, N3b metástasis clínicamente aparente en la cadena mamaria ipsilateral, en la presencia de metástasis clínicamente positiva en región axilar. N3c: metástasis en cadena supraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de la cadena axilar o mamaria interna. M1: metástasis a distancia.

0: Tis N0 M0

IA: T1 N0 M0

IB: T0 N1mi M0, T1mi N1mi M0, T1 N1mi M0

IIA: T0 N1 M0, T1mi N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0

IIB: T2 N1 M0, T3 N0 M0

IIIA: T0 N2 M0, T1mi N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N2 M0

IIIB: T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0

IIIC: Cuaquier T N3 M0

IV: Cualquier T Cualquier N M1

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cualitativa ordinal.

Unidad de medición: IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV.

f) Respuesta Patológica

Definición conceptual: Resultado de histopatología que determina respuesta a la terapia prequirúrgica (quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia) en pieza quirúrgica.

Definición operativa: de acuerdo a las escalas de Chevallier, Sataloff, Miller-Payne, o a discreción de anatomopatólogo, a fin de evaluar desaparición o persistencia de actividad tumoral en espécimen de mama o de ganglios linfáticos.

- (1) Ausencia de tumor en mama y ganglios linfáticos (respuesta patológica completa).
- (2) Presencia de tumor en mama (carcinoma intraductal) con ausencia de carcinoma en ganglios linfáticos.
- (3) Presencia de tumor en mama o ganglios linfáticos con cambios por terapia previa en estroma.
- (4) Sin modificación por terapia previa.

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Respuesta patológica completa, Respuesta patológica incompleta, Sin respuesta.

g) Esquema de tratamiento neoadyuvante

Definición conceptual: Uso de fármacos citotóxicos como poliquimioterapia o en monodroga para el tratamiento de cáncer de mama, asociados al anticuerpo monoclonal antiHER2 trastuzumab.

Definición operativa: Incluyen doxorubicina o epirubicina, más ciclofosfamida seguida de taxano (docetaxel o paclitaxel) más trastuzumab (AC-TH o EC-TH); docetaxel, carboplatino y trastuzumab (TCbH); y 5-Fluorouracilo, epirubicina, y ciclofosfamida en secuencia con docetaxel más trastuzumab (FEC-TH o TH-FEC). Dichos esquemas de quimioterapia más trastuzumab comparten algunas características entre sí, y se tomarán en cuenta si tienen al menos 1 ciclo de quimioterapia en total y al menos 1 dosis de trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxano.

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: EC-TH, FEC-TH, EC-Paclitaxel-H, FEC-Paclitaxel-H, TCbH, TCH.

h) Toxicidades

Definición conceptual: Efectos adversos tóxicos esperados secundarios al uso de quimioterapia como agentes citotóxicos únicos o en combinación de los mismos, o bien del uso de anticuerpos monoclonales.

Definición operativa: Toxicidades más comunes secundarias al esquema de quimioterapia y trastuzumab de acuerdo a las definiciones de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 que se mencionen en expediente clínico, ocurridos durante terapia neoadyuvante.

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cualitativa nominal y ordinal.

Unidad de medición: Descripción de toxicidad y grado de la misma (Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4) de acuerdo a la severidad presentada según las definiciones de CTCAE 4.0

i) Número de ciclos de quimioterapia

Definición conceptual: Número de dosis de quimioterapia administradas con un periodo de recuperación.

Definición operativa: Corresponde al número de dosis de poliquimioterapia o monoterapia de un esquema de tratamiento determinado y a su respectivo intervalo de recuperación, habitualmente de 21 días (mínimo 18 días máximo 28 días).

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Número de ciclos de quimioterapia.

5) Descripción general del estudio.

