



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
DEL CMN “LA RAZA”**

TESIS

**TASA DE RESPUESTA PATOLOGICA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UMAE
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL
ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CMN “LA RAZA”
NÚMERO DE REGISTRO R-2023-3504-005**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

DR. ERICK ALFREDO ACOSTA SALINAS

ASESOR

DR. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GÓMEZ

CO ASESORA

DRA. JAQUELINE AGUIRRE GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2023



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.

**TASA DE RESPUESTA PATOLOGICA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UMAE
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL
ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CMN “LA RAZA”
NÚMERO DE REGISTRO R-2023-3504-005**

Dr Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra Veronica Quintana Romero
Jefa de la División de Educación en Salud

Dr. Juan Antonio Garcia Bello
Jefe de la División de Investigación en Salud

Dr. Enrique Isay Talamantes Gomez
Jefe de Servicio de Oncología Médica y Asesor



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3504.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Jueves, 09 de febrero de 2023

Dr. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GOMEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" DEL CMN "LA RAZA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3504-005

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Rosa María Arce Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Dedicatoria.

Esta tesis es en honor a mi madre; quién en vida lucho por 13 años con cáncer de mama y fue tratada en la UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3, "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ" DEL CMN "LA RAZA". Gracias por tus enseñanzas, por transmitir tu fortaleza y tus valores que día a día me hicieron superar grandes obstáculos.

A mi padre quién ha sabido guiarme en el camino y me ha acompañado en todas las etapas de mi vida profesional y personal, te agradezco infinitamente.

A mis hermanos Felipe y Diego quien espero ser una inspiración y un orgullo.

A mis amigos y compañeros de residencia que sin ellos mi estadía en este gran hospital hubiera sido muy diferente.

A mis tutores Dr. Talamantes y Dra. Aguirre por acogerme en el que hacer de la medicina oncológica y por siempre apoyarme en la realización de esta tesis.

"Las estrellas están ahí, sólo debes mirarlas", Kurt Cobain.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

1.- Nombre:	Dr. Enrique Isay Talamantes Gómez
Área de adscripción:	Servicio de Oncología Médica.
Domicilio:	Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900 extensión 23789.
Correo electrónico:	Enrique.talamantes@imss.gob.mx
Matrícula IMSS	99367309

INVESTIGADOR(ES) ASOCIADO(S)

2.- Nombre :	Dra. Jaqueline Aguirre Gómez
Área de adscripción:	Servicio de Oncología Médica
Domicilio:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900
Correo electrónico:	jaqui_agj@hotmail.com
<u>Matrícula IMSS</u>	98072072

3.- Nombre: Dr. Erick Alfredo Acosta Salinas

Área de adscripción: Dirección de Educación e Investigación en Salud de la UMAE

Domicilio: Calz General Mariano Escobedo. No Exterior 214, No interior 204. Torre A. Colonia Anáhuac Secc II. Alcaldía Miguel Hidalgo. Ciudad de México. CP 11320.

Teléfono: 7711941795

Correo electrónico: alfredo_32a@hotmail.com

Matrícula IMSS 9612301

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO

Unidad: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza". Ciudad de México

Delegación: 36 Norte DF

Dirección: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Ciudad: Ciudad de México

Teléfono 55-57-24-59-00

ABREVIATURAS

pnr (respuesta patológica nula)

ppr (respuesta patológica parcial)

prc (respuesta patológica completa).

cis (carcinoma in situ),

IARC (International Agency for Research on Cancer),

Cáncer de mama (CM),

Organización Mundial de la Salud (OMS),

Carcinoma in situ y el carcinoma invasor (CI),

Carcinoma ductal infiltrante,

Carcinoma ductal luminal),

CLI (carcinoma lobular infiltrante),

CP (carcinoma papilar),

CMP (carcinoma micropapilar),

CME (carcinoma medular),

CMU (carcinoma coloide mucinoso),

CT (carcinoma tubular cribiforme),

Instituto Nacional de Cancerología (INCan),

La fundación del cáncer de mama (FUCAM) y

El Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios ISSEMyM,

Quimioterapia neoadyuvante (NAC),

Cáncer de mama localmente avanzado (LABC).

