



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza"**

**Evaluación de respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama triple negativo tratados con quimioterapia neoadyuvante.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DR. ROBERTO CARLOS ROJAS MORENO**

**ASESOR DE TESIS**

**DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**JULIO 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Evaluación de respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama triple negativo  
tratados con quimioterapia neoadyuvante.**

---

Dra. Denisse Añorve Bailón  
Jefe de Enseñanza del Hospital Regional “General Ignacio  
Zaragoza”

---

Dra. Denisse Añorve Bailón  
Tutora de tesis

## ÍNDICE

I.	ABREVIATURAS.....	4
II.	RESUMEN.....	5
III.	MARCO TEORICO.....	8
	a. Epidemiología. ....	10
	b. Incidencia y Presentación Clínica.....	10
	c. Quimioterapia neoadyuvante.....	11
	d. Quimioterapia adyuvante versus Neoadyuvante.....	12
	e. Respuesta patológica como marcador subrogado de supervivencia	12
	f. Evaluación de la respuesta patológica.....	14
	g. Papel de los agentes de platino en el cáncer de mama triple negativo.....	15
	h. Tumores pequeños.....	17
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
V.	JUSTIFICACIÓN.....	19
VI.	OBJETIVOS.....	20
VII.	MATERIALES Y MÉTODO.....	21
VIII.	RESULTADOS.....	26
IX.	DISCUSIÓN.....	31
X.	BIBLIOGRAFÍA.....	33

## **I. ABREVIATURAS**

- (CMTN)** Cáncer de mama triple negativo
- (SG)** Supervivencia global
- (HR-positivos)** Receptores hormonales positivos
- (RE)** Receptores de estrógenos
- (RP)** Receptores de progesterona
- (ASCO)** Sociedad Americana de Oncología Clínica
- (NCCN)** Red Nacional Integral del Cáncer
- (SECM)** Supervivencia específica al cáncer de mama
- (IC)** Intervalo de confianza
- (QTNA)** Quimioterapia neoadyuvante
- (RPC)** Respuesta patológica completa
- (TSN)** Tratamiento sistémico neoadyuvante
- (SLE)** Sobrevida libre de enfermedad
- (RCB-I)** Enfermedad residual mínima
- (RCB III)** Enfermedad residual extensa
- (FAC)** Fluoracilo, adriamicina y ciclofosfamida
- (ADN)** Ácido desoxirribonucleico

## **II. RESUMEN**

### **Antecedentes**

Estudio retrospectivo que analizará la respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama triple negativo, que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en el Hospital regional Gral. Ignacio Zaragoza. El objetivo es identificar la tasa de respuesta patológica tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo, así como el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta patológica completa. Con estos datos se valorará el impacto que tiene la quimioterapia neoadyuvante en este subgrupo de pacientes. Posteriormente pretendemos utilizar este análisis para generar un estudio prospectivo para valorar la elección de esquemas de quimioterapia de acuerdo a las características de la población atendida en nuestra unidad.

### **Métodos**

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo, en el que se incluyeron los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en el servicio de oncología médica del Hospital regional Gral. Ignacio Zaragoza durante el periodo 01 enero del 2014 al 31 de diciembre del 2019 en quienes se encontrará expediente electrónico disponible con la información. Se utilizó estadística descriptiva para presentar las características demográficas y clínicas de la población. Para analizar las variables categóricas se usaron frecuencias relativas y para la comparación entre grupos se utilizó el método de tablas de contingencia. Para las variables continuas se utilizaron promedios, medianas, desviación estándar y rango

interquartilar para presentar los datos.

## **Resultados**

Se revisaron los expedientes de 820 pacientes tratadas en el servicio de oncología médica de nuestro hospital durante el periodo 01 enero del 2014 al 31 de diciembre del 2019 con cáncer de mama, de estas 99 pacientes tuvieron inmunohistoquímica triple negativo, representando el 12%. De las cuales seleccionamos 42 pacientes que cumplieron los criterios de selección. El 85.6% de las pacientes recibió un esquema neoadyuvante con antraciclinas y taxanos (FEC- docetaxel, EC-Docetaxel, cada uno 42.8%), 41 pacientes (97.6%) recibieron en el número de esquemas planeados y una paciente no completa el número de ciclos planeados.

Se obtuvo respuesta patológica completa en 15 pacientes (35.7%), tuvieron respuesta patológica parcial y 33.3 % tuvieron progresión de la enfermedad durante la neoadyuvancia.

Todas las pacientes que iniciaron quimioterapia neoadyuvante, se lograron operar al término de la misma, a excepción de una paciente que no aceptó cirugía y que fue excluida del análisis.

De acuerdo a la respuesta patológica alcanzada con el tratamiento y con una mediana de seguimiento de 36 meses, se documentó como se esperaba que las pacientes con respuesta patológica completa tenían una mayor SLR que las que sólo alcanzaron respuesta parcial.

Con una mediana de seguimiento de 36 meses se documentó recurrencia en 14

pacientes (33%) y 66.6% continuaban sin recurrencia (figura 2). De estas, 3 fueron durante los primeros 6 meses, 4 entre 6-12m y 7 más de 12 m. Siete de nuestras pacientes al momento de la recurrencia, tuvieron lesiones en múltiples sitios entre los que se encuentran hígado, pulmón, hueso, sistema nervioso central y ganglios no loco regionales. De las pacientes con recurrencia en sitio único, 3 presentaron recurrencia a ganglios no locorregionales y 3 a SNC, una con recurrencia pulmonar

### **Conclusión**

La respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama triple negativo tratadas con quimioterapia neoadyuvante en nuestra unidad es del 35.7%.

El 42.8% alcanzó respuesta patológica parcial.

La muestra es pequeña, pero coincide con lo publicado en la literatura. Se requieren estudios prospectivos para evaluar nuevos esquemas de quimioterapia que contribuyan a incrementar las tasas de respuesta patológica en este subgrupo de pacientes.