Con apoyo de jefatura de servicio de Oncología Médica, se revisará listado de pacientes ha recibido tratamiento con trastuzumab en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo enero 2008 a diciembre 2013; correspondiendo a pacientes de cáncer de mama HER2 positivo. Se hará la búsqueda de expedientes en archivo clínico a fin de separar aquellos que se traten de casos de terapia neoadyuvante, dejando a un lado los pacientes en tratamiento adyuvante y en etapas metastásicas. A partir de los expedientes de pacientes, se revisarán criterios de inclusión, exclusión y eliminación para seleccionar pacientes candidatos a revisión en protocolo, y se llenarán las hojas de recolección de datos a partir de los datos referidos en las notas médicas y reporte de histopatología. Con los datos recolectados, se hará una base de datos para análisis de información con medidas de tendencia central.

6) Análisis estadístico

Análisis descriptivo usando medidas de tendencia central: media mediana , moda o bien porcentajes según el tipo de variables.

Aspectos Éticos

Según el reglamento de la Ley General de Salud, en Materia de Investigación para la Salud, se señala en artículo 17: Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Recursos

a) Humanos:

Investigador: Dr. Juan Pablo Feregrino Arreola, residente de 3er año de Oncología Médica.

b) Financieros:

Propios de investigador.

c) Físicos:

Áreas físicas del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI correspondientes al Archivo Clínico y uso de equipo de cómputo del hospital y propio de investigador.

Cronograma de Actividades

Etapa 1: Planeación.

- A. Elaboración de protocolo de investigación a partir de planteamiento de problema y revisión bibliográfica para elaboración de marco teórico.
- B. Revisión por asesores clínico y metodológico.
- C. Presentación a Dirección de Enseñanza, División de Educación en Salud del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- D. Ingreso de protocolo a Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud.

Etapa 2: Ejecución.

- A. Revisión de expedientes clínicos de pacientes con criterios de inclusión y de reportes de histopatología con llenado de hoja de recolección de datos.
- B. Elaboración de base de datos de pacientes y análisis estadístico.

Etapa 3: Conclusión.

- A. Revisión de datos y análisis estadístico por investigador, asesor clínico y asesor metodológico para dictaminar conclusiones.
- B. Discusión de protocolo y resultados, y preparación de estudio para publicación.

Etapa de Protocolo	Marzo-14	Abril-14	Mayo-14	Junio-14
IA	x			
IB		x		
IC			x	
ID			x	
2A			x	
2B			x	
3A				x
3B				x

Resultados

Se revisaron 762 expedientes de pacientes tratadas con trastuzumab, descartándose pacientes tratadas en terreno adyuvante y metastásico. Por criterios de exclusión y eliminación, se descartaron 19 pacientes que no contaban con perfil biológico para determinación de HER2 para tratamiento neoadyuvante con trastuzumab, 28 pacientes HER2 positivo que se dejaron para tratamiento neoadyuvante sin trastuzumab, 2 pacientes excluidas por ser tratadas en protocolo sin trastuzumab, y 1 paciente eliminada por no contarse con resultado de patología final.

Fueron 89 casos susceptibles de revisión, todos de sexo femenino. La mínima de edad para tratamiento fue de 26 años, máxima de 80 años, con media, mediana y moda de 52 años de edad, correspondiente a distribución normal. Por etapa clínica, IIA 1 caso (1.1%), IIB 10 casos (11.2%), IIIA 32 casos (36.0%), IIIB 38 casos (42.7%) y IIIC 8 casos (9.0%). En el desglose de etapa clínica se encontraron 9 casos (10.1%) correspondientes a T2, T3 38 casos (42.7%), T4b 17 casos (19.1%), T4d 25 casos (28.1%), sin encontrarse casos T1, T4a y T4c. Estado ganglionar N0 8 (9%), N1 51 (57.3%), N223(25.8%), N3 7 (7.9%). Los tipos histológicos de las pacientes fueron ductal 79 (88.8%), lobulillar 5 (5.6%) y mixto 5 (5.6%). Se contó con evaluación de grado histológico en todos los casos, correspondieron a grado 2 60 casos (67.4%) y grado 3 29 (32.6%); perfil biológico Luminal B 39 casos (43.8%) y HER2 enriquecido 50 casos (56.2%) no incluidos para estudio perfiles triple negativo o Luminal A. Algunos pacientes analizados tuvieron cáncer de mama tipo inflamatorio (T4d), en total 25