ÍNDICE

APARTADO		PÁGINA
Resumen		8
Marco Teórico		11
Planteamiento del problema		25
Justificación		26
Objetivo(s)		27
Hipótesis		28
Material y métodos		29
	Diseño	29
	Universo de trabajo	39
	Lugar donde se realizará el estudio	30
	Descripción general del estudio	30
	Aspectos estadísticos	30
	Análisis estadístico	30
	Variables	31
Aspectos éticos		35
Recursos, financiamiento y factibilidad		37
Resultados		40
Discusión de resultados		46
Conclusiones		51
Referencias bibliográficas		52
Anexos		
Consentimiento informado		57
Hoja de colección de datos		61
Cronograma de actividades		64

RESUMEN

TASA DE RESPUESTA PATOLOGICA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CMN “LA RAZA”

Dr. Enrique Talamantes Gómez; Dra. Jaqueline Aguirre Gómez; Dr. Erick Alfredo Acosta Salinas

Antecedentes: El cáncer de mama en nuestro país representa la primera causa oncológica de defunción lo cual determina un tema de estudio de prioridad en población vulnerable. Los principales factores pronósticos asociados con el cáncer de mama incluyen entre otros el estado de los receptores hormonales, por lo que resulta de importancia determinar los factores específicos para la ausencia de respuesta.

Objetivo: Determinar la tasa de respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo en la UMAE Hospital De Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, observacional en todas las pacientes diagnosticadas con Cáncer de mama triple negativo, tratadas con quimioterapia neoadyuvante del 1º de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2021. Se revisaron los censos diarios correspondientes al periodo de estudio, se identificaron a las pacientes con un número de identificación progresivo. Las variables a estudiar fueron tasa de respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante, comorbilidades, edad, etapa clínica, tamaño del tumor, grado histológico, invasión linfovascular, extensión ganglionar, Tratamiento neoadyuvante y tratamiento planeado completo. **Análisis estadístico:** Las variables cuantitativas se describen mediante medidas de

tendencia central: media y desviación estándar. Para variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.

Resultado: Se incluyeron 91 pacientes, la media de edad fue de 54 ± 13 años. El 31.9%(n=29) de las pacientes cursaban con comorbilidades. El 76.9% tenían su esquema de tratamiento completo y el 23.1% incompleto. La etapa clínica del cáncer de mama, el estadio clínico IIIA fue el más frecuente (n= 31, 34.1%), seguido de EC IIIB (n=23, 25.3%), EC IIIC (n=16, 17.6%), EC IV (n=10, 11%), EC IIA (n=8, 8.8%) y EC IIB como el menos frecuente (n=3, 3.3%). El 97.8% tenía tumor >1cm y el 2.2% cursaba con tamaño inicial <1cm. El reporte del grado histológico tumoral alto fue más frecuente el carcinoma (n=85, 93.4%) y adenocarcinomas en un 6.6% (n=6). La invasión linfovascular estuvo presente en un 70.3% (n=64) y la extensión ganglionar axilar en el 63.7% (n=58). El tratamiento de primera elección fue 4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 12 dosis de paclitaxel semanal (n=63, 70%), el uso de 4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 4 ciclos de docetaxel trisemanal (n=18, 18.9%) y el tratamiento con 4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 4 ciclos de paclitaxel trisemanal (n=9, 10%). En el grupo que completo su esquema de tratamiento, la tasa de respuesta patológica se concentró en el grado 3 PPR 30-90% (34.3%), grado 2 PPR <30% (22.9%) y grado 4 >90% (18.6%). El 15.7% se concentraron en grado 1 PNR y solo el 8.6% en grado 5 PCR. En el grupo de pacientes con esquema de tratamiento incompleto, el 42.9% mostro tasa de mejoría de respuesta patológica en grado 1 PNR, 23.8% en grado 2 PPR <30%, 14.3% en grado 4 >90% y 9.5% se concentró en grado 3 PPR 30-90% y grado 5 PCR, respectivamente.

Conclusiones: La tasa de respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo que completaron su tratamiento se concentró en el grado 3 PPR 30-90% (34.3%), grado 2 PPR <30% (22.9%) y grado 4 >90% (18.6%) vs los que tuvieron tratamiento incompleto el 42.9% mostro tasa de mejoría de respuesta patológica en grado 1 PNR, 23.8% en grado 2 PPR <30%, , 14.3% en grado 4 >90% y 9.5% se concentró en grado 3 PPR 30-90% y

grado 5 PCR, en pacientes atendidos en la UMAE Hospital De Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”.