### III. MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en la población general y la más frecuente entre las mujeres con un estimado de 1.67 millones de nuevos casos diagnosticados anualmente, representando el 25% de los casos de cáncer en mujeres.

Es la principal causa de muerte por un tumor maligno en la mujer en países en vías de desarrollo y la segunda en países desarrollados (después del cáncer de pulmón) con una defunción cada minuto por esta causa en alguna parte del mundo (522,000) y tasas de mortalidad que van de 6 en Asia oriental a 20 defunciones por 100,000 mujeres en África Occidental.

En México también a partir del año 2006, el cáncer de mama desplazo al cáncer cérvico uterino para ubicarse como la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. Anualmente se estima una ocurrencia de 20,444 casos en mujeres, con una incidencia de 35.4 casos por 100,000 mujeres.

En el año 2013, se registraron 5,405 defunciones en mujeres con una tasa de 16.3 defunciones por 100,000 mujeres. Las entidades con mayor mortalidad por cáncer de mama son Coahuila (24.2), Sonora (22.6) y Nuevo León (22.4) 1

En estudios realizados en México; Salinas Martínez, confirmó la incidencia creciente de esta neoplasia; analizó la población derecho-habiente en el IMSS en Monterrey N.L. México; demostró que la incidencia anual de cáncer de mama aumentó de 26.7 por 100,000 en 2003 a 49.8 por 100,000. La tasa ajustada mostró un porcentaje anual de cambio de +6.2% (IC95% 4.2, 8.2,  $p < 0.05$ ) durante 2003-2012, y a partir de 2008 de +12.6% (IC95% 7.1, 18.4,  $p < 0.05$ ) 2

En nuestro país, el 56% de los casos nuevos se diagnostican en etapas localmente

avanzadas, diversos factores contribuyen a este hecho, entre ellos destacan las barreras sociales y culturales, la baja concientización de la población sobre la enfermedad, pobre cobertura de tamizaje y un primer nivel de atención médica deficiente. (3)

### **Biomarcadores en cáncer de mama**

Con los avances en estudios genéticos, el cáncer de seno ha sido identificado como una enfermedad heterogénea con subtipos distintos que responden de manera variable a diferentes terapias. (4)

La clasificación del cáncer de mama en fenotipos moleculares es indispensable para el tratamiento, y pronóstico. (5)

Clasificación del cáncer de mama en fenotipos moleculares

	Luminal A	Luminal B	Luminal B Her-2	Her-2	Triple negativo
RE	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
RP	Positivo	Positivo/bajo		Negativo	Negativo
Ki	Bajo	Alto			
Her-2 neu	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona.

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se define comúnmente como la ausencia de receptores de estrógeno, progesterona y HER2 (RE negativo, receptor de progesterona [RP] negativo y HER2 negativo), con negatividad de estrógeno y progesterona definida como menos del 1% de tinción de células tumorales utilizando las directrices actuales de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y del Colegio de Patólogos Americanos. (6)

## **Incidencia y Presentación Clínica**

Aproximadamente del 10% al 17% de los cánceres de seno se clasifican en tinción inmunohistoquímica estándar basada en CMTN para RE, RP y como HER2.

A pesar de su comportamiento agresivo general, varios estudios han encontrado que los CMTN tienen menos probabilidades de metastatizar a los ganglios linfáticos axilares. En términos de enfermedad metastásica, los CMTN se propagan con mayor frecuencia al cerebro y los pulmones. Las recurrencias distantes también tienden a aparecer antes que otros subtipos. (7)

Utilizando la Base de datos de resultados de cáncer de mama de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), Lin y sus colegas encontraron que el CMTN se asoció con una peor supervivencia específica al cáncer de mama (SECM) y supervivencia global (SG) (razón de riesgo para SECM 2.99; IC 95%, 2.59 –3,45; P <.0001; y razón de riesgo para OS 2.72; IC del 95%, 2.39–3.10; P <.0001) en comparación con tumores HR-positivos, HER2-negativos. El CMTN también se asoció con un aumento dramático en el riesgo de muerte dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico en este estudio, lo que probablemente refleja la tendencia de estos tumores a desarrollar recurrencia distante dentro de este período de tiempo. (8)

## **Epidemiología**

El CMTN afecta desproporcionadamente a mujeres más jóvenes y premenopáusicas. En particular, aquellas con un índice de masa corporal alto tienen un riesgo más alto. (4)

Bauer y sus colegas identificaron que los CMTN tenían más probabilidades de encontrarse en mujeres menores de 40 años y en mujeres negras no hispanas o

hispanas. También confirmaron la supervivencia más pobre en comparación con las mujeres con otros subtipos de cáncer de mama, independientemente de la etapa, aunque estas mujeres también pertenecían a un nivel socioeconómico más bajo. Varios estudios también han confirmado que los pacientes con mutaciones BRCA1 desarrollan con mayor frecuencia CMTN. Aproximadamente del 60% al 90% de los tumores asociados a BRCA1 y del 16% al 23% de los tumores asociados a BRCA2 son CMTN. (8)

### **Quimioterapia neoadyuvante**

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es el tratamiento sistémico con quimioterápicos administrados antes del procedimiento quirúrgico definitivo del cáncer de mama. Sus objetivos son posibilitar la cirugía en casos inoperables de inicio, así como disminuir el tamaño tumoral para plantear cirugía conservadora en los casos en que la mastectomía sería la primera opción.(6)

Hoy en día, la QTNA se usa en 17% a 40% de pacientes con cáncer de mama temprano, según el subtipo biológico. (12)

Por ello, la QTNA tiene un papel fundamental en el cáncer de mama localmente avanzado (estadios IIIA-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.(4) La quimioterapia neoadyuvante beneficia a los pacientes con enfermedad localmente avanzada al reducir el tamaño del tumor y aumentar la probabilidad de cirugía conservadora de la mama. Otro beneficio es

probar la sensibilidad a medicamentos in vivo. (12)

### **Quimioterapia adyuvante versus Neoadyuvante**

A pesar del mal pronóstico del CMTN, los estudios han demostrado que el CMTN responde más a la quimioterapia que otros subtipos moleculares. (4)

Una serie de ensayos clínicos aleatorizados han establecido que la administración adyuvante (después de la cirugía) y neoadyuvante (antes de la cirugía) del mismo régimen de quimioterapia produce resultados similares en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG. (9).