pacientes (28.1%), el resto no inflamatorio fue de 64 casos (71.9%). Los esquemas de tratamiento utilizados fueron FEC-TH 58 casos (65.2%), EC-TH 14 casos (15.7%), TCH 2 casos (2.2%), Otros esquemas 15 casos (16.9%). Dentro de los esquemas de tratamiento con quimioterapia, el número mínimo de ciclos con antraciclinas fue 1, máximo 6 ciclos, con una media de 4 ciclos, 2 pacientes recibieron esquema sin antraciclinas (2.2%). El número de ciclos de taxanos con un mínimo de 1 dosis, máximo de 6 dosis, media 4 ciclos; considerando como grupo separado pacientes que recibieron taxano en esquema de dosis densas (Paclitaxel semanal) 6 pacientes (6.7%). El número de aplicaciones de trastuzumab previo a cirugía tuvo una media de 4 dosis, mínimo 1 dosis 2 pacientes (2.2%, máximo 9 2 pacientes (2.2%). Algunos pacientes recibieron tratamiento con radioterapia neoadyuvante, correspondiente 29 casos (32.6%). Por persistencia de infiltración cutánea, 29 pacientes (32.58%) recibieron tratamiento con radioterapia neoadyuvante.

El perfil de toxicidad de los esquemas de tratamiento fue aceptable, con toxicidades no hematológicas grados 1 y 2 en 76 pacientes (85.39%), consistentes en alopecia, fatiga, náusea, vómito y mucositis oral principalmente. Toxicidad hematológica grados 3 y 4 en 12 pacientes (13.48%), con presencia de neutropenia febril en 2 pacientes (2.24%). Se presentó decremento de fracción de expulsión de ventrículo izquierdo en 7 pacientes (7.86%) que obligó a suspenderse trastuzumab durante la neoadyuvancia.

Respecto de la respuesta clínica completa tumoral de 39 casos (43%); el tamaño tumoral inicial mínimo de 20 mm, máximo 200 mm, media de 84.27 mm, mediana de 70

mm. Tamaño tumoral final mínimo de 0 mm, máximo 80 mm, media de 18.25 mm, mediana 10 mm. Tasa de respuesta clínica completa ganglionar en 67 casos (75%), excluyendo en la medición a pacientes clínicamente sin ganglios afectados; tamaño ganglionar mínimo de 10 mm, máximo de 150 mm, media 25 mm, mediana 20 mm. Tasa de respuesta clínica global, es decir, ausencia de enfermedad tumoral en mama y ausencia de enfermedad tumoral en ganglio en 37 casos, correspondiente a 41.5%.

Tasa de respuesta patológica completa (ypT0 ypN0) de 34.8% (31 casos), considerándose tasa de carcinoma in situ residual (ypTis ypN0) 7.86% (7 casos), tasa de respuesta patológica completa global de 42.69% (38 casos). En ellos se encontraron tasa de respuesta patológica completa ganglionar (ypN0) en 31 casos (34.83%) y respuesta patológica completa tumoral (ypT0) en 36 casos (40.44%).

Para el cáncer de mama tipo inflamatorio, la tasa de respuesta patológica completa (ypT0 ypN0) sin uso de radioterapia fue de 24.71% (22 casos). Pacientes que persistían con afección de la piel recibieron radioterapia neoadyuvante, con tasa de respuesta patológica completa (ypT0 ypN0) de 10.11% (9 casos).

Excluyendo los casos de cáncer de mama tratados con radioterapia neoadyuvante (sólo quimioterapia más trastuzumab), la tasa de respuesta patológica completa fue de 36.67% (22 casos de 60 seleccionados), y persistencia de carcinoma in situ de 11.67% (7 casos), para una tasa de respuesta patológica completa global de 48.33% (29 casos).