Palabras clave: Tasa de respuesta patológica, quimioterapia neoadyuvante, cáncer de mama triple negativo.

MARCO TEÓRICO

El estudio de la mama, dentro del aparato reproductor femenino, es importante para muchas especialidades, en primer lugar por la gran importancia de la lactancia materna y el beneficio que significa la misma tanto para la madre, como para el niño, y además, porque en la actualidad, la patología mamaria constituye un serio problema de salud en el mundo, producto del incremento de las enfermedades malignas en este órgano, lo cual también ocurre en pacientes geriátricos dado el aumento de la expectativa de vida en la población. ⁽¹⁾

El cáncer de mama (CM), es el tumor más frecuente en la mujer en todo el mundo. Corresponde al 23% de todos los cánceres en mujeres y al 10,8% de todos los tumores malignos. Es responsable de la muerte de un alto porcentaje de ellas. Las campañas de detección precoz, los avances en el diagnóstico y tratamiento, han permitido un mejor control de la enfermedad con óptimos resultados. Sin embargo, persisten casos avanzados a pesar de estas medidas. ⁽²⁾

La patología mamaria ocupa un lugar importante en la salud pública. De manera relevante el cáncer de mama se posiciona como la neoplasia maligna más común en mujeres de Occidente y está asociada con una carga enorme de morbilidad y mortalidad en el mundo entero. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestran que aproximadamente 1,5 millones de mujeres son diagnosticadas cada año con cáncer de mama y que cerca de 500 000 fallecen por esta causa durante el mismo periodo. ^(3,4)

En el año 2018 según la IARC (International Agency for Research on Cancer), en México, hubo 27283 casos nuevos de cáncer de mama, con una mortalidad de 6884 y con una prevalencia a 5 años en todas las edades de 83287 casos. ⁽⁵⁾

El cáncer de mama se caracteriza por una gran heterogeneidad en los hallazgos histopatológicos, clínicos y genético-moleculares; se ha relacionado con

transiciones demográficas y epidemiológicas en los países en vía de desarrollo, envejecimiento poblacional, mayor exposición a los factores de riesgo reproductivos, inadecuados estilos de vida y diferencias biológicas. ⁽⁶⁾

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes ⁽⁷⁾:

A) Biológicos:

- Sexo femenino.
- Envejecimiento: A mayor edad mayor riesgo.
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar in situ por biopsia.
- Vida menstrual mayor a 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador conocido de los genes BRCA1 o BRCA2.

B) Iatrógenos o ambientales:

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o crecimiento (in útero, en la adolescencia).
- Tratamiento con radioterapia en tórax.

C) Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:

- Nuliparidad.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de cinco años.

D) Factores de riesgo relacionados con estilo de vida:

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans.
- Obesidad, principalmente en la posmenopausia.
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor a 15 g/día.

- Tabaquismo

El diagnóstico temprano mediante estudios de tamizaje se realiza a partir de los 40 años; 7 días después de terminada la menstruación realizar un autoexamen mensual; a partir de los 25 años, examen clínico mamario anual. En mujeres asintomáticas después de los 40 años de edad realizarse mastografía anual; y en menores de 35 años de edad con patología mamaria, el ultrasonido mamario es el estudio inicial de elección ⁽⁸⁾.

Se debe correlacionar la imagen y los resultados de patología para establecer la pauta para el tratamiento. Los grupos multidisciplinarios de manejo del cáncer mamario deberán de tener un método de trabajo sistemático que permita la correlación del clínico, el radiólogo y el patólogo. ⁽⁹⁾

Estatificación Cáncer de Mama ⁽¹⁰⁾

Etapa 0:

Tis, N0, M0: éste es el carcinoma ductal in situ (DCIS), la forma más temprana del cáncer de mama.

Etapa IA:

T1, N0, M0: el tumor mide 2 cm. (aproximadamente 3/4 de pulgada) o menos (T1) de diámetro mayor, y no se ha propagado a los ganglios linfáticos (N0) ni a áreas distantes (M0).

