



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI “HOSPITAL DE ONCOLOGÍA”**



TITULO DE LA TESIS:

TRATAMIENTO DE LA REGIÓN AXILAR EN PACIENTES SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON AFECCION CLÍNICA AXILAR EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO DE MARZO DEL 2013 A FEBRERO DEL 2017.

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
ONCOLOGIA QUIRURGICA**

**PRESENTA:
DR. GERARDO VELDERRAIN CHAVEZ***

**ASESOR DE TESIS:
DR. JAIME ALONSO RESENDIZ COLOSIA****

CIUDAD DE MEXICO

***Médico residente de séptimo año de cirugía oncológica. Hospital de Oncología CMN SXXI. Dirección Cuauhtémoc 330 Col. Doctores CP 06725 Tel (0155) 57618075 Ext 22698. Correo electrónico: dr.gvelderrain@gmail.com**

****Jefe de Servicio de Tumores de Mama. UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI. Dirección Cuauhtémoc 330 Col. Doctores CP 06725 Tel (0155) 57618075 Ext 22698 Correo electrónico: resendizcolosia@gmail.com**



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.

**DR FELIX QUIJANO CASTRO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION EN SALUD
IMSS HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO SIGLO XXI**

**DR. JAIME ALONSO RESENDIZ COLOSIA
JEFE DE SERVICIO DE TUMORES DE MAMA. UMAE HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA CMN SXXI**

**DR SAUL RODRIGUEZ RAMIREZ
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO CIRUGIA ONCOLOGICA ADULTOS
IMSS HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO SIGLO XXI**

**DR GERARDO VELDERRAIN CHAVEZ
RESIDENTE DE CIRUGIA ONCOLOGICA ADULTOS
IMSS HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3602** con número de registro 17 CI 09 015 057 ante COFEPRIS y número de registro ante
CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Viernes, 30 de noviembre de 2018.

DR. JAIME RESÉNDIZ COLOSIA
P R E S E N T E

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

TRATAMIENTO DE LA REGION AXILAR EN PACIENTES SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON AFECCION CLÍNICA AXILAR EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO DE MARZO DEL 2013 A FEBRERO DEL 2017.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y otros 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:

No. de Registro
R-2013-3602-026

ATENTAMENTE


DR. PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

INDICE

| | |
|--|-----------|
| Resumen..... | 5 |
| Antecedentes..... | 6 |
| Planteamiento del Problema..... | 13 |
| Justificación..... | 14 |
| Hipótesis..... | 15 |
| Objetivos..... | 16 |
| Material y Métodos..... | 17 |
| Definición de variables..... | 18 |
| Recolección de información..... | 21 |
| Análisis Estadístico..... | 22 |
| Aspectos Éticos..... | 23 |
| Recursos..... | 24 |
| Resultados..... | 25 |
| Conclusiones..... | 34 |
| Bibliografía..... | 35 |

RESUMEN

TRATAMIENTO DE LA REGIÓN AXILAR EN PACIENTES SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON AFECCIÓN CLÍNICA AXILAR EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO DE MARZO DEL 2013 A FEBRERO DEL 2017

Introducción: El cáncer de mama, es el más común en la población femenina y con mayor índice de mortalidad. 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

El término de cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) engloba a tumores grandes, que en ocasiones asocian afectación de la piel y/o de la pared torácica o bien presentan ganglios axilares fijos, afectación de la cadena mamaria interna ipsilateral o afectación de ganglios supraclaviculares. También incluye el tipo histológico inflamatorio. Según la clasificación del TNM de la 7ma edición de la AJCC corresponde a tumores en estadio IIB y III, siendo considerados no resecables inicialmente, En una muestra de más de 10 mil casos con diagnóstico y tratamiento bajo el esquema del SP atendidos en el INCan y el FUCAM (Ciudad de México), así como en el ISSEMyM (Toluca), se identificó un promedio de edad al momento del diagnóstico de 52.5 años y 32% de pacientes con comorbilidades En relación con el inmunofenotipo, 65% tuvo receptores hormonales positivos, 21% HER-2 neu positivo y 16% triple negativo. Se puede observar que al diagnóstico inicial, 58% de las pacientes se encontraba en etapas avanzadas de la enfermedad (IIb en adelante) Es importante mencionar que este porcentaje se ha mantenido prácticamente sin cambios de 2007 a 2015.

Desafortunadamente en nuestra institución no se cuenta con estudios estadísticos para determinar con exactitud la incidencia de esta patología en nuestro hospital

El termino neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). Este grupo comprende los carcinomas mamarios en estadio III. No obstante, para fines de tratamiento se agregan también ciertos casos en etapas II A/B, T2-3 N0 M0, y T1-2 N1 M0, 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%, por lo que las ventajas de utilizarla son:

- 1.- Se incrementan las posibilidades de cirugía conservadora
- 2.- La obtención tras la terapia neo adyuvante de respuestas patológicas completas se asocia a un mejor pronóstico

Objetivo: Conocer los resultados del tratamiento quirúrgico axilar en pacientes sometidas a quimioterapia neo adyuvante con cáncer de mama localmente avanzado con afección clínica axilar en el hospital de oncología centro médico nacional siglo xxi en el periodo de marzo del 2013 a febrero del 2017

Material y Métodos: Es un estudio no experimental, observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo retro lectivo. Se captaran Todos los pacientes sometidas a quimioterapia neo adyuvante (Servicio Oncología Médica) y tratamiento quirúrgico posterior a la misma (Servicio de Tumores de Mama) con diagnostico cáncer de mama localmente avanzado con afección axilar en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de marzo del 2013 a febrero del 2017

1 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 fijadas 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

Los estudios moleculares han demostrado la gran heterogeneidad del cáncer de mama. Una de las primeras aplicaciones del análisis de perfiles de expresión génica basados en microarreglos en el cáncer de mama fue el trabajo más destacado de Perou, colegas y Sorlie y sus colegas⁵⁻⁶. Estos estudios fueron los primeros en demostrar que los cánceres de mama receptores de estrógeno (ER) y RE negativos son enfermedades biológicamente distintas con respecto a su análisis molecular⁶. Además, el análisis de clúster de genes reveló que hay al menos 4 subtipos moleculares de cáncer de mama, incluido luminal, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), tipo basal, breast like y normal breast like⁵. Luminal A (40% de todos los cánceres de mama) y luminal B (20% de todos los cánceres de mama) son los subtipos más comunes y se caracterizan por la expresión de ER, receptor de progesterona (PR) y otros genes asociados con la activación de ER. Aunque el luminal A y el luminal B constituyen la mayoría de los cánceres de mama ER-positivos, existen importantes diferencias moleculares entre los dos. Los tumores Luminal A típicamente tienen alta expresión de genes relacionados con ER, baja expresión de genes HER2 y baja expresión de genes relacionados con la proliferación (Ki67)⁷⁻⁸. En comparación con los tumores luminales A, los tumores luminales B tienen una menor expresión de genes relacionados con ER, expresión variable de genes HER2 y una mayor expresión de los genes relacionados con la proliferación (Ki67)⁹. El subtipo enriquecido en HER2 (10% -15% de todos los cánceres de mama) se caracteriza por una alta expresión de HER2 y genes relacionados con la proliferación, y una baja expresión de los genes luminales y de tipo basal. Es importante destacar que no todos los subtipos enriquecidos con HER2 se traducen en cáncer de mama clínicamente HER2 positivo, y viceversa¹⁰. Por lo tanto, no todas las mutaciones de HER2 dan como resultado la amplificación de HER2 y la sobreexpresión de proteínas. Además, aproximadamente el 50% de los cánceres de mama clínicamente HER2 positivos no están enriquecidos en HER a nivel molecular, pero se caracterizan como subtipos luminales HER2-positivos¹¹. El subtipo de tipo basal (15% -20% de todos los cánceres de mama) se caracteriza por una baja expresión de los genes luminal

y HER2 y una alta expresión del grupo de proliferación de genes. Aunque la mayoría de los cánceres de mama de tipo basal son triple negativos (ER-negativo, PR-negativo, HER2-negativo), no todos los cánceres de mama triple negativos son basales. Finalmente, el subtipo de tipo normal se caracteriza por una expresión génica similar a la del tejido mamario normal.¹²

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

El término de cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) engloba a tumores grandes, que en ocasiones asocian afectación de la piel y/o de la pared torácica o bien presentan ganglios axilares fijos, afectación de la cadena mamaria interna ipsilateral o afectación de ganglios supraclaviculares. También incluye el tipo histológico inflamatorio.⁸ Según la clasificación del TNM de la 7ma edición de la AJCC corresponde a tumores en estadio IIB y III, siendo considerados no resecables inicialmente. A partir de 2007, el Seguro Popular (SP) incorporo el cáncer de mama al programa denominado de gastos catastróficos, el cual garantiza la atención gratuita de la enfermedad con tratamientos óptimos en todos los estadios. En una muestra de más de 10 mil casos con diagnóstico y tratamiento bajo el esquema del SP atendidos en el INCan y el FUCAM (Ciudad de México), así como en el ISSEMyM (Toluca), se identificó un promedio de edad al momento del diagnóstico de 52.5 años y 32% de pacientes con comorbilidades (hipertensión 21%, diabetes 12.1% y fumadoras activas 4%). El tamaño del tumor en esta población al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 3 cm.

En relación con el inmunofenotipo, 65% tuvo receptores hormonales positivos, 21% HER-2 neu positivo y 16% triple negativo. Se puede observar que al diagnóstico inicial, 58% de las pacientes se encontraba en etapas avanzadas de la enfermedad (IIb en adelante) Es importante mencionar que este porcentaje se ha mantenido prácticamente sin cambios de 2007 a 2015.

Desafortunadamente en nuestra institución no se cuenta con estudios estadísticos para determinar con exactitud la incidencia de esta patología en nuestro hospital.

El termino neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). Este grupo comprende los carcinomas mamarios en estadio III. No obstante, para fines de tratamiento se agregan también ciertos casos en etapas II A/B, T2-3 N0 M0, y T1-2 N1 M0. ⁴

La determinación precisa del tamaño tumoral tras la quimioterapia neo adyuvante, 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 supra valora 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 neo adyuvante, pero aún no se ha demostrado que esta técnica discrimine entre la respuesta completa y parcial ¹⁶.

Si hacemos mención de la quimioterapia neo adyuvante, 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 micro metástasis 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 neo adyuvante, 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 neo adyuvante de respuestas patológicas completas se asocia a un mejor pronóstico¹⁸.

No existe una definición estándar para la Respuesta Patológica completa (RPC). Algunos ensayos han aplicado la definición de RPC para sólo el tumor de mama, mientras que otros han incluido los ganglios axilares. Además, algunos estudios han incluido la presencia de cáncer invasivo focal o los residuos de cáncer no invasivo en su definición RPC, mientras que otros han definido RPC y actualmente aceptada como la erradicación completa de todo cáncer invasivo y no invasivo tanto en tejido mamario como en tejido axilar^{21,40}

La adición de taxanos a un régimen basado en antraciclina en el contexto preoperatorio se valoró en el protocolo NSABP B-27. Este estudio, iniciado en 1995, asignó al azar 2411 mujeres con cáncer de mama operable para recibir 4 ciclos de AC preoperatoria seguidos de cirugía, AC preoperatoria y docetaxel (100 mg / m²) seguidos de cirugía, y AC preoperatoria seguida de cirugía y docetaxel posoperatorio. El objetivo principal fue determinar si la adición de docetaxel podría aumentar la SG y la SSE.

Los objetivos adicionales incluyeron el efecto del docetaxel preoperatorio en el control local-regional, PCR, down-staging axilar patológico y cirugía conservadora de la mama.

Los investigadores encontraron tasas significativamente más altas de respuesta clínica objetiva (86% frente a 91%, P <.001) y PCR (13% frente a 26%, P <.001) con la adición de docetaxel neo adyuvante a la AC. También se observaron tasas

disminuidas de ganglios patológicamente positivos y ningún aumento adicional en las tasas de conservación de la mama. Nuevamente, no se encontraron diferencias en la SG y la SSE con la adición de docetaxel preoperatorio o postoperatorio.

Sin embargo, los pacientes que experimentaron una PCR y aquellos que tenían ganglios negativos patológicamente después del tratamiento continuaron mostrando un beneficio de supervivencia asociado.²²⁻²³

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}

Un Estudio retrospectivo realizado en el Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España entre noviembre de 2011 y septiembre de 2013 con pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neo adyuvante basada en docetaxel (asociando trastuzumab en los casos HER2 positivos y carboplatino/ adriamicina si HER2 negativos). Los casos con sospecha clínica/radiológica de N+ se confirmaron histológicamente. Si no existía sospecha, se estadificó con la técnica de biopsia radioguiada del ganglio centinela (BRGC), mediante la inyección de 99mTc-nanocoloide de albúmina, previa a la neoadyuvancia. En los casos N+ se realizó linfadenectomía axilar (LA) tras la quimioterapia neo adyuvante. Clasificamos la respuesta patológica final como completa (RPC) cuando no hubo evidencia de enfermedad tumoral y como no respuesta patológica (NRp) en caso contrario.

Se Revisaron 346 pacientes tratados con docetaxel, donde se identificaron 105 con cáncer de mama localmente avanzado. En 70 (67%) se evidenció infiltración tumoral axilar antes de iniciar la neoadyuvancia, De estas, el 73% (n = 51) presentaban N+ por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y/o biopsia ganglionar, y las restantes 19 (27%) presentaban N+ oculta demostrada por la BRGC El estudio anatomopatológico tras QTN evidenció RCp en el 56% (39/70) en la axila y en el 31% (33/105) en la mama. El porcentaje de RCp axilar fue mayor cuando la afectación metastásica ganglionar regional se diagnosticó por BRGC con un 84% (16/19 casos), frente a un 45% cuando se llegó al diagnóstico de N+ por PAAF/biopsia ganglionar.

Por lo que concluyen que Más de la mitad de las mujeres con cáncer de mama localmente avanzado con afectación tumoral axilar al diagnóstico presentan axilas libres de enfermedad metastásica tras el efecto terapéutico de la quimioterapia neo adyuvante. Esto aumenta hasta casi el 90% cuando se trata de axilas metastásicas ocultas detectadas mediante el ganglio centinela antes de iniciar la quimioterapia neo adyuvante ²¹

La adición de taxanos a un régimen basado en antraciclina en el contexto preoperatorio se valoró en el protocolo NSABP B-27. Este estudio, iniciado en 1995, asignó al azar 2411 mujeres con cáncer de mama operable para recibir 4 ciclos de AC preoperatoria seguidos de cirugía, AC preoperatoria y docetaxel (100 mg / m²) seguidos de cirugía, y AC preoperatoria seguida de cirugía y docetaxel

posoperatorio. El objetivo principal fue determinar si la adición de docetaxel podría aumentar la SG y la SSE.

Los objetivos adicionales incluyeron el efecto del docetaxel preoperatorio en el control local-regional, PCR, down-staging axilar patológico y cirugía conservadora de la mama.

Los investigadores encontraron tasas significativamente más altas de respuesta clínica objetiva (86% frente a 91%, $P < .001$) y PCR (13% frente a 26%, $P < .001$) con la adición de docetaxel neo adyuvante a la AC. También se observaron tasas disminuidas de ganglios patológicamente positivos y ningún aumento adicional en las tasas de conservación de la mama. Nuevamente, no se encontraron diferencias en la SG y la PLE con la adición de docetaxel preoperatorio o postoperatorio.

Sin embargo, los pacientes que experimentaron una PCR y aquellos que tenían ganglios negativos patológicamente después del tratamiento continuaron mostrando un beneficio de supervivencia asociado.²²⁻²³

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}

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-DUO²⁴ 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 neo adyuvante 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 neo adyuvante óptima, varía de acuerdo al tipo molecular: Hormono-sensible / Her-2 negativo = 7%, triple negativo=30%, y Her-2 positivo = 45-65%.²⁵

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^{26, 27}
- FEC seguido de docetaxel²⁸
- AC seguido de paclitaxel.²⁹
- TAC.³⁰
- TC.³¹
- Dosis densas de AC, seguido de dosis densas de paclitaxel.³²
- Dosis densas de AC, seguido de paclitaxel semanal.³²

La prueba definitiva para valorar la respuesta al tratamiento sistémico neo adyuvante es el examen patológico. Hablamos de RPC cuando se evidencia una desaparición completa de la enfermedad tumoral en la mama y la axila.³³ Aproximadamente el 40% de las pacientes con tumores triple negativo y cerca del 60% de las enfermas con tumores HER2 positivo tiene una RPC tras finalizar el tratamiento neo adyuvante. Algunas pacientes con tumores luminal B y alto índice proliferativo también logran RPC, aunque el porcentaje dentro de este subgrupo es mucho menor, encontrándose por debajo del 10%,³⁴

Es ampliamente aceptado que la respuesta completa a la quimioterapia, a nivel anatomopatológico, guarda una estrecha relación con las tasas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global, siendo en todas las series estudiadas de mejor pronóstico las pacientes que alcanzan respuesta patológica a la Quimioterapia.^{34,35}

La remisión patológica en el tumor primario parece, por tanto, ser un fiel reflejo de la respuesta de las posibles micrometástasis a distancia. La respuesta patológica a la neoadyuvancia, tanto del tumor primario como de las Metástasis ganglionares, se correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad y la recidiva, y se propone actualmente por muchos expertos como un referente válido para la aprobación de fármacos en cáncer de mama, dada la excelente correlación con la evolución a largo plazo.³⁹ Por la importancia del concepto se han desarrollado múltiples definiciones de respuesta anatopatológica por diferentes autores.

Estas clasificaciones tienen en cuenta el tamaño tumoral, la presencia de carcinoma *in situ*, la cantidad de celularidad residual, la apariencia histológica y el grado, y la respuesta ganglionar, entre otras variables, todas ellas características relacionadas con el efecto de la quimioterapia. Sin embargo, existe controversia a la hora de

definir la respuesta patológica y no existe acuerdo sobre la mejor definición de la respuesta patológica completa. Hay por lo menos 11 clasificaciones publicadas para gradar la respuesta patológica a la neoadyuvancia y existe una gran variabilidad en la interpretación, la aplicación y el significado de cada una.^{21, 40}

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 nuestro país y, en especial en nuestro hospital, no se conocen los resultados del tratamiento en la región axilar en pacientes tratados con 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:

¿CUAL ES EL TRATAMIENTO DE LA REGIÓN AXILAR EN PACIENTES SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON AFECCION CLÍNICA AXILAR EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO DE MARZO DEL 2013 A FEBRERO DEL 2017

JUSTIFICACIÓN

La Quimioterapia Neoadyuvante tiene tradicionalmente un papel fundamental en el cáncer de mama localmente avanzado (estadios IIB-IIIC, T3-T4), en el que la cirugía no es posible inicialmente, y en el cáncer de mama en estadios precoces con indicación de tratamiento sistémico adyuvante (I-II), en los que existe mala relación tumor/mama y que estarían abocados a mastectomía o en los que la localización del tumor condicionaría un mal resultado estético. Pero, cada vez de forma más clara, donde la administración de la Quimioterapia Neoadyuvante adquiere una especial relevancia es en los fenotipos de cáncer de mama triple negativos y Her-2, independientemente del tamaño tumoral.

La forma definitiva para evaluar la respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante es el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Aunque hay criterios dispares, en líneas generales hablamos de respuesta patológica completa (RPC) cuando se evidencia una desaparición completa del componente infiltrante tanto en la mama como en la axila. La persistencia en la mama del componente intraductal se considera, del mismo modo, RPC.

La finalidad del presente estudio es objetivar el porcentaje de respuesta patológica completa axilar en pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante con cáncer de mama localmente avanzado con afección axilar.

Con base a los resultados de este estudio, en un futuro se podría valorar la aplicación de la técnica de Ganglio centinela en pacientes que recibieron neoadyuvancia y así disminuir la disección radical de axila lo que conlleva la disminución de la morbilidad, menor linfedema, menor dolor, menor riesgo de infección, entre otras complicaciones inherentes al procedimiento lo cual se traduce en una reducción de costos para el instituto en la atención a este grupo de pacientes

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.

OBJETIVOS

a) PRINCIPAL

□□ Describir el porcentaje de respuesta patológica completa axilar en pacientes sometidas a quimioterapia neo adyuvante con cáncer de mama localmente avanzado con afección axilar en el hospital de oncología centro médico nacional siglo xxi en el periodo de marzo del 2013 a febrero del 2017.

b) SECUNDARIOS

□□ Reportar en el registro, el número de pacientes que hayan sido sometidas a cirugía posterior a quimioterapia neo adyuvante; por cada año de estudio con la finalidad de valorar, el aumento o disminución en el número de casos.

□□ Describir cuál es el estatus patológico axilar en pacientes sometidas a quimioterapia neo adyuvante con cáncer de mama localmente avanzado con afección axilar en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de marzo del 2013 a febrero del 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) DISEÑO

COHORTE DESCRIPTIVA



TIPO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO, RETROSPECTIVO, RETROLECTIVO.

b) UNIVERSO DE TRABAJO

Todos las pacientes sometidas a quimioterapia neo adyuvante (Servicio Oncología Médica) y tratamiento quirúrgico posterior a la misma (Servicio de Tumores de Mama) con diagnóstico cáncer de mama localmente avanzado con afección axilar en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de marzo del 2013 a febrero del 2017.

c) CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. INCLUSIÓN

- Sexo Femenino
- Confirmación histológica de carcinoma invasor de mama y adenopatías axilares
- Estadios IIb y III (Cualquier cT2-4, cN1-3, M0) según la clasificación del TNM de la 7.a edición de la AJCC.
- Ausencia de evidencia de enfermedad metastásica a distancia en el momento del diagnóstico.
- Estudio de inmunohistoquímica del tumor primario
- Pacientes con expediente clínico completo y edad mayor de 18 años.

2. EXCLUSIÓN

- Pacientes que no tengan reporte patológico completo
- Realización de la intervención quirúrgica en otro centro hospitalario.
- Pacientes con esquema de QT neo adyuvante incompleta

DEFINICION DE VARIABLES

Edad

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta un momento concreto.

Definición operacional: Consignado en el expediente clínico.

Escala de medida: Cuantitativa discreta.

Indicador: años de edad.

Sexo

Definición conceptual: Condición orgánica masculino o femenino.

Definición operacional: Se verificara en el expediente si es masculino o femenino.

Escala de medida: Cualitativo Nominal Dicotómica

Indicador: Masculino o femenino.

Clasificación Molecular

Definición conceptual: presencia de expresión genética del receptor de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR)-2 (HER-2)

Definición operacional: La referida en el reporte emitido por el servicio de Patología en el anexo de Inmunohistoquímica

Escala de Medida: Cualitativa ordinal

Indicador:

1. - Luminal A
2. - Luminal B
3. - HER-2 (+)
4. - Triple Negativo

Fármaco quimioterápico utilizado

Definición conceptual: Fármaco quimioterápico utilizado paciente como neoadyuvancia

Definición operacional: Procedimiento neo adyuvante referido en el expediente

Escala de Medida: Nominal

Indicador: Tipo de esquema medicamentos.

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

Numero de ciclos de quimioterapia

Definición conceptual: Tratamiento quimioterápico utilizado previo a la cirugía, el número de ciclos de quimioterapia empleada.

Definición operacional: Ciclos de quimioterapia referidos en el expediente clínico.

Escala de Medida: Cuantitativa

Indicador: Numero de Ciclos de quimioterapia aplicados

Tiempo transcurrido entre último ciclo de QT y Cirugía

Definición conceptual: Tiempo referido en fecha de la aplicación de la última quimioterapia y la realización de la cirugía

Definición operacional: Lo reportado en la hoja de aplicación de Quimioterapia como fecha de último ciclo y la fecha de hoja de intervención quirúrgica

Escala de Medida: Cuantitativa Discreta

Indicador: Número de semanas entre la última quimioterapia y la realización de la cirugía

Técnica Quirúrgica

Definición conceptual: Procedimiento quirúrgico empleado posterior a finalizar quimioterapia (radical o conservador)

Definición operacional: Lo reportado en el expediente clínico; específicamente en la hoja quirúrgica

Escala de Medida: Cualitativa ordinal

Indicador: Tipos de cirugía: I.- Conservadora, II.- Radical

Estadio clínico

Definición conceptual: Clasificación en estadio clínico de los pacientes con Cáncer de Mama de acuerdo a la AJCC 7ma ed.

Definición operacional: Se tomara como estadio el referido y establecido en la primera consulta del paciente.

Escala de Medida: Cualitativa ordinal

Indicador: _cT N M (Estadio determinado por la exploración física de acuerdo a la AJCC 7ma ed.)

Respuesta clínica

Definición conceptual: Definida como la respuesta palpable al finalizar la neoadyuvancia

Definición operacional: La referida en el expediente posterior a finalizar la neoadyuvancia

Escala de Medida: Cualitativa ordinal

Indicador:

- 1.- Respuesta completa
- 2.- Respuesta parcial
- 3.- Progresión de la enfermedad
- 4.- Enfermedad estable

Respuesta radiológica

Definición conceptual: Definida como la respuesta tumoral secundaria a quimioterapia, y valorada por estudios de gabinete. Previa a la quimioterapia y posterior a la misma.

Definición operacional: La referida en el reporte emitido por el servicio de Radiología.

Escala de Medida: Cualitativa ordinal

Indicador:

- 1.- Respuesta completa
- 2.- Respuesta parcial
- 3.- Progresión de la enfermedad
- 4.- Enfermedad estable

Respuesta Patológica

Definición conceptual: Definida como la respuesta tumoral secundaria a quimioterapia neoadyuvante y posterior al tratamiento quirúrgico, valorada en la pieza quirúrgica por el servicio de Patología.

Definición operacional: La referida en el reporte histopatológico emitida por el médico patólogo, con respecto a tumor a nivel de mama y la respuesta ganglionar

Escala de Medida: Cualitativa ordinal

Indicador:

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.

Estadio Patológico

Definición conceptual: Cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo.

Definición operacional: Consignado en el expediente clínico.

Escala de Medida: Cualitativa ordinal.

Indicador: pT N M (Estadio determinado por el reporte de histopatología de acuerdo a la AJCC 7ma ed.)

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- Fuentes de información:
 - Expedientes Clínicos Físico
 - Expediente Clínico Electrónico.
 - Libreta de Programación Quirúrgica consulta externa.
 - Libreta de Registro de Patología.
 - Libreta de Programación en Quirófano.
- Instrumento de medición.
 - Hoja de recolección de datos.
 - Base de datos de Excel

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El presente estudio se analizará por medio de estadística descriptiva: frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión. Se utilizó el paquete estadístico SSPS para el análisis de los datos. El análisis estadístico se realizó a través del sistema SPSS marca registrada Las variables genéricas se presentaran en técnica de pastel y barras.

ASPECTOS ETICOS Y BIOSEGURIDAD.

Apegado a los principios emanados de la 18ª Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la 29ª asamblea en Tokio, Japón en 1975 y la 59ª en Seúl Corea 2008 en donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica).

De acuerdo a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en su Artículo 17, establece que este estudio es categoría I de los procesos de investigación, por lo que se plantea una investigación "sin riesgo" ya que fueron evaluados expedientes clínicos. Los datos se presentan en conjunto, no destacando información personal de los pacientes; por lo tanto no se plantea problemática de confidencialidad.

RECURSOS

a. HUMANOS

Investigador: Dr. Gerardo Velderrain Chávez

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 Reséndiz Colosía

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

b. FINANCIEROS

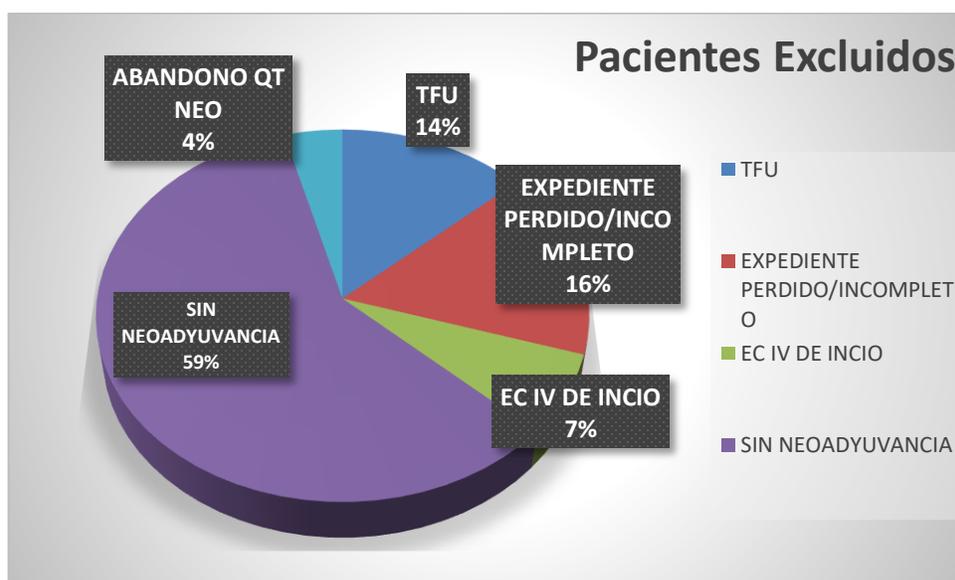
No se requieren ya que se cuentan con todos los insumos necesarios dentro del departamento.

c. FÍSICO

Expedientes clínicos y radiológico

RESULTADOS

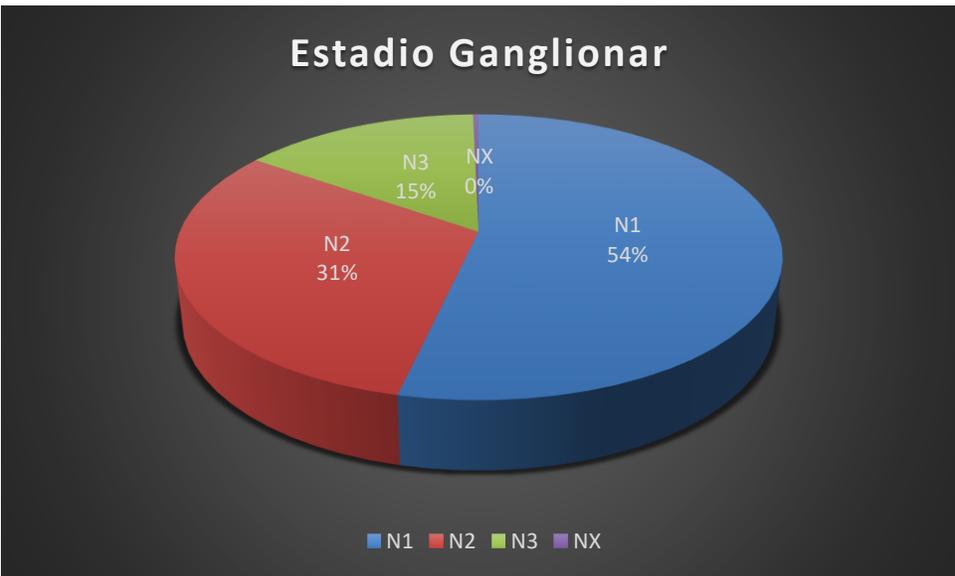
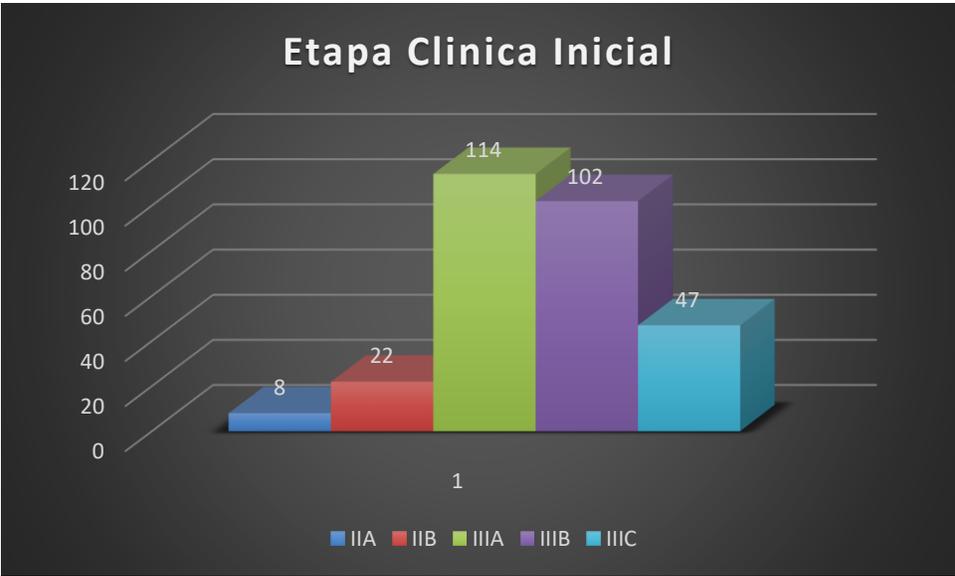
Se revisaron 497 expedientes de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con afección axilar en el hospital de oncología centro médico nacional siglo xxi en el periodo de marzo del 2013 a febrero del 2017, se excluyeron 215 pacientes por no contar con los criterios de inclusión para el estudio (Fig. 1), 127 Pacientes que no recibieron neoadyuvancia, en 35 el expediente estaba perdido o incompleto, 29 pacientes fueron tratados fuera de la unidad, 15 se presentaron con EC IV de inicio y 9 abandonaron la quimioterapia neo adyuvante.



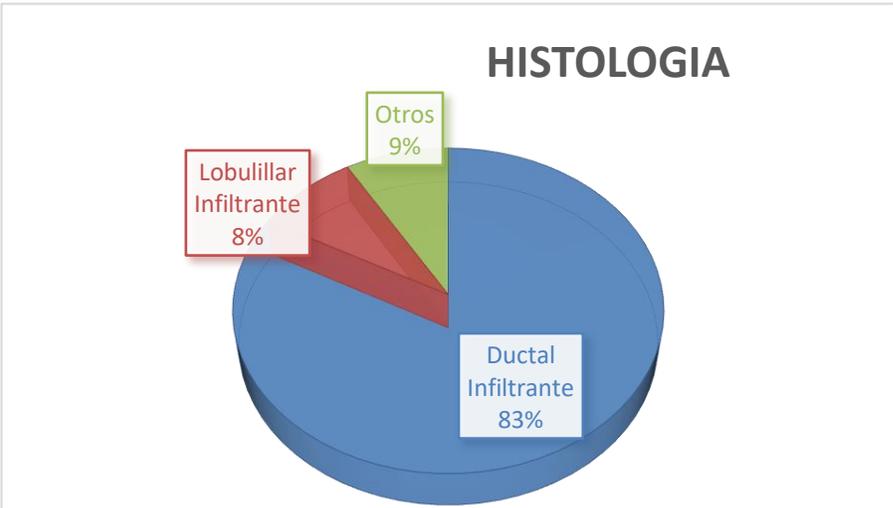
Se incluyeron en el estudio 293 pacientes de los cuales el 99% son del sexo femenino y el 1 % del sexo masculino, la edad promedio fue de 56 años (22 -91), en 135 pacientes se presentó en la mama derecha (46%), en 156 en la mama izquierda (54%).

En 12 pacientes se presentó Ca de mama bilateral sincrónico y en 3 pacientes en forma meta crónica.

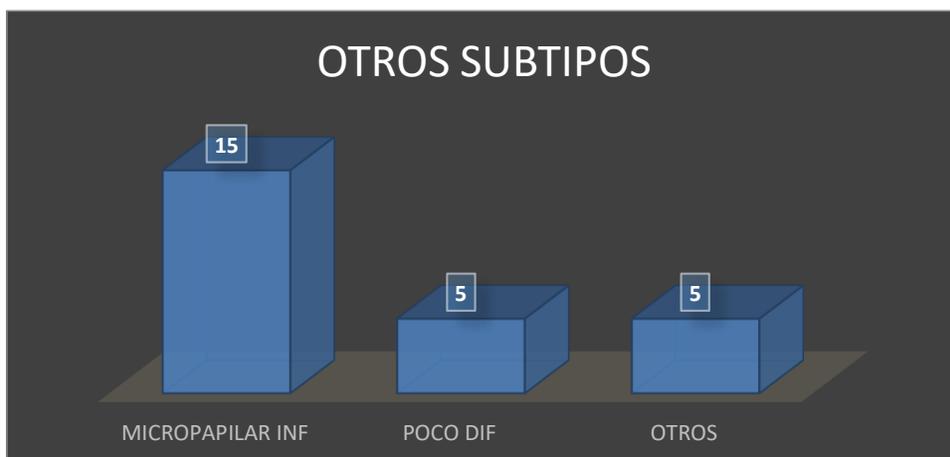
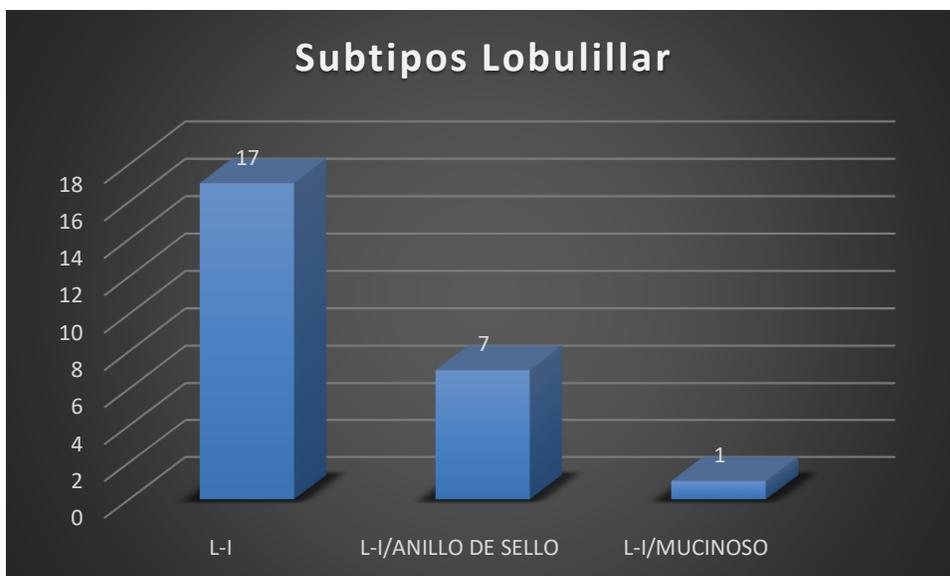
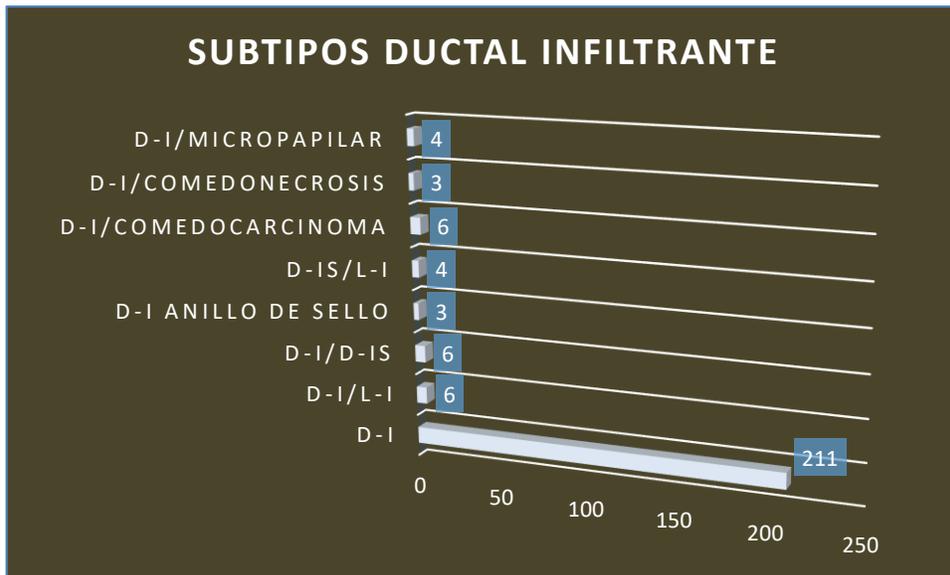
La Etapa Clínica Inicial se presentó en el 3% (8) etapa Clínica IIa, en el 7%(22) en EC IIb, en el 39% EC III A, en el 35 %(102) EC IIIB, y en la Etapa Clínica IIIC en el 16% (45), en relación al Estadio Clínico Ganglionar inicial el 54% (157) fue N1, en el 39% (91) N2, en el 15% (44)N3, y en menos del 1% Nx (Fig. 2,3), solo se reportan tomas de biopsias ganglionares en el 5 pacientes (3%) en estadio Ganglionar N1, en 12 Pacientes (13%) N2, y en 19 pacientes (43%) N3.



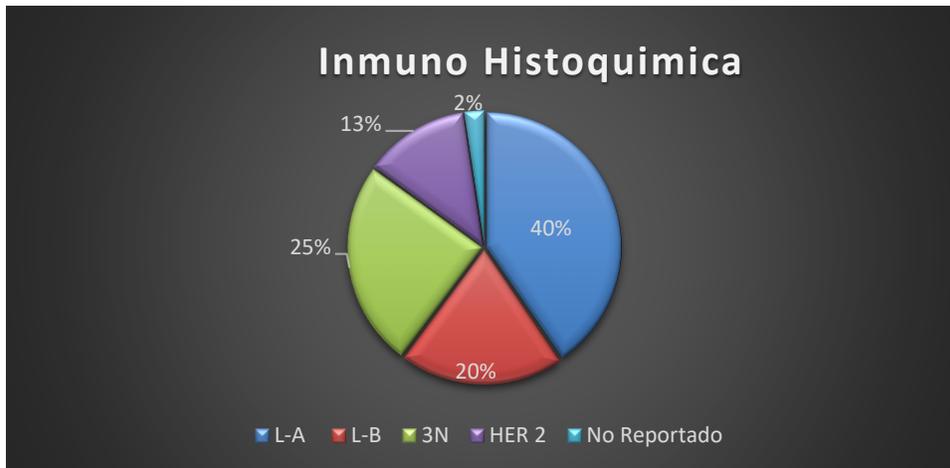
La histología más frecuente fue Ductal Infiltrante con 243 paciente (83%), Lobulillar Infiltrante en 25 pacientes (9%) y otras histologías en en el 9%, (Fig 4)



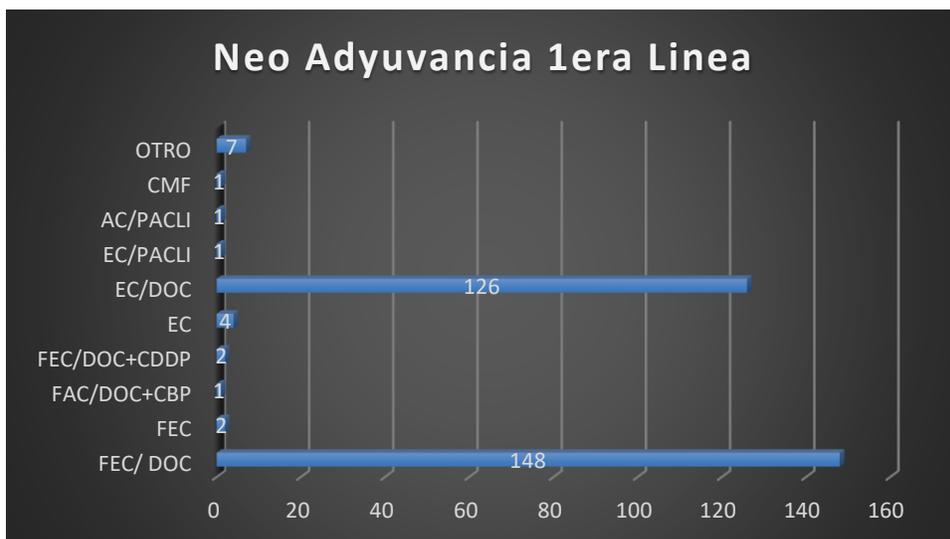
Los Subtipos Histológicos Se muestran a continuación (Fig. 5,6 y 7)



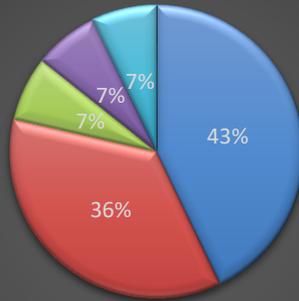
La Inmunohistoquímica reportada en biopsias del tumor previo a Tratamiento Neo adyuvante se distribuyó de la siguiente manera: Luminal A en 119 pacientes (40%), Luminal B en 58 pacientes (20%), 73 pacientes (25%) fueron Triple Negativos, 37 pacientes (13%) HER 2 Positivos y en 7 pacientes (2%) no se reportó inmunohistoquímica en biopsias previas a tratamiento neoadyuvante (Fig.8)



Posterior a al etapificación clínica se inicia tratamiento sistémico neo adyuvante, en los 293 pacientes se inicia quimioterapia de primera línea, utilizando 8 ciclos de tratamiento en promedio, los esquemas de tratamiento más utilizados fueron FEC/T en 148 pacientes lo equivale al 51%, en 126 pacientes (43%) se Utilizó el Esquema EC/T, en el resto de los pacientes se utilizaron distintos esquemas de tratamiento los cuales se mencionan en el Grafico más adelante (Fig. 9), en 14 pacientes se requirió una segunda línea de tratamiento, 6 de los cuales se utilizó FEC/T, la 2d línea de tratamiento la más utilizada fue Gemcitabine /cisplatino (Fig.10), y solo 1 paciente requirió una 3era línea de tratamiento, la secuencia de tratamiento de dicho paciente fue (EC/T)- (VINOVEL-CDDP) -(CMF).



NeoAdyuvancia 2da Linea



- (FEC/DOC)/(GEMZAR/CDDP)
- FEC/DOC / CAPECITABINE
- (EC/DOC)(GEMZAR/CDDP)
- (EC/DOC)(GEMZAR/CDDP)
- (EC/DOC)- (VINOREL-CDDP) -(CMF)

Agregado al tratamiento sistémico neo adyuvante, en 89 paciente siendo el 51% de los pacientes con inmunohistoquímica tipo luminal se agregó Hormonoterapia neoadyuvante siendo el principal fármaco utilizado el tamoxifeno, en 46 pacientes (16%) se agrega Radioterapia neo adyuvante principalmente en Tumores T4B, T4C, T4D y en pacientes los cuales progresaron y presentado Actividad tumoral Fungada, de los 82 pacientes que presentaron inmunohistoquímica HER-2 NEU positivo solo en 77 pacientes el (94%) se administró trastuzumab de tipo neo adyuvante, administrándose 4 ciclos en promedio. (Fig. 11)

NeoAdyuvancia



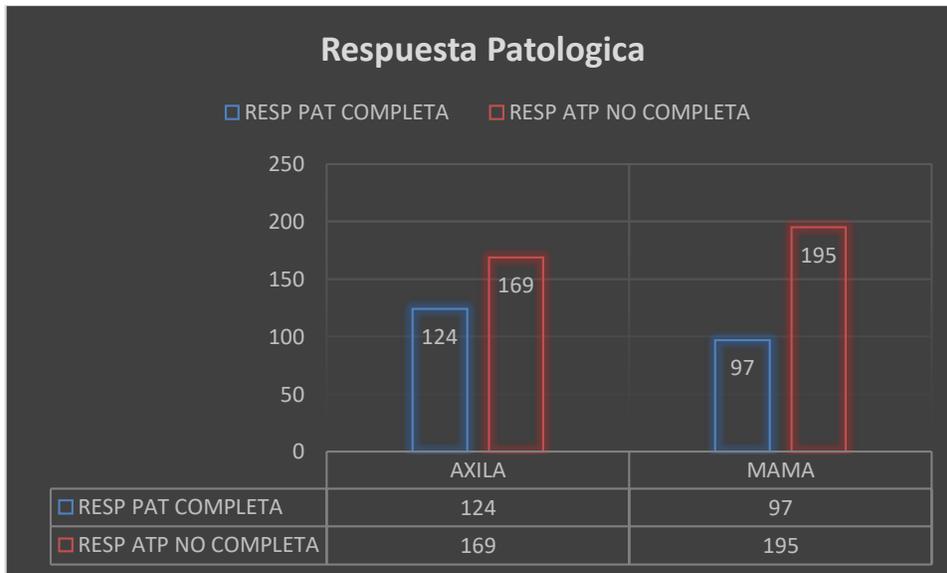
| | HT NEO | RT NEO | TERAPIA BLANCO NEO |
|------|--------|--------|--------------------|
| ■ NO | 86 | 247 | 5 |
| ■ SI | 89 | 46 | 77 |

Una vez finalizada el tratamiento sistémico con Quimioterapia neoadyuvante, se llevó a cabo el tratamiento quirúrgico en la totalidad de los pacientes incluidos,

en el 100% de los pacientes se realizó Mastectomía radical modificada del lado correspondiente.

El número total de ganglios extirpados en la disección radical de axila fue de 4867, un promedio de 17 ganglios (Min 2 y Max 56), el promedio de ganglios con infiltración tumoral fue de 5 (min 0, Max 25).

En el Reporte de Histopatología posterior al Tratamiento Neoadyuvante se evidencio Respuesta Patológica completa en el 42% en la axila y en el 33% en la mama. (Fig.12)

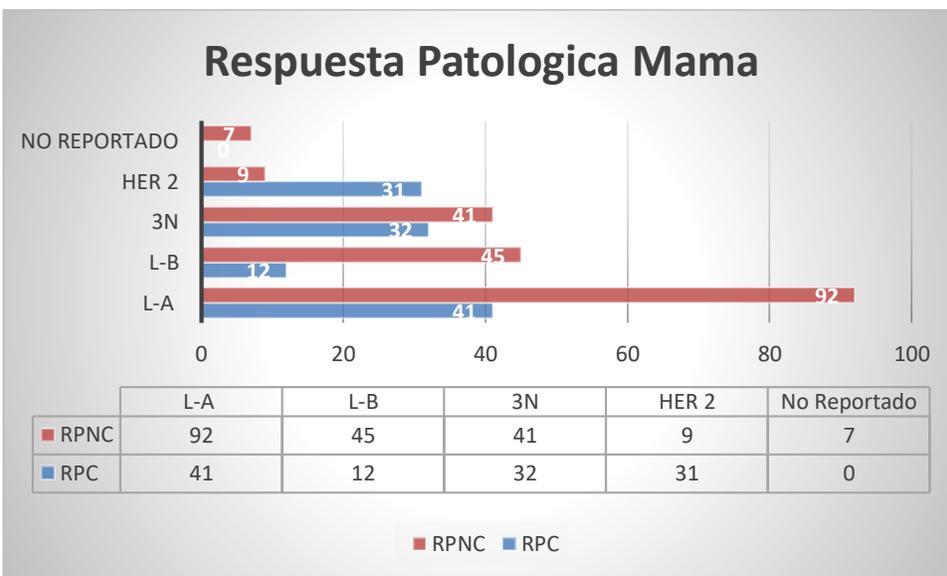
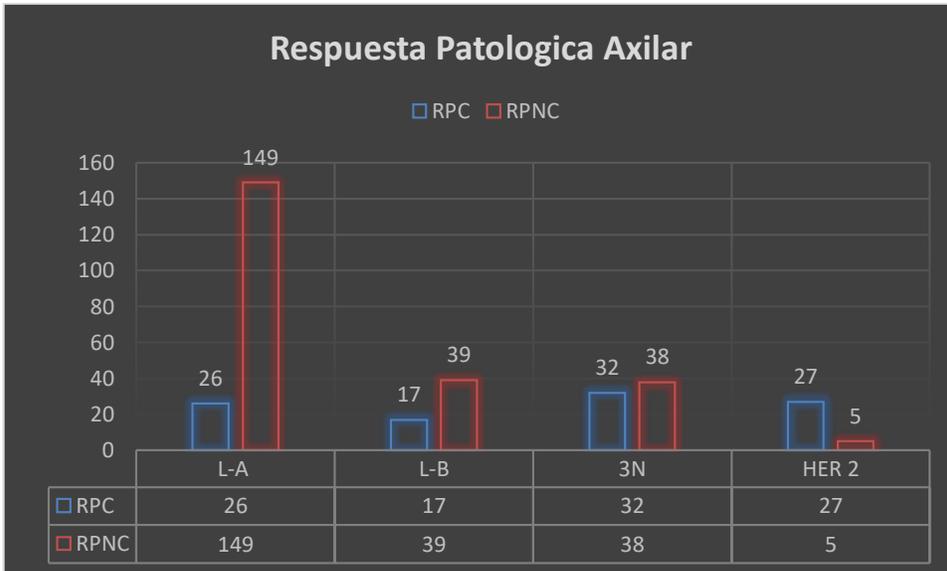


De los pacientes con ca de mama Luminal A se logró una respuesta patológica completa en la axila en 26 pacientes lo que supone un 27% de los casos, por el contrario en 149 pacientes lo que sugiere el 64 % de los casos se presentó una respuesta patológica no completa, (parcial o enfermedad estable), Representando un 22% de respuesta patológica completa en el perfil biológico Luminal A (Fig.12 y 13)

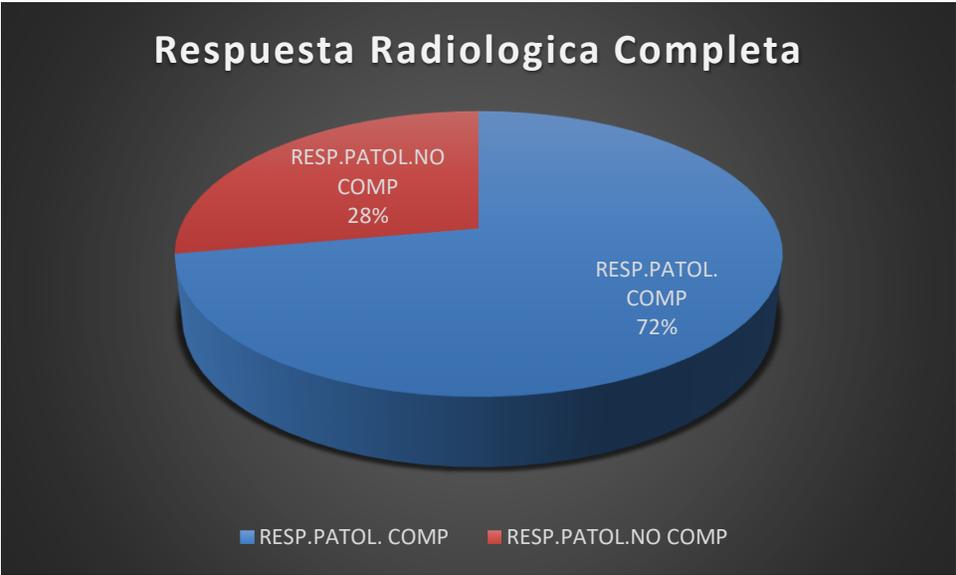
De los pacientes con ca de mama Luminal B se logró una respuesta patológica completa en la axila en 17 paciente lo que supone el 17% de los casos, por el contrario en 39 pacientes lo que sugiere el 17% de los casos se presentó una respuesta patológica no completa, (parcial o enfermedad estable), Representando un 30% de respuesta patológica completa en el perfil biológico Luminal B (Fig.12 y 13)

De los pacientes con Ca de mama Triple Negativo se logró una respuesta patológica completa en la axila en 32 pacientes lo que supone un 33% de los casos, por el contrario en 38 pacientes lo que sugiere el 16 % de los casos se presentó una respuesta patológica no completa, (parcial o enfermedad estable), Representando un 48% de respuesta patológica completa en el perfil biológico, en relación a la Respuesta patológica en la mama, en los pacientes Triple negativo se obtuvo un 44% de respuesta completa (Fig.12 y 13)

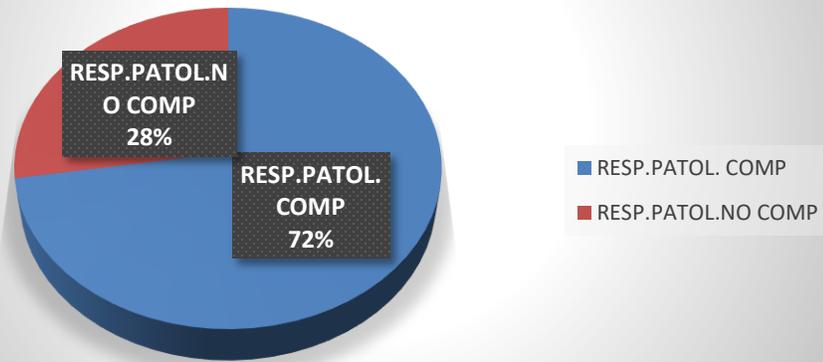
De los pacientes con Ca de mama con Sobre Expresión de Her 2-Neu se logró una respuesta patológica completa en la axila en 27 pacientes lo que supone un 28% de los casos, por el contrario en 5 pacientes lo que sugiere el 2 % de los casos se presentó una respuesta patológica no completa, (parcial o enfermedad estable), Representando un 86% de respuesta patológica completa en el perfil biológico, al adicionar trastuzumab al tratamiento neo adyuvante, en relación a la Respuesta patológica en la mama, en los pacientes con Sobreexpresión de Her 2-Neu se obtuvo un 77% de respuesta completa. (Fig.12 y 13)



En nuestro estudio se evaluó la respuesta clínica al tratamiento sistémico neoadyuvante, mediante la palpación y evaluación radiológica por medio de USG, se obtuvieron respuesta clínica completa en 158 pacientes lo que sigue un 54% mientras que en la evaluación radiológica se presentó respuesta completa en 98 pacientes lo que equivale al 34%, en 69 pacientes se presentó respuesta clínica y radiológica completa, así mismo 50 pacientes presentaron respuesta patológica completa lo que corresponde al 72% de los pacientes que la evaluación clínica se reportó como completa. (Fig.14, 15 y 16)



Respuesta Clínica y Radiológica Completa



Conclusiones

En nuestro estudio, el porcentaje de Respuesta Patológica axilar tras la Quimioterapia Neo adyuvante fue del 42%, cifra similar a lo publicado en la literatura (20-60%)

Hay numerosas referencias sobre la relación existente entre los diferentes subtipos moleculares y la respuesta patológica tanto en la axila como en el tumor. Nosotros observamos una relación entre la Respuesta Patológica en el tumor y los subtipos moleculares con una distribución semejante a lo referenciado en la literatura, siendo mayor el porcentaje de respuesta a la Quimioterapia neo adyuvante en los subtipos HER2 (86%) y triple negativo (46%).

Al relacionar la Respuesta Patológica Completa axilar con los diferentes subtipos moleculares nuestros resultados observamos una tendencia en los porcentajes de respuesta similar a lo descrito. Así, obtuvimos un mayor porcentaje de respuesta patológica completa en HER2 positivo (86%), seguidos los triple negativos con un 46 % y de los luminal A y B en una menor proporción.

Hay pocas publicaciones que evalúen la respuesta patológica a la quimioterapia neo adyuvante en la axila haciendo distinción en si se trataba de una axila clínicamente metastásica o si, por el contrario, presentaba una afectación metastásica oculta detectada únicamente por la técnica del GC.

Desafortunadamente en nuestra unidad para la etapificación ganglionar solo se realiza exploración física y evaluación radiológica, considerándose axila positiva al contar con datos sugestivos de malignidad, mas sin embargo no se realizan procedimientos para corroborar si la axila clínicamente positiva realmente es patológicamente positiva.

En este sentido valdría la pena establecer de forma protocolaria la toma de biopsia axilar y así corroborar histológicamente el estadio ganglionar además de la posibilidad de realizar inmunohistoquímica valorando la variabilidad del perfil biológico entre el tumor y las metástasis axilares.

En nuestro estudio el mayor porcentaje de respuesta patológica completa se presentó en paciente con perfil biológico de sobre expresión de Her 2-Neu al igual que lo reportado en la literatura mundial, mas sin embargo en relación al estadio ganglionar en los que se presentó la mayor respuesta patológica completa fue en pacientes en estadio N1 independientemente del perfil biológico, en este escenario valdría la pena la realización de biopsia axilar y así corroborar los verdaderos positivos con lo cual se estaría evitando una sobre-etapificación lo que conlleva establecer tratamiento sistémico en los pacientes en los cuales se pudiera realizar tratamiento quirúrgico de inicio, inclusive aquellos pacientes que por esta tamaño tumoral pudieran ser candidatas a tratamiento conservador de la mama. Además al con la evaluación de la respuesta patológica axilar, se pudiera realizar biopsia de ganglio centinela en pacientes que presentaron N+ de inicio y que recibieron neoadyuvancia y así lograr evitar las complicaciones que la disección radical de axila conlleva.

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. - Mohar-Bentacourt A, Rodriguez-Cuevas S, Barrera-Franco JL. Registro hospitalario interinstitucional de cancer de mama, grupo de 10 mil pacientes. Presentado en el 34a Congreso Nacional de Oncología, Tijuana, B. C., 21 de octubre de 2016
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
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 U S A* 2001; 98:10869–74.
7. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:560–9.
8. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:96.
9. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk Of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:1684–91.
10. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011; 378:1812–23.
11. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nature* 2012; 9:48–57.
12. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008; 52:108–18.
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.
- 32
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.- A. Jiménez-Ballvéa,_, A. Serrano-Palacioa, J.A. García-Sáenzb, A. Ortega Candila, O. Salsidua-Arroyoa, Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neo adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015; 34(4):230–235
23. 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: 2019-27.
- 24.- 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 GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*.2005; 23(12):2676-85.
25. - 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: 1575-82.
26. - 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; 2716-23.
- 27.- 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; 805-14.
- 28.- 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; 5664-71.
- 29.- Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 1663-71.
- 30.- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 2302-13.
31. - 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.

32.- 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.

33. - 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.

34. - 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.

35. - 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.

36. - 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.

37.- 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.

38.- 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* 2013, 81:508- 516

39.- Cardenas J, Bargalló E, Erazo A, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario., sexta revisión, Colima 2015. 69 -70.

40.- G.v. Minckwitz, M. Untch, J-U Blohmer, S. D. Costa, H.Eidtmann, P. A. Fasching: Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes; *J Clin Oncol* 30:1796-1804. © 2012 by American Society of Clinical Oncology