La tasa de cirugía conservadora fue de 6.74% correspondiente a 6 procedimientos, el resto tuvo tratamiento quirúrgico radical. Se encontró una tasa de progresión en de 15.73% correspondiente a 14 casos. 1 paciente con respuesta clínica completa tumoral y ganglionar inicialmente etapa IIIA (cT3 cN1) rechazó tratamiento con cirugía y con radioterapia al evaluarse con PET-CT con respuesta metabólica completa, y quedó en vigilancia.

	Edad	Inicio de QT	Duración de QT	Tiempo de término de QT y procedimiento Qx	Ciclos con Antraciclinas	Ciclos con Taxanos	Número de aplicaciones de trastuzumab	T inicial (mm)	T final (mm)	N inicial (mm)	N final (mm)
N	89.0	89.0	89.0	89.0	89.0	89.0	89.0	89	89	89	89
Media	53.0	46.2	161.7	161.7	3.9	4.5	4.3	84	18	25	3
Mediana	52.0	42.0	161.0	161.0	4.0	4.0	4.0	70	10	20	0
Moda	52.0	30.0	158.0	158.0	4.0	4.0	4.0	60	0	20	0
Varianza	133.2	855.1	777.0	777.0	0.8	4.8	5.0	1590	467	432	102
Mínimo	26.0	3.0	84.0	84.0	0.0	1.0	1.0	20	0	0	0
Máximo	80.0	191.0	283.0	283.0	6.0	12.0	12.0	200	80	150	60

Etapa clínica

	Frecuencia	Porcentaje
IIA	1	1.1
IIB	10	11.2
IIIA	32	36.0
IIIB	38	42.7
IIIC	8	9.0
Total	89	100.0

T

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos 2	9	10.1
3	38	42.7
4b	17	19.1
4d	25	28.1
Total	89	100.0

N

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos 0	8	9.0
1	51	57.3
2	23	25.8
3	7	7.9
Total	89	100.0

Esquema de QT

	Frecuencia	Porcentaje
FEC-TH	58	65.2
EC-TH	14	15.7
TCH	2	2.2
Otro	15	16.9
Total	89	100.0

Esquemas de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab		
	Dosis	N
FEC-TH	5FU 500 mg/m ² Epirubicina 75 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ² Cada 21 días por 4 ciclos + Docetaxel 75-80 mg/m ² Trastuzumab dosis de carga de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg Cada 21 días por 4 ciclos	58
EC-TH	Epirubicina 90 mg/m ² Ciclofosfamida 600 mg/m ² Cada 21 días por 4 ciclos + Docetaxel 75 mg/m ² Trastuzumab Cada 21 días por 4 ciclos	14
TCH	Docetaxel 75 mg/m ² Carboplatino AUC 5 Trastuzumab Cada 21 días por 6 ciclos	2
FEC-T+Gem+H	5FU 500 mg/m ² Epirubicina 75 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ² Cada 21 días por 4 ciclos + Paclitaxel 80 mg/m ² semanal Gemcitabine 850 mg/m ² D1 y D8, cada 28 días. Trastuzumab 4 mg/kg dosis de carga seguido de 2 mg/kg semanal Tratamiento por 12 semanas.	6
TH	Paclitaxel 175 mg/m ² Trastuzumab Cada 21 días por 6 ciclos	1
FEC-TXH	5FU 500 mg/m ² Epirubicina 75 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ² Cada 21 días por 4 ciclos + Docetaxel 75 mg/m ² Capecitabine 2000 mg/m ² D1 a D14 Trastuzumab Cada 21 días por 4 ciclos	1
FEC-TCH	5FU 500 mg/m ² Epirubicina 75 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ² Cada 21 días por 4 ciclos + Docetaxel 75 mg/m ² Carboplatino AUC 5 Trastuzumab Cada 21 días por 4 ciclos	7