Etapa IB:

T0 o T1, N1mi, M0: el tumor mide 2 cm. o menos (T0 o T1) de diámetro mayor con micrometástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares (el cáncer en los ganglios linfáticos mide más de 0.2 mm de ancho y/o contiene más de 200 células, pero no mide más de 2 mm)(N1mi). El cáncer no se ha propagado a áreas distantes (M0).

Etapa IIA:

T0 o T1, N1 (pero no N1mi), M0: el tumor mide 2 cm o menos de diámetro mayor (o no es detectado) (T1 o T0) y cualquiera de lo siguiente está presente:

El cáncer se propagó a entre uno y tres ganglios linfáticos axilares, y el cáncer en los ganglios linfáticos mide más de 2 mm (N1a), o lo siguiente

Se encuentran diminutas cantidades de cáncer en los ganglios linfáticos mamarios internos en la biopsia de ganglio centinela (N1b), o lo siguiente

El cáncer se propagó a entre uno y tres ganglios linfáticos axilares y a ganglios linfáticos mamarios internos (encontrados en la biopsia de ganglio centinela) (N1c).

T2, N0, M0: el tumor mide más de 2 cm y menos de 5 cm (T2) de diámetro mayor, pero no se ha propagado a los ganglios linfáticos (N0). El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).

Etapa IIB:

T2, N1, M0: el tumor mide más de 2 cm. y menos de 5 cm. de diámetro mayor (T2). El cáncer se propagó a entre uno y tres ganglios linfáticos axilares, y/o se encuentran diminutas cantidades de cáncer en los ganglios linfáticos mamarios internos en la biopsia de ganglio centinela (N1). El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).

T3, N0, M0: el tumor mide más de 5 cm. de ancho, pero no ha crecido hacia la pared torácica o la piel, y no se propagó a los ganglios linfáticos (T3, N0). El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).

Etapa IIIA:

T0 a T2, N2, M0: el tumor no mide más de 5 cm. de diámetro mayor (o no se pudo encontrar) (T0 a T2). Se propagó a entre cuatro y nueve ganglios linfáticos axilares, o el cáncer ha agrandado los ganglios linfáticos mamarios internos (N2). El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).

T3, N1 o N2, M0: el tumor mide más de 5 cm. de diámetro mayor, pero no ha crecido hacia la pared torácica o la piel (T3). Se propagó a entre uno y nueve ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios mamarios internos (N1o N2). El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).

Etapa IIIB:

T4, N0 a N2, M0: el tumor ha crecido en la pared torácica o en la piel (T4), y uno de los siguientes criterios está presente:

IV.

El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos (N0).

El cáncer se propagó a entre uno y tres ganglios linfáticos axilares, y/o se encuentran diminutas cantidades de cáncer en los ganglios linfáticos mamarios internos en la biopsia de ganglio centinela (N1).

Se propagó a entre cuatro y nueve ganglios linfáticos axilares, o el cáncer ha agrandado los ganglios linfáticos mamarios internos (N2).

El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).

El cáncer inflamatorio de mama se clasifica como T4 y es al menos etapa IIIB. Si se ha propagado a muchos ganglios linfáticos cercanos (N3), podría estar en etapa IIIC, y si se ha propagado a ganglios linfáticos distantes o a órganos (M1) estaría en etapa

Etapa IIIC:

Cualquier T, N3, M0: el tumor es de cualquier tamaño (o no puede ser encontrado), y se aplica a uno de los siguientes:

Propagación del cáncer a 10 o más ganglios linfáticos axilares (N3).

Propagación del cáncer a los ganglios linfáticos debajo de la clavícula (N3).

El cáncer se propagó a los ganglios linfáticos que están sobre la clavícula (N3).

El cáncer afecta a los ganglios linfáticos axilares y ha agrandado los ganglios linfáticos mamarios internos (N3).

El cáncer se ha propagado a cuatro o más ganglios linfáticos axilares, y se encuentran diminutas cantidades de cáncer en los ganglios linfáticos mamarios internos en la biopsia de ganglio centinela (N3).

El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).

Etapa IV:

Cualquier T, cualquier N, M1: el cáncer puede ser de cualquier tamaño (cualquier T) y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (cualquier N). Se ha propagado a órganos distantes o a ganglios linfáticos distantes a la mama (M1). Los lugares donde el cáncer se propaga con más frecuencia son los huesos, el hígado, el cerebro o el pulmón.