### **Respuesta patológica como marcador subrogado de supervivencia**

Históricamente, la quimioterapia neoadyuvante fue utilizada en tumores inflamatorios o en tumores inoperables, sin embargo, actualmente tiene el enfoque multidisciplinario y se utiliza para mejorar los desenlaces quirúrgicos (convertir cirugías radicales a conservadoras), así como identificar los grupos que tienen mejor supervivencia, evaluado por un marcador subrogado, como es la respuesta patológica completa (RPC). (10)

La RPC tras QTNA es el factor predictivo más importante en cuanto a SG y SLE, estando también relacionado este último con los diferentes fenotipos moleculares del cáncer de mama. (4)

En pacientes con cáncer de mama temprano operable, el tratamiento sistémico neoadyuvante (TSN) es un enfoque estándar.

Las indicaciones se han expandido desde la reducción del cáncer de seno localmente avanzado para facilitar la conservación del seno, hasta las pruebas de

sensibilidad a medicamentos in vivo.(5)

Las diferentes definiciones de respuesta patológica completa (RPC  $\frac{1}{4}$  ypT0 ypN0, ypT0 / is, carga residual de cáncer  $\frac{1}{4}$  0, etc.) después de TSN se asocian con un pronóstico favorable. La RPC se logra en el 20% de todos los pacientes después de TSN, pero las tasas de RPC dependen en gran medida del subtipo y etapa del cáncer de mama.(12)

Actualmente no sólo se toma en cuenta la presencia de RPC como un marcador de buen pronóstico, sino también la presencia de enfermedad residual, como un factor de pronóstico adverso; Symmans (11) desarrolló un sistema de gradación denominado carga de tumor residual (RCB por sus siglas en inglés Residual Cancer Burden) que es calculado como un índice continuo que combina los hallazgos patológicos del tumor (tamaño y celularidad) y de las metástasis ganglionares (número y tamaño), para predecir la sobrevida libre de enfermedad(SLE). Symmans, agrupó a la enfermedad residual en tres grupos, la clase I definida como enfermedad residual mínima, el segundo como moderada y el tercero como extensa; demostró que las pacientes con enfermedad residual mínima (RCB-I) tienen el mismo desenlace que las pacientes con RPC; sin embargo, las pacientes con enfermedad residual extensa (RCB III) tienen de forma significativa más riesgo de recurrencia. A 5 años el riesgo de recurrencia para la clase I fue de 2.4% mientras que para la clase III fue de 53.6%. La enfermedad residual demostró también ser un factor pronóstico independiente del estado de receptores hormonales, el uso de terapia hormonal adyuvante o la etapa clínica inicial.

El tumor primario de mama y las metástasis de los ganglios linfáticos axilares generalmente responden de manera similar con respecto al patrón y grado de

respuesta.(8)

Dada la biología agresiva y el alto riesgo de recurrencia a distancia, la quimioterapia sistémica está garantizada en la mayoría de los pacientes.(13)

Las respuestas clínicas y patológicas proporcionan información pronóstica importante, lo que hace que la terapia neoadyuvante sea un enfoque atractivo para todos los pacientes con CMTN.13)

Finalmente, la respuesta patológica, no solo tiene implicaciones en el pronóstico; sino también nos lleva la modificación del plan de tratamiento, entre las que destacan el escalamiento de fármacos o bien el desescalamiento. (14)

### **Evaluación de la respuesta patológica**

La RPC se define como la ausencia de cáncer invasivo residual en la evaluación patológica de los ganglios linfáticos primarios y regionales del seno resecado después de la terapia neoadyuvante. Varios ensayos neoadyuvantes han demostrado que la RPC predice resultados a largo plazo y, por lo tanto, es un marcador sustituto potencial para SLE y SG.

La evaluación de la RPC a la quimioterapia neoadyuvante ha sido considerada un desenlace importante; Kuerer (15) reportó en 322 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante basada en FAC (fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) una tasa de RPC de 12%, además se demostró que en este grupo de enfermas la SLE a 5 años fue de 90% comparado con el 60% en pacientes con enfermedad residual invasiva.

Las tasas de RPC en CMTN varían de aproximadamente 30% a 40% con regímenes basados en antraciclina y taxanos. Se están realizando esfuerzos para maximizar

aún más las tasas de RPC evaluando la adición de diferentes agentes quimioterapéuticos a los regímenes estándar, incluidos medicamentos, como capecitabina, 5-fluorouracilo, vinorelbina, bevacizumab, everolimus, gemcitabina y agentes de platino.

La tasa de RPC varía con el esquema de quimioterapia que se utilice, en el estudio NSABP B18 la tasa fue de 20%. En términos generales, se considera que un esquema basado en antraciclinas el porcentaje de RPC es alrededor del 10% y con esquemas basados en antraciclinas y taxanos es del 20 al 30%. (16)

### **Papel de los agentes de platino en el cáncer de mama triple negativo**

Los datos preclínicos sugieren que los tumores CMTN son más sensibles a los agentes que dañan el ADN, como los análogos de platino, debido a deficiencias en el mecanismo de reparación del ADN asociado a BRCA.