Ciclos con Antraciclinas

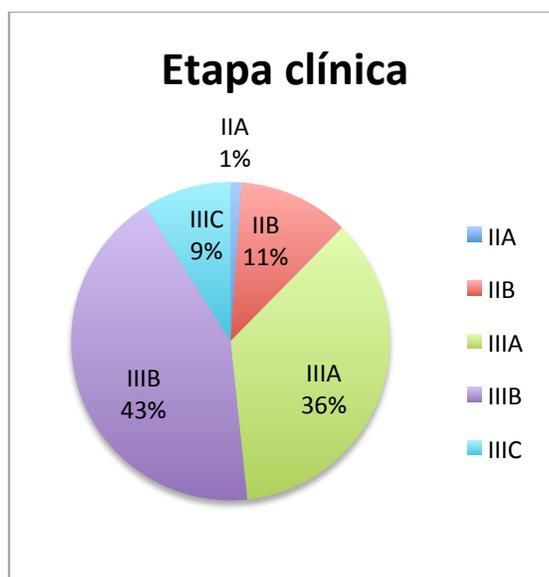
	Frecuencia	Porcentaje
.00	2	2.2
1.00	1	1.1
2.00	2	2.2
3.00	3	3.4
4.00	75	84.3
5.00	2	2.2
6.00	4	4.5
Total	89	100.0