La clasificación histológica del cáncer de mama (CM) ha posibilitado determinar dos distintos grupos: el carcinoma in situ y el carcinoma invasor (CI). El CI es aquel que invade más allá de la membrana basal y se introduce en el estroma mamario donde puede llegar hasta los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y causar metástasis a distancia. ⁽¹¹⁾

Entre sus principales tipos histológicos se encuentran el carcinoma ductal infiltrante, el Carcinoma ductal luminal), CLI (carcinoma lobular infiltrante), CP (carcinoma papilar), CMP (carcinoma micropapilar), CME (carcinoma medular), CMU (carcinoma coloide mucinoso), CT (carcinoma tubular cribiforme). Como grupo muestran un comportamiento biológico muy diverso y una gran variabilidad clínica. Conocer su pronóstico, permite informar a la paciente y/o a sus familiares sobre la posible evolución de la enfermedad así como elegir el tratamiento más apropiado. ⁽¹²⁾

Los carcinomas mamarios son un grupo de tumores derivados de las células epiteliales del parénquima mamario, particularmente de las células de la unidad terminal ducto-lobular. Estas neoplasias se caracterizan por la invasión a tejidos

vecinos y regionales. La clasificación más ampliamente utilizada para esta patología es la de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) presentándose en orden de frecuencia el carcinoma ductal (40-75%), lobulillar (5- 15%), tubular (1-4%), mucinoso (5%) medular (2-5%), papilar (1%) y metaplásico (< 1%).

La clasificación del consenso mexicano los divide de la forma siguiente ⁽¹³⁾

Tipo histológico

- Canalicular infiltrante sin patrón específico
- Tubular
- Medular
- Mucinoso
- Secretor
- Carcinoma papilar encapsulado
- Papilar infiltrante
- Adenoideo quístico
- Metaplásico
- Cribiforme infiltrante
- Apócrino
- Lobulillar no pleomórfico
 - Clásico (especificar porcentaje de células en anillo de sello)
 - Alveolar, sólido, túbulo-lobular
- Lobulillar pleomórfico
- Otros tipos histológicos

En base al inmunofenotipo 65% presenta receptores hormonales positivos, 21% HER2 neu positivo y 16% triple negativo en una muestra de 10 mil casos en nuestro país, bajo el esquema de Seguro Popular y atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), La fundación del cáncer de mama (FUCAM) y El Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios ISSEMyM.

(14,15)

El abordaje farmacológico anticanceroso toma un papel predominante para el paciente y para el médico tratante, sin embargo, en condiciones donde se presentan además comorbilidades asociadas, el uso de medicamentos diferentes al ámbito del cáncer, podría modificar no solo el control de la neoplasia objetivo, sino también el de las patologías no neoplásicas. ^(16, 17)

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento administrado después de un tratamiento quirúrgico con el objetivo de prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir el riesgo de recurrencias tanto locales como sistémicas y aumentar la supervivencia global. El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia, quimioterapia y trastuzumab) debe ser valorado por el oncólogo de acuerdo a la expresión de blancos terapéuticos (receptores hormonales y HER-2 neu), debe iniciarse tan pronto como sea posible, preferentemente de 2 a 6 semanas del tratamiento quirúrgico en los siguientes casos. La quimioterapia adyuvante que hasta el momento parece dar mayor beneficio corresponde a los esquemas de tercera generación con antraciclinas y taxanos. Indicando ⁽¹⁸⁾:

Pacientes con ganglios positivos sin importar el número de ganglios

- Pacientes con ganglios negativos y las siguientes características; con tumores >1cm (más de 3cm con histología favorable como tubular o mucinoso con receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo (hormonoterapia)
- Tumor triple negativo >5mm (quimioterapia)
- Tumor >5mm con sobreexpresión de HER-2 neu (quimioterapia + trastuzumab +- hormonoterapia)
- Tumor de alto grado
- Invasión linfovascular
- Oncotype DX con puntuación intermedia (18-30) (quimioterapia +- hormoterapia +- trastuzumab) si la puntuación es alta ≥ 31 (quimioterapia + hormonoterapia)
- Edad <35 años