En este momento, el papel del carboplatino en el entorno neoadyuvante para CMTN sigue siendo controvertido y no está claro si sus beneficios potenciales superan el aumento de las toxicidades hematológicas. Sin embargo, dada la mejora en las respuestas, es razonable considerar su adición en pacientes de alto riesgo.

Sin embargo, el principal problema descrito con la evaluación de RPC como marcador subrogado es la definición propiamente dicha de la respuesta patológica. Se han descrito al menos 6 clasificaciones; las diferencias básicas entre ellas son la presencia o no de: carcinoma ductal in situ, de enfermedad microinvasiva y/o de ganglios metastásicos axilares. En la tabla 1 se describen los sistemas empleados para evaluar la tasa de respuesta patológica completa y en la tabla 2, se ejemplifica como varía el porcentaje de la misma de acuerdo con el sistema de evaluación.

Sistema de evaluación	Descripción de la respuesta patológica
NSABP B-18 [23]	<p>Categoría</p> <p>pCR: No se reconocen células tumorales invasivas</p> <p>pPR: Presencia de células aisladas o de grupos tumorales en un estroma desmoplásico o hialino</p> <p>pNR: El tumor no muestra ninguno de los cambios mencionados previamente</p>
Miller-Payne [24]	<p>Grado 1: No hay cambios o alguna alteración sobre las células malignas, no hay reducción de la celularidad (pNR)</p> <p>Grado 2: Pérdida menor de células, pero la celularidad persiste alta, hasta un 30% de pérdida celular (pPR)</p> <p>Grado 3: Un estimado de reducción de células tumorales entre 30 y 90% (pPR)</p> <p>Grado 4: Marcada desaparición de células tumorales, como pequeños grupos de células o células aisladas remanentes; &gt;90% de pérdida de células tumorales (casi pCR)</p> <p>Grado 5: No hay células malignas identificables, solo hay cambios de fibroelastosis en el estroma remanente, el carcinoma ductal in situ (CDIS) puede estar presente (pCR)</p>
Método de Chevallier [25]	<p>Clase 1: Desaparición de todo el tumor (pCR)</p> <p>Clase 2: Presencia de CDIS, pero no hay evidencia de carcinoma infiltrante y ganglios linfáticos negativos (pCR)</p> <p>Clase 3: Presencia de carcinoma infiltrante con alteraciones en el estroma (pPR)</p> <p>Clase 4: Pocas modificaciones de la apariencia tumoral</p>
Método de Sotaloff [26]	<p>Tumor</p> <p>T-A: Efecto terapéutico total o casi total (pCR)</p> <p>T-B: Efecto terapéutico &gt;50%, pero menos del total o casi total (pPR)</p> <p>T-C: Efecto terapéutico &lt;50%, pero hay evidencia de alteraciones (pPR)</p> <p>T-D: No hay efecto terapéutico (pNR)</p> <p>Ganglios</p> <p>N-A: Evidencia de efecto terapéutico, no hay evidencia de enfermedad metastásica</p> <p>N-B: No hay ganglios metastásicos o evidencia de efecto terapéutico</p> <p>N-C: Evidencia de efecto terapéutico, pero hay evidencia de metástasis ganglionares</p> <p>N-D: Enfermedad metastásica viable, no hay evidencia de efecto terapéutico</p>

Sistema RCB [17]	RCB-0: No hay carcinoma en la mama o en los ganglios linfáticos (pCR) RCB-I: Respuesta parcial RCB-II: Respuesta parcial RCB-III: Quimiorresistente
AJCC clasificación "y" [27]	T utiliza el mismo criterio que antes del tratamiento N utiliza el mismo criterio que antes del tratamiento

### **Tumores pequeños**

Las pacientes con cáncer de mama que tienen tumores con ganglios negativos T1a, b (igual o menor a 1 cm) generalmente tienen un pronóstico excelente, con SECM a los 10 años superior al 95%.

No existe un estándar en el tratamiento de Las pautas de NCCN no recomiendan la quimioterapia adyuvante para los CMTN T1a. Para los tumores T1b, se puede considerar la quimioterapia y hay una fuerte recomendación para la quimioterapia en los tumores T1c. Por el contrario, las pautas de St. Gallen 2015 y ESMO recomiendan la quimioterapia para todos los CMTN, independientemente del tamaño del tumor.(13)

Aunque generalmente se acepta que el CMTN en estadio temprano es sensible a la quimioterapia, el régimen de tratamiento óptimo permanece indefinido. La quimioterapia neoadyuvante es un estándar de atención para un CMTN localmente avanzado o inoperable.

Las antraciclinas solas informaron tasas de RPC de 14 a 47%, mientras que los regímenes secuenciales de antraciclina y taxanos informaron tasas de RPC de 17 a 39%(16)

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los últimos años se ha incrementado el número de casos de mama en nuestro país, el subgrupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo presenta un número menor de opciones terapéuticas en relación a la quimioterapia neoadyuvante, de ahí la importancia de reportar las tasas de respuesta patológica tras la administración de quimioterapia neoadyuvante.

## **V. JUSTIFICACIÓN**

La respuesta patológica tras la quimioterapia neoadyuvante es el factor predictivo más importante en cuanto a supervivencia global e intervalo libre de enfermedad, por lo que es importante conocer la tasa de respuesta en nuestra población.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPOTESIS**

### Pregunta de investigación

¿Cuál es la tasa de respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama triple negativo en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza?

### Hipótesis

La tasa de respuesta patológica en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza en pacientes con cáncer de mama triple negativo es del 15%.

### **Objetivo Principal**

1. Identificar la tasa de respuesta patológica tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

### **Objetivos Específicos**

- 1 Determinar el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta patológica completa
- 2 Determinar el porcentaje de pacientes que logran ser resecables.
- 3 Determinar cuántas pacientes alcanzan respuesta patológica en ganglios axilares.