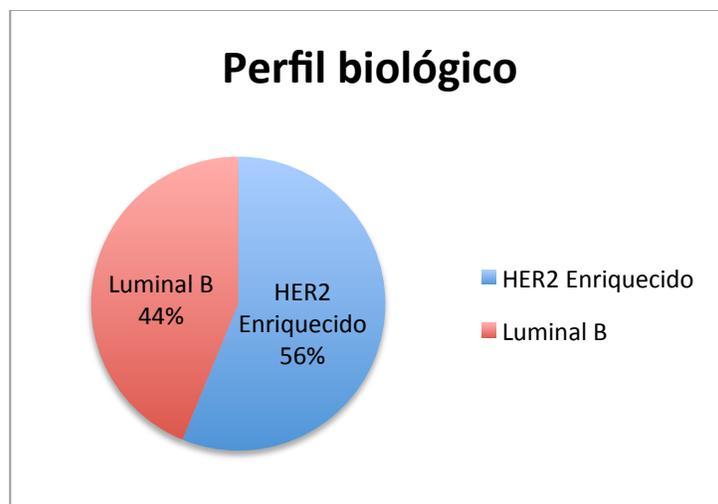
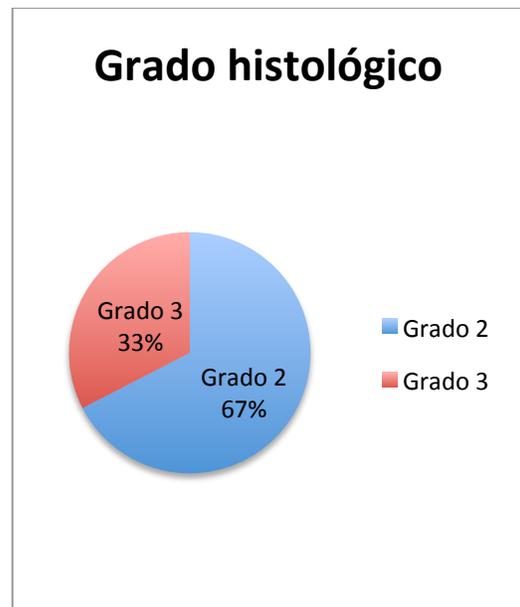
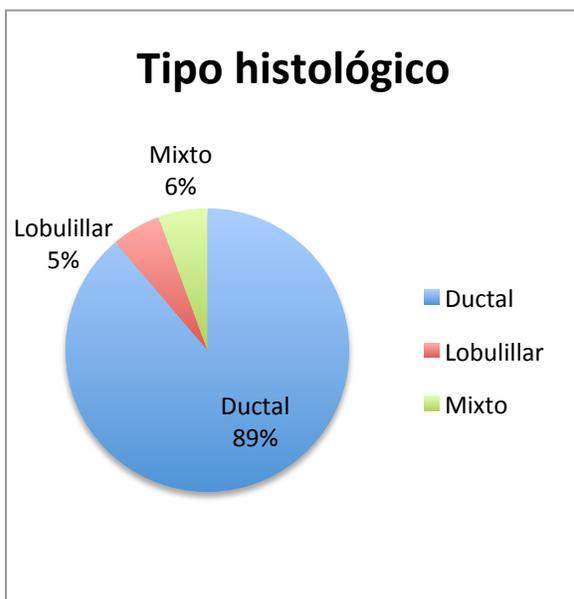
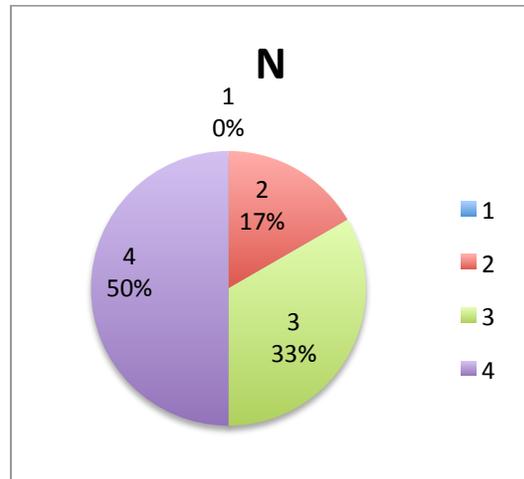
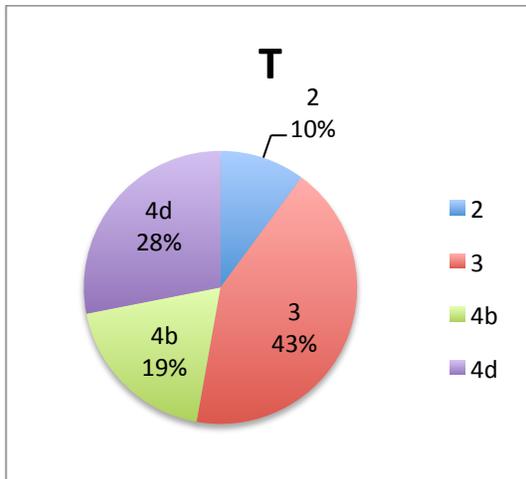
Ciclos con Taxanos

	Frecuencia	Porcentaje
1.00	1	1.1
2.00	4	4.5
3.00	4	4.5
4.00	67	75.3
5.00	2	2.2
6.00	4	4.5
8.00	1	1.1
12.00	6	6.7
Total	89	100.0

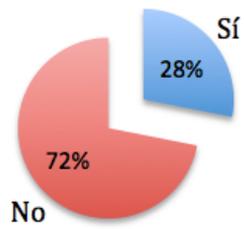
Número de aplicaciones de trastuzumab

	Frecuencia	Porcentaje
1.00	2	2.2
2.00	12	13.5
3.00	13	14.6
4.00	42	47.2
5.00	8	9.0
6.00	3	3.4
7.00	1	1.1
8.00	2	2.2
9.00	2	2.2
12.00	4	4.5
Total	89	100.0

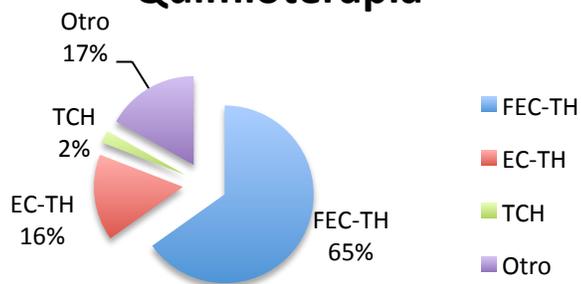




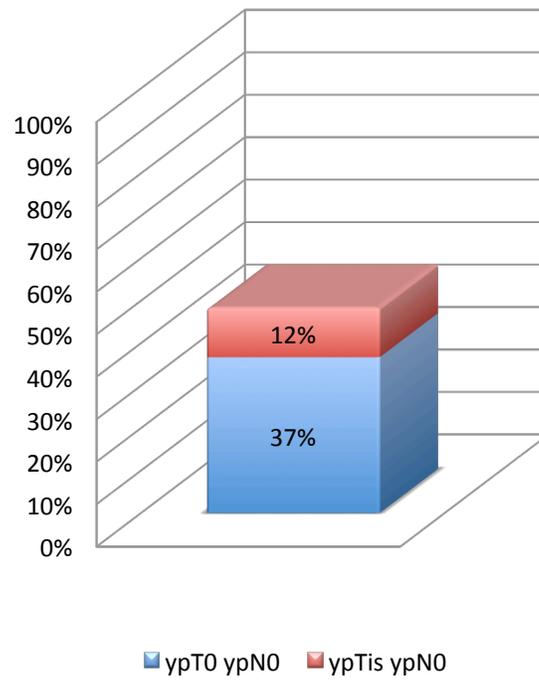
Cáncer de Mama Inflamatorio



Esquemas de Quimioterapia



Tasa de respuesta patológica completa



Conclusiones

El estudio encontró de manera retrospectiva una tasa de respuesta patológica completa similar a las tasas publicadas en los ensayos clínicos prospectivos con uso de esquemas de tratamiento similares. Llama la atención, dentro del análisis de variables, que gran porcentaje de las pacientes que se tratan con neoadyuvancia tienen cáncer de mama tipo inflamatorio, lejos de excluirlas del análisis, fueron consideradas ya que un porcentaje de las mismas nada despreciable obtienen respuesta patológica completa aún sin el uso de la radioterapia adyuvante.

Llama también la atención el tiempo entre el término del tratamiento neoadyuvante y el procedimiento quirúrgico, que en el análisis descriptivo es notable una distribución heterogénea de las pacientes, con tiempos muy variables. Se considera un tiempo más amplio para las pacientes que reciben tratamiento con radioterapia posterior a la quimioterapia, sin embargo, al excluir a estas pacientes del análisis sigue permaneciendo dispersa la población respecto al tiempo del procedimiento quirúrgico al término de quimioterapia. Igualmente, es llamativo que las pacientes elegidas para tratamiento neoadyuvante tienen enfermedad tumoral en mama de importante volumen. A pesar de la importante tasa de respuesta clínica, como se establecía en diversos protocolos de estudio desde Bonnadona, en nuestro hospital la neoadyuvancia no tiene el desenlace de mayor porcentaje de cirugías conservadoras de mama, siendo el procedimiento quirúrgico más común el procedimiento radical. El periodo de duración

de la quimioterapia es igualmente muy variable a pesar de que la mayoría de las pacientes son tratadas con el mismo esquema de tratamiento.

Se utilizaron en esta población diversos esquemas de quimioterapia, así como número de ciclos distintos, y se desconoce el impacto de estas diferencias en el objetivo primario de tasa de respuesta patológica completa. Es de interés el profundizar en variables como tiempo de inicio de tratamiento, duración de tratamiento de quimioterapia, número de ciclos, intensidad de dosis, dosis de radioterapia (en los casos en que aplique), ya que al analizar la población se encontraron diferencias en estas variables, y se desconoce su relevancia como variables independientes para obtener tasa de respuesta patológica completa.

El conocimiento de estas variables en un estudio próximo permitirá evaluar el impacto que se tiene en la tasa de respuesta patológica completa, así como los desenlaces de las pacientes respecto a la cirugía conservadora, la sobrevida libre de recurrencia y la sobrevida global de las pacientes.

Discusión

Actualmente ensayos clínicos modernos se encargan de adicionar terapia blanco a fin de obtener tasas de respuesta patológica completa mayores, a sabiendas que este objetivo de tratamiento tiene impacto en sobrevida de las pacientes. Posibles fallas a respuesta con tratamientos actuales se encuentran en los pacientes con mayor expresión de receptores hormonales, así como análisis mutacionales han permitido identificar grupos de genes que se relacionan con pobres resultados^{29,30}. Igualmente, el conocer en nuestra población marcadores biológicos predictivos positivos, como la infiltración tumoral por linfocitos, o negativos, como mutación en PIK3CA³¹, serían de fundamental peso para estudios descriptivos, y de gran peso para desarrollo de ensayos clínicos prospectivos a futuro. Es menester, el conocimiento del resto de variables y su influencia en la terapia neoadyuvante actual para discernir los puntos débiles en la conducta terapéutica actual, y modificarlos para lograr mejores resultados.

Referencias Bibliográficas

1. Cárdenas-Sánchez J, Erazo-Valle A, Maafs-Molina E, Poitevin-Chacon A. Epidemiología del cáncer mamario. En: Consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Cuarta revisión. Masson Doyma, México 2011. p 5-7.
2. Domitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med.* 2005; 9(1): 208-221.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>, basado en publicación de noviembre 2012 de base de datos SEER, disponible en internet desde abril 2013.
4. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993;16(3):223-8.
5. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 17(406):747-52.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-47.

7. Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, Mandjes IAM, Koolen BB, Wessels LFA et al. Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 140: 63–71.
8. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1796-1804.
9. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013.
10. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241-56.
11. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama.
12. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194.

13. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796-1804.
14. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-84.
15. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72.
16. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83.
17. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A et al. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(4):542-90.
18. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi7-23
19. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg S, Robidoux A et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26:778-785.
20. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human

epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* 2007;13(1):228-33.

21. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–84.
22. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3351-7.
23. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(1):145-56.
24. Gunia SR, Patel MS, Mamounas EP. Pathologic Complete Response of HER-2 Neu-Positive Invasive Ductal Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ following Neoadjuvant Chemotherapy plus Trastuzumab: A Case Report and Review of Literature. *Case Rep Surg.* 2012;2012:454273.
25. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights

of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.

26. Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res* 1992;52:2127-37.
27. Alvarado-Cabrero I, Alderete-Vázquez G, Quintal-Ramírez M, Patiño M, Ruiz E. Incidence of pathologic complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status, Her2/Neu, and gross pathologic findings. *Ann Diagn Pathol.* 2009;13(3):151-7.
28. Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, Mandjes IAM, Koolen BB, Wessels LFA et al. Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140:63–71.
29. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Azar CA, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14
30. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9816):633-40 (12):1183-92.
31. Loibl S, von Minckwitz G, Schneeweiss A, Paepke S, Lehmann A, Rezai M, et al. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete

response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer.. J Clin Oncol. 2014 Oct 10;32(29):3212-20.

Anexos

a) Hoja de recolección de datos

Respuest a patológica	Ganglios													
	Mama													
Respuesta clínica	AT ganglios final (cm)													
	AT ganglios inicial (cm)													
	AT mama final (cm)													
	AT mama inicial (cm)													
Toxicidad														
Número de ciclos de trastuzumab														
Número de ciclos de QT														
Esquema de QT														
Perfil biológico														
Tipo histológico														
Etapa Clínica														
Fecha de cirugía														
Fecha de inicio de quimioterapia														
Fecha de diagnóstico														
Sexo														
Edad														
Afilación														
Iniciales de Paciente														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	N

b) Consentimiento informado

Según el reglamento de la Ley General de Salud, en Materia de Investigación para la Salud, se señala en artículo 23: En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

c) Procedimientos

Sólo los señalados en el cronograma de actividades como parte de revisión de expedientes, ya que este protocolo no cuenta con realización de experimento ni maniobras prospectivas.

Comentarios al revisor

Los resultados del estudio serán utilizados para evaluar el utilidad de la terapia blanco molecular Trastuzumab (Herceptin®) en cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo. Este medicamento, anticuerpo monoclonal, está dentro de cuadro básico de medicamentos como terapia blanco de alto costo, y conocer sus beneficios reales puede dar pie a uso con menos limitaciones.

El protocolo de estudio se llevará a cabo con transparencia y con oportunidad de crítica constructiva para que, a partir de los resultados obtenidos, se tenga la realización de nuevas líneas de investigación con el uso del medicamento Trastuzumab (Herceptin®).

Se hace, en este protocolo, la declaración de no conflicto de interés por parte de investigador, asesor clínico ni asesor metodológico.