Tratamiento para estadios II y III y enfermedad localmente avanzada: El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia) es necesario tomar biopsia para estudio histológico y receptores hormonales, sirve para disminuir el tamaño del tumor y ayuda a disminuir la incidencia de ganglios positivos dándole mayor oportunidad a las pacientes de recibir cirugía conservadora. Intencionalmente se iniciará tratamiento sistémico con quimioterapia de inducción de 4-6 ciclos a base de antraciclinas y taxanos, posteriormente mastectomía con linfadenectomía, o tumorectomía de ser posible, se completará con quimioterapia 6 ciclos, seguido de radioterapia sobre pared, y áreas ganglionares, para concluir con hormonoterapia hasta por 5 años para pacientes con receptores hormonales positivos o desconocidos. ⁽¹⁹⁾

La forma definitiva para evaluar la respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante es el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Aunque hay criterios dispares, en líneas generales hablamos de respuesta patológica completa (RPC) cuando se evidencia una desaparición completa del componente infiltrante tanto en la mama como en la axila. La persistencia en la mama del componente intraductal se considera, del mismo modo, RPC. ⁽²⁰⁾

Aunque la QTNA no conlleva mayor supervivencia global ni intervalo libre de enfermedad en comparación con el tratamiento sistémico adyuvante, múltiples publicaciones demuestran que las pacientes con RPC tras la administración de QTNA presentan mayor supervivencia global e intervalo libre de enfermedad que aquellas con tumor infiltrante residual tras la misma. Esto es especialmente cierto en los tumores triple negativos. Por ello, podemos afirmar que la RPC tras QTNA es el factor predictivo más importante en cuanto a supervivencia global e intervalo

libre de enfermedad, estando también relacionado este último con los diferentes fenotipos moleculares del cáncer de mama. ⁽²¹⁾

La literatura recoge que la respuesta patológica completa en la mama en el subtipo Her-2 es del 60%; en el triple negativo, del 40% y en el luminal A y B, inferior al 10%. ⁽²²⁾

Otras publicaciones, como la de Cortázar et al, que analiza 12 estudios aleatorizados con una muestra total de 12.000 pacientes, describen tasas de RPC en mama del 31-50% en los luminales B Her-2 y Her-2 puros, respectivamente, tasas del 34% en los triples negativos y solo del 8-16% en los luminales A y B. ⁽²³⁾

Se han desarrollado múltiples definiciones de respuesta anatomopatológica por diferentes autores. Estas clasificaciones tienen en cuenta el tamaño tumoral, la presencia de carcinoma *in situ*, la cantidad de celularidad residual, la apariencia histológica y el grado, y la respuesta ganglionar, entre otras variables, todas ellas características relacionadas con el efecto de la quimioterapia. Sin embargo, existe controversia a la hora de definir la respuesta patológica y no existe acuerdo sobre la mejor definición de la respuesta patológica completa

Hay por lo menos 11 clasificaciones publicadas para gradar la respuesta patológica a la QNA y existe una gran variabilidad en la interpretación, la aplicación y el significado de cada una (tabla 1). Entre estas clasificaciones destacan el sistema de Miller y Payne (MyP) la cual será base para la descripción de los casos en nuestro estudio. ⁽²⁴⁻³⁵⁾

Sistemas de clasificación de la respuesta patológica

Clasificación	Año	N	Descripción
Chevallier et al. (24)	1993	45	Clase 1 (pCR): desaparición de todo el tumor
			Clase 2 (pCR): presencia de CIS, ausencia de tumor infiltrante y ganglios negativos
			Clase 3 (pPR): presencia de carcinoma infiltrante con alteraciones estromales
			Clase 4 (pNR): pequeñas alteraciones de la apariencia inicial del tumor
Sinn et al. (25)	1994	51	Grado 0: no efecto
			Grado 1: resorción y esclerosis tumoral
			Grado 2: foco infiltrante mínimo de 5mm o menor
			Grado 3: solo focos no invasivos residuales
			Grado 4: no se detectan células tumorales viables
Sataloff et al. (26)	1995	23	T-A (pCR): efecto terapéutico total o casi total
			T-B (pPR): más del 50% de efecto terapéutico, pero menos de un efecto total o casi total
			T-C (pPR): menos del 50% de efecto terapéutico, pero evidente
			T-D (pNR): ausencia de efecto terapéutico
Honkoop et al. (27)	1998	42	Respuesta completa: ausencia de enfermedad residual en la mama y en la axila
			Enfermedad residual mínima: presencia solo microscópica de enfermedad residual en la mama o en la axila
			Enfermedad residual macroscópica: enfermedad macroscópica residual en la mama o en la axila
Kuerer et al. (28)	1998	156	pCR: ausencia de tumor residual
			pPR: 1cm ³ o menos de tumor macroscópico residual (se incluyen los focos microscópicos de células residuales)
			pNR: más de 1cm ³ de tumor macroscópico residual
NSABP B-18 (29)	2002	1523	pCR: ausencia de células tumorales infiltrantes
			pPR: presencia de células tumorales individuales o en pequeños grupos en un estroma

			desmoplásico o hialinizado
			pNR: el tumor no muestra ninguno de los cambios descritos anteriormente
Miller y Payne (30)	2003	176	Grado 1 (pNR): ausencia de respuesta
			Grado 2 (pPR): reducción menor (inferior al 30%)
			Grado 3 (pPR): algo de reducción (entre el 30 y el 90%)
			Grado 4 (casi pCR): reducción marcada (superior al 90%)
			Grado 5 (pCR): ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber CIS
Propuesta estatus axilar (31)			N-A: axila negativa verdadera
			N-B: ganglios axilares positivos sin respuesta terapéutica
			N-C: ganglios axilares positivos, pero con evidencias de respuesta terapéutica
			N-D: ganglios axilares positivos inicialmente, pero negativizados tras tratamiento
International Expert Panel (32)	2003	NE	Próximo a pCR: desaparición casi total del tumor infiltrante
			Casi pCR: desaparición total o casi total del tumor infiltrante
			Extensa pCR: ausencia de tumor infiltrante residual
			Estricta pCR: ausencia de células tumorales en la mama
			pCRinf: presencia de solo CIS
			Extensa pCRm+g: ausencia de tumor infiltrante residual en la mama y en los ganglios
			Estricta pCRm+g: ausencia de células tumorales en la mama y en los ganglios
Japanese Breast Cancer Society (33)	2004	NE	Grado 0: ausencia de respuesta
			Grado 1: escasa respuesta. (a) Respuesta leve. (b) Respuesta moderada superior a 1/3 de células tumorales, pero inferior a los 2/3
			Grado 2: respuesta acentuada, superior a los 2/3 de las células tumorales
			Grado 3: respuesta completa
American	2005	132	yT1: tumor residual de 2cm o menos

Joint Committee on Cancer (34)			
			yT2: tumor residual de más de 2cm, pero de no más de 5cm
			yT3: tumor residual de más de 5cm
			yT4: tumor residual que invade pared torácica o piel
			yN0: ausencia de metástasis ganglionares
			yN1: metástasis en 3 o menos ganglios
			yN2: metástasis en 4-10 ganglios
			yN3: metástasis en más de 10 ganglios
Carga tumoral residual (35).	2007	382	RCB-0 (pCR): ausencia de tumor mamario y ganglionar
			RCB-I (pPR): respuesta parcial
			RCB-II (pPR): respuesta parcial
			RCB-III (pNR): quimio resistencia

CIS: carcinoma *in situ*; g: ganglios; inf: infiltrante; m: mama; NE: no especificado; pCR: respuesta patológica completa; pNR: ausencia de respuesta patológica; pPR: respuesta patológica parcial.

Entre los antecedentes relacionados destacan la descripción de Vaidya et al establecen el valor de controversia sobre la respuesta patológica completa en la predicción de supervivencia del Ca de mama a 5 años, cuestionando el efecto beneficioso de la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes estudiados. Señalaron que él no se mostró una ventaja general de supervivencia significativa con un aumento de las recurrencias locales con la quimioterapia neoadyuvante en comparación con la quimioterapia adyuvante (21.4% vs 15.9%) en su estudio. Además mencionan que el aumento informado en el riesgo de recurrencia locorregional asociado con la quimioterapia neoadyuvante en algunos ensayos se ha atribuido previamente a la inclusión de pacientes que no recibieron cirugía, ya que han recibido una respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante. ⁽³⁶⁾

Klein et al, mencionan que la quimioterapia neoadyuvante (NAC) se usa cada vez más para tratar el cáncer de mama localmente avanzado (LABC). Estudiaron a todos los pacientes con LABC tratados por intención curativa con NAC, cirugía y radioterapia adyuvante en 5 años. La cohorte incluyó 103 pacientes divididos casi por igual entre la Etapa II (n = 53) y la Etapa III (n = 50) Las tasas de control locorregional (LRC), supervivencia libre de recurrencia (RFS) y supervivencia general (OS) fueron del 99, 98 y 100% al año y 89, 69 y 77% a los 5 años, respectivamente. Las respuestas a NAC no se correlacionaron con LRC ($p > 0.05$) pero se correlacionaron con RFS y OS ($p < 0.05$).⁽³⁷⁾

Spring et al establecieron que, si bien varios estudios han resaltado la importancia pronóstica de la respuesta patológica completa (pCR) después de la quimioterapia neoadyuvante (NAT), no se conoce el impacto de la terapia adyuvante adicional después de la pCR. Mediante un diseño experimental extrajeron los datos individuales a nivel de paciente para su análisis, midiendo la asociación entre pCR y supervivencia global (OS) o supervivencia libre de eventos (EFS), se estimaron utilizando riesgos proporcionales. En general, 52 de 3209 publicaciones cumplieron con los criterios de inclusión, totalizando 27,895 pacientes. Los pacientes con un pCR después de NAT tuvieron una EFS significativamente mejor (RR 0.31, 95% PI: 0.24-0.39), particularmente para triple negativo (RR 0.18, 95% PI: 0.10-0.31). Del mismo modo, pCR después de NAT también se asoció con una mejor supervivencia (HR 0.22, 95% PI: 0.15-0.30). La asociación de pCR con EFS mejorada fue similar entre los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante posterior (HR 0,36; IC del 95%: 0,19-0,67) y aquellos sin quimioterapia adyuvante (HR 0,36; IC del 95%: 0,27-0,54), sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p = 0,60$).⁽³⁸⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio es pertinente ya que no contamos con ningún estudio realizado en el medio respecto al seguimiento pronóstico el cáncer de mama en esta modalidad.

El beneficio de realizar este estudio es conocer los factores que en la vigilancia post tratamiento en pacientes con cáncer de mama triple negativo tratadas con quimioterapia neoadyuvante identificando si lograron una respuesta patológica completa.

El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, los manejos locorregionales son cirugía y radioterapia en cualquiera de sus tres modalidades (neoadyuvante, adyuvante y paliativa) y el tratamiento sistémico incluye la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia dirigida a blancos moleculares. La neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia), es necesario tomar biopsia para estudio histológico y receptores hormonales, sirve para disminuir el tamaño del tumor y ayuda a disminuir la incidencia de ganglios positivos

Como ya se mencionó, a nivel internacional, existen descripciones tanto a favor como en contra de las probabilidades de respuesta patológica completa asociada a quimioterapia neoadyuvante. Por lo que consideramos una justificante la realización del presente para establecer las condiciones basales respecto a los factores que condicionan el resultado completo entre los casos triple negativo.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la tasa de respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”?

JUSTIFICACIÓN

En este protocolo nos enfocaremos específicamente en el estudio del cáncer de mama triple negativo y la respuesta que tuvieron las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, ya que el cáncer de mama triple negativo tiene tasas de recurrencia más altas que la mayoría de los otros tipos de cáncer de mama.

El mayor riesgo de recurrencia suele darse en los primeros años después del tratamiento, estudios sugieren que alrededor del 75 por ciento de las recurrencias ocurren dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico, y la mayoría en los 5 años siguientes.

Es por ello importante determinar estas tasas para que las pacientes puedan tener cirugías adyuvantes para el retiro completo de las lesiones cancerosas y se candidatas a recibir posteriormente radioterapia o quimioterapia adyuvante según sean candidatas y así, obtener información de los resultados ante tratamiento neoadyuvante en nuestras pacientes, y posteriormente generar algoritmos terapéuticos institucionales. Estandarizar el método de valoración de tasa de respuesta.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la tasa de respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo en la UMAE Hospital De Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” Del CMN “La Raza”

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar las características sociodemográficas de los casos con respuesta patológica.
- Definir las comorbilidades