## **VI. MATERIALES Y MÉTODOS**

### Tipo de estudio

El presente trabajo es un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo realizado en un único centro de atención de tercer nivel en la Ciudad de México. El objetivo del estudio fue identificar la tasa de respuesta patológica tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Se realizará la recolección de los datos provenientes de expedientes clínicos para la obtención de resultados. El presente estudio se apegó a las normas y directivas del Comité Institucional de Investigación Biomédica, atendiendo el Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

### Universo del estudio

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con inmunohistoquímica triple negativo sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el servicio de oncología médica de HRGIZ tratadas durante el periodo 01 enero del 2014 al 31 de diciembre del 2019 en quienes se encontrará expediente electrónico disponible con la información.

### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama y reporte de inmunohistoquímica con receptores estrógeno, progesterona y Her 2 neu negativos (triple negativo), que hayan recibido tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en el servicio de oncología médica del Hospital regional Gral.

Ignacio Zaragoza durante el periodo 01 enero del 2014 al 31 de diciembre del 2019.

- Que cuenten con reporte histopatológico postoperatorio

#### Criterios de exclusión

- Expedientes que no cuenten con reporte de patología con inmunohistoquímica.
- Pacientes que no completaron tratamiento neoadyuvante por abandono del tratamiento.
- Enfermedad metastásica.

#### Criterios de eliminación

- Pacientes embarazadas.
- Expediente incompleto que no permita llenar la hoja de recolección de datos.
- Que hayan iniciado tratamiento en otra unidad
- Pacientes con antecedente quirúrgico en misma mama.

#### Métodos

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo.

Se revisaron expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en el servicio de oncología médica del Hospital regional Gral. Ignacio Zaragoza durante el periodo 01 enero del 2014 al 31 de diciembre del 2019

#### *Recolección de datos*

El instrumento utilizado para la recolección de los datos fue un documento de Excel en donde se consignaron todas las variables referentes a la historia clínica, características de las pacientes, tipo de esquema neoadyuvante, sitios de

recurrencias, tiempo a la recurrencia, lo anterior se obtuvo a través de la revisión de los expedientes electrónicos.

### *Análisis Estadístico*

Se utilizó estadística descriptiva para presentar las características demográficas y clínicas de la población. Para analizar las variables categóricas se usaron frecuencias relativas y para la comparación entre grupos se utilizó el método de tablas de contingencia. Para las variables continuas se utilizaron promedios, medianas, desviación estándar y rango intercuartilar para presentar los datos.

### Definición de variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Se tomará desde el nacimiento al inicio de quimioterapia neoadyuvante.	Numérica, continua.	Años 1=Menores de 30 años 2= 31- 40 años 3= Mayores de 70 años.
Etapa clínica al diagnóstico		Nominal, politómica.	1= etapa I. 2= etapa II 3= etapa III
Tamaño tumoral al inicio de quimioterapia	El tamaño del tumor en mama de acuerdo a la exploración física de la nota inmediata previa al inicio de quimioterapia.	Numérico, politómica	Centímetros 1= menor de 5 cm 2= 5-10 cm 3= mayor de 10 cm
Cáncer de mama triple negativo	Reporte de inmunohistoquímica de biopsia diagnóstica con receptores de estrógeno,	Nominal dicotómica	1= Presente 0=Ausente

		progesterona y HER2 (ER negativo, receptor de progesterona [PR] negativo y HER2 negativo), utilizando las directrices actuales de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y del Colegio de Patólogos Americanos.	
Esquema de quimioterapia neoadyuvante	de	Esquema utilizado durante el tratamiento neoadyuvante	Nominal, politómica. 1= FEC-docetaxel 2= TAC 3= EC-Docetaxel 4= EC-paclitaxel
Esquema de quimioterapia neoadyuvante completo	de	Pacientes que hayan completado el número de ciclos proyectados antes de la quimioterapia	Nominal, dicotómica 1= si 0=no
Respuesta patológica completa		Ausencia de cáncer invasivo residual en la evaluación patológica de los ganglios linfáticos primarios y regionales y del seno resecado después de la terapia neoadyuvante. Ver anexo 2. T-A: Efecto terapéutico total o casi total (pCR) T-B: Efecto terapéutico >50%, pero menos del total o casi total (pPR) T-C: Efecto terapéutico <50%,	Nominal, politómica 1= (pCR) 2= (pPR) 3= (pNR)  N-A: Evidencia de efecto terapéutico, no hay evidencia de enfermedad metastásica N-B: No hay ganglios metastásicos o evidencia de efecto terapéutico N-C: Evidencia de efecto terapéutico,

	<p>pero hay evidencia de alteraciones (pPR)</p> <p>T-D: No hay efecto terapéutico (pNR)</p> <p>Ganglios</p> <p>N-A: Evidencia de efecto terapéutico, no hay evidencia de enfermedad metastásica</p> <p>N-B: No hay ganglios metastásicos o evidencia de efecto terapéutico</p> <p>N-C: Evidencia de efecto terapéutico, pero hay evidencia de metástasis ganglionares</p> <p>N-D: Enfermedad metastásica viable, no hay evidencia de efecto terapéutico</p>		<p>pero hay evidencia de metástasis ganglionares</p> <p>N-D: Enfermedad metastásica viable, no hay evidencia de efecto terapéutico</p>
Enfermedad metastásica	Presencia de metástasis de tumor primario	Nominal, dicotómica	Reporte tomográfico 0- Ausente 1- Presente
Tiempo a la recurrencia	Tiempo transcurrido desde la cirugía a la documentación de metástasis	Numérica	1= menos de 6 meses 2=6-12 meses 3= más de 12 meses
Sitios de metástasis a la progresión o recaída	Ubicación de lesiones metastásicas, a la recaída de la enfermedad.	Nominal politómica	1: pulmón 2= hígado 3= hueso 4= ganglios no locoregionales 5= otro (SNC)

## VI. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 820 pacientes tratadas en el servicio de oncología médica de nuestro hospital durante el periodo 01 enero del 2014 al 31 de diciembre del 2019 con cáncer de mama, de estas 99 pacientes tuvieron inmunohistoquímica triple negativo, representando el 12%. De las cuales seleccionamos 42 pacientes que cumplieron los criterios de selección. La distribución de la población se encuentra descrita en la figura 1.

