



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

***Factores predictivos de respuesta patológica completa en pacientes  
con cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante en  
el INCMNSZ***

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA  
DRA. LAURA MARGARITA BOLAÑO GUERRA**

**TUTOR DE TESIS  
DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

**CO-TUTORA DE TESIS  
DRA. MÓNICA MAGDALENA RIVERA FRANCO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



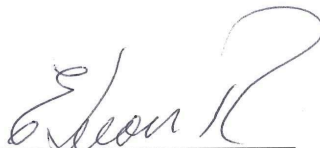
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

**Factores predictivos de respuesta patológica completa en pacientes con  
cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante en el INCMNSZ**



**Dr. Eucario León Rodríguez**

Tutor de tesis

Profesor Titular de Oncología Médica

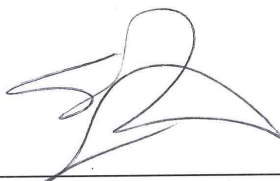
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**Dra. Mónica Magdalena Rivera Franco**

Co-tutora de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**Dr. Sergio Ponce De León Rosales**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

# ÍNDICE

---

1. ABREVIATURAS.....	4
2. RESUMEN .....	5
3. MARCO TEÓRICO .....	7
3. 1    Introducción	
3. 2    Epidemiología	
3. 3    Patología y clínica	
3. 4    Subtipos moleculares	
3. 5    Estadios clínicos	
3. 6    Tratamiento	
3. 7    Respuesta patológica completa	
3. 8    Factores predictivos de respuesta	
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
5. JUSTIFICACIÓN.....	17
6. OBJETIVOS:.....	19
7. MATERIALES Y MÉTODOS: .....	20
8. RESULTADOS .....	30
9. DISCUSIÓN: .....	37
10. CONCLUSIONES: .....	45
11. BIBLIOGRAFÍA.....	47
12. ANEXOS:.....	51

## ABREVIATURAS

- CM: Cáncer de mama
- EE: Enfermedad estable
- EL: Enfermedad localizada
- ELAV: Enfermedad localmente avanzada
- INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
- IMC: índice de masa corporal.
- O/P: obesidad y sobrepeso.
- P: Progresión
- QTA: Quimioterapia adyuvante
- QTNA: Quimioterapia neoadyuvante
- RC: Respuesta clínica
- RH: Receptores hormonales
- RE: Receptor de estrógeno
- Rp: Receptor de progesterona.
- RP: Respuesta parcial
- RPC: Respuesta patológica completa
- SEER: Programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales (En inglés: Surveillance, Epidemiology and End Results program)
- SG: Supervivencia Global
- SLE: Supervivencia libre de enfermedad
- SLRD: Supervivencia libre de recurrencia a distancia
- SM: síndrome metabólico.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Estudios recientes han indicado que la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en cáncer de mama (CM), tiene un impacto pronóstico en los desenlaces clínicos.

**Objetivo:** El propósito de este estudio fue identificar factores clínicos y patológicos asociados a desarrollar respuesta patológica completa (RPC) posterior a la administración QTNA en pacientes CM tratadas en nuestra institución.

**Metodología:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se evaluaron 140 mujeres con CM quienes recibieron QTNA en el periodo febrero del 2004 - diciembre del 2018. Se evaluaron las características clínicas e histopatológicas asociadas a RPC inducida por QTNA.

**Resultados:** Se encontró un promedio de edad de 53 años, el 70% tenía enfermedad localmente avanzada (ELAV), de las cuales el 60% tenía algún grado de sobrepeso u obesidad. Más del 60% recibió tratamiento secuencial basado en antraciclenos y taxanos. Se lograron RPC en 32.2% de estas pacientes. Los factores asociados a no desarrollar RPC fueron subtipo molecular triple negativo (TN), obesidad y sobrepeso, así como tener niveles altos de glucosa previo al inicio del tratamiento. Las pacientes que tuvieron RPC tuvieron una tendencia a tener mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), aunque no fue estadísticamente significativo. Así mismo las pacientes con sobrepeso/obesidad y altos niveles de glucosa tuvieron peores desenlaces a 10 años.

**Conclusiones:** En este estudio encontramos que la presencia de sobrepeso/obesidad e hiperglicemia se asocian con una menor proporción de RPC a la quimioterapia Neoadyuvante. Estás pacientes se podrían beneficiar de un control de peso y control glicemico durante el tratamiento.

**Palabras clave:** Cáncer de mama; Factor predictivo; Neoadyuvancia; Respuesta patológica completa.

## **MARCO TEÓRICO**

### **3.1 Introducción**

El cáncer de mama (CM) como otras neoplasias malignas, comienza con una proliferación anormal de las células epiteliales. Es una enfermedad clonal; donde una célula individual producto de una serie de mutaciones somáticas o de línea germinal adquiere la capacidad de dividirse desordenadamente<sup>1</sup>. Constituye la segunda neoplasia más común a nivel mundial y el cáncer más frecuente en mujeres, con un estimado de 1,67 millones de casos nuevos, diagnosticados en el año 2012 (representando un 25% de todos los cánceres)<sup>2,3,4</sup>. Debido a que el CM es una enfermedad con gran prevalencia a nivel mundial, el entendimiento de las bases moleculares de esta enfermedad es de gran utilidad para el desarrollo de nuevos marcadores pronósticos y de predicción. Así mismo, la heterogeneidad biológica del CM tiene implicaciones para el pronóstico y para la toma de decisiones terapéuticas. En la actualidad, la metástasis continúa siendo prevalente en pacientes con CM y es la principal causa de muerte en esta población.

### **3.2 Epidemiología**

Desde el año 2000, el CM es el segundo tumor más común a nivel mundial, superado sólo por cáncer pulmonar y constituye la sexta causa de muerte por cáncer<sup>2</sup>. En el año 2018, se reportaron 2,088.849 casos nuevos de CM a nivel mundial y 626.679 muertes asociadas a este<sup>4</sup>. En Estados Unidos, se estima que 1 de cada 8 personas desarrollará CM a lo largo de su vida; y para el año 2019 representó el 30% de los casos nuevos y el 20% de muertes por cáncer<sup>3</sup>. En



México, el CM es el tumor más común en mujeres y constituye un importante problema de salud pública ya que con el tiempo, la mortalidad y el número de casos han incrementado de manera paulatina. Entre el año 1922 y el año 2011, la proporción de muertes por cáncer pasó del 0.60% a 13.1%. En el 2002 se reportaron 110,094 casos nuevos de CM, el 65% de los cuales se desarrolló en mujeres<sup>2</sup>. Según datos más recientes, en México para el 2018 el CM presentó una incidencia del 14.3% y una mortalidad del 8.2%, con una mayor incidencia a nivel de la población femenina, en la que representó el 26% de las neoplasias nuevas<sup>5</sup>.

### **3.3 Patología y clínica**

El CM en mujeres es una enfermedad de mujeres postmenopáusicas, es raro antes de los 25 años, con una incidencia máxima en la menopausia o después de ella<sup>2</sup>. La edad promedio de presentación es de 62 años, y menos del 10% de las pacientes desarrollan CM antes de los 45 años<sup>6</sup>.

El diagnóstico es histológico, de acuerdo a criterios patológicos estandarizados. La mayoría de los CM son carcinomas, estos comúnmente tienen origen en las células ductales o lobulillares<sup>7</sup>. El subtipo más común es carcinoma ductal (50-75% de los casos), seguido del carcinoma lobulillar invasor (5-15%), carcinoma mixto ductal y lobulillar y otros subtipos son menos frecuentes<sup>2,8</sup>.

### **3.4 Subtipos moleculares**

A lo largo de los años, se han logrado diversos avances en la detección temprana, el tratamiento y en la comprensión de la biología del CM<sup>9</sup>. Cuando hablamos de CM, hacemos

referencia a una enfermedad heterogénea, no solo en sus características clínicas sino también biológicas. Estudios de perfiles de expresión génica, han permitido la identificación de al menos 5 subgrupos moleculares diferentes de CM (luminal A, luminal B, subtipo-basal, Her2+ y subtipo normal-like<sup>10,11</sup>). Estos subgrupos histo-moleculares, tiene un comportamiento clínico distinto y muestran una respuesta variable al tratamiento; lo que resulta en diferencias en SLE SG. Debido a que en la práctica diaria no es factible realizar estudios de expresión génica molecular, se ha propuesto una clasificación molecular simplificada basada en el perfil de inmunohistoquímica, utilizando la expresión de receptores hormonales (RH), el estado del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano -2 (Her2, por sus siglas en inglés) y marcadores de proliferación, clasificando a los subtipos en luminal A y B, triple negativo y Her2 (enriquecido Her2 y Her2/luminal), **ver *anexo 1.***<sup>12,13,14</sup>.

### **3.5 Estadios clínicos**

Según datos del Instituto Nacional de Cáncer y el programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER por sus siglas en inglés) al momento del diagnóstico el 60% de los casos son detectados de manera localizada (afección exclusiva de la mama), un 30% como enfermedad localmente avanzada (ELAV) y aproximadamente un 10% de los casos como enfermedad metastásica<sup>6,3</sup>. La ELAV generalmente se refiere a pacientes con tumores primarios grandes (>5 cm) con afectación de la piel o la pared torácica, o con ganglios axilares fijos o metástasis ganglionares mamarias internas (T3 / T4 y N2 / N3)<sup>15</sup>. Tanto en la enfermedad localizada (EL) como ELAV, la enfermedad es potencialmente resecable de manera quirúrgica. Sin embargo, pueden existir depósitos microscópicos no detectados al momento de la

etapificación inicial, tanto a nivel local como a distancia, que sin tratamiento podrían convertirse en una recurrencia clínica potencialmente mortal<sup>16</sup>. (Para más detalles de la clasificación TNM y etapificación anatómica según la AJCC, **ver *anexo 2 y 3***<sup>17</sup>)

### **3.6 Tratamiento**

Aproximadamente el 30% de las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano tienen enfermedad recurrente. Las tasas de recurrencia local y sistémica varían dentro de diferentes series, pero en general, las recurrencias a distancia son dominantes, lo que fortalece la hipótesis de que el CM no metastásico es una enfermedad sistémica desde la presentación inicial<sup>9</sup>. Basada en esta hipótesis, surge el interés en la administración de quimioterapia sistémica asociada a la cirugía, con el fin de controlar los depósitos de enfermedad residual microscópica y mejorar los desenlaces clínicos<sup>18</sup>.

Durante los años setentas y principios de los ochentas se realizaron varios estudios para mostrar la eficacia de la quimioterapia post-operatoria, también conocida como quimioterapia adyuvante (QTA)<sup>19,20,21,22</sup>. Encontrándose desde entonces que la QTA reduce el riesgo de recurrencia y el riesgo de muerte por CM.<sup>16</sup> Múltiples estudios han demostrado que la QTA en etapa temprana produce una mejora del 23% en SLE y un aumento del 15% en las tasas de SG<sup>15</sup>.

Posteriormente surgió el interés en administrar quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) en pacientes con ELAV<sup>23,24,25</sup>. El objetivo inicial de la QTNA, era convertir aquellos tumores localmente avanzados y técnicamente inoperables, con riesgo alto de metástasis y muerte a pesar de la resección quirúrgica inicial, en tumores “operables”, mejorando así el control

local.<sup>25</sup> Una ventaja importante que se encontró fue la reducción suficiente del tamaño tumoral, tanto en la mama como en la axila, lo cual facilitaría la realización de técnicas conservadoras (ej. cuadrantectomía, segmentectomía o tumorectomía, mapeo de ganglio linfático centinela o disección axilar e irradiación post-quirúrgica), lo que confiere ventajas cosméticas, sin perder beneficio en desenlaces clínicos<sup>26</sup>. Por otra parte, la administración de QTNA, permite la evaluación de la sensibilidad de la quimioterapia *in vivo*, facilitando la identificación de tumores con altas tasas de respuesta y tumores no respondedores al tratamiento, con la posibilidad de utilizar un régimen alternativo o quimioterapia adicional post-quirúrgica<sup>9</sup>. Basado en los resultados óptimos obtenidos en pacientes con ELAV, posteriormente se empezó a evaluar la administración de QTNA en tumores localizados operables y su utilización en este contexto va en aumento<sup>18</sup>.

Estudios han demostrado la equivalencia en SG, SLE y supervivencia libre de recurrencia a distancia (SLRD), en utilizar una estrategia de QTNA vs QTA, la primera ofreciendo la ventaja de un incremento en las tasas de cirugías conservadoras con un control local aceptable<sup>9,14</sup>.

### **3.7 Respuesta patológica completa**

En la actualidad el tratamiento sistémico incluye agentes citotóxicos, hormonales e inmunoterapéuticos. La selección apropiada requiere de la correcta evaluación del paciente y las características clínicas y moleculares del tumor<sup>9</sup>. Por lo general un régimen apropiado incluye un taxano y un antraciclino, así como un fármaco anti-HER2 para aquellos tumores HER2 positivos. Posterior a la administración de QTNA se obtienen tasas de respuesta clínica (RC) del 70-90% y RPC que oscilan entre el 10-25%<sup>15,27</sup>. Aquellas pacientes que logran obtener

RPC tienen una mayor supervivencia libre de eventos (definida como tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, recurrencia loco-regional y a distancia y muerte por cualquier causa)<sup>28</sup>, un menor riesgo de recurrencia y una mayor SG. Mientras que aquellas pacientes con enfermedad residual invasiva extensa están en un alto riesgo de recurrencia metastásica y muerte<sup>29</sup>. La RPC surge entonces como predictor de desenlaces a largo plazo en varios estudios de QTNA y un potencial subrogado de supervivencia global<sup>30,31</sup>.

Obtener RC implica que un paciente que previamente requería mastectomía (en base a la extensión de la enfermedad al diagnóstico) se convierte en candidato a cirugía conservadora de mama<sup>29</sup>.

El logro de una RPC a la terapia sistémica neoadyuvante se puede definir de varias maneras, pero todas las definiciones incluyen la ausencia de cáncer invasivo residual en la mama (ypT0 en la mama)<sup>32</sup>. Durante muchos años, no existió una definición estandarizada para RPC, algunos ensayos aplicaban la definición de RPC solo al tumor de la mama, mientras que otros incluían la respuesta en ganglios axilares<sup>30,31</sup>. Otros estudios incluían la presencia de cáncer invasivo focal y no invasivo residual en su definición de RPC<sup>33</sup>. Mientras que otros definían RPC la erradicación de todo tumor invasivo o no invasivo tanto de la mama como de la axila (*ypT0 ypN0*).<sup>34</sup> Von Minckwitz et al. en el año 2012, encontraron que la ausencia de enfermedad residual invasiva e *in situ* tanto en la mama, como en la axila (*ypT0 ypN0*), es el mejor predictor de desenlaces clínicos en este contexto y es la definición actualmente aceptada<sup>35</sup>.

Independientemente de la definición, las tasas de RPC difieren en gran medida entre los subtipos de tumores, con las tasas más altas observadas entre las pacientes con tumores triple negativo (RE-/RP-/Her2-) con RPC del 33% y HER2 puro (HER2+/RH-) alrededor del 50%, y

tasas de RPC más bajas en pacientes con tumores luminales (RE+ / HER2 – ) de a penas un 7.5%<sup>35,36,37</sup>.

### **3. 8 Factores predictivos de respuesta**

Como ya se mencionó, la capacidad de lograr RPC se ha aceptado como un predictor de desenlaces a largo plazo, y se usa ampliamente como el punto final primario en los ensayos de QTNA; mejorar las tasas de RPC se ha convertido en el objetivo principal de los tratamientos neoadyuvantes<sup>14</sup>.

Aunque la proporción de pacientes que alcanzan RPC es pequeña, esta es constante. Como resultado, ha habido mucho interés en identificar a estos pacientes *a priori*. La QTNA proporciona un escenario ideal para la investigación de los factores pronósticos y predictivos de respuesta patológica completa en pacientes con CM quienes reciben quimioterapia primaria<sup>37</sup>.

Existen muchos estudios que investigan los factores pronósticos en el cáncer de mama, como la expresión de HER2, P53 y Bcl-2. Además, hay un número creciente de estudios que investigan factores clínicos y patológicos asociados a RPC en pacientes quienes reciben QTNA<sup>14,37</sup>. Factores como tamaño tumoral, grado tumoral, estatus de los RH, amplificación de Her2/neu y estado ganglionar previo al inicio de la QTNA son factores independientes de RPC<sup>37,38, 39</sup>

Antes de la era de las pruebas de rutina para los receptores hormonales, ambos protocolos NSABP B-18 y B-27 demostraron una fuerte asociación entre la RPC y el estado ganglionar, las pacientes con ganglios negativos obtuvieron con mayor frecuencia RPC<sup>30,40</sup>. Algunos estudios

han encontrado que los tumores más pequeños antes de la QTNA tienen una mayor probabilidad de obtener RPC.<sup>31</sup> Así mismo, se ha encontrado una correlación negativa entre la expresión del RH y la RPC<sup>36,37</sup>. Completar la QTNA se asocia a mayores tasas de RPC<sup>41</sup>. Se ha encontrado correlación entre la respuesta tumoral a la quimioterapia y diversos factores, como el alto grado histológico, tamaño tumoral más pequeño, alta expresión Ki67, ganglios positivos y el estado negativo del RH del tumor primario<sup>39, 42</sup>. Sin embargo, aunque existe correlación, los resultados son inconsistentes, y hasta ahora insuficientes para predecir la respuesta a la quimioterapia<sup>38</sup>.

En este estudio, realizamos una búsqueda retrospectiva de la información clínica, patológica y pronóstica en pacientes con CM quienes recibieron QTNA en nuestra institución, y analizamos los datos para identificar cualquier factor pronóstico y predictivo de RPC.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CM es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres, y la primera causa de mortalidad por cáncer en muchos países. Aunque la mayoría de estos tumores se detectan en etapas clínicas localizadas o localmente avanzadas, posterior al manejo quirúrgico, existe un alto riesgo de recurrencia tanto a nivel local como a distancia, esto explicado por la presencia de enfermedad micro-metastásica subclínica y la naturaleza sistémica de la enfermedad. La administración de quimioterapia sistémica, tanto en el contexto adyuvante como neoadyuvante ha logrado mejoría en los desenlaces clínicos, menores tasas de recurrencias y mayor supervivencia. Si bien ambas estrategias son equivalentes en cuanto a desenlaces, la administración de la QTNA confiere beneficios adicionales, como son la reducción del tamaño tumoral lo que permite una mayor tasa de cirugías conservadoras y la evaluación de la respuesta al tratamiento in vivo, lo que permite administrar tratamientos adicionales adyuvantes posterior a la cirugía. La presencia de RPC se ha considerado un subrogado de desenlaces a largo plazo. Las pacientes con RPC tienen mejor pronóstico que aquellas que presentan enfermedad residual, estos pacientes presentan con mayor frecuencia recurrencias locales y sistémicas y tienen una menor SLE y SG. En el caso de los CM ELAV, la QTNA se ha adoptado como el tratamiento estándar y su uso es cada vez mayor en EL, sobre todo en pacientes con tumores triples negativos o enfermedad Her2+. Las tasas RPC tras tratamientos neoadyuvantes basados en combinaciones de antraciclinas y taxanos es tan solo del 14-26%, si bien es un número bajo, este es constante. Se ha visto que algunos subtipos tumorales como los triples negativos alcanzan RPC hasta del 33% y en pacientes Her2 puros, quienes reciben tratamiento complementario con trastuzumab aumenta hasta un 40-60%<sup>36</sup>. Actualmente el mecanismo de esta variabilidad en respuestas



tumorales se desconoce. La identificación de parámetros tumorales o clínicos que permitan predecir la respuesta al tratamiento son de gran valor para optimizar los tratamientos de QTNA y para poder ofrecer en las pacientes no respondedoras terapias alternativas más efectivas. Varios estudios, han intentado resolver este interrogante, buscando factores predictivos que se correlacionan con el grado de respuesta a la quimioterapia, con resultados variables, algunas variables como el grado tumoral, tamaño tumoral, el estatus del RH, la sobre-expresión de Her2 y el grado de Ki67 podrían impactar en la respuesta tumoral. El INCMNSZ es un centro de referencia a nivel nacional, que maneja volumen considerable de pacientes con CM, quisimos evaluar los hallazgos clínicos y patológicos en nuestras pacientes previo a la administración a la QTNA y encontrar factores que puedan predecir el desarrollo de RPC y que podrían tener un impacto en los desenlaces.

## JUSTIFICACIÓN

La QTNA como parte del tratamiento multidisciplinario de CM se usa cada vez más. Se considera el estándar de tratamiento para tumores localmente avanzados e inoperables, y su uso va en aumento en tumores operables<sup>42</sup>. Generalmente, cualquier paciente que es candidato a QTA puede ser considerado para QTNA<sup>43</sup>. El principal beneficio esperado de la estrategia neoadyuvante es la reducción de la extensión de la cirugía, pero el mayor beneficio que se obtiene en aquellas pacientes que tienen mayor probabilidad de obtener una RPC, tales como los tumores triples negativos, tumores Her2+ y RE positivos de alto grado<sup>36, 43</sup>, la erradicación patológica completa del cáncer invasivo (RPC) también proporciona un poderoso subrogado temprano de desenlaces a largo plazo y puede considerarse como un marcador de beneficio.

Existe una variabilidad significativa en las respuestas histopatológicas a la QTNA, aproximadamente un 15% obtiene RPC, mientras que en el otro extremo del espectro, el 15% presenta cambios mínimos o enfermedad progresiva<sup>39</sup>. Las pacientes que logran una RPC tienen una supervivencia significativamente superior a aquellas con carcinoma invasivo residual posterior a la quimioterapia sistémica primaria. Actualmente se desconoce el mecanismo subsecuente para esta variabilidad<sup>39</sup>.

La administración de QTNA previo a la cirugía es un entorno clínico ideal para descubrir predictores clínicos, patológicos y moleculares de éxito o fracaso al tratamiento y variables patológicas que están constantemente asociadas con una mejor respuesta al tratamiento primario<sup>38, 42</sup>. La identificación de parámetros tumorales que pudiesen predecir con precisión la respuesta al tratamiento sería valiosa para optimizar el tratamiento. Se ha encontrado

correlación entre la respuesta tumoral a la quimioterapia y diversos factores, como el alto grado histológico, tamaño tumoral más pequeño, alta expresión Ki67, ganglios positivos y el estado negativo del RH del tumor primario<sup>39, 42</sup>. Sin embargo, aunque existe correlación, los resultados son inconsistentes, y hasta ahora insuficientes para predecir la respuesta a la quimioterapia<sup>38</sup>. Incluso se han planteado nomogramas como herramientas para calcular la probabilidad de desarrollar RPC de manera individual<sup>42, 44</sup>. Estudios en países en vías de desarrollo como México permanecen escasos y hay resultados contrapuestos en relación a cuales factores potencialmente aumentan la RPC y cuales no. El propósito de este estudio fue determinar los factores clínicos y patológicos asociados a RPC posterior a la administración de QTNA en pacientes con CM tratadas en nuestra institución.

## OBJETIVOS

- **Objetivo General:**

- Determinar cuales son los factores predictivos de RPC en pacientes con CM que reciben tratamiento de QTNA en el INCMNSZ.

- **Objetivos Específicos:**

- Describir las características demográficas y clínicas de las pacientes sometidas a QTNA.
- Evaluar la respuesta clínica por subtipo tumoral.
- Evaluar el impacto de la RPC en la supervivencia.
- Valorar si los factores determinados como predictivos de RPC influyen en la recaída.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

- **TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, retrospectivo, de cohorte.

- **POBLACIÓN DE REFERENCIA Y UBICACIÓN**

Se evaluó de forma retrospectiva pacientes con CM EL o ELAV que recibieron tratamiento con QTNA en el INCMNSZ, un Instituto Nacional de Salud que atiende patologías quirúrgicas y especialidades de Medicina Interna, ubicado en la Ciudad de México, entre febrero del 2004 y diciembre del 2018.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes femeninas > de 18 años.
- Diagnóstico de *novo* de CM EC I-IIIC independientemente del subtipo histológico.
- Tratamiento de QTNA y manejo quirúrgico en INCMNSZ.
- Acceso a expediente clínico físico y magnético para la obtención de datos.

**CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

- Falta de material histológico para la corroboración del diagnóstico y la respuesta patológica.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento neoadyuvante en otra institución.
- Pacientes que hubiesen ingresado al Instituto para vigilancia, en recaída o para recibir segundas o más líneas de tratamiento.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Falta de información en el expediente clínico o en el sistema electrónico de patología.

- **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO:**

Para el presente trabajo se realizó un muestreo por conveniencia, debido a que la población del Instituto de pacientes de cáncer de mama se incluyeron todas las pacientes consecutivas que cumplieran con los criterios de inclusión.

- **VARIABLES**

Variable	Escala de medición	Tipo de variable	Definición operacional	Medida
<b>Variables Principales</b>				
Edad	Cuantitativa, numérica discreta	Variable secundaria	Años cumplidos al diagnóstico	Vgr. 34,35,67,43
Antecedente personal de cáncer	Cualitativa, nominal, dicotómica	Variable secundaria	Historia personal de cáncer	Si, no
Antecedente familiar de cáncer	Cualitativa, nominal, dicotómica	Variable secundaria	Tener familiar en primer o segundo grado con antecedente de cáncer	Si, no
Glucosa	Cualitativa nominal, dicotómica	Variable independiente	Niveles de Glucosa en ayuno, glucosa posterior a carga de glucosa oral, glucosa al azar, tomados previos al inicio de la QTNA.	1 <b>Normal:</b> glucosa en ayuno < 99 mg/dl 2. <b>Elevada:</b> Glucosa en ayuno > 99 mg/dl
Obesidad	Cualitativa, nominal, dicotómica	Variable independiente	Indice de masa corporal > 30 kg/m <sup>2</sup>	Si, no
Sobrepeso	Cualitativa, nominal, dicotómica	Variable independiente	Indice de masa corporal > 25 kg/m <sup>2</sup>	Si, no
Subtipo histológico	Cualitativa nominal	Variable independiente	De a cuerdo al aspecto histológico,	Carcinoma lobulillar invasor, Carcinoma ductal invasor,

			la apariencia morfológica similar al epitelio del revestimiento interno de los conductos mamarios o los lóbulillos mamarios	carcinoma mixto, otros.
Subtipo molecular	Cualitativa nominal	Variable independiente.	Clasificación de acuerdo a la expresión de RE, Rp, expresión Ki67 y Her2	1. Luminal. 2. Her2 positivo 3. Triple negativo
Expresión Receptor estrógeno	Cualitativa nominal, dicotómica	Variable secundaria	Determinado a través de inmunohistoquímica una expresión > 1%	1. Positivo 2. Negativo
Expresión Receptor estrógeno	Cualitativa nominal, dicotómica	Variable secundaria	Determinado a través de inmunohistoquímica una expresión > 1%	1. Positivo 2. Negativo
Expresión de Her2	Cualitativa nominal	Variable secundaria	A través de inmunohistoquímica expresión 2+ o 3+ o FISH positivo	1: sobreexpresado/amplificado positivo 2: Negativo
Grado histológico	Cualitativa nominal	Variable independiente	El grado tumoral es la descripción de un tumor según lo anormales que se ven las células tumorales y el tejido tumoral bajo un microscopio. Es un indicador de qué tan rápido es probable que crezca y se propague un tumor.	4. Grado 1 5. Grado 2 6. Grado 3
Hemoglobina	Cualitativa nominal	Variable secundaria	Nivel de hemoglobina medido previo al inicio del tratamiento de quimioterapia, valoración de acuerdo a límites de normalidad	1: Hemoglobina normal. 2: Anemia. 3. Poliglobulia.
Leucocitos	Cualitativa nominal	Variable secundaria	Número absoluto de leucocitos medidos previo al inicio del tratamiento	1. Valor normal. 2. Leucocitosis 3. Leucopenia

			(valoración de acuerdo a límites de normalidad)	
Neutrófilos	Cualitativa nominal	Variable secundaria	Número absoluto de neutrofilos medidos previo al inicio del tratamiento (valoración de acuerdo a límites de normalidad)	1. Valor normal. 2. Leucocitosis 3. Leucopenia
Linfocitos	Cualitativa nominal	Variable secundaria	Número absoluto de linfocitos medidos previo al inicio del tratamiento (valoración de acuerdo a límites de normalidad)	1. Valor normal. 2. Leucocitosis 3. Leucopenia
Triglicéridos	Cualitativa nominal	Variable secundaria	Concentración en sangre de nivel de triglicéridos	1: Triglicéridos normales (< 150 mg/dl) 2: Triglicéridos altos (> 150 mg/dL)
Colesterol sérico	Cualitativa nominal	Variable secundaria	Evaluación de niveles de colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol.	Normal Alto Bajo
Etapa clínica	Cualitativa nominal	Variable independiente	Localización y grado de diseminación del cáncer de mama	1: Localizado 2: Localmente-avanzado 3: Distante
Quimioterapia neoadyuvante	Cualitativa nominal	Variable secundaria	Combinación de fármacos recibidos y secuencia de tratamiento	Paclitaxel-AC AC-Paclitaxel FAC-Paclitaxel FAC-Paclitaxel-Trastuzumab FEC Paclitaxel-Trastuzumab-AC Paclitaxel-FAC
Cirugía de mama	Cualitativa nominal, dicotómica	Variable secundaria	Extensión de la cirugía realizada a la paciente	1. Mastectomía 2. Cirugía conservadora
Cirugía en axila	Cualitativa nominal, dicotómica	Variable secundaria	Extensión de la cirugía realizada en la axila	1: Mapeo de ganglio centinela 2: Disección axilar
RPC	Cualitativa nominal, dicotómica	Variable dependiente	Ausencia de enfermedad invasora o insitu en mama o axila posterior a quimioterapia neoadyuvante	1: Si 2: No
Supervivencia libre de	Cuantitativa, numérica	Variable de supervivencia	Tiempo en meses desde la realización	Vgr. 10, 20, 30 meses



recurrencia	discreta		de una cirugía definitiva hasta la documentación de recurrencia local, regional o a distancia	
Supervivencia global	Cuantitativa, numérica discreta	Variable de supervivencia	Tiempo en meses desde el diagnóstico hasta la última valoración del paciente o muerte	Vgr. 10, 20, 30 meses

#### **Variables demográficas y clínicas:**

- **Clínicas:** Edad, antecedente personal y familiar de cáncer.
- **Etapa clínica de acuerdo a la clasificación anatómica de AJCC octava edición:** Etapa clínica I, II, III (ver **anexo 2 y 3**).

#### **Variables de patología:**

- **Subtipo molecular:** luminal, her2 positivo, triple negativo.
- **Subtipo histológico:** carcinoma ductal, carcinoma lobulillar, carcinoma mixto, otros.
- **Grado histológico:** grado 1,2 o 3.
- **Variables de tratamiento:** tipo de quimioterapia neoadyuvante: citotóxica, terapia anti-Her2.

#### **Variables de tratamiento:**

- **Quimioterapia administrada:** secuencial o concomitante.

#### **Variables quirúrgicas:**

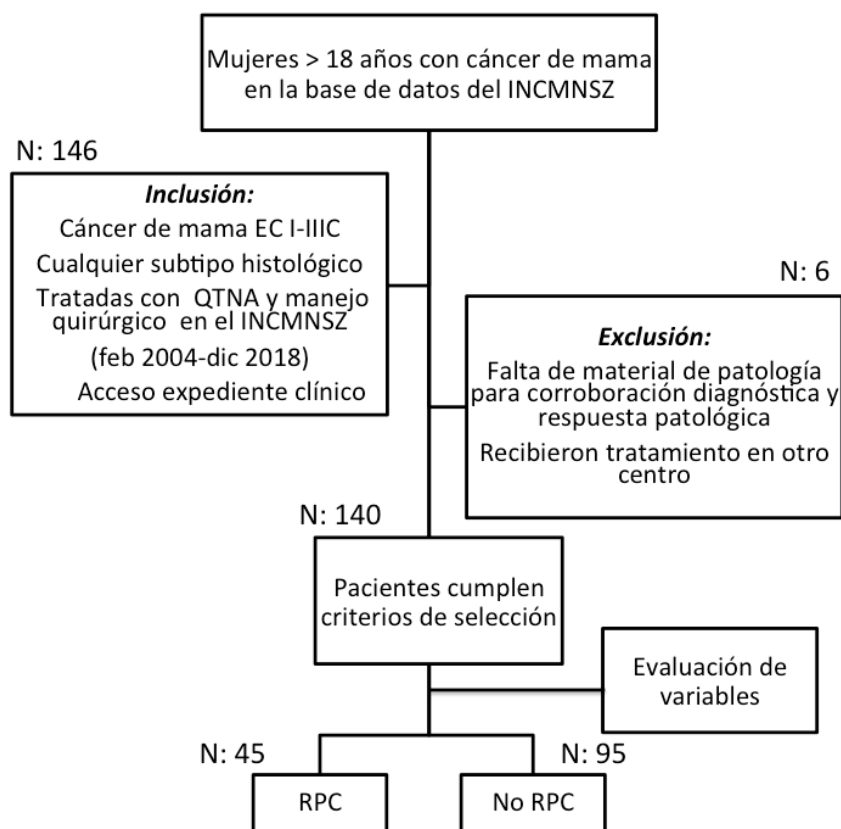
- **Cirugía de la mama:** cirugía conservadora o mastectomía
- **Cirugía de la axila:** mapeo ganglionar y biopsia de ganglio centinela o disección ganglionar.

#### **Variables de laboratorio:**

- **Laboratorio:** colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos al diagnóstico, glucosa al diagnóstico (Según los criterios de la American Diabetes Association (ADA), las pacientes se clasificaron en un grupo euglucémico (glucosa en ayuno <100 mg / dl) y un grupo hiperglucémico (glucosa en ayuno > 100 mg / dl). Se diagnosticó diabetes mellitus (DM) si los niveles de glucosa > 126 mg / dl). Nivel de hemoglobina, conteo de leucocitos, conteo de neutrófilos y conteo de linfocitos previo al inicio del tratamiento.
- **Respuesta patológica al tratamiento:** respuesta patológica completa (RPC): se definió mediante examen microscópico del tumor extirpado y los ganglios linfáticos después de la finalización de la terapia y se definió como la desaparición de todas las enfermedades invasivas de la mama y los ganglios linfáticos, o enfermedad microscópica residual (EMR): enfermedad estable (EE), respuesta parcial (RP) o progresión (P)
- **Supervivencia:** SG (período de tiempo estimado de la fecha de diagnóstico al último seguimiento) y supervivencia libre de recaída (SLR) (período de tiempo estimado desde la fecha de quirúrgica hasta la fecha de recaída).

- **DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO**

**Grafico 1. Algoritmo de recolección de datos**



- Se revisó el expediente físico y electrónico de cada paciente.
- Se obtuvo información de las características clínicas al momento del diagnóstico, antecedentes personales y familiares de cáncer, antecedente personales patológicos de sobrepeso, obesidad, dislipidemia o patología tiroidea.
- Se realizó una búsqueda de los resultados de laboratorios realizados previo al inicio del tratamiento neoadyuvante, buscándose de manera dirigida pruebas de función tiroidea, colesterol total, colesterol LDL, glucosa, Hemoglobina , leucocitos, neutrófilos y linfocitos, se tomó en cuenta el valor absoluto y si se encontraba, normal, elevado o bajo, de acuerdo con los límites de referencia del laboratorio vigentes para el período de tiempo correspondiente.

- Se revisó la etapa clínica consignada en el expediente y los reportes de estudios de gabinete (mastografía, ultrasonido de mama, tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis, así como resultados de biopsias realizadas), con estos datos se determinó la etapa clínica de la neoplasia de acuerdo al TNM y AJCC 8va edición (**ver anexo 2 y 3**).
- Se documentó el tipo de quimioterapia neoadyuvante recibida, si completaron el número de dosis planteadas, el uso o no de radioterapia, hormonoterapia y terapia anti-Her2 adyuvante.
- Se documentó el tipo de respuesta patológica a la quimioterapia: respuesta patológica completa o enfermedad residual viable.
- Se tomó en cuenta las siguientes fechas:
  - a. Fecha del diagnóstico: fecha de realización de la biopsia mamaria, donde se documentó carcinoma invasor.
  - b. Fecha de inicio de quimioterapia: fecha en la que se administró el primer ciclo de QTNA.
  - c. Fecha de tratamiento quirúrgico definitivo: fecha en la que se llevó a cabo la cirugía conservadora o cirugía radical de mama y manejo pertinente de axila.
  - d. Fecha a la recurrencia: fecha en la cual se documentó recurrencia de la enfermedad local, locoregional a distancia, sea a través de estudio de imagen o biopsia.
  - e. Fecha de último seguimiento y/o defunción

- Con estos datos recolectados, se determinó la respuesta al tratamiento y se evaluaron los datos de supervivencia (SG y SLE).

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva para las variables de acuerdo a su distribución; éstas incluyeron datos demográficos y clínicos. Las variables continuas se expresaron como medidas de tendencia central y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se evaluaron mediante la prueba Z de Kolmogorov-Smirnov para ver su tipo de distribución. Para el análisis de la diferencia entre los grupos (RPC vs no RPC) se empleó  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher. Para variables continuas el promedio de la diferencia para cada grupo se calculó con la prueba t estándar para dos grupos, U de Mann-Whitney o estudio de medianas según su distribución. Se empleó el método de Kaplan-Meier para obtener los análisis de las estimaciones de supervivencia libre de recaída y supervivencia global, el contraste entre las curvas de supervivencia de cada grupo se determinó mediante la prueba de rango logarítmico (log rank). Un valor de p de dos colas  $\leq 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Se hizo uso del programa SPSS versión 21 para la recolección de datos y el análisis.

- **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética en investigación, así como por el comité de investigación del INCMNSZ. El protocolo no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento públicas, comerciales o sector privado. Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses y está aprobado por el comité de ética de nuestra institución con el número de aprobación: HEM-3416-20-20-1 (*anexo 4*).

## RESULTADOS

En el periodo de febrero del 2004 a diciembre del 2018, 140 pacientes con CM fueron tratadas con QTNA en el INCMNSZ.

*Características clínicas:* La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 53 años (rango, 27-87). Las principales características clínicas se muestran en la **tabla 1**. La mayoría de las pacientes no tenían antecedente personal o familiar de cáncer. Un 70% de la población estudiada tenía ELAV ( $\geq$  IIB). Dos tercios de las pacientes presentaban sobrepeso u obesidad. La mediana de valores de laboratorio se encontró en su mayoría dentro del rango normal.

*Características histológicas:* La mayor parte de los tumores evaluados fueron carcinomas ductales infiltrantes (73%), el 50% de los cuales eran tumores de grado bajo a moderado. Con respecto al estado del receptor hormonal, el 38% fueron RH positivos. El 25% de los casos tuvieron triples positivos. La proporción de pacientes que fueron triple negativo fue el 38.5% y el 21.4% fueron tumores Her 2 + puros.

*Características del tratamiento:* La elección del tratamiento fue decisión del médico tratante. Más del 60% de los casos recibieron un esquema secuencial de QTNA basado en antraciclenos y taxanos. Todas las pacientes evaluadas completaron el tratamiento de QTNA estipulado por el médico tratante. Posterior al tratamiento neoadyuvante, en general el 57% fueron llevadas a mastectomía, mientras que 43% se les realizó cirugía conservadora de mama.

<b>Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS (N=140)</b>	
<b>Característica</b>	<b>N (%)</b>
<b>Mediana de edad (rango)</b>	53 (27-87)
<b>Cáncer previo (otro)</b>	8 (6)
<b>Antecedente hereditario (cáncer de mama)</b>	23 (16)
<b>Secuencia de QTNA</b>	
Paclitaxel-AC	29 (20%)
AC*-Paclitaxel	13 (9.2%)
FAC-Paclitaxel	27 (19%)
FAC-Paclitaxel-Trastuzumab	1 (0.7%)
FEC	4 (2.8%)
Paclitaxel-Trastuzumab-AC	15 (10.7%)
Paclitaxel-FAC	23 (16.4%)
Otro	28 (20%)
<b>Subtipo molecular</b>	
Receptores hormonales +/-Her2-	19 (13.57)
Receptores hormonales +/-Her2+	37 (25.42%)
Her2+ puro	30 (21.42%)
Triple negativo	54 (38.5%)
<b>Estadio clínico</b>	
IA-IIA-IB	41 (29.28%)
IIB-IIIC	99 (70.7%)
<b>Tipo tumoral</b>	
Ductal	102 (72.8%)
Lobulillar	22 (15.7%)
Otro	12 (8.5%)
Se desconoce	4 (2.8%)
<b>Grado tumoral</b>	
1-2	70 (50%)
3	43 (30.7%)
Se desconoce	27 (19.3%)
<b>IMC</b>	
Normal	43 (33%)
Sobrepeso u obesidad	93 (65%)
<b>Cirugía de la mama</b>	
Mastectomía	80 (57%)
Cirugía conservadora	60 (43%)
<b>Cirugía de la axila</b>	
Disección axilar	92 (65%)
Mapeo de ganglio centinela	48 (35%)
<b>Mediana de glucosa (rango)</b>	93 (67-235)
<b>Mediana de hemoglobina (rango)</b>	14 (7.4-17.3)
<b>Mediana de linfocitos (rango)</b>	1488 (400-3713)
<b>Mediana de colesterol (rango)</b>	156 (79-471)
<b>Mediana de leucocitos (rango)</b>	5700 (2100-12500)
<b>Mediana de neutrófilos (rango)</b>	3425 (273-8834)
<b>Mediana de LDL (rango)</b>	110 (23-205)
<b>Mediana HDL</b>	46 (21-87)
<b>Mediana de triglicéridos (rango)</b>	126 (27-405)
<i>FAC: 5Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup>, Doxorrubicina 50 mg /m<sup>2</sup> y Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>  FEC: 5Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup>, Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, y Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>  AC: Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup></i>	

*Resultados de tratamiento:* En la revisión patológica de las muestras tumorales y ganglionares de las pacientes que recibieron QTNA, se encontró que 45 de las 140 pacientes tuvieron RPC (32.2%), mientras que 95 pacientes presentaron enfermedad residual (67.8%). Del total de la cohorte, 49% fueron tumores RH positivos, 29% fueron tumores Her2 puro y el 22% fueron tumores triples negativos. En la **tabla 2**, se resume la relación entre factores clínico-patológicos y RPC. Aproximadamente dos tercios de las pacientes que desarrollaron RPC tenía enfermedad localmente avanzada y presentaron en su mayoría carcinomas ductales. Al menos el 90% de las pacientes con RPC tenían niveles de glucosa normal, previa al inicio del tratamiento neoadyuvante. En las pacientes que tuvieron enfermedad residual, el 75% presentaba sobrepeso u obesidad.

<b>Tabla 2. CARACTERÍSTICAS DE ACUERDO A RPC (N=140)</b>		
<b>Característica</b>	<b>RPC (n=45) n (32.2%)</b>	<b>No RPC (n=95) n (67.8%)</b>
<b>Mediana de edad (rango)</b>	52 (32-74)	54 (27-87)
<b>Subtipo molecular</b>		
Receptores hormonales +/-Her2-	1 (2.2)	18 (19)
Receptores hormonales +/-Her2+	21 (46.7)	16 (17)
Her2+ puro	13 (28.8)	17 (18)
Triple negativo	10 (22.3)	44 (46)
<b>Estadio clínico</b>		
IA-IIA-IB	16 (35.5)	25 (26.3)
IIB-IIIC	29 (64.5)	70 (73.7)
<b>Tipo tumoral</b>		
Ductal	35 (77.8)	67 (70.5%)
Lobulillar	2 (4.4)	20 (21%)
Otro	5 (11.1)	7 (7.5)
Se desconoce	3 (6.7)	1 (1%)
<b>Grado tumoral</b>		
1-2	20 (44.5)	50 (52.6)
3	15 (33.3)	28 (29.5)
Se desconoce	10 (22.2)	17 (17.9)
<b>IMC</b>		
Normal	22 (48.8)	23 (24.3)
Sobrepeso u obesidad	23 (51.2)	72 (75.7)
<b>Glucosa</b>		
Normal	41 (91)	62 (65.3)



Alta	4 (9)	33 (34.7)
<b>Linfocitos</b>		
Normal	25 (55.5)	73 (76.8)
Linfopenia	20 (44.5)	22 (23.2)
<b>Manejo quirúrgico de la mama</b>		
Cirugía conservadora de mama	32 (71)	28 (30)
Mastectomía	13 (29)	67 (70)
<b>Manejo quirúrgico de la axila</b>		
Mapeo de ganglio centinela	17 (38%)	31 (32)
Dissección axilar	28 (62%)	64 (68)

*Factores asociados a respuesta patológica completa:* El análisis univariado de los posibles factores predictivos de RPC se muestra en la **tabla 3**. Las características que se correlacionan con una mayor RPC son los tumores con subtipo molecular Her2+/ luminal [OR: 3.0, IC 95% (1.3-6.8)], subtipo tumoral ductal [OR 5.2 IC 95% (1.1-23.6)], la ausencia de sobrepeso/obesidad [OR 3.0, IC (1.4-6.3)], estado euglucémico [OR 5.4, IC 95% (1.8-16.6)], adecuado control de triglicéridos [OR 3.1, IC 95% (1.0-9.5)], tener linfopenia [OR 2.7, IC 95% (1.2-5.7)] y la combinación de glucosa normal y un índice de masa corporal (IMC) normal [OR 12.0, IC 95% (3.0-47.6)]. El análisis multivariado se realizó utilizando posibles variables predictivas (identificadas como aquellas con una  $p \leq 0.05$ ) del análisis univariado. Los posibles factores predictivos en el análisis multivariado para RPC, fueron subtipo molecular Her2+/ luminal [OR 2.0, IC 95% (1.0-4.2)]; tener un IMC normal [OR 2.2, IC 95% (1.1-4.3)], valores de glucosa normales previo al inicio del tratamiento [OR 4.7, IC 95% (1.4-15.4)] y la combinación de IMC normal y glucosa normal [OR 5.8, IC 95% (1.8-19.8)]. Otros factores como lipoproteínas de alta densidad (HDL), hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y colesterol total no fueron significativos en el análisis univariado ni en el multivariado.

**Desenlaces clínicos:** La SLE y la SG a 5 años no fue estadísticamente significativa entre las 45 pacientes que hicieron RPC y las 95 pacientes que tuvieron enfermedad residual. Sin embargo

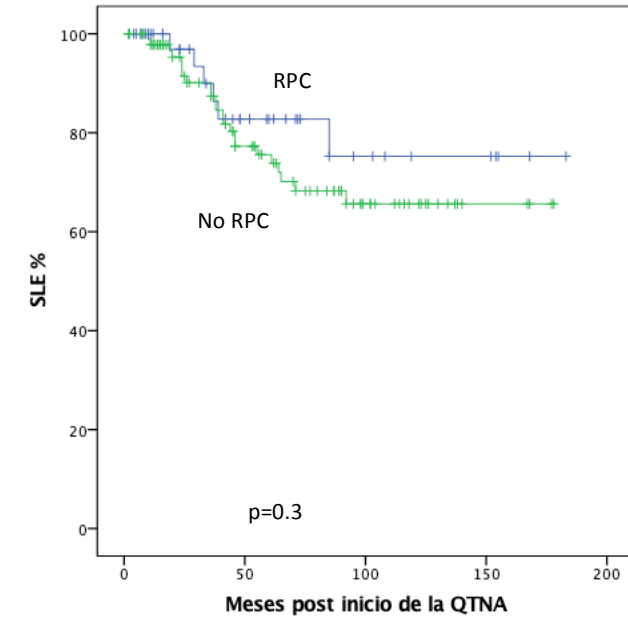
hubo una tendencia a que aquellas pacientes con RPC tenían mejores desenlaces (ver **figura 1 y 2**).

Como podemos ver en la **figura 3**, las pacientes con hiperglicemia y un IMC elevado previo al inicio del tratamiento neoadyuvante tuvieron una peor SG a 10 años (56%) comparado con las pacientes con adecuado control glucémico y peso normal (91%), lo cual fue estadísticamente significativo  $p=0.007$ .

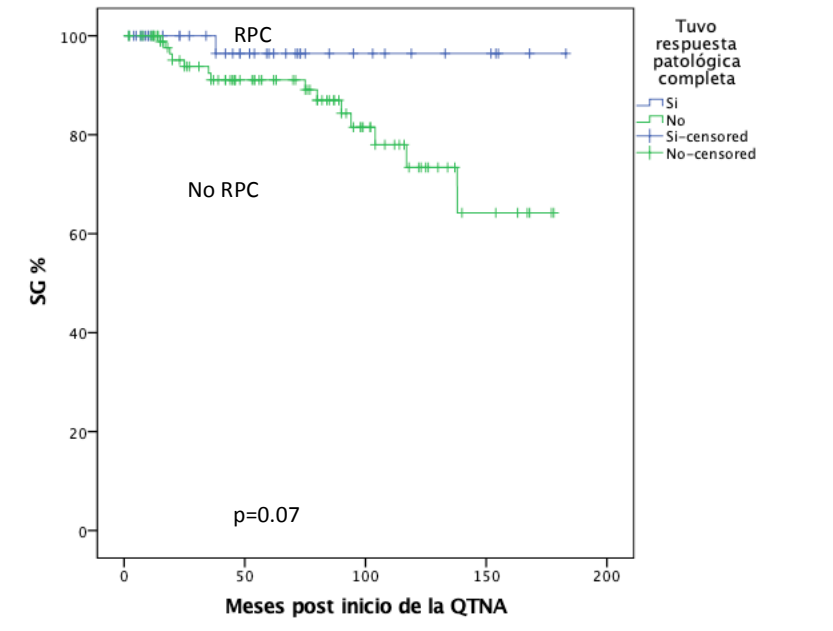
<b>Tabla 3. ANÁLISIS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO DE FACTORES ASOCIADOS CON RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA</b>					
<b>Univariado</b>			<b>Multivariado (ajustado) regresión de Cox</b>		
<b>Característica</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>Característica</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>			<b>Edad</b>		
≥ 50 años	1.2 (0.6-2.4)	0.7	≥ 50 años	1.1 (0.6-2.0)	0.7
<b>Subtipo molecular</b>			<b>Subtipo molecular</b>		
RH+/Her2+	3.0 (1.3-6.8)	0.009*	RH+/Her2+	2.0 (1.0-4.2)	0.04*
<b>Estadio clínico</b>			<b>Estadio clínico</b>		
IIB-IIIC	1.6 (0.7-3.5)	0.2	IIB-IIIC	1.3 (0.7-2.4)	0.4
<b>Tipo tumoral</b>			<b>Tipo tumoral</b>		
Ductal	5.2 (1.1-23.6)	0.02*	Ductal	4.0 (0.9-16.8)	0.06
<b>Grado tumoral</b>			<b>Grado tumoral</b>		
3	0.7 (0.3-1.6)	0.5	3	0.7 (0.3-2.4)	0.06
<b>IMC</b>			<b>IMC</b>		
Normal	3.0 (1.4-6.3)	0.004*	Normal	2.2 (1.1-4.3)	0.02*
<b>Glucosa</b>			<b>Glucosa</b>		
Normal (<99 mg/dL)	5.4 (1.8-16.6)	0.001*	Normal (<99 mg/dL)	4.7 (1.4-15.4)	0.01*
<b>Linfocitos</b>			<b>Linfocitos</b>		
Linfopenia	2.7 (1.2-5.7)	0.01*	Linfopenia	1.8 (0.9-3.1)	0.06
<b>Triglicéridos</b>			<b>Triglicéridos</b>		
Normal (<150 mg/dL)	3.1 (1.0-9.5)	0.05*	Normal (<150 mg/dL)	2.3 (0.7-5.9)	0.09
<b>Glucosa normal + IMC normal</b>	12.0 (3.0-47.6)	0.0001*	<b>Glucosa normal + IMC normal</b>	5.8 (1.8-19.8)	0.004*

\*Estadísticamente significativo

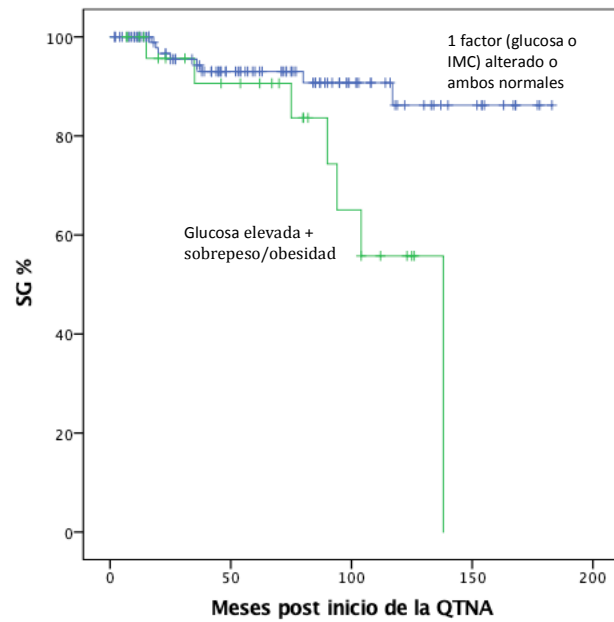
**Figura 1.** Supervivencia libre de enfermedad a 5 años de acuerdo a la RCP: RPC 75% vs No RPC 66%,  $p=0.3$



**Figura 2.** Supervivencia global a 5 años de acuerdo a la RCP: RPC 96% vs No RPC 73%,  $p=0.07$



**Figura 3.** Supervivencia global a 10 años de acuerdo a las alteraciones en glucosa e IMC: glucosa elevada + sobrepeso/obesidad (56%) vs un factor (glucosa o IMC) alterado o ambos normales (91%);  $p=0.007$



## DISCUSIÓN

En este estudio se informan los resultados de una serie de pacientes con CM tratadas con QTNA en un Instituto Nacional de Salud en México. Dado que lograr obtener una RPC al momento de la cirugía es un marcador sustituto de desenlaces positivos en las pacientes con CM que reciben quimioterapia neoadyuvante, la evaluación de los factores predictivos de RPC se ha convertido en un foco de interés en investigación. Es por eso que en el presente estudio se realizó un análisis para identificar posibles factores predictivos asociados a RPC.

En los ensayos clínicos de QTNA, la RPC ha oscilado entre 6% y 26%<sup>30,37,45</sup>. En nuestro estudio, la RPC en pacientes tratadas con QTNA fue de 32.2%, un valor mucho mayor a lo reportado en la literatura. En nuestro estudio aproximadamente el 39% de las pacientes tenían tumores que expresaban RH + (incluyendo Her 2+/Her2-), seguido de una población muy similar de tumores triples negativos 38.5% y tan sólo un 21% eran tumores Her2/neu puros. De las pacientes que obtuvieron RPC, la mayor proporción (42%) expresaban RH positivos, un valor mucho mayor a lo reportado en otros estudios, (7.5-16%<sup>36</sup>); así mismo, el 29% fueron tumores Her2/neu puros y tan solo el 22% fueron tumores triples negativos. El estado negativo de RH, se ha considerado, de manera tradicional, un factor predictor de respuesta a la terapia citotóxica. Por lo general los tumores con RH positivos tienen una peor respuesta patológica a la QTNA comparado con RH negativos<sup>46</sup>. Por ejemplo, Kuerer et al<sup>37</sup>, encontraron en un estudio de 372 pacientes con CM ELAV sometidas a QTNA, que tan sólo el 7% de las pacientes que hicieron RPC expresaban RH positivos. Por otra parte, aunque se sabe que la amplificación de HER2/neu es un factor pronóstico negativo, existen informes contradictorios sobre su papel como factor predictivo para la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante<sup>37</sup>. Por ejemplo, Tiezzi et al<sup>47</sup>, no pudieron

demostrar una asociación entre la amplificación de Her2/neu y RPC, al evaluar la QTNA con antraciclenos y taxano, y en contra parte, otros estudios han encontrado que la amplificación de HER2/neu es altamente predictiva de RPC<sup>37,48, 49</sup>. En un meta-análisis que incluyó 11,955 pacientes con CM, se encontró que los subtipos tumorales más agresivos (triples negativos y tumores Her2+) tenían una alta frecuencia de RPC, 33% para los primeros y hasta 50% en tumores Her-2+, quienes recibían terapia blanco con trastuzumab, comparativamente con los tumores RH positivos de bajo grado 7% y de alto grado 16%<sup>36</sup>, lo que no se correlaciona con los hallazgos encontrados en nuestro estudio.

La importancia de obtener RPC radica en el hecho de que grandes ensayos clínicos de QTNA han demostrado que las pacientes con RPC tienen una mejor SLE y SG en comparación con aquellas con enfermedad residual<sup>30,40,50</sup>. De hecho, en el ensayo más grande sobre tratamiento neoadyuvante, realizado por el Proyecto Nacional de Mama Adyuvante e Intestino Adyuvante (NSABP B-18) que incluyó 1,523 pacientes asignadas al azar a quimioterapia preoperatoria o post operatoria, demostró que el logro de la respuesta, ya sea patológica o clínica, se correlacionó con un mejor resultado del tratamiento de las pacientes<sup>37, 45</sup>

En nuestro estudio, al realizar el análisis multivariado, los factores independientes que se asociaron a desarrollar RPC fueron: la ausencia de obesidad/sobrepeso (O/S), un adecuado control glucémico y la combinación de estos últimos factores previo al inicio del tratamiento, así mismo, los tumores con RH + y enfermedad Her2+. Las pacientes con hiperglicemia, sobrepeso u obesidad, previo al inicio del tratamiento tuvieron un riesgo incrementado de tener enfermedad residual posterior al tratamiento primario, así como el subtipo triple

negativo. Otros factores clásicos como el grado tumoral, tamaño del tumor primario, la etapa clínica, no fueron estadísticamente significativos.

Llama la atención como los determinantes de RPC en este estudio son los niveles normales de glucosa y un adecuado IMC previo al inicio del tratamiento. La prevalencia de O/S en México ha incrementado sustancialmente desde los años ochenta y con esto a su vez, ha habido un incremento en las enfermedades no transmisibles relacionadas con la obesidad, como lo es la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico<sup>51</sup>. En la actualidad aproximadamente el 30-60% de la población adulta esta afectada por S/O<sup>52, 51</sup>. En nuestro estudio el 65% de las mujeres tenían S/O. Tanto el sobrepeso como la obesidad, medidos de manera estándar a través del IMC, tienen un efecto en el desarrollo y pronóstico del cáncer<sup>53,54</sup>, estos hallazgos tienen soporte tanto en estudios epidemiológicos, como clínicos<sup>55,56</sup>. De acuerdo con el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer, el cáncer de mama, endometrio, colorrectal, riñón, páncreas, esófago, vesícula biliar, ovarios, tiroides posiblemente próstata, se clasifican como cánceres relacionados con la obesidad<sup>57</sup>. El mecanismo biológico a través del cual un IMC alto puede contribuir a un peor pronóstico en las pacientes con cáncer permanece desconocido. Un IMC alto se asocia con mayor riesgo de desarrollo de CM y con diagnósticos en etapas clínicas más avanzadas, tanto en mujeres pre-menopáusicas como post-menopáusicas, así como a un mayor riesgo de recurrencia y muerte<sup>53,55,58</sup>. En una cohorte retrospectiva de 602 pacientes con cáncer de mama ELAV, se encontró que 60% tenía O/S, estas pacientes tuvieron una mayor incidencia de factores de mal pronóstico (alto grado, compromiso ganglionar y mayor tamaño), tumores inflamatorios, con una peor SG y SLR<sup>19</sup>. Tras ajustar por factores de riesgo conocidos para CM como antecedentes familiares, uso de hormonas o estado menopáusico, un estudio

prospectivo realizado en Estados Unidos, reportó una correlación positiva entre la mortalidad por cáncer de mama y un IMC >25. Las pacientes con un IMC >40 mostraron el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con mujeres delgadas<sup>59</sup>, así como otro estudio realizado por Ewertz et al.<sup>56</sup>, encontraron que las pacientes con IMC >30 tenían un riesgo 46% más alto de metástasis a distancia después de 10 años. Se han discutido varios factores potenciales dependientes de obesidad, que pueden estar asociados a la carcinogénesis y a la progresión del cáncer como lo son las altas concentraciones de hormonas sexuales circulantes, niveles de insulina, factor de crecimiento similar a la insulina y otros factores que podrían ocasionar un desbalance entre la diferenciación celular y la apoptosis y entre la progresión y proliferación de células cancerosas de CM, promoviendo el crecimiento de enfermedad metastásica oculta así como la sensibilidad alterada a la quimioterapia en pacientes obesas<sup>51, 60, 61, 62</sup>.

Específicamente en el contexto neoadyuvante existen numerosos estudios que evalúan el impacto de un alto IMC en la respuesta a la QTNA, con evidencia inconsistente. En su mayoría se ha demostrado que las pacientes con un alto IMC tienen menor RPC a la QTNA<sup>53, 54, 60, 58, 63</sup>, mientras que otros no han mostrado una relación consistente<sup>62, 64</sup>. El primer estudio y el más grande en evaluar una asociación positiva entre IMC y RPC, fue realizado por Litton et al<sup>53</sup>. en una cohorte de 1,169 pacientes con CM tratadas en el MD Anderson Cancer Center. En este estudio se categorizaron a las pacientes en IMC normal, sobrepeso y obesidad, de estas el 30% tenían obesidad y 32% tenían sobrepeso, en contraposición 38% tenían peso normal y bajo peso. Encontraron que las pacientes obesas tenían mayor porcentaje de tumores con RH negativos (46%) respecto a pacientes con IMC normal/peso bajo (36%); así como un mayor



porcentaje de pacientes obesas tenían tumores en etapas clínicas avanzadas (III), en comparación con los otros grupos. Dentro del modelo univariado no hubo asociación entre RPC e IMC, así como en el modelo multivariado no hubo diferencias significativas entre las pacientes obesas en comparación con las pacientes con IMC normal/bajo peso. Sin embargo al asociar los grupos con sobrepeso y obesidad comparado con el grupo normal/bajo peso, hubo una asociación significativa con la respuesta patológica completa, así como también el IMC se asoció significativamente con la supervivencia; en pacientes obesas, la supervivencia fue significativamente más corta que en los otros dos grupos de IMC ( $p=0.006$ ). Las pacientes con O/S tuvieron una menor SG a 10 años 67% y 62% respectivamente en comparación con las pacientes con peso normal 74%. Un estudio realizado por Karatas et al<sup>59</sup>, con la finalidad de relacionar el IMC y la RPC a la QTNA en 295 mujeres con CM EC II y III, demostró que los valores más altos de IMC en CM se correlacionaban negativamente con la RPC, cercana a una significancia estadística ( $p=0.09$ ). Cuando se usó como punto de cohorte un IMC de 25, el análisis mostró que las pacientes con un IMC  $<25$  tenían una tasa de RPC significativamente mayor ( $p=0.04$ ), concluyendo que la obesidad estaba asociada con menor RPC y disminución en la SG, la cual podría deberse a la resistencia a la quimioterapia inducida por la obesidad asociada con dosis de tratamiento reducidas en este grupo de pacientes. En otro estudio, Chen y col.<sup>54</sup> informaron un efecto de IMC significativo en la cohorte combinada de pacientes con sobrepeso y obesidad con RPC en comparación con pacientes con peso bajo/normal, respectivamente<sup>54</sup>. Otros estudios más pequeños apoyan esta correlación inversamente proporcional entre un mayor IMC y una menor RPC<sup>60,58</sup>. Por el lado contrario un estudio y meta-análisis publicado en el año 2016<sup>32</sup>, que incluyó 324 pacientes con CM ELAV, encontró tasas

muy similares de RPC entre las pacientes con bajo peso/normal (26.1%), sobrepeso (20%) y obesidad (23.3%); en el análisis multivariado el IMC continuo y categórico no fueron predictores para RPC. Ni el sobrepeso ni la obesidad por si solos, o ambas variables, tuvieron influencia en RPC en comparación con peso normal<sup>19</sup>. Estos hallazgos se correlacionan con otros dos estudios publicados, que no informaron ningún efecto del IMC sobre la RPC<sup>64, 65</sup>. En esa misma publicación<sup>62</sup>, se realizó un meta-análisis en el que se incluyeron 8 estudios y 1,198 pacientes, que evaluaron la influencia del IMC en RPC y desenlaces. Se encontró que sólo el IMC categórico dividido en dos grupos (S/O vs peso bajo/normal) reveló una correlación inversa entre el aumento del IMC y la pCR ( $p = 0.004$ ). Mientras que no se encontró ningún efecto del IMC continuo ( $p = 0.7417$ ) ni del IMC categórico separado en tres grupos (peso bajo/normal/sobrepeso/obesidad) ( $p=0.0565$ ) en la RPC. Los resultados de este estudio apoyan el hecho de que las pacientes con S/O tienen una menor probabilidad de realizar RPC y aunque la correlación entre S/O y RPC es controversial, es un factor modificable, en el cual puede trabajarse antes y durante el tratamiento para mejorar los desenlaces en este tipo de pacientes.

El segundo factor predictivo para RPC en nuestro estudio fue la hiperglicemia. En nuestro estudio la presencia de hiperglicemia previo al inicio de la QTNA fue un factor predictivo negativo de RPC (OR 4.7). Se define hiperglicemia como un exceso de concentración de glucosa en la circulación y es una característica fundamental con pacientes con diabetes<sup>66</sup>. Estudios recientes han reconocido a la hiperglicemia como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en pacientes con diabetes; así mismo, la hiperglicemia además incrementa la prevalencia y mortalidad de muchas neoplasias<sup>67</sup>. Se ha encontrado una pobre SG en pacientes

con cáncer que tienen niveles elevados de glucosa en sangre, que incluyen pacientes con cáncer de colon, cervix, ovario, entre otros<sup>68</sup>. Estudios que nos muestren datos directos sobre las características de dosis-respuesta de los cánceres a la glucosa son escasos<sup>69</sup>.

Warburg O. Fue el primero en proponer que los niveles de glucosa elevados se asocian con tumorigenesis<sup>67</sup>. Existen posibles explicaciones para los mecanismos biológicos, que vinculan la hiperglicemia con malos desenlaces en pacientes con cáncer como lo es la utilización por las células tumorales de glucosa para realizar glicolisis y producir energía, lo que proporciona una fuente de combustible para la rápida proliferación de células cancerosas<sup>66, 68</sup>. El aumento del metabolismo de glucosa en las células cancerosas es conocido como el efecto Warburg, en presencia de oxígeno y altos niveles de glucosa, existe un aumento de la glucólisis en las células cancerosas, lo que logra convertir la glucosa en ácido láctico, y en este proceso logra producir energía. Debido a la deficiencia de trifosfato de adenosina (ATP) producido por la glucólisis, las células tumorales aumentan la ingesta de glucosa para aumentar la glucólisis que le proporciona energía. El alto nivel de glucosa apoya la progresión tumoral a través de varios mecanismos, que incluyen la promoción de la proliferación y migración de células tumorales e inducir resistencia apoptótica y quimioresistencia<sup>67</sup>. Otros mecanismos son la activación de diversas vías de señalización y expresión de genes relacionados con la carcinogénesis, los altos niveles de insulina y los factores de crecimiento similar a la insulina que favorecen la progresión de los tumores<sup>66, 68</sup>; la hiperglicemia a largo plazo da lugar a la producción de un amplio rango de factores pro-inflamatorios como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y de ciclooxigenasa 2 (COX2), factores estrechamente relacionados con el desarrollo de tumores, estas citocinas estimulan la expresión de oncogenes, promueven la proliferación celular inhiben

la apoptosis e inducen la transición epitelio mesénquima, este estado inflamatorio crónico favorece la proliferación y metástasis de los tumores<sup>67</sup>.

La diabetes es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de CM<sup>69</sup> y existe una fuerte asociación entre diabetes/niveles altos de glucosa y S/O<sup>70</sup>. Se cree que la hiperglicemia puede servir como un sustituto de un factor causal como la hiperinsulinemia<sup>69</sup>. La obesidad se asocia comúnmente con hiperinsulinemia, niveles elevados de glucosa en sangre, resistencia a la insulina y alteraciones en los niveles de adipocinas, todo lo cual a su vez está asociado con un mayor riesgo de desarrollar CM<sup>69</sup>. Una posible explicación es que el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina, puede ejercer un efecto directo en el tejido mamario, o indirecto a través del incremento en las hormonas sexuales, disrupción de las adipocinas e incremento del péptido similar a la insulina tipo 1<sup>70</sup>. Hasta la fecha nuestro estudio es el primero que muestra una posible correlación entre hiperglicemia y RPC en pacientes con CM. En otro tipo de tumores como cáncer de esófago, cervico uterino y recto, existe una menor capacidad de respuesta QTNA y por ende menor RPC<sup>68, 71,72</sup>.

Tanto la O/S y la hiperglicemia, hacen parte de un grupo de factores de riesgo cardiovascular, que en la actualidad se conocen como síndrome metabólico (SM). El SM se caracteriza por un grupo de factores de riesgo cardiovascular clínicamente significativos, como obesidad central, presión arterial elevada, tolerancia a la glucosa alterada, niveles elevados de triglicéridos y niveles reducidos de colesterol de HDL en los individuos<sup>73</sup>. Es bien conocido que el SM y sus enfermedades concomitantes son un grave problema de salud en todo el mundo. Este problema probablemente cobrará una mayor importancia en el futuro, debido al incremento en la prevalencia de obesidad. Una proyección para el año 2030 estima que 366 millones de

personas sufrirán obesidad y diabetes tipo 2<sup>56</sup>. La hipertrigliceridemia si bien se encontró como un posible factor predictivo en el análisis univariado, no lo fue en el análisis multivariado, ni el colesterol LDL ni el HDL fueron predictores de desenlaces. Es importante reconocer que tanto la hiperglicemia como un alto IMC son factores de riesgo modificables y susceptibles de realizar una intervención.

En el análisis de Kaplan Meier realizado a nuestras pacientes, se encontró una mayor SLE y SG a 5 años en aquellas pacientes que tuvieron una RPC comparados con pacientes con enfermedad residual, 75 vs 66% y 96 vs 73% respectivamente, aunque esto no fue estadísticamente significativo. En nuestra serie, la SLE y SG a 5 años en pacientes con RPC fue superior a lo reportado en otras series, que rondan entre 80-90% y 60-64%, respectivamente<sup>31</sup>. De manera interesante las pacientes que presentaron la combinación de S/O y un estado hiperglicémico tuvieron peores desenlaces que las pacientes con un peso normal y un estado euglicémico.

## **CONCLUSIONES**

Nuestro estudio demuestra que las pacientes con S/O e hiperglicemia previa al inicio de la QTNA tienen una menor tasa de RPC y peores desenlaces clínicos, ambos factores son susceptibles de ser modificados, una intervención en este contexto, podría mejorar los desenlaces a largo plazo en este tipo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper GM, Hausman RE. The Development and Causes of Cancer. *Cell A Mol Approach*. 2007;743. doi:10.1016/j.pbb.2009.09.001.
2. Epidemiología DG de. *Perfil Epidemiológico de Los Tumores Malignos En México. Base de d1. Dirección General de Epidemiología (DGE). Base de Datos Del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2004-2006 (RHNM). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). [Méx.; 2011.*
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551.
4. (IARC) IA for R on C, World Health Organization (WHO). Breast Cancer. Source: Globocan 2018. *World Heal Organ*. 2018;876:2018-2019. <http://gco.iarc.fr/today>.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). Cancer Fact Sheets: Mexico. *Globocan 2018*. 2018;283:2. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>.
6. Program ER. SEER Stat Fact Sheets : Breast Cancer How Many People Survive 5 Years Or More after Being Diagnosed with Breast. *Natl Cancer Inst*. 2014:1-11.
7. American Cancer Society. Understanding a Breast Cancer Diagnosis, Types of Breast Cancer. American Cancer Society. *Underst a Breast Cancer Diagnosis*. 2016:1-42. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html#references>.
8. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323.
9. Von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3623-3630. doi:10.1200/JCO.2012.45.0940.
10. Sørbye T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-8423. doi:10.1073/pnas.0932692100.
11. Obeidat F, Ahram M, Al Khader A, et al. Clinical and histopathological features of breast cancer in Jordan: Experience from a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(8):1206-1212.
12. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19(2):264-271. doi:10.1038/modpathol.3800528.
13. Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1368-1376. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
14. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-2223. doi:10.1093/annonc/mdt303.
15. Anonymous. The national institutes of health consensus development conference: Adjuvant therapy for breast cancer. Bethesda, Maryland, USA. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1-152.(8):43.
16. Abe O, Abe R, Enomoto K, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
17. Schmoll H-J. AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. *Ann Oncol*. 2003;14(2):345. doi:10.1093/annonc/mdg077.
18. Mieog JSD, Van Der Hage JA, Van De Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2). doi:10.1002/14651858.CD005002.pub2.

19. Gianni Bonadonna, M.D., Pinuccia Valagussa, B.S., Angela Moliterni et al. Massachusetts Medical Society. *N Engl J Med.* 1995;332(14):1-6.
20. Henderson IC. Adjuvant systemic therapy: State of the art, 1989. *Breast Cancer Res Treat.* 1989;14(1):3-22. doi:10.1007/BF01805971.
21. Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S., Franciosa, J. A., Harston, W. E., Tristani, F. E., Duneman, B., Baker B. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UC SHARED JOURNAL COLLECTION on November 22, 2014. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med.* 1986;314(24):1547-1552.
22. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: Ten-year analysis - An intergroup study. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3486-3492. doi:10.1200/JCO.1998.16.11.3486.
23. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer.* 1983;51(5):763-768. doi:10.1002/1097-0142(19830301)51:5<763::AID-CNCR2820510502>3.0.CO;2-C.
24. Perloff M, Lesnick GJ. Chemotherapy Before and After Mastectomy in Stage III Breast Cancer. *Arch Surg.* 1982;117(7):879-881. doi:10.1001/archsurg.1982.01380310005002.
25. Schick P, Goodstein J, Moor J. Preoperative Chemotherapy Followed by Mastectomy for Locally Advanced Breast Cancer. 1983;282:278-282.
26. Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage II and III breast cancer. *Am J Surg.* 2001;182(4):341-346. doi:10.1016/S0002-9610(01)00724-3.
27. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):105-113. doi:10.1200/JCO.2009.23.7370.
28. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-821. doi:10.1056/NEJMoa1910549.
29. Pusztai L, Foldi J, Dhawan A, DiGiovanna MP, Mamounas EP. Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):e390-e396. doi:10.1016/S1470-2045(19)30158-5.
30. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778-785. doi:10.1200/JCO.2007.15.0235.
31. Kuerer BHM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical Course of Breast Cancer Patients With Complete Pathologic primary tumor and axillary lymph Node Response to Doxorubicin- Based Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016;17(2):460-469.
32. Warner ET, Ballman K V., Strand C, et al. Impact of race, ethnicity, and BMI on achievement of pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a pooled analysis of four prospective Alliance clinical trials (A151426). *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(1):109-118. doi:10.1007/s10549-016-3918-5.
33. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5983-5992. doi:10.1200/JCO.2005.06.232.
34. Von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: Phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2015-2023. doi:10.1200/JCO.2009.23.8303.
35. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796-1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595.



36. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
37. Tan MC, Al Mushawah F, Gao F, et al. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg*. 2009;198(4):520-525. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.06.004.
38. Prisack HB, Karreman C, Modlich O, et al. Predictive biological markers for response of invasive breast cancer to anthracycline / cyclophosphamide-based primary (radio-) chemotherapy. *Anticancer Res*. 2005;25(6 C):4615-4621.
39. Fernández-Sánchez M, Gamboa-Dominguez A, Uribe N, et al. Clinical and pathological predictors of the response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Med Oncol*. 2006;23(2):171-183. doi:10.1385/MO:23:2:171.
40. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-2493. doi:10.1200/JCO.1997.15.7.2483.
41. Asaga S, Kinoshita T, Hojo T, Suzuki J, Jimbo K, Tsuda H. Prognostic factors for triple-negative breast cancer patients receiving preoperative systemic chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(1):40-46. doi:10.1016/j.clbc.2012.09.013.
42. Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8331-8339. doi:10.1200/JCO.2005.01.2898.
43. Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer*. 2015;22(2):185-191. doi:10.1007/s12282-013-0474-2.
44. Rouzier R, Pusztai L, Garbay JR, et al. Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer*. 2006;107(7):1459-1466. doi:10.1002/cncr.22177.
45. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4165-4174. doi:10.1200/JCO.2003.12.005.
46. M. Colleoni, I. Minchella, G. Mazzarol, F. Nole, G. Peruzzotti, A. Rocca GV, L. Orlando, G. Ferretti, G. Curigliano, P. Veronesi MI& AG. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol*. 2000;11(3):1057-1059.
47. Tiezzi DG, Andrade JM, Ribeiro-Silva A, Zola FE, Marana HRC, Tiezzi MG. HER-2, p53, p21 and hormonal receptors proteins expression as predictive factors of response and prognosis in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus epirubicin combination. *BMC Cancer*. 2007;7:1-10. doi:10.1186/1471-2407-7-36.
48. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678-5685. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2421.
49. Rody A, Karn T, Gätje R, et al. Gene expression profiling of breast cancer patients treated with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide within the GEPARTRIO trial: HER-2, but not topoisomerase II alpha and microtubule-associated protein tau, is highly predictive of tumor response. *Breast*. 2007;16(1):86-93. doi:10.1016/j.breast.2006.06.008.
50. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel

- Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;15212(30):96-102. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469.
51. Rtveldzė K, Marsh T, Barquera S, et al. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public Health Nutr.* 2014;17(1):233-239. doi:10.1017/S1368980013000086.
  52. Dibonaventura M, Nicolucci A, Meincke H, Le Lay A, Fournier J. Obesity in Germany and Italy: Prevalence, comorbidities, and associations with patient outcomes. *Clin Outcomes Res.* 2018;10:457-475. doi:10.2147/CEOR.S157673.
  53. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4072-4077. doi:10.1200/JCO.2007.14.4527.
  54. Chen S, Chen CM, Zhou Y, Zhou RJ, Yu K Da, Shao ZM. Obesity or overweight is associated with worse pathological response to neoadjuvant chemotherapy among Chinese women with breast cancer. *PLoS One.* 2012;7(7):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0041380.
  55. Nahleh Z. Breast cancer, obesity and hormonal imbalance: A worrisome trend. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(6):817-819. doi:10.1586/era.11.67.
  56. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):25-31. doi:10.1200/JCO.2010.29.7614.
  57. Lee JS, Cho SI, Park HS. Metabolic syndrome and cancer-related mortality among Korean men and women. *Ann Oncol.* 2009;21(3):640-645. doi:10.1093/annonc/mdp344.
  58. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol.* 2002;20(4):1128-1143. doi:10.1200/JCO.20.4.1128.
  59. Karatas F, Erdem GU, Sahin S, et al. Obesity is an independent prognostic factor of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast.* 2017;32:237-244. doi:10.1016/j.breast.2016.05.013.
  60. Del Fabbro E, Parsons H, Warneke CL, et al. The Relationship Between Body Composition and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Women with Operable Breast Cancer. *Oncologist.* 2012;17(10):1240-1245. doi:10.1634/theoncologist.2012-0169.
  61. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: Results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):42-51. doi:10.1200/JCO.20.1.42.
  62. Erbes T, Stickeler E, Rucker G, et al. BMI and Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Study and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer.* 2016;16(4):e119-e132. doi:10.1016/j.clbc.2016.02.018.
  63. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(6):1718-1725. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1479.
  64. Lee KH, Keam B, Im SA, et al. Body mass index is not associated with treatment outcomes of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: Korean data. *J Breast Cancer.* 2012;15(4):427-433. doi:10.4048/jbc.2012.15.4.427.
  65. Eralp Y, Smith TL, Altundağ K, et al. Clinical features associated with a favorable outcome following neoadjuvant chemotherapy in women with localized breast cancer aged 35 years or younger. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(1):141-148. doi:10.1007/s00432-008-0428-9.
  66. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J.* 2014;38(5):330-336. doi:10.4093/dmj.2014.38.5.330.
  67. Li W, Zhang X, Sang H, et al. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):1-7. doi:10.1186/s13046-019-1309-6.
  68. Li J, Wu MF, Lu HW, Zhang BZ, Wang LJ, Lin Z. Impact of hyperglycemia on outcomes among patients receiving neoadjuvant chemotherapy for bulky early stage cervical cancer. *PLoS One.* 2016;11(11):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0166612.

69. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(4):856-862. doi:10.1002/ijc.22717.
70. Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, et al. Diabetes in relation to breast cancer relapse and all-cause mortality in elderly breast cancer patients: A FOCUS study analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3011-3016. doi:10.1093/annonc/mdt367.
71. Showalter SL, Rosato EL, Anne PR, Scott W, Mitchell E, Berger AC. Does diabetes mellitus influence pathologic complete response and tumor downstaging after neoadjuvant chemoradiation for esophageal and gastroesophageal cancer? A two-institution report. *J Surg Oncol*. 2010;101(1):43-46. doi:10.1002/jso.21418.
72. Caudle AS, Kim HJ, Tepper JE, et al. Diabetes mellitus affects response to neoadjuvant chemoradiotherapy in the management of rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(7):1931-1936. doi:10.1245/s10434-008-9873-6.
73. Expert Panel on Detection E and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report (NCEP) - Adult Treatment Panel III. *J Am Med Assoc*. 2001;285(19):2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486.

## ANEXOS

<b>Anexo 1. Definición de St Gallen de subtipos intrínsecos de CM <sup>14</sup></b>	
Subtipo intrínseco	Definición clínico patológica
<b>Luminal A</b>	<p><b>‘Similar a Luminal A’</b>            RE y RP positivo            Her2 negativo            Ki - 67 “bajo” &lt; 20%            (Riesgo de recurrencia bajo basado en ensayos de expresión multigénica)</p>
<b>Luminal B</b>	<p><b>‘Similar a Luminal B (Her2 negativo)’</b>            RE positivo            Her2 negativo  <i>Y al menos una de las siguientes:</i>            Ki - 67 “alto” &gt; 20%            Rp negativo o bajo            (Riesgo de recurrencia alto basado en ensayos de expresión multigénica)</p> <p><b>‘Similar a Luminal B (Her2 positivo)’</b>            RE positivo            Her2 sobre-expresado o amplificado            Cualquier Ki-67            Cuaquier Rp</p>
<b>Sobre-expresión de Her2 (Erb-B2)</b>	<p><b>‘Her2 positivo (no luminal)’</b>            Her2 sobre-expresado o amplificado            RE y RP ausente</p>
‘similar a basal’	<p><b>‘Triple negativo’</b>            RE y RP ausente            Her2 negativo</p>
<i>RE: receptor de estrógeno, Rp: receptor de progesterona, Ki 67 alto: &gt; 20%, Ki67 bajo: &lt; 20%</i>	

<b>Anexo 2. Sistema de etapificación TNM para cáncer de mama. AJCC 8va edición<sup>17</sup>.</b>	
<b>Tumor primario (T)</b>	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>
T1	Tumor < 20 mm en su dimensión mayor
<i>T1mi</i>	Tumor < 1 mm
<i>T1a</i>	Tumor > 1 mm pero < 5 mm
<i>T1b</i>	Tumor > 5 mm pero < 10 mm
<i>T1c</i>	Tumor > 10 mm pero < 20 mm
T2	Tumor > 20 mm pero < 50 mm
T3	Tumor > 50 mm
T4	Tumor de cualquier dimensión con extensión directa a la pared del tórax y/o piel (nódulos macroscópicos o ulceración); la invasión a la dermis sólo no clasifica como T4
<i>T4a</i>	Extensión directa a la pared del tórax; invasión o adherencia al musculo pectoral en ausencia de invasión a la pared del tórax no califica como T4.
<i>T4b</i>	Extensión directa a la piel: Ulceración y/o nódulos satelites macróscopicos ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja), que no cumple criterios para carcinoma inflamatorio.
<i>T4c</i>	Presencia de <i>T4a</i> y <i>T4b</i>
<i>T4d</i>	Carcinoma inflamatorio
<b>Ganglios linfáticos (N)</b>	
<b>Clínicos (cN)</b>	
cNx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
cN0	Ausencia de ganglios linfáticos regionales (por imagen o a la exploración física)
cN1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales en niveles I y II, móviles
cN2	Metástasis a ganglios linfáticos en nivel axilar I y II ipsilaterales, que son clasificados como fijos o conglomerado; o ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de ganglios axilares metastásicos.
cN2a	Metástasis a ganglios linfáticos en nivel axilar I y II ipsilaterales, que son clasificados como fijos entre ellos (conglomerado) o a otras estructuras.
cN2b	Metástasis a ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de ganglios axilares metastásicos.
cN3	Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel axilar 3), con o sin involucro de ganglios linfáticos axilares en nivel I y II; o metástasis a ganglios linfáticos mamarios internos y axilares nivel I y II ipsilaterales; o metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin involucro de ganglios axilares o mamarios internos.
cN3a	Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares.
cN3b	Metástasis a ganglios linfáticos mamarios internos y axilares.
cN3c	Metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
<b>Ganglios linfáticos (N)</b>	
<b>Patológicos (pN)</b>	
pNx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
pN0	No se identifican ganglios linfáticos metastásicos
pN1	Micrometástasis; o metástasis a 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o ganglios mamarios internos clínicamente negativos con micro o macrometástasis en biopsia de ganglio centinela
pN1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, tamaño > 0.2 mm pero no mayor a 2.0 mm)

pN1a	Metástasis a 1-3 ganglios linfáticos axilares, (al menos uno de los cuales tiene metástasis > 2.0 mm)
pN1b	Metástasis a ganglios mamaros internos clínicamente negativos con micro o macrometástasis en biopsia de ganglio centinela
pN1c	Combinación de pN1a y pN1b
pN2	Metástasis a 4-9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios mamaros internos positivos por imagen en ausencia de enfermedad ganglionar axilar metastásica
pN2a	Metástasis a 4-9 ganglios linfáticos axilares, (al menos uno de los cuales tiene metástasis > 2.0 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectados clínicamente con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares clínicamente negativos
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares; o ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar); o ganglios linfáticos mamaros internos positivos por imagen y al menos uno o más ganglios linfáticos axilares metastásicos; o 3 o más ganglios axilares metastásicos, y micrometástasis o macrometástasis en biopsia de ganglio centinela en ganglios mamaros internos clínicamente negativos; o metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos uno con un depósito tumoral > 2.0 mm); o metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar)
pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente positivos); o pN2a en presencia de pN1b
pN3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales
Metastasis a distancia (M)	
M0	No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
cM1	Presencia de metástasis a distancia detectada clínica o radiográficamente
pM1	Cualquier confirmación histológica de metástasis en un organo distante; o ganglios linfáticos no regionales, con metástasis > 0.2 mm

**Anexo 3. Grupos de etapificación anatómica. AJCC 8va edición<sup>17</sup>.**

<b>Etapa</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	T0	M0
IA	T1	T0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Anexo 4. Aprobación de Comités Institucionales



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 11 DE JUNIO DE 2020  
NO. OFICIO MCONTROL-693/2020  
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

**DR. EUCARIO LEÓN RODRIGUEZ**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL  
DEPTO. DE HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15  
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI  
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080  
**P R E S E N T E**

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

**"Factores predictivos de respuesta patológica completa en pacientes con  
cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante en el  
INCMNSZ"  
versión junio 2020**

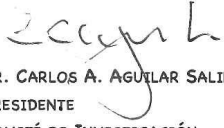
Solo se sugiere re-evaluar los factores predictivos a medir. No se incluyen algunas de las características del tumor (positividad a cierto tipo de receptor) que han demostrado determinar la evolución.

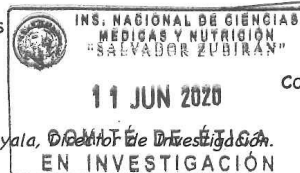
La vigencia de la aprobación termina el día 11 de junio de 2021. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones:

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE.

Sin más por el momento, quedamos de usted.

ATENTAMENTE,

  
DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



  
DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ  
SECRETARIO  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación.  
CAAS/SHJ/MRG

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, C. P. 14080, Alcaldía Tlalpan,  
Ciudad de México, México. Tel. (52) 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



**2020**  
LEONÁ VICARIO  
SECRETARÍA DE SALUD