



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

***PORCENTAJE DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA: ETAPA CLÍNICA III Y PERFIL BIOLÓGICO TRIPLE
NEGATIVO, SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL
PERIODO ENERO 2009 – ENERO 2014.***

FOLIO

TESIS

PARA RECIBIR EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. LIZBETH GRETER ARROYO RENDON.

ASESOR:

M.EN C. JAIME RESENDIZ COLOSIA.

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIA

Cuando uno concluye una etapa, quiere agradecer a todo el mundo, por haberlo hecho posible, por llegar a la meta. Yo, quiero agradecer a todos aquellos que hicieron posible el camino, porque los que estuvieron ahí, saben que no fue tan sencillo.

Al IMSS quiero agradecerle tantos años de aprendizaje, me dio la oportunidad de conocer tanta gente con sentido humano, y reafirmar que en mucho de ellos, aun existe el compromiso por dar lo mejor que tenemos a favor de aquellos que en determinados momentos no son tan afortunados, y tropiezan, con eso a lo que le tememos tanto llamado "enfermedad".

A mis Padres, porque su esfuerzo en aquellos momentos de la infancia, fue mucho, y de alguna manera sembraron en mi, el deseo de salir, de conocer, de crecer y de prepararme: a ellos les debo Todo; gracias Mami por enseñarme que con esfuerzo se puede lograr lo que se desea.

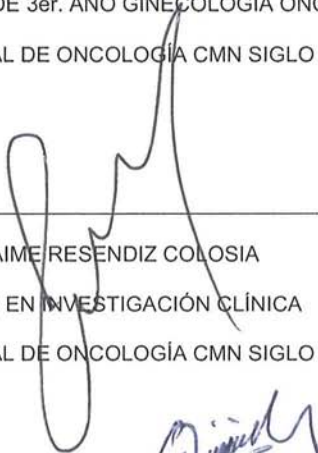
A mis Hermanos: porque son un trío de locos, pero cada uno tiene lo necesario para ser feliz, y hacerme feliz, los amo; y además espero ser un ejemplo para ustedes.

GUILLERMO, gracias por tropezar conmigo aquel día, por perder ese USB amarillo con negro aquella noche, y por mantenerte a mi lado el resto del camino. Eres el amor de mi vida, soy afortunada, TE AMO. Que el camino que vayamos a recorrer sea el mismo, hasta la siguiente vida.....!!!!



DRA. LIZBETH GRETER ARROYO RENDON

MÉDICO RESIDENTE DE 3er. AÑO GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI




DR. JAIME RESENDIZ COLOSIA

MAESTRO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI



DR. FÉLIX ODILÓN QUIJANO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
UMAE HOSPITAL CMN SIGLO XXI



DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI



IMSS

CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

1.- Datos del alumno (Autor)

Apellido Paterno: Arroyo
Apellido Materno: Rendón
Nombre: Lizbeth Greter
Teléfono: 55 4500 6934
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela: Facultad de Medicina
Carrera: Ginecología Oncológica
Número de cuenta: 508215568

2.- Datos del Asesor:

Apellido Paterno: Resendiz
Apellido Materno: Colosia
Nombre: Jaime Alonso

3.- Datos de la Tesis:

Título:

Porcentaje de respuesta patológica completa en
pacientes con Cáncer de Mama: Etapa clínica III y perfil
biológico triple negativo, sometidas a quimioterapia
neoadyuvante en el hospital de Oncología Centro Médico
Nacional Siglo XXI en el periodo enero 2009 - enero 2014

Número de páginas: 41
Año: 2015

INDICE

1.- RESUMEN.....	1
2.- ANTECEDENTES.....	2
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
4.- JUSTIFICACIÓN.....	7
5.- HIPOTESIS.....	8
6.- OBJETIVOS.....	9
a) GENERALES.....	9
b) ESPECIFICOS.....	9
7.- MATERIAL Y METODOS.....	10
a) DISEÑO.....	10
b) UNIVERSO DE TRABAJO.....	10
c) CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	11
i.- INCLUSION.....	11
ii.- EXCLUSION.....	11
d) DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	12
e) PROCEDIMIENTO.....	12
f) ANALISIS ESTADISTICO.....	14
g) ASPECTOS ETICOS.....	14
h) RECURSOS.....	15
i.- HUMANOS.....	15
ii.- FINANCIEROS.....	15
iii.- FISICOS.....	15
i) CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	16
8.- RESULTADOS.....	17
9.- DISCUSION.....	28
10.- CONCLUSION.....	30
11.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
12.- ANEXOS.....	39

1. RESÚMEN

ARROYO RENDÓN LIZBETH GRETER, RESENDIZ COLOSIA JAIME ALONSO.

PORCENTAJE DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA: ETAPA CLÍNICA III Y PERFIL BIOLÓGICO TRIPLE NEGATIVO, SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO ENERO 2009 – ENERO 2014.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama es actualmente la primera causa de muerte por tumores en mujeres a nivel mundial y lamentablemente va en aumento. En el 2010 se registraron 4,956 fallecimientos (casi 14 muertes por día) y lo más alarmante es que esta cifra se acentuó en mujeres de entre 45 a 55 años de edad. De todos los cánceres de mama presentados, del 15 al 23% son del tipo triple negativo, que en comparación con otros subtipos de cáncer, se considera de mayor agresividad. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico en todos los casos de cáncer de mama, es el siguiente: Estadio 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificables, 16.1%. En cuanto a la quimioterapia neoadyuvante, se ha demostrado que los factores que se relacionan con una mayor respuesta patológica completa (RPC) son: un mayor número de ciclos, el uso de antraciclinas, taxanos y trastuzumab; este último en tumores con positividad al Her-2. Por lo tanto actualmente se considera que el estándar de quimioterapia es el uso de antraciclinas y taxanos +/- trastuzumab. La recomendación es aplicar toda la quimioterapia programada (seis a ocho ciclos antes de la cirugía). Por otro parte, se ha demostrado que la posibilidad de obtener RPC posterior a una terapia neoadyuvante óptima varía de acuerdo al subgrupo: Hormono-sensible/ Her 2 negativo = 7%, triple negativo = 30% y Her-2 positivo = 45 – 65%. En México, no se cuenta con una estadística de incidencia sobre la presencia de cáncer de mama triple negativo y tampoco reportes estadísticos de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en este tipo de tumores; he aquí la importancia de la realización de este estudio.

METODOLOGÍA: Se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama: Etapa clínica III y perfil biológico triple negativo, sometidas a quimioterapia neoadyuvante, tratadas en el servicio de Oncología Médica y Tumores de Mama en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo enero 2009 – enero 2014.

RESULTADOS: Se revisaron 1624 expedientes de acuerdo a la base de datos de pacientes que recibieron quimioterapia con estadios avanzados del servicio de Tumores de Mama y Oncología Médica; del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI con diagnóstico de Ca de mama estadios III, correspondiendo solo a 486 que recibieron neoadyuvancia en el periodo de Enero 2009 –Enero 2014. De los cuales 8 pacientes fueron eliminados al no contar con la información completa en su expediente, pero que correspondían al grupo de QT adyuvante.

Se diagnosticaron del total de las pacientes a 962 con tumores de perfil biológico luminal y de estos casos 328 (34.1%) recibieron Quimioterapia neoadyuvante de los cuales 218 (66.5%) correspondieron a EC IIIA; 57 (17.4%) a ECIIIB y 53 (16.2%) EC IIIC.

Dentro del grupo de tumores que sobreexpresan Her 2-neu fueron un total de 316 pacientes de las cuales 102 (32.3%) recibieron Quimioterapia neoadyuvante: que corresponden a 71 pacientes con ECIIIA (69.6%); EC IIIB 17 (16.7%) y EC IIIC 14 (13.7%).

Del grupo de nuestro interés que compete para esta tesis en cuanto al objetivo principal, el cual corresponde al perfil biológico triple negativo, se identificaron 338 pacientes, de las cuales 56 (16.56%) recibieron Quimioterapia neoadyuvante; clasificadas en grupos para cada etapa clínica, 39 pacientes (69.6%) para EC IIIA; 10 pacientes que representan (17.9%) EC IIIB y 7 pacientes (12.5%) ECIIIC..

Dentro de los antecedentes de las cirugías realizadas a las pacientes, con lo que respecta al grupo de Perfil Molecular Luminal, del total de las 328 pacientes con este perfil sometidas a QT neoadyuvante, 274 (83.5%), se les realizó mastectomía radical modificada, a 25 pacientes (7.6%) se sometieron a cirugía conservadora con disección radical de axila, a 7 (7.1%) se les realizó mastectomía simple, y a 21 pacientes (6.4%), se dejó sin cirugía, solo con hormonoterapia.

En cuanto al grupo con sobre expresión Her 2-neu, de un total de 102 pacientes, 78 que corresponde a un 76.5% se les realizó mastectomía radical modificada, 2 pacientes con mastectomía total que representan el 2.0%, 8 pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora (7.8%), y 14 de dichas pacientes que representan un total de 13.7% no se realizó cirugía.

El grupo de pacientes de tumores triple negativo, de un total de 56 mujeres sometidas a quimioterapia neoadyuvante, 42 de ellas (75%) fueron sometidas a mastectomía radical modificada, 1 paciente tratada con mastectomía simple que representa el 1.8%, 5 (8.9%) con cirugía conservadora, y 8 pacientes que corresponden al 14.3% no recibieron tratamiento quirúrgico por progresión de la enfermedad.

CONCLUSIÓN: La respuesta patológica en las pacientes con Cáncer de mama en nuestro hospital, es similar a lo reportado en la literatura mundial; en el único grupo en el que se observó diferencia es en el grupo con sobreexpresión de Her-2neu, lo cual atribuimos a la falta de dar doble esquema de tratamiento con terapia anti-Her.

2.- ANTECEDENTES

El más común en las mujeres es el cáncer de mama. Las mejoras en el tamizaje, en el manejo temprano del cáncer y en el tratamiento sistémico coadyuvante, y la disminución de la terapia hormonal de reemplazo han hecho que disminuyan la incidencia y la mortalidad en los países industrializados; aunque en el mundo se está incrementando.¹ El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea clasificada en subgrupos moleculares con diferente pronóstico por su perfil de expresión genética.² Diferenciar estos subtipos en un intento de guiar la práctica clínica puede ser costoso e impráctico, por ello el perfil de tinción por inmunohistoquímica (IHQ) de las muestras fijas en formol y puestas en parafina puede ser un sustituto útil en el análisis de la expresión genética en aplicaciones clínicas en gran escala y en estudios clínicos retrospectivos.³ A pesar de la existencia de muchos factores pronóstico disponibles, sólo unos cuantos se usan de rutina en la clínica, los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR)-2 (HER-2), que son de importancia central en la toma de decisiones en la terapéutica, en la predicción de la respuesta al tratamiento y en la determinación del patrón de recaída, sin embargo esto último cambia en los pacientes con Cáncer de mama triple negativo.

Se demostró que los análisis de expresión genética tienen el potencial de capturar la heterogeneidad de la enfermedad. Así se diferenció al cáncer de mama en subclases sólo con base en las diferencias observadas en dicho perfil y se demostró que la expresión de ER y HER-2 representa dos determinantes mayores de subgrupos moleculares del cáncer de mama.⁴ Considerando que las mamas consisten en dos capas celulares que pueden diferenciarse por la expresión de algunos marcadores celulares: una epitelial luminal bien diferenciada interna, y otra externa, a lo largo de la membrana basal,⁵ se inició el establecimiento de un sistema de clasificación de cáncer de mama distinguiendo cinco subgrupos moleculares usando agrupaciones jerárquicas.⁶ Dos subtipos que son ER positivos: luminal A y luminal B que expresan citoqueratinas (CKs) de bajo peso molecular incluyendo CK7, CK8, CK18, y CK19 e integrina alfa-6 MUC1, BCL2, ER, PR, GATA3, y moléculas de adhesión de células epiteliales,⁵ y que por tanto, podrían originarse de una célula precursora luminal más diferenciada. Y otros tres, caracterizados por tener una expresión baja de ER y que denominaron: cáncer de mama *basal-like* (BCBL) caracterizado por la falta de expresión de ER, PR, HER-2 (por ej. BCTN)⁷ y por la presencia de células mioepiteliales que expresan citoqueratinas basales como CK5/6, CK14, CK17, vimentina, p-caderina, aB cristalina, caveolinas 1 y 2, EGFR, y un alto índice de proliferación,⁵ cáncer de mama "erbb2-like/HER-2-like" que muestra expresión aumentada de genes asociados con el erbb2 y cáncer de mama *normal-like* (BCNL) porque comparte características del tejido mamario normal. Aunque más bien, parece ser sólo un artefacto⁷ por tener un porcentaje de "contaminación alta" de tejido mamario normal en el espécimen. El término cáncer de mama *basal-like* radica en el parecido del patrón de expresión al observado entre las células normales basales/mioepiteliales de la mama por lo que se ha dicho que el cáncer de mama *basal-like* nace de dicha capa externa. O quizá se originen de células madre precursoras de células mioepiteliales basales.⁸ Esta clasificación no solo es importante por las características moleculares, sino también porque los subtipos pueden pronosticar el comportamiento clínico de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.⁶

En cuanto al tipo que nos compete en este estudio, el cáncer de mama "triple negativo" es un tumor primario de la mama caracterizado por la ausencia de la expresión de receptores hormonales y del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER-2) y representa aproximadamente del 20-25% de todos los cánceres de mama, 25% para las pacientes de entre 36 a 51 años y de 21% para las mujeres mayores de 51 años.^{9,10} La frecuencia de los tumores de mama triple negativos varía de acuerdo al grupo étnico, sin embargo de esto último, no contamos con información del porcentaje de pacientes con este tipo de cáncer en México.

El manejo del cáncer de mama triple negativo ha cambiado drásticamente desde la última década y se ha evaluado el rol de la neoadyuvancia en estos tumores. Debido a que las tasas de respuesta a la neoadyuvancia son más altas en tumores Triple Negativos que en los tumores HER 2 o luminales; pero paradójicamente, los subtipos Triple Negativo tienen peor pronóstico.¹¹ Estos tumores han desarrollado un creciente interés a nivel clínico, biológico y epidemiológico debido a la agresividad de su comportamiento, pobre pronóstico y ausencia de blancos terapéuticos.^{12, 13}

La determinación precisa del tamaño tumoral tras la quimioterapia neoadyuvante, es un aspecto importante para el abordaje quirúrgico posterior. La valoración clínica de la respuesta es una aproximación poco precisa del grado de respuesta a la quimioterapia. Las técnicas de imagen, actuales resonancia magnética (RM), son un primer eslabón en la valoración de la respuesta tumoral frente a la neoadyuvancia, con una correlación con el estudio patológico definitivo del 71%. Sin embargo la RM infravalora el grado de respuesta tumoral en un 16%, y lo supervalora en un 13%, no detectando en estos casos la presencia de tumor residual (especialmente en los casos de fragmentación tumoral)¹⁴, y

suele infravalorar la presencia de metástasis axilares ¹⁵. La tomografía de emisión de positrones (PET), es un método sensible para identificar a pacientes que responden precozmente en el curso de la quimioterapia neoadyuvante, pero aún no se ha demostrado que esta técnica discrimine entre la respuesta completa y parcial ¹⁶.

Si hacemos mención de la quimioterapia neoadyuvante, también podríamos llamarla como “terapia primaria” o “terapia preoperatoria”, podremos decir que su utilización se hace bajo 4 objetivos principales: disminuir el volumen tumoral para poder operar lo que antes era inoperable, aumentar el número de cirugías conservadoras, evaluar la quimiosensibilidad in vivo y analizar el manejo de micrometástasis ³⁸.

Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en estadios localmente avanzados, actualmente esta modalidad de tratamiento se utiliza también en pacientes con tumores considerados inicialmente operables, mayores de 2cm y/o con ganglios positivos. Si la paciente inicia con quimioterapia neoadyuvante, se recomienda realizar marcaje del sitio primario para una adecuada valoración previa a la cirugía.

Aunque el empleo de neoadyuvancia en tumores operables no ha dado como resultado mayores tasas de supervivencia global, si se ha asociado con un rango de respuestas patológicas completas del 4% al 29% y una tasa de cirugía conservadora que va del 28% al 89%, ¹⁷ por lo que las ventajas de utilizarla son:

- 1.- Se incrementan las posibilidades de cirugía conservadora
- 2.- La obtención tras la terapia neoadyuvante de respuestas patológicas completas (ausencia de tumor en mama y axila incluyendo carcinoma in situ o microinvasor ¹⁸) se asocia a un mejor pronóstico.

Existen diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante los estudios que emplean una terapia con taxanos como agente de elección primaria son, en su mayoría, fase II. En pacientes que no han recibido antraciclinas se han observado tasas de respuesta clínica entre 9% y 31%, muy similares a las encontradas en los tratamientos en los cuales se emplean tetraciclinas; dichos estudios se han realizado en pacientes con cáncer de mama temprano y avanzado.

Los porcentajes de respuesta patológica completa en estos estudios también son fluctuantes: entre 9% y 25%. Sin embargo, los esquemas secuenciales en el tratamiento con antraciclinas ofrecen menores tasas de compromiso nodal posterior al manejo quirúrgico y una mayor tasa de respuesta patológica completa.

La combinación de taxanos y antraciclinas muestra mayores tasas de Respuesta clínica y patológica completa, con impacto sobre el porcentaje de cirugía conservadora de la mama ^{19, 20}.

El NSABP B-27 ^{21,22} incluyó 2.411 pacientes aleatorizándolos en tres brazos: cuatro ciclos preoperatorios de AC (antraciclinas); cuatro ciclos de AC seguido por cuatro ciclos de docetaxel y cirugía o cuatro ciclos de AC; cirugía seguida por cuatro ciclos de docetaxel. Todas las pacientes recibieron tamoxifeno desde el primer día de la quimioterapia. La adición de docetaxel como tratamiento neoadyuvante se asoció con una mayor tasa de respuesta clínica (91% frente a 85% [$p \leq 0,001$]), una mayor tasa de RCC (64% frente a 40% [$p \leq 0,001$]) y RPC de 26% frente a 14% ($p \leq 0,001$), en comparación con el grupo de pacientes que recibieron sólo AC antes de cirugía (brazo I y III). No hubo diferencias en la tasa de cirugía conservadora de mama (63% en el brazo neoadyuvante con docetaxel frente a 62% en el de AC sólo).

La combinación secuencial de antraciclinas y taxanos y la formulación semanal frente a cada tres semanas ha resultado en diferentes tipos de ensayos clínicos aleatorizados. El estudio GEPAR-DUO ²³ asignó al azar 913 pacientes con cáncer de mama en estadios T2-3 N0-2 M0 para recibir cuatro ciclos de quimioterapia preoperatoria AD (adriamicina –docetaxel) cada dos semanas (dosis de alta densidad ADx4) o cuatro ciclos de AC cada tres semanas, seguido de cuatro ciclos de docetaxel (ACx4→Dx4). El esquema secuencial de AC→D se asoció con una mayor tasa de respuesta clínica global (85% frente a 75% [$p \leq 0,001$]), RPC de 22% frente a 11% ($p \leq 0,001$)

La quimioterapia debe ser indicada y debidamente vigilada por un especialista en Oncología Médica, en un área adecuada. Se ha recomendado el empleo de antraciclinas debido al beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al compararlos con esquemas previos como el CMF ^{19,20}. Asimismo, la utilización de taxanos ha demostrado beneficio clínico independientemente de la expresión de receptores hormonales, el número de ganglios axilares afectados o el estado menstrual.

Se ha demostrado que los factores relacionados con el tratamiento neoadyuvante que se asocian con una mayor respuesta patológica completa (RPC) son: Un mayor número de ciclos (razón de momios(OR) 1.18, $p=0.009$), el uso de antraciclinas (OR 1.55, $p=0.002$), taxanos (OR 1.58, $p=0.009$) y trastuzumab (OR 3.20, $p<0.001$) en tumores Her-2 positivos⁷. Por lo tanto, actualmente se considera que el estándar de quimioterapia es el uso de antraciclinas y taxanos +/- trastuzumab. La recomendación es aplicar toda la quimioterapia programada (seis a ocho ciclos) antes de la cirugía.

Por otra parte, la posibilidad de obtener RPC posterior a una terapia neoadyuvante óptima, varía de acuerdo al tipo molecular: Hormono-sensible / Her-2 negativo = 7%, triple negativo=30%, y Her-2 positivo = 45-65%.²⁴

En las pacientes con tumores triple negativos, actualmente se recomienda utilizar los mismos esquemas ya mencionados, dado que hasta el momento no hay evidencia para indicar otros regímenes o medicamentos, como capecitabina y gemcitabina no se ha asociado a mayor RPC.

La mayor evidencia de beneficio corresponde a los esquemas de tercera generación. Dentro de los cuales, los más utilizados, son los siguientes:

- FAC o FEC seguido de paclitaxel semanal^{25,26}
- FEC seguido de docetaxel²⁷
- AC seguido de paclitaxel.²⁸
- TAC.²⁹
- TC.³⁰
- Dosis densas de AC, seguido de dosis densas de paclitaxel.³¹
- Dosis densas de AC, seguido de paclitaxel semanal.³¹

Para la evaluación de la terapia neoadyuvante se emplea la valoración clínica y patológica; la primera se realiza entre dos a tres ciclos iniciales y al final del esquema, utilizando el sistema de valoración de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o el sistema RECIST.

Criterios OMS, Respuesta clínica (14)	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta completa: desaparición de toda lesión medible determinada por al menos dos observadores en un intervalo no menor de cuatro semanas - Respuesta parcial: reducción de 50% o más de la masa tumoral, determinada por al menos dos observadores en un intervalo no menor de cuatro semanas - Evaluación bidimensional - Lesión aislada (multiplicación del diámetro más largo por el diámetro perpendicular máximo) - Lesiones múltiples (suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones) - Estable: lesiones sin incremento superior a 25%, pero con reducciones inferiores a 50%, guardando los criterios de evaluación bidimensional - Progresión: incremento igual o superior a 25% de las lesiones existentes o aparición de lesiones nuevas 	Supervivencia libre de enfermedad Supervivencia global
Criterios RECIST 1.1 (15)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de lesiones medibles - Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones - Respuesta parcial (RP): disminución de por lo menos 30% en la suma de los diámetros de las lesiones, tomando como referencia la suma del diámetro basal - Progresión (EP): por lo menos 20% de aumento en la suma de los diámetros de las lesiones, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la línea de base, si esa suma es la más pequeña en el estudio) Además del aumento relativo de 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también es considerada progresión) - Enfermedad estable (EE): ni la disminución es suficiente para calificar para RP ni el incremento es suficiente para calificar para EP 	Supervivencia libre de enfermedad Supervivencia global

Existen diferentes sistemas de valoración de la respuesta patológica: la clasificación de Chevallier³², el sistema de Honkoop³³, la clasificación de Querer, utilizada por el MD Anderson³⁴, la de Sataloff³⁵ y la clasificación de Miller y Paine³⁶, que es la más utilizada en nuestro entorno, es un factor independiente predictivo de supervivencia global e intervalo libre de enfermedad, y que valora por separado la respuesta tumoral y la de las metástasis axilares.

Clasificación de respuesta de Chevallier

De acuerdo con el sistema Chevallier:

- Clase 1.- Desaparición de todo el tumor, ya sea en la evaluación macroscópica o microscópica.
- Clase 2.- Presencia de carcinoma in situ solo en la mama, sin tumor invasivo y células tumorales en los ganglios linfáticos.
- Clase 3.- Presencia de carcinoma invasivo con alteración del estroma ya sea por esclerosis o fibrosis.
- Clase 4.- Pocas o ninguna modificación en la apariencia tumoral.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente el cáncer de mama es la primera causa de muerte por Cáncer, en mujeres en edad reproductiva, en el mundo el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante presenta mejores tasas de respuesta; en el subgrupo de cáncer de mama triple negativo esta respuesta corresponde al 30%.

En nuestro país y en especial en nuestro hospital no se conoce la tasa de respuesta patológica completa en los esquemas de quimioterapia neoadyuvante en este grupo de pacientes, por ello de la importancia de haber realizado este trabajo de Investigación. Por todo esto, hemos integrado como pregunta a responder en nuestro estudio la siguiente:

¿CUÁL ES EL PORCENTAJE DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON ETAPA CLÍNICA III Y PERFIL BIOLÓGICO TRIPLE NEGATIVO SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DE ENERO 2009 – ENERO 2014?

4.- JUSTIFICACIÓN

Los cánceres de mama triple negativo se caracterizan por una historia clínica agresiva. Varias series histológicas de este grupo reportan datos de mal pronóstico clínico. Tienen una supervivencia a cinco años (77% comparados con 93% de otros tipos de cáncer), son generalmente tumores poco diferenciados (grado 3). Este grupo de pacientes debutan hasta 16 veces más en etapas clínicas III Y IV. Los riesgos de muerte y recurrencia a distancia son mayores entre mujeres con cánceres de mama triple negativo y la forma de desarrollar la recurrencia es diferente.

Dentro del grupo de las pacientes que se presentan como candidatas a quimioterapia neoadyuvante el subgrupo triple negativo se ha referido como el segundo grupo de mejor respuesta a la quimioterapia incluso con respuesta completa en la pieza patológica hasta del 30%.

En nuestro hospital no conocemos el porcentaje de respuesta a la quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de mama etapa clínica III con perfil triple negativo, debido a esto, la importancia de haber realizado este estudio.

5.- HIPÓTESIS

Por definición, los estudios descriptivos conciernen y son diseñados para describir la distribución de variables, sin considerar hipótesis causales o de otro tipo.

Debido a la característica descriptiva de nuestro estudio no hay ninguna relación etiológica puesta en juego, sin embargo puede desprenderse de los hallazgos reportados al finalizar este estudio.

6. OBJETIVOS

a) PRINCIPAL

- Determinar el porcentaje de respuesta patológica completa de las pacientes con cáncer de mama etapa clínica III con perfil biológico triple negativo sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo Enero 2009- Enero 2014.

b) SECUNDARIOS

- Describir la relación entre los hallazgos encontrados en la exploración física (respuesta clínica) y lo reportado por el servicio de Patología en la pieza quirúrgica (respuesta patológica); a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama EC III con perfil biológico triple negativo en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo enero 2009- enero 2014.
- Reportar en el registro, el número de pacientes que hayan sido sometidas a cirugía posterior a quimioterapia neoadyuvante; por cada año de estudio con la finalidad de valorar, el aumento o disminución en el número de casos.
- Comparar el porcentaje de respuesta patológica completa entre el cáncer de mama EC III con perfil biológico triple negativo vs. Tumores con otro perfil biológico.

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

a) DISEÑO

COHORTE DESCRIPTIVA

-

TIPO

OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO, RETROSPECTIVO, RETROLECTIVO.

b) UNIVERSO DE TRABAJO

- Todos las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con etapa clínica III triple negativo que hayan sido sometidas a quimioterapia neoadyuvante (Servicio Oncología Médica) y tratamiento quirúrgico posterior a la misma (Servicio de Tumores de Mama) del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2010 – enero 2014.

c) CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama EC III con perfil biológico triple negativo sometidos a quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirúrgico posterior a la misma en el servicio de Tumores de Mama en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2009 – enero 2014.
- Pacientes con expediente clínico completo y edad mayor de 18 años.

2. EXCLUSIÓN

- Pacientes que no tengan reporte patológico completo
- Pacientes que hayan tenido biopsia excisional fuera de la Unidad
- Pacientes con esquema de QT neoadyuvante incompleta

d) DEFINICIÓN DE VARIABLES

- Estadio clínico, edad de los pacientes, localización del tumor, tipo de biopsia para diagnóstico, tipo de fármaco quimioterápico utilizado, número de ciclos y la cirugía, tipo de cirugía realizada y el reporte de respuesta patológica, radiológica y clínica.

VARIABLE:

Definición conceptual, operacional tipo de variable, escala de medición

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION.
Estadio clínico	Clasificación en estadio clínico de los pacientes con Cáncer de Mama según la AJCC del 2010 (VER ANEXO 1)	Se tomara como el estadio y establecido en la primera consulta de la paciente.	Cualitativa ordinal.	III A III B III C
Edad	Número de años registrados en el expediente en la primera consulta en el Hospital	La captada en el expediente	Cuantitativa discreta	Número de años registrados en el expediente
Fármaco quimioterápico	Tratamiento empleado en cada	Procedimiento neoadyuvante	Nominal	Tipo de esquema medicamentos.

o utilizado	paciente como neoadyuvancia)	referido en el expediente		Se la asignara una letra del abecedario a cada esquema. a) FAC o FEC seguido de paclitaxel semanal b) FEC seguido de docetaxel 12 c) AC seguido de paclitaxel. d) TAC e) TC f) Dosis densas de AC, seguido de dosis densas de paclitaxel. g) Dosis densas de AC, seguido de paclitaxel semanal. h) Otros esquemas
No. de ciclos de quimioterapia	Tratamiento quimioterápico utilizado previo a la cirugía, el número de ciclos de quimioterapia empleada.	Ciclos de quimioterapia referidos en el expediente clínico.	Cuantitativa	Numero de Ciclos de quimioterapia aplicados
Tiempo transcurrido entre último ciclo de QT y Cirugía	Tiempo referido en fecha de la aplicación de la última quimioterapia y la realización de la cirugía	Lo reportado en la hoja de aplicación de Quimioterapia como fecha de último ciclo y la fecha de hoja de intervención quirúrgica.	Cuantitativa discreta	Número de semanas entre la última quimioterapia y la realización de la cirugía
Cirugía realizada	Procedimiento quirúrgico empleado posterior a finalizar quimioterapia (radical o conservador)	Lo reportado en el expediente clínico; específicamente en la hoja quirúrgica	Cualitativa ordinal	Tipos de cirugía:
				I.- Conservadora II.- Radical

Fecha quirúrgica	Tiempo referido de la realización de la cirugía	La referida en el expediente clínico, específicamente en la hoja quirúrgica	Cualitativa ordinal	Fecha de realización de la cirugía
Respuesta clínica	Definida como la respuesta palpable después de 3 -4 ciclos de QT y al finalizar la misma.	La referida en el expediente posterior a 3 ciclos de quimioterapia	Cualitativa ordinal	De acuerdo a los criterios RECIST: 1.- Respuesta completa 2.- Respuesta parcial 3.- Progresión de la enfermedad 4.- Enfermedad estable
Respuesta radiológica	Definida como la respuesta tumoral secundaria a quimioterapia, y valorada por estudios de gabinete. Previa a la quimioterapia y posterior a la misma.	La referida en el reporte emitido por el servicio de Radiología.	Cualitativa ordinal	De acuerdo a la reducción en el tamaño del tumor, comparando el resultado del primer estudio por el cual se detecto el tumor, con el estudio posterior a la quimioterapia.
Respuesta Patológica	Definida como la respuesta tumoral secundaria a quimioterapia neoadyuvante y posterior al tratamiento quirúrgico, valorada en la pieza quirúrgica por el servicio de Patología.	La referida en el reporte histopatológico emitida por el médico patólogo, con respecto a tumor a nivel de mama y la respuesta ganglionar	Cualitativa ordinal	De acuerdo con el sistema Chevallier: Clase 1.- Desaparición de todo el tumor, ya sea en la evaluación macroscópica o microscópica. Clase 2.- Presencia de carcinoma in situ solo en la mama, sin tumor invasivo y células tumorales en los ganglios linfáticos. Clase 3.- Presencia de carcinoma invasivo con alteración del estroma ya sea por esclerosis o fibrosis. Clase 4.- Pocas o ninguna modificación en la apariencia tumoral.

e) PROCEDIMIENTO

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama EC III con perfil biológico triple negativo tratados con Quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2009 a enero 2014.

Se recabó la información en una hoja de recolección de datos previamente establecida, se realizó el análisis de datos y se establecieron los resultados con un análisis descriptivo de los mismos.

f) ANALISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó con estadística descriptiva (razones, proporciones y frecuencias), con medidas de tendencia central (mediana, media, moda) y medidas de dispersión (desviación estándar). Se buscó diferencia de dos grupos, utilizando T de student.

g) ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo se diseño en base a los principios éticos para las investigaciones éticas en los seres humanos, de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, Investigación sin riesgo.

Por lo tanto en este estudio no se requiere consentimiento informado.

RECURSOS

a. HUMANOS

Investigador: Dra. Lizbeth Greter Arroyo Rendón

Actividad Asignada: Realización de protocolo, realizó directamente la revisión de los expedientes, recolección, captura y análisis de datos, redacción del informe final.

Tutor: Dr. Jaime Alonso Resendiz Colosia

Actividad asignada: Supervisión, corrección de datos, análisis de datos y corrección del informe final.

b. FINANCIEROS

No se requieren ya que se cuentan con todos los insumos necesarios dentro del departamento.

c. FÍSICOS

Expedientes clínicos y radiológico.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Febrero, marzo, abril y mayo 2014	Julio, agosto, septiembre, octubre 2014	Noviembre, diciembre 2014
Elaboración y envío de resumen de tesis, revisión de expedientes clínicos	X	X	
Llenado de hojas de recolección		X	X
Análisis de datos			x
Análisis de resultados, graficación e impresión de los mismos			X
Conclusiones			X

8.- RESULTADOS

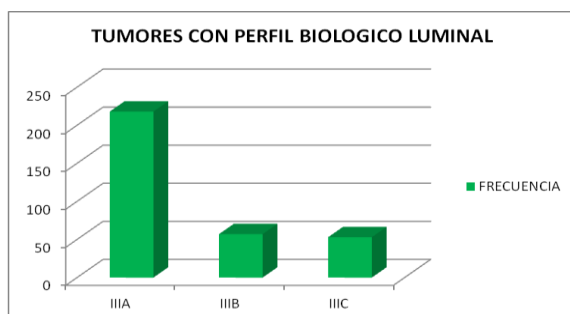
Se revisaron 1624 expedientes de acuerdo a la base de datos de pacientes que recibieron quimioterapia con estadios avanzados del servicio de Tumores de Mama y Oncología Médica; del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI con diagnóstico de Ca de mama estadio Clínico y patológico III y su subclasificación en (IIIA, IIIB y IIIC), correspondiendo solo a 486 que recibieron neoadyuvancia en el periodo de Enero 2009 –Enero 2014. De los cuales 8 pacientes fueron eliminados al no contar con la información completa en su expediente, pero que correspondían al grupo de QT adyuvante.

Características clínicas generales.

De los 1616 pacientes, el 100% fueron mujeres. La edad media al momento del diagnóstico para pacientes con tumores con perfil biológico molecular luminales fue de 59.63 años, para los tumores que sobre expresan Her 2-neu fue de 57.68 años y para los tumores triple negativo la edad media de presentación fue menor, de 52.53 años de edad.

Del total de las pacientes aquellas con EC IIIB por triple negativo inflamatorio, no tuvieron respuesta a diferentes líneas de quimioterapia, todas progresaron con metástasis a distancia y muerte en menos de 8 meses posterior al diagnóstico, lo que confirma la agresividad de este tipo especial de Cáncer de mama.

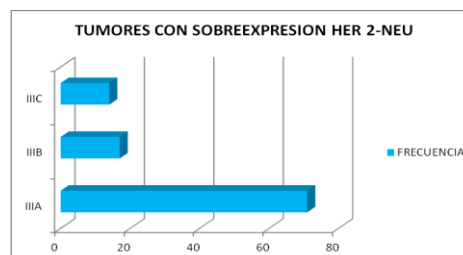
Se diagnosticaron del total de las pacientes a 962 con tumores de perfil biológico luminal y de estos casos 328 (34.1%) recibieron Quimioterapia neoadyuvante de los cuales 218 (66.5%) correspondieron a EC IIIA; 57 (17.4%) a ECIIIB y 53 (16.2%) EC IIIC.



TUMORES PERFIL LUMINAL		Frecuencia	Porcentaje
ESTADIO CLÍNICO	IIIA	218	66.5%
	IIIB	57	17.4%
	IIIC	53	16.2%
	Total	328	100

Dentro del grupo de tumores que sobreexpresan Her 2-neu fueron un total de 316 pacientes de las cuales 102 (32.3%) recibieron Quimioterapia neoadyuvante: que corresponden a 71 pacientes con ECIIIA (69.6%); EC IIIB 17 (16.7%) y EC IIIC 14 (13.7%).

TUMORES CON SOBRE-EXPRESION HER 2-NEU		Frecuencia	Porcentaje
ESTADIO CLÍNICO	IIIA	71	69.6%
	IIIB	17	16.7%
	IIIC	14	13.7%
	Total	102	100



Del grupo de nuestro interés que compete para esta tesis en cuanto al objetivo principal, el cual corresponde al perfil biológico triple negativo, se identificaron 338 pacientes, de las cuales 56 (16.56%) recibieron Quimioterapia neoadyuvante; clasificadas en grupos para cada etapa clínica, 39 pacientes (69.6%) para EC IIIA; 10 pacientes que representan (17.9%) EC IIIB y 7 pacientes (12.5%) EC IIIC.

TUMORES CON PERFIL BIOLÓGICO TRIPLE NEGATIVO		Frecuencia	Porcentaje
ETAPA CLINICA	IIIA	39	69.6%
	IIIB	10	17.9%
	IIIC	7	12.5%
	Total	56	100

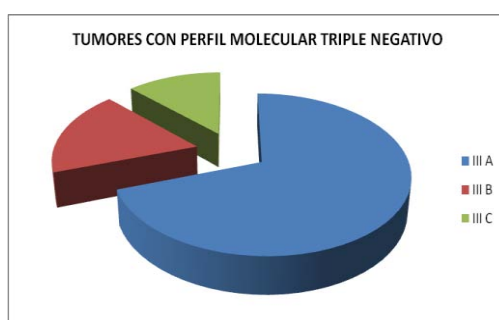


Tabla 1.- Características generales de las pacientes.

Variables	Pacientes	(%)	
Total	486	100	
Perfil Molecular	Triple Negativo	Her 2-neu	Luminales
Edad			
30-40 años	12 (21.42%)	8 (7.84%)	19 (5.79%)
41-50 años	19 (33.92%)	16 (15.68%)	75 (22.86%)
51-60 años	12 (21.42%)	37 (36.27%)	83 (25.30%)
61-70 años	6 (10.71%)	26 (25.49%)	92 (28.04%)
71-80 años	5 (8.92%)	11 (10.78%)	48 (14.63%)
Mas de 80 años	2 (3.57%)	2 (1.96%)	11 (3.35%)
Total	56	102	328
Etapa clínica de la enfermedad inicial			
IIIA	39 (69.6%)	71 (69.6%)	218(66.5%)
IIIB	10 (17.9%)	17 (16.7%)	57 (17.4%)
IIIC	7 (12.5%)	14 (13.7%)	53 (16.2%)
Quimioterapia neoadyuvante			
FEC X 4 + Docetaxel x 4	44 (78.6%)	82 (80.4%)	277(84.5%)

Gemzar + Platino	5 (8.9%)	10 (9.8%)	12 (3.7%)
Paclitaxel + Carboplatino	4 (7.1%)	4 (3.9%)	16 (4.9%)
Gemcitabine + paclitaxel	2 (3.6%)	3 (2.09%)	7 (2.1%)
EC x 4	1 (1.8%)	1 (1.0%)	4 (1.2%)
FAC x 4 + Docetaxel	0	1 (1.0%)	6 (1.8%)
FEC x 6	0	1 (1.0%)	6 (1.8%)
Cirugía realizada			
Mastectomía radical modificada	42 (75.0%)	78 (76.5%)	274 (83.5%)
Mastectomía simple	1 (1.8%)	2 (2%)	7 (2.1%)
Cirugía conservadora + disección radical de axila	5 (8.9%)	8 (7.8%)	25 (7.6%)
Tumorectomía	0	0	1 (0.3%)
Sin cirugía por progresión	8 (14.3%)	14 (13.7%)	21 (6.4%)
Respuesta patológica			
Completa	18 (32.1%)	43 (42.2%)	25 (7.6%)
Parcial	26 (46.4%)	38 (37.3%)	233 (71%)
Progresión	12 (21.4%)	21 (20.6%)	70 (21.3%)
Respuesta radiológica			
Completa	24 (42.9%)	53 (52.0%)	122 (37.2%)
Parcial	22 (34.3%)	29 (28.4%)	147 (44.8%)
Progresión	10 (17.4%)	20 (19.6%)	59 (18.0%)
Respuesta clínica			
Completa	20 (35.7%)	44 (43.1%)	168 (51.2%)
Parcial	25 (44.6%)	39 (38.2%)	109 (33.2%)
Progresión	11 (19.6%)	19 (18.6%)	51 (15.5%)

Características perioperatorias

Dentro de los antecedentes de las cirugías realizadas a las pacientes, con lo que respecta al grupo de Perfil Molecular Luminal, del total de las 328 pacientes con este perfil sometidas a QT neoadyuvante, 274 (83.5%), se les realizó mastectomía radical modificada, a 25 pacientes (7.6%) se sometieron a cirugía conservadora con disección radical de axila, a 7 (2.1%) se les realizó mastectomía simple, y a 21 pacientes (6.4%), se dejó sin cirugía, solo con hormonoterapia.

En cuanto al grupo con sobre expresión Her 2-neu, de un total de 102 pacientes, 78 que corresponde a un 76.5% se les realizó mastectomía radical modificada, 2 pacientes con mastectomía simple que representan el 2.0%, 8 pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora (7.8%) y 14 de dichas pacientes que representan un total de 13.7% no se realizó cirugía.

El grupo de pacientes de tumores triple negativo, de un total de 60 mujeres sometidas a quimioterapia neoadyuvante, 43 de ellas (71.7%) fueron sometidas a mastectomía radical modificada, 1 paciente tratada con mastectomía simple que representa el 1.7%, 5 (8.3%) con cirugía conservadora, y 11 pacientes que corresponden al 18.3% no recibieron tratamiento quirúrgico por progresión de la enfermedad.

Características en la incidencia de Cáncer de mama

La incidencia por cáncer de mama, en los últimos años ha ido en aumento, lo que se refleja en nuestro estudio también, ya que al hablar de las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante; con lo que respecta a las pacientes con perfil biológico luminal para el año 2009, se presentaron 52 casos que fueron candidatas a quimioterapia neoadyuvante con cirugía posterior al término de la misma, que representan 15.85%; en el año 2010 se presentaron 48 pacientes que correspondió al 14.63%; 2011 con 69 pacientes (21.03%); 2012 con 86 casos (26.21%) y para enero 2013- enero 2014 se presentaron 73 pacientes que representaron el 22.25%.

En lo que respecta al grupo de pacientes con Cáncer de mama con perfil biológico de sobre-expresión de Her 2-neu, con reporte para el 2009 de 14 casos que recibieron Quimioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía que representan el (13.72%), 2010 con 18 pacientes (17.64%), 2011 con reporte de 16 casos (15.68%), para el 2012, 8 casos que representan el 7.84% y finalmente para enero 2013 – enero 2014, se reportaron 46 casos que corresponden 45.09%.

En el grupo de tumores de mama con perfil biológico triple negativo en el 2009 se reportaron 4 casos candidatos a QT neoadyuvante y cirugía al término de la misma que representan 7.14%; 2010, 4 pacientes 7.14%, 2011 con 6 casos 10.71%, 2012 con 20 casos correspondiendo al 35.71 % y finalmente para el 2013 , 22 casos más con 39.28%.

Características de la Respuesta Patológica

El objetivo principal de este trabajo es valorar la respuesta patológica de los tumores de mama con triple negativo y la correlación con tumores con perfil biológico diferente. Se dividieron en 3 grupos de estudio de acuerdo al perfil biológico:

Grupo 1: Perfil molecular Luminal

Dentro de este grupo se identificó a 25 pacientes con respuesta patológica completa que corresponde al 7.6%; 233 pacientes con respuesta parcial que corresponde al 71 % y finalmente 70 pacientes con progresión de la enfermedad que representan el 26.3% del total de la población de este grupo.

Grupo 2: Perfil molecular con sobre-expresión de Her 2-neu

Del total de las pacientes estudiadas dentro de este grupo, 43 de ellas presentaron respuesta patológica completa que corresponde 42.2%, respuesta parcial 38 (37.3%) y 21 presentaron progresión (20.6%).

Grupo 3: Perfil molecular Triple negativo

Con respuesta patológica completa 18 (32.1%) pacientes, respuesta parcial a la quimioterapia neoadyuvante 26 (46.4%) pacientes; y un total de 12 pacientes con progresión de la enfermedad que corresponden a un total de 21.4%.

PERFIL BIOLÓGICO		LUMINALES	HER 2-NEU	TRIPLE NEGATIVO
RESPUESTA PATOLÓGICA	COMPLETA	25 (7.6%)	43 (42.2%)	18 (32.1%)
	PARCIAL	233 (71%)	38 (37.3%)	26 (46.4%)
PROGRESIÓN		70 (26.3%)	21 (20.6%)	12 (21.4%)

En cuanto a los factores que influyen en el tipo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, en nuestro estudio podemos observar que uno de ellos está determinado por la edad de la paciente, ya que a mayor edad, mayor toxicidad a la quimioterapia lo que limita el uso de ciertos medicamentos, o bien retrasa los intervalos estándar de aplicación establecidos, lo que influye directamente en el tipo de respuesta patológica. Lo anterior lo enfocaremos solo a las pacientes con cáncer de mama triple negativo, que es el grupo al que se enfoca nuestro análisis.

TABLA 2: ANALISIS DE RESPUESTA PATOLÓGICA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO		
Variables	Pacientes (n)	%
General		
Total de pacientes con tumores triple negativo	56	100%
Total de pacientes con Respuesta patológica completa	18	32.14%
Total de pacientes con Respuesta patológica parcial	26	46.42%
Total de pacientes con progresión	12	21.42%
Etapa clínica y respuesta a QT neoadyuvante		
EC IIIA con respuesta patológica completa	11	61.1%
EC IIIA con respuesta patológica parcial	4	7.14%
EC IIIA con progresión	3	5.35%
EC IIIB		
EC IIIB con respuesta patológica completa	20	35.71%
EC IIIB con respuesta patológica parcial	4	7.14%
EC IIIB con progresión	2	3.57%
EC IIIC		
EC IIIC con respuesta patológica completa	8	14.28%
EC IIIC con respuesta patológica parcial	2	3.57%

EC IIIC con progresión	2	3.57%
EDAD		
Edad de las pacientes con Respuesta Patológica completa		
30-40 años	6	10.71%
41-50 años	6	10.71%
51-60 años	4	7.14%
61-70 años	0	0%
71-80 años	1	1.78%
Mas de 80 años	1	1.78%
Edad de las pacientes con Respuesta Patológica Parcial		
30-40 años	5	8.92%
41-50 años	12	21.42%
51-60 años	3	5.35%
61-70 años	4	7.14%
71-80 años	1	1.78%
Mas 80 años	1	1.78%
Edad de las pacientes con Progresión		
30-40 años	1	1.78%
41-50 años	1	1.78%
51-60 años	5	9.43%
61-70 años	2	3.57%
71-80 años	3	5.35%
Mas 80 años	0	0%
TIPO DE QUIMIOTERAPIA		
Tipo de Quimioterapia en pacientes con RPC		
FEC X 4 + Docetaxel x 4	15	26.78%
Gemzar + Platino	1	1.78%
Paclitaxel + Carboplatino	2	3.57%
Gemcitabine + Paclitaxel	0	0%
EC x 4	0	0%
Tipo de Quimioterapia en pacientes con RPP		
FEC X 4 + Docetaxel x 4	20	35.71%
Gemzar + Platino	3	5.35%
Paclitaxel + Carboplatino	2	3.57%
Gemcitabine + Paclitaxel	1	1.78%
EC x 4	0	0%
Tipo de Quimioterapia en pacientes con progresión		

FEC X 4 + Docetaxel x 4	9	16.07%
Gemzar + Platino	1	1.78%
Paclitaxel + Carboplatino	0	0%
Gemcitabine + Paclitaxel	1	1.78%
EC x 4	1	1.78%
CIRUGIA REALIZADA		
Tipo de cirugía en pacientes con RPC		
Mastectomía radical modificada	16	28.57%
Mastectomía simple	1	1.78%
CC + DRA	1	1.78%
Sin cirugía	0	0%
Tipo de cirugía en pacientes con RPP		
Mastectomía radical modificada	22	39.28%
Mastectomía simple	0	0%
CC + DRA	4	7.14%
Sin cirugía	0	0%
Tipo de cirugía en pacientes con progresión		
Mastectomía radical modificada	4	7.14%
Mastectomía simple	0	0%
CC + DRA	0	0%
Sin cirugía	8	14.28%

A las 56 pacientes del estudio con Perfil molecular triple negativo, presentaron Respuesta patológica completa (RPC) en EC IIIA 11 (61.1%) pacientes, EC IIIB 20 (35.71%) pacientes y 8 (14.28%) pacientes de EC IIIC.

Con respecto a la edad, a menor edad mayor RPC con punto de corte de 50 años para los tumores triple negativo, con RPC 12 pacientes (21.42%) con respecto a 6 (10.7%) pacientes después de los 50 años. Los valores para RPP igualmente fueron mejores para las mujeres menores de 50 años con 17 (30.34%) pacientes, en comparación con 9 (16.05%) pacientes que rebasaban esta edad.

En cuanto a la progresión esta fue mayor en las pacientes mayores de 50 años con un porcentaje de 83.33% que corresponde a 10 pacientes de un total de 12 de este grupo.

El esquema de quimioterapia neoadyuvante mas utilizado y con mejor respuesta fue el representado de FEC x 4 + Docetaxel con un uso entre este grupo de pacientes de 78.56%, con RPC del 26.78% correspondiente a 15 pacientes de 18 con adecuada respuesta. Por

último la cirugía mas frecuente realizada para las pacientes con EC III fue la Mastectomía Radical Modificada (MRM) que representó 74.92% en el total de los grupos estudiados.

Los factores asociados a la respuesta Patológica completa que se encontraron en el análisis univariado fueron: a) Edad de la paciente ($p < 0.008$), b) Esquema de quimioterapia utilizado ($p < 0.004$), c) Número de ciclos administrados ($p < 0.006$). Tabla 3.

Usando el modelo de regresión logística para el análisis multivariado, no hubo significancia, etapa clínica ($p < 0.180$), retraso en el ciclo de quimioterapias menor a 2 semanas de la estipulada ($p < 0.119$) y toxicidad ($p < 0.567$).

TABLA 3: ANALISIS UNIVARIADO DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

Variables	No. de pacientes	P
Edad		0.088
30-40ª	6	
41-50ª	6	
51-60ª	4	
61-70ª	0	
71-80ª	1	
Mas de 80ª	1	
Esquema de Quimioterapia	15	0.004
FEC x 4 + Docetaxel x 4	1	
Gemzar + Platino	2	
Paclitaxel + Carboplatino	0	
Gemcitabine + Paclitaxel	0	
EC x 4	0	
Numero de ciclos de QT administrados		0.006
Secuencial 8 ciclos	12	
Secuencial 6 ciclos	4	
Taxanos + platino 4 ciclos	1	
Taxanos 8 ciclos	1	

9.- DISCUSION

El cáncer es un problema severo de salud pública y el cáncer de mama es una de las causas más comunes de muerte, con un incremento de aparición de dicha enfermedad en los últimos años, incluso desplazando al cáncer cervicouterino ².

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja, por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socio económico alto, pero el riesgo de muerte es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control. En el sur y centro de América, excepto Brasil y Argentina con incidencias altas, se ha reportado una incidencia de moderada a baja de esta enfermedad. Al respecto, aun cuando México se ubica en un nivel intermedio con tasas de incidencia cuatro veces menores, el cáncer de mama es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo, y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico de cáncer de mama en etapas tardías hasta en un 52% ^{2,38}.

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir del 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino ³⁸.

Nuestro hospital es una Unidad Médica de Alta Especialidad y es centro de referencia para pacientes con todo tipo de cáncer, que se diagnostican en primer y segundo nivel, en los últimos 8 años, el hospital ha tenido aumento en su demanda, el número de casos nuevos se ha incrementado paulatinamente hasta alcanzar un aumento del 2005 al 2012 de 38%. En morbilidad se identificaron 74,402 casos, la frecuencia de cáncer por sexo fue de 59.9% en mujeres y 40.1% en hombres. Los cánceres más frecuentes fueron: mama 17.4%, colon y recto 6.2%, cervicouterino 5.2% y piel 5.1%. El principal tipo de cáncer en mujeres fue el de mama con 28.9% y en hombres el de próstata con 12.3%. ³⁷

De acuerdo con la base de datos del servicio de Epidemiología, la frecuencia por cáncer de mama, en 7 años fue de 5283 nuevos casos, por lo tanto los pacientes estudiados con esta patología y tratados en este hospital correspondió aproximadamente al 30% de la población ³⁷.

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento estándar en el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio. Los principales objetivos de esta modalidad de tratamiento son conseguir una cirugía conservadora, controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica, disminuir el tamaño tumoral (*downstaging*) y testar la quimiosensibilidad del tumor in vivo. La respuesta a la neoadyuvancia es un predictor de respuesta a largo plazo y da información pronóstica después de un breve tiempo de seguimiento, a diferencia de los estudios en adyuvancia que proporcionan resultados a 5-10 años de seguimiento ^{2,37}.

Debido al incremento en la incidencia de cáncer de mama, y a que la mayoría se presenta en estadio avanzados, surge la necesidad de valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Debido a que no contamos con cifras propias de este hospital, surgió la propuesta de realizar este análisis.

En general se ha reportado que la mediana de edad de todos los pacientes que acuden a recibir atención al Hospital de Oncología es de 59 años de edad (rango 29-82 años), y la de los pacientes que acuden al servicio de Tumores de Mama 56.6 años para los diferentes perfiles moleculares (rango 28-82 años). Nuestra población de estudio se subdividió de acuerdo a diferentes perfiles moleculares, correspondiendo así para los luminales una edad media de 59.63 años, Her 2-neu 57.68 años y, para los triples negativo, una edad menor que corresponde a 52.53 años.

En relación a las características de la enfermedad, el mayor porcentaje de presentación de cáncer de mama, esta dado por el perfil molecular de luminales, seguido de aquellos con sobre-expresión de Her 2-neu y, finalmente, aquellos con perfil molecular triple negativo con 59.52%, 19.55% y 20.91%, respectivamente.

El cáncer de mama, como ya se menciona se presenta en etapas avanzadas hasta en un 52%, lo que concuerda con el reporte de casos de nuestra Institución.

La etapa clínica más frecuente es la IIIA (68.56%), del total de las pacientes.

Hasta el momento, el esquema óptimo de Quimioterapia neoadyuvante no está establecido, aunque una combinación de 4 ciclos de antraciclinas seguidas de cuatro 4 de taxanos (paclitaxel semanal o docetaxel trisemanal) es la combinación que consigue el porcentaje mayor de Respuesta patológica completa (22-31%). En nuestro Hospital el esquema mayormente utilizado es FEC por 4 ciclos + Docetaxel x 4: el cual se aplica al 81.16% del total de la población con diagnóstico de esta patología.

Los resultados de 3 estudios fase III en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER-2 positivo (MD Anderson Cancer Center neoadjuvant trastuzumab trial, Neoadjuvant Herceptin trial NOAH y el estudio GeparQuattro) han demostrado que el tratamiento con QTN más trastuzumab aumenta de forma significativa la pCR hasta un 65%.

En nuestra institución surge la necesidad de realizar dicho estudio, con la finalidad de conocer nuestras estadísticas y el comportamiento de la patología en nuestra población.

Encontrando así, que para el grupo con perfil luminal con Her 2 negativo la respuesta patológica es de 7.6%, en comparación con la literatura mundial que reporta 7%; los que se sobre expresan Her 2-neu 42.2% en comparación al 45-65% de respuesta esperada. Y finalmente el grupo con perfil molecular triple negativo con respuesta del 32.1% que supera a la respuesta esperada reportada en la literatura mundial.

La respuesta patológica esperada en algunos grupos, es menor a la reportada en la literatura, concordando solamente la de aquellos tumores triple negativo. Por lo anterior, se propone la necesidad de buscar posteriormente los factores asociados a la misma con la finalidad de implementar estrategias para una mejor respuesta. Probablemente, la falta de respuesta patológica menor a la reportada en la literatura

en pacientes con Her 2 sobreexpresado, es debido a que en la unidad no se incluyen esquema de manejo con doble terapia blanco.

Se hizo una comparación con los tres tipos de respuesta esperada (clínica, radiológica y patológica), encontrando un porcentaje de similitud entre las últimas dos del 43.5%, y al agregarse la tercera una similitud del 48.7%; lo que nos lleva a afirmar que la suma de la evaluación de los tres tipos de respuesta, nos llevaría a un adecuado tratamiento.

En cuanto a los análisis que de respuesta a la Quimioterapia, se comprobó en este estudio, lo fundamental de la administración de esquema combinados de Quimioterapia, como son antraciclinas – taxanos, lo que nos proporciona una mejor respuesta tumoral.⁵

Además, la edad, sigue siendo un factor importante, debido a que las pacientes mayores de 50 años, tuvieron menor respuesta a la quimioterapia, lo cual esta dado, por las propias comorbilidades, debido a que las pacientes menores de esta edad no presentan tantas patologías asociadas y por lo tanto se puede dar esquema secuencial, incluso con menos toxicidad.

10.- CONCLUSIÓN

La respuesta patológica encontrada entre los diferentes perfiles moleculares de cáncer de mama, se encuentra dentro de lo reportado a nivel internacional, excepto en el grupo de tumores luminales con Her 2-neu sobreexpresado, en donde la respuesta patológica se encuentra por debajo de la esperada, por lo menos en un 6%.

Por lo tanto con los resultados obtenidos en este estudio, se puede considerar favorables para el tratamiento instaurado a nuestras pacientes, ya que los resultados fueron equiparables a lo demostrado en la literatura internacional, con tasas de respuesta patológica aceptables.

La cirugía que se realiza más frecuente una vez concluida la quimioterapia neoadyuvante es Mastectomía radical modificada, sin embargo en un futuro se espera mayor número de cirugías conservadoras.

En realidad sabemos no hay un esquema de quimioterapia estándar para dicha patología, sin embargo la que ha demostrado mayores beneficios es la combinación de antraciclinas – taxanos y que esta se recomienda se complete, previo a la cirugía. En nuestro hospital el esquema mayormente utilizado es el que incluye 5-FU, ciclofosfamida y epirrubicina + paclitaxel hasta en un 79%; con el cual se han obtenido tasas de respuesta aceptables.

Si bien es cierto, que existen carencias, o falta de protocolos adecuados para el estudio de respuesta a la quimioterapia, también vale la pena mencionar que pese a ellas, nuestro Hospital, se encuentra con un adecuado nivel en cuanto a tratamientos tanto médicos como quirúrgicos.

Se deben de implementar técnicas encaminadas a realización de mayor porcentaje de cirugía conservadora, ya que los actuales preceptos oncológicos se encuentran encaminados mayormente a este tipo de tratamientos, con iguales resultados en pronóstico, sobrevida y mayor calidad de vida.

El grupo de pacientes con edad avanzada es un grupo especial para abordaje, ya que es cada vez mas frecuente encontrar en México pacientes mayores de 70 años con esta patología por el envejecimiento de la población. Sin embargo, como lo vimos en los resultados, esto no debe ser un determinante mayor para la elección del tratamiento. Debido a la alta incidencia de tumores con receptores hormonales positivos en este grupo de edad, en su mayoría las pacientes son candidatas a terapia hormonal. Sin embargo, en quienes requieran quimioterapia, como lo son las pacientes pertenecientes a tumores con perfil triple negativo, las decisiones deben estar basadas en la existencia de enfermedades concomitantes y la tolerancia a la terapia citotóxica.

Cabe mencionar también, que exclusivamente los tumores de mama con perfil molecular triple negativo, han sido mayormente estudiados en los últimos años, debido a su evolución, encontrando una subvariedad de los mismos: 1) BL2 (basal-like subtipo 2), 2) IM (inmunomodulador); M (subtipo mesenquimal); MSL (células madre mesenquimal); LAR (luminal con expresión de receptores androgénicos y finalmente los no clasificados. Se sabe actualmente que la mejor terapia para los subtipos

basal like se basa en agentes platinados, como para aquellos de la categoría de no clasificados, y aquellos con expresión de receptor de andrógenos, las terapias con antagonistas de estos. ³⁹

Este estudio puede servir de base para la realización de estudios posteriores en las pacientes con cáncer de mama que puedan identificar factores pronóstico que influyen en el período de supervivencia global y en el período libre de enfermedad. Además de determinar en un futuro próximo el subtipo de triple negativo al que nos enfrentemos con cada paciente, con la finalidad de proporcionar el mejor tratamiento de forma individualizada.

11.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, et al. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1152-1161.

- 2.- Lozano R, Knaul FM, Gómez-Dantés H, Arreola-Ornelas H, Méndez O. 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.

- 3.- Barghava R, Striebel J, Beriwal S, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation index of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2:444-55.

- 4.- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406-47.

- 5.- Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* 2009; 40-47.

- 6.- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874

- 7.- Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27 1160-1167.

- 8.- Gluzi O, Gottschalk N, Pusztai L, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. Review. *Ann Oncol* 2009.1913-1927.

- 9.- Cruz Hernández J.J. Lecciones de Oncología Clínica. Ed. Nova-Sidonia 2004.

- 10.- De Vita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. *Cancer: Principles and practice of Oncology*, 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2005.

- 11.- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K; et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006; 299:2492-502.
- 12.- Hartmann LC, Ingle JN, Wold LE, et al. Prognostic value of c-erbB2 overexpression in axillary lymph node positive breast cancer. Results from a randomized adjuvant treatment protocol. *Cancer*. 1994; 74: 2956-2963
- 13.- Bezwoda WR. c-erb-B2 expression and response to treatment in metastatic breast cancer. *Med Oncol*. 2000; 17: 22-28
- 14.- Francisco Javier Andreu, Valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado. Boletín del GEICAM millar junio de 2004, Nº 10 pp. 10-12.
- 15.- Kwong MS, Cheng GG, Horvath LJ, Ward BA, Hsu AD, Carter D, Tavassoli F, Haffty B, Burtness BA.:** Postchemotherapy MRI overestimates residual disease compared with histopathology in responders to neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer J*. 2006; 12: 212-21.
- 16.- Paul Meter Rosen. Rosen's breast pathology second edition, 2001. Cap 43: Pathologic effects of therapy.
- 17.- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, 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; 1736-47.
- 18.- Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 1508-1516.
- 19.- Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
- 20.- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 188-94.

- 21.- Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. A randomized trial comparing preoperative doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preoperative AC followed by preoperative docetaxel (T) and to preoperative AC followed by postoperative T in patients with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. San Antonio Breast Cancer Symposium 2004, San Antonio, Texas, December 8-11, 2004.
22. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, 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 Clin Oncol.* 2006; 24:2019-27.
- 23.- von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2676-85.
- 24.- Kaufmann M, Puztai L. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2011; 118:1575-82.
- 25.- Assikis V, Buzdar A, Yang Y, et al. A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 2003; 98:2716-23.
- 26.- Martin M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:805-14.
- 27.- Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:5664-71.
- 28.- Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1663-71.
- 29.- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2302-13.

30.- Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 1177-83.

31.- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 1431-1439.

32.- Chevalier B, Roche H, Olivier JP, ET AL: Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 16:223-8, 1993.

33.- Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, ET AL : Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 77:621-6, 1998.

34.- Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al : Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 176: 502-9, 1998.

35.- Staloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al: Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant outcome. *J Am Coll Surg* 180: 297-306, 1995.

36.- Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD: A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003: 320-327.

37.- Martínez SY, Escudero de los R P, et al. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* 2013, 81:508-516

38.- Cardenas J, Bargalló E, Erazo A, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión, Colima 2013. 69 -70.

39.- Vandana G. Abramson, MD; Brian ; Tarah J. Ballinger, MD; and Jennifer A. Subtyping of Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Therapy. Review Article. Julio 16, 2014.

12.- ANEXOS

Anexo 1. TNM y estadificación.

Cuadro 1. Tumor primario (T)^{a,b}

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	CDIS.
Tis (CLIS)	CLIS.
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide >1 mm pero ≤5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide >5 mm pero ≤10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide >10 mm pero ≤20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide >20 mm pero ≤50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos). ^c
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

CDIS = carcinoma ductal *in situ*; CLIS = carcinoma lobulillar *in situ*.

^aReproducido con permiso del AJCC; Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.

^bLa clasificación del tumor primario T es la misma, independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Por ejemplo, un tumor con tamaño 1,1 mm se notifica como 1 mm, o un tumor 2,01 cm se notifica como de 2,0 cm. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice "c" o "p" como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.

^cLa invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.

Cuadro 2. Ganglios linfáticos regionales (N)^a

Clínico	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados.
	○ Metástasis en ganglios mamaros ipsilaterales internos detectados clínicamente ^b en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en ganglios mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente ^b en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II.
	○ Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamaro(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) ^b con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II.
	○ Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamaro(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es).
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es).

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

^b Clínicamente detectado se define como encontrado mediante estudios de imaginología (excluyendo la linfocentelografía), o mediante examen clínico que manifiesta características altamente sospechosas de neoplasia o una supuesta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente manifiesta mediante aspiración con aguja fina sin biopsia de escisión se designa con un sufijo (f), por ejemplo cN3a(f). La biopsia por escisión de un ganglio linfático o la biopsia de un ganglio centinela, ante la ausencia de asignación pT, se clasifica como N clínico, por ejemplo, cN1. La información correspondiente a la confirmación de estatus ganglionar se designará con factores específicos al sitio tales como clínicos, aspiración con aguja fina, biopsia central o biopsia de ganglio linfático centinela. La clasificación patológica (pN) se usa para la escisión o biopsia de ganglio linfático centinela solo en conjunción con una asignación patológica T.

Cuadro 3. (pN) Patológico^{a,b}

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
Nota: los ITC se definen como pequeños grumos de células ≤ 0.2 mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de <200 células en una sección histológica cruzada única. Las ITC se pueden localizar mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHC. Los nódulos que solo contienen ITC se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados.	
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) ≤ 0.2 mm (detectado mediante H&E u IHC, incluyendo la ITC).
pN0(mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC.
pN1	Micrometástasis.
	○ Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares.
	○ Metástasis en ganglios mamaros internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica. ^c
pN1mi	Micrometástasis (>0.2 mm o >200 células pero ninguna >2.0 mm).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis >2.0 mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica. ^c
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares.
	○ Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectadas clínicamente ^d en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectados clínicamente ^d en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.

pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares.
	<input type="radio"/>
	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar).
	<input type="radio"/>
	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente ^c en presencia de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II.
	<input type="radio"/>
pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral >2.0 mm).
	<input type="radio"/>
	Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamaros internos detectados clínicamente ^d en presencia de metástasis a ganglio linfático axilar de ≥ 1 ganglio linfático axilar positivo.
	<input type="radio"/>
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica. ^c
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
Postratamiento ypN	
–Postratamiento yp "N" se deberían evaluar como métodos clínicos (pretratamiento) "N" arriba. El modificador "sn" solo se usa si una evaluación de un ganglio linfático se llevó a cabo luego del tratamiento. Se asume que la evaluación del ganglio axilar fue mediante DGA.	
–Se usará la clasificación X (ypNX) si no se llevó a cabo el postratamiento yp SN o DGA.	
–N las categorías son las mismas que se usan para la pN.	

DGA = disección ganglionar axilar; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHC = inmunohistoquímico; ITC = células tumorales aisladas; RT-PCR = reacción en cadena de la transcriptasa/polimerasa inversa.

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

^bLa clasificación se fundamenta en la disección de ganglios linfáticos axilares con biopsia de ganglio linfático centinela o sin esta. La clasificación que se fundamenta solo en la biopsia de ganglio linfático centinela sin una disección de ganglio linfático axilar subsiguiente, se designa como (sn) para "ganglio centinela", por ejemplo pN0(sn).

^c"Sin detección clínica". Se define como no localizable mediante estudios de imagenología (excluyendo la linfocentelografía) o no localizable mediante exámenes clínicos.

Cuadro 4. Metástasis a distancia (M)^a

M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤ 0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347–76.

Cuadro 5. Estadio anatómico/grupos pronósticos^{a,b}

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 ^b	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 ^b	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ^c	M0
	T1 ^b	N1 ^c	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N2	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 ^b	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

^aReproducido con permiso del AJCC: Breast. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.

^bT1 incluye T1mi.

^cTumores T0 y T1 con solo micrometástasis nodal, se excluyen del estadio IIA y se clasifican como Estadio IB.

-M0 incluye M0(i+).

-La designación pM0 no es válida; Cualquier M0 debe ser clínico.

-Si una paciente presenta M1 antes del tratamiento sistémico neoadyuvante, el estadio se considera como Estadio IV y permanece en estadio IV independientemente de la respuesta ante la quimioterapia neoadyuvante.

-La designación del estadio podría cambiar si los estudios de imagenología posquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre y cuando los estudios se lleven a cabo dentro de los cuatro meses del diagnóstico ante la ausencia de enfermedad evolutiva y cuando la paciente no haya recibido tratamiento neoadyuvante.

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**UMAE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI
PORCENTAJE DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA: ETAPA CLÍNICA III Y PERFIL BIOLÓGICO TRIPLE NEGATIVO,
SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO ENERO 2009 – ENERO 2014.**

Nombre del paciente _____
Afiliación _____
Edad al momento del diagnóstico _____
Edad al momento del tratamiento _____
Reporte
histopatológico _____

Tipo de biopsia _____
Inmunohistoquímica: RE, RP, HER 2, Ki 67 (se colocarán citoqueratinas en caso de aparecer en el reporte)
Estadificación inicial _____
Tumor (T) _____
Ganglios (N) _____
Estadificación patológica _____
T _____ N _____ M _____
Fecha de inicio de Quimioterapia neoadyuvante _____
Fecha de término de Quimioterapia neoadyuvante _____
Número de ciclos de QT _____
Medicamentos utilizados _____
Recibió RT neoadyuvante _____ Fracciones _____ Dosis _____
Fecha inicio _____ Fecha de termino _____

Fecha de cirugía _____
Tipo de cirugía realizada _____
Tiempo de recurrencia o progresión (local, regional o a distancia) _____
Periodo libre de enfermedad _____

Status actual (vivo o muerto, con actividad o sin actividad) _____