Las características de los pacientes se describen en la tabla 2.

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes.

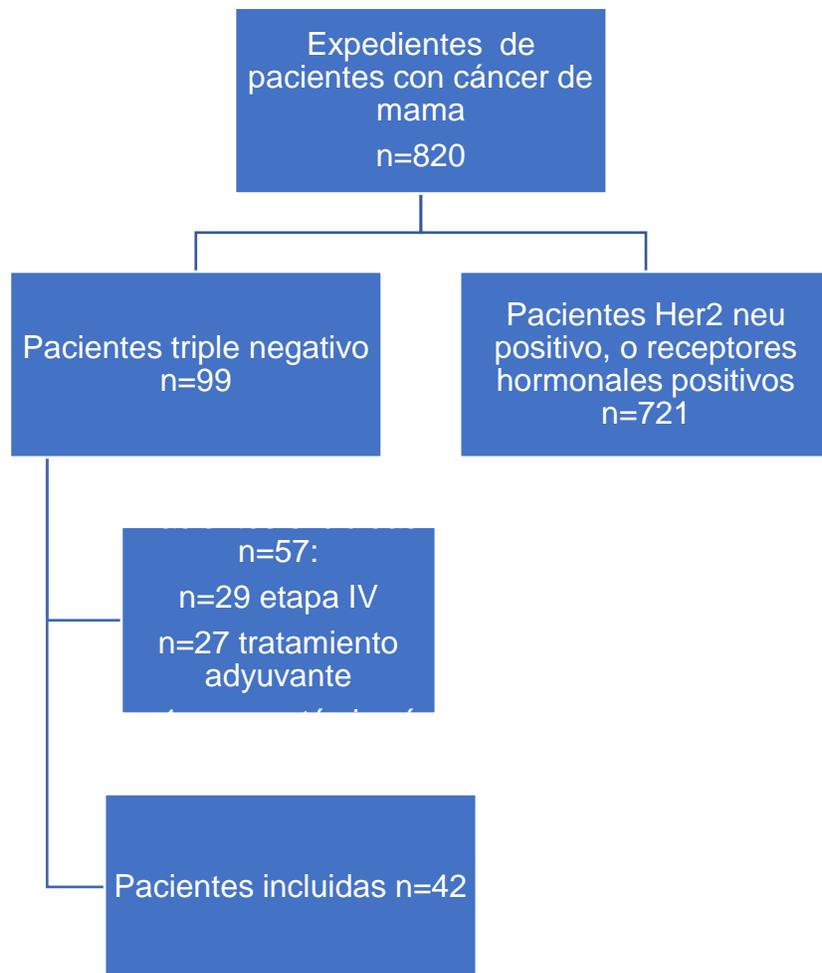


Tabla 2. Características de los pacientes.

<b>Características de las pacientes</b>	<b>Paciente n=42</b>	<b>%</b>
<b>Edad (mediana)</b>	53	
31- 40 años	3	7.1
41-69 años	38	90.4
Mayores de 70 años.	1	2.3
<b>Etapa clínica al diagnóstico</b>		
Etapa II	2	4.7
Etapa III	40	95.2
<b>Tamaño tumoral al inicio de quimioterapia</b>	12	28.5
Menor de 5 cm	22	52.3
5-10 cm	8	19.0
Mayor de 10 cm		
<b>Esquema de quimioterapia neoadyuvante</b>	18	42.8
FEC- docetaxel	18	42.8
EC-Docetaxel	1	2.3
EC- paclitaxel	(5)	(11.5)
Otros	1	2.3
Capecitabine	1	2.3
TC	1	2.3
FEC	1	2.3
Vinorelbine	1	2.3
Docetacel-ciclofosfamida		

El 85.6% de las pacientes recibió un esquema neoadyuvante con antraciclinas y taxanos (FEC- docetaxel, EC-Docetaxel, cada uno 42.8%), 41 pacientes (97.6%) recibieron en el número de esquemas planeados y una paciente no completa el número de ciclos planeados.

Se obtuvo respuesta patológica completa en 15 pacientes (35.7%), 42.8% tuvieron respuesta patológica parcial y 33.3 % tuvieron progresión de la enfermedad durante la neoadyuvancia.

Todas las pacientes que iniciaron quimioterapia neoadyuvante, se lograron operar al término de la misma, a excepción de una paciente que no aceptó cirugía y que fue excluida del análisis.

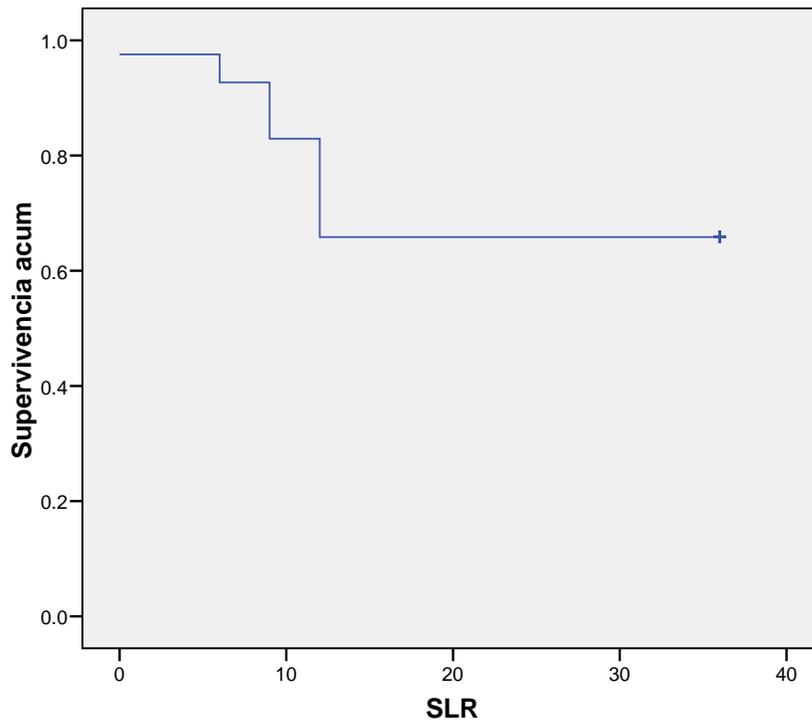
Con una mediana de seguimiento de 36 meses se documentó recurrencia en 14 pacientes (33%) y 66.6% continuaban sin recurrencia (figura 2). De estas, 3 fueron durante los primeros 6 meses, 4 entre 6-12m y 7 más de 12 m. Siete de nuestras pacientes al momento de la recurrencia, tuvieron lesiones en múltiples sitios entre los que se encuentran hígado, pulmón, hueso, sistema nervioso central y ganglios no loco regionales. De las pacientes con recurrencia en sitio único, 3 presentaron recurrencia a ganglios no loco regionales y 3 a SNC, una con recurrencia pulmonar.

**Tabla 3.**

<b>Respuesta patológica completa</b>		
Respuesta patológica completa	15	35.7
Respuesta patológica parcial	18	42.8
Sin respuesta	9	21.3
<b>Recurrencia de cáncer de mama</b>		
Ausente	28	66.6
Presente	14	33.3
<b>Tiempo a la recurrencia</b>		
Menos de 6 meses	3	7.1
6-12 meses	4	9.5
Más de 12 meses	7	16.7
No aplica (no hubo recurrencia)	28	66.6

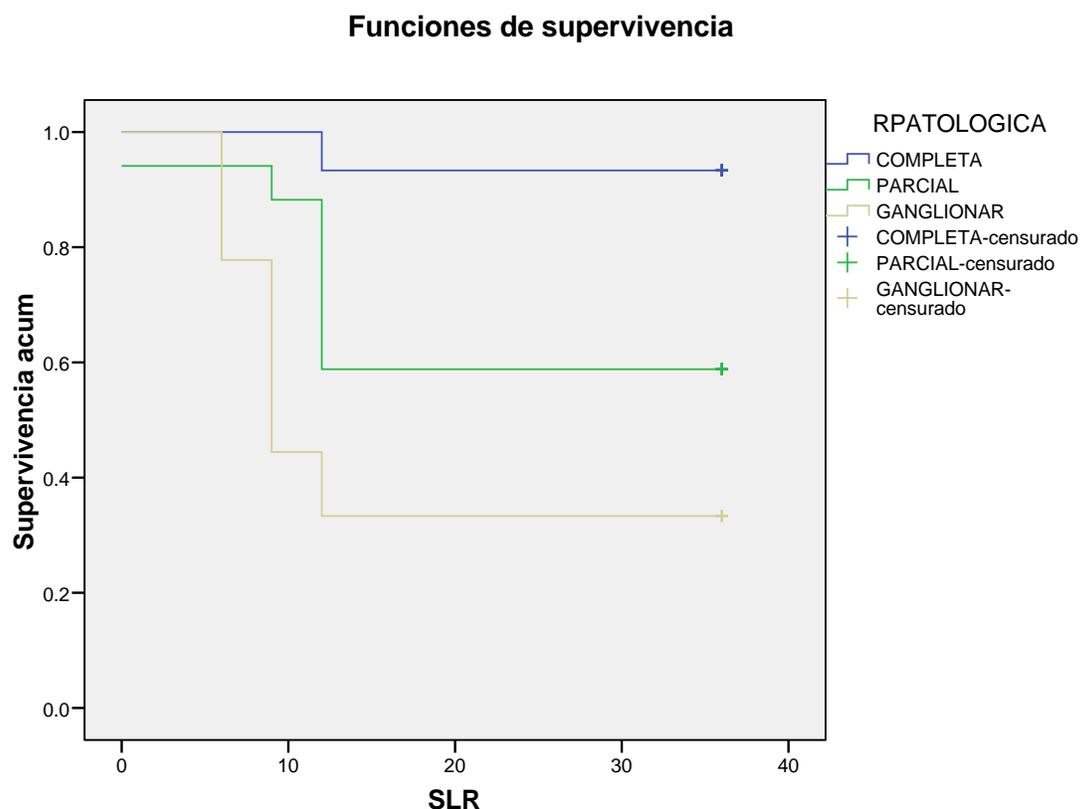
<b>Sitios de metástasis a la recurrencia</b>		
Múltiples sitios	7	16.6
Pulmón	1	2.3
Ganglios no loco regionales	3	7.1
Sistema nervioso central	3	7.1

**Figura 2. Supervivencia libre de recurrencia a 36 meses.**



De acuerdo a la respuesta patológica alcanzada con el tratamiento y con una mediana de seguimiento de 36 meses, se documentó como se esperaba que las pacientes con respuesta patológica completa tenían una mayor SLR que las que sólo alcanzaron respuesta parcial, como se representa en la figura 3.

**Figura 3.**



En el análisis por tabla de contingencia entre el tamaño tumoral y la respuesta patológica alcanzada, podemos ver que el subgrupo de pacientes con tumor de entre 5-10 cm fue el que más tuvo respuesta patológica completa. (Tabla 4)

**Tabla 4. Asociación entre tamaño tumoral y respuesta patológica.**

TAMANO TUMORAL	Respuesta patológica		
	COMPLETA	PARCIAL	GANGLIONAR
<5 cm ( n=12)	5 (41.7%)	1 (8.3%)	6 (50%)
5-10 cm (n=21)	9 (42.9%)	10 (47.6%)	2(9.5%)
>10 cm (n=8)	1(12.5%)	6 (75%)	1(12.5%)
Total (n= 42)	15(36.6%)	17(41.5%)	9 (22%)

## VII. DISCUSIÓN

En nuestro estudio la población con cáncer de mama triple negativo representó 12% del total de pacientes con cáncer de mama, lo que coincide con lo reportado por Lin Nu en la que reporta tasas entre 10 y 17% en población americana. (7)

El cáncer de mama triple negativo afecta en mayor medida a mujeres jóvenes y premenopáusicas según lo reportado por MacCallum, en nuestra población fue más frecuente el grupo de edad de 41-69 años (90%), que representaría el grupo de mujeres con menopausia, esto puede estar relacionado con la detección y diagnóstico tardío que existe en nuestro país, III (40.4%) y IV (29.2%) (4).

Actualmente la quimioterapia neoadyuvante es un estándar de atención para un TNBC localmente avanzado o inoperable. Las pautas de St. Gallen 2015 y ESMO recomiendan la quimioterapia para todos los CMTN, independientemente del tamaño del tumor. En nuestra población el 97.6% de las pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante, correspondiendo a los esquemas con antraciclinas y taxanos 87.6%, de acuerdo con los lineamientos internacionales.

En nuestro estudio el 35% de las pacientes alcanzaron RPC, similar a lo reportado en el metanálisis de von Minckwitz entre el 30% a 40% con regímenes basados en antraciclina y taxanos (16).

En otros subtipos histológicos las tasas de RPC en México según Rubalcaba et al. reportadas son: Luminal A fueron del 10%; en los luminal B HER2-, del 10.8%; en los luminal B HER2+, del 15.4%; en los HER2+, del 25%, y en los triples negativos, del 14.3%. (21)

La RPC tras QTNA es el factor predictivo más importante en cuanto a SG y SLE.

De acuerdo al tamaño tumoral, las pacientes que alcanzaron más frecuentemente respuesta patológica completa fueron las que tenían tumores de entre 5-10 cm, n=9 (42.9%), diferente a lo reportado por Garufi et al; quienes encontraron mejor respuesta en tumores pequeños, esto puede estar en relación a las características de nuestra población en la que la mayoría de las pacientes se encuentran en estadio III al diagnóstico. (20)

La respuesta patológica en ganglios axilares fue mejor en pacientes con tumores primarios menores de 5cm en las que se alcanzó 50%, lo que concuerda con los resultados obtenidos por Heil J et al; quien asocio mayor recurrencia a ganglios (16) En el seguimiento documentamos recurrencia en 33.3% de las pacientes, lo que coincide con lo reportado por Querer quien reporta hasta el 60% en pacientes con enfermedad residual invasiva con un seguimiento a 5 años. (15)

Esta se presentó en su mayoría después de 12 meses de la cirugía, concordante con lo reportado por Kuerer donde se reportó recurrencia mayor recurrencia 40% en el seguimiento de 12 a 24 meses. (15)

Los principales sitios de recurrencia que se describe en la literatura para CMTN son viscerales, por lo que los resultados obtenidos en nuestro estudio coinciden con la literatura.

Aunque el seguimiento es de sólo 36 meses, si se encontró asociación entre la respuesta patológica completa y la ausencia de recurrencia de la enfermedad.

Finalmente, la respuesta patológica, no solo tiene implicaciones en el pronóstico; sino también nos lleva la modificación del plan de tratamiento.

## VIII. REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Estadísticas de Cáncer de Mama y Cáncer Cérvico Uterino [Internet]. Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013 - 2018. 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-estadistica>
2. Salinas-Martínez AM, Juárez-Ruiz A, Mathiew-Quirós Á. Cáncer de mama en México: tendencia en los últimos 10 años de la incidencia y edad al diagnóstico. *Rev Invest Clin* 2014; 66 (3):8.
3. Chávarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PE, Knaul F, Mohar A, Finkelstein DM, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol*. Agosto de 2012; 13(8):e335-43.
4. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(1):141-53.
5. Román Guindo A, Martí Álvarez C, Hardisson Hernández D, de Santiago García FJ, Sánchez Méndez JI. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar* [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-evaluacion-respuesta-patologica-quimioterapia-neoadyuvante-S0214158216300093>
6. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review.

Histopathology 2008;52(1):108–18.

7. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 2012;118(22):5463–72.

8. Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109(9):1721–8

9. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 de Abril de 2007 ;( 2):CD005002.

10. 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 ;( 30):96-102.

11. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4414–22,<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6823>

12. Heil J, Kuerer HM, Pfoh A, Rauch G, Sinn HP, Golatta M, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol*. enero de 2020;31(1):61-71.

13. Heil J, Kuerer HM, Pfoh A, Rauch G, Sinn HP, Golatta M, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. enero de

2020;31(1):61-71.

14. Patel S, De Michele A. Adding adjuvant systemic treatment after neoadjuvant therapy in breast cancer: review of the data. *Curr Oncol Rep* 2017; 19:56

15. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. febrero de 1999;17(2):460-9.

16. Von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, et al. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Research* 2008;10:R30

17. Real Academia de la lengua española. Definición edad. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad?m=form>

18. Breast Cancer Guide TNM staging system . Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/stages>

19. NCI Dictionary of Cancer Terms. Definición tumor volume. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-volume>

20. Giovanna Garufi, Antonella Palazz, et al. Neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer: potential predictive biomarkers of activity and efficacy of platinum chemotherapy, PARP- and immune-checkpoint-inhibitors, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13 Feb 2020.

21. E. Ruvalcaba Limón, et al.: Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama, *Gaceta Médica de México*. 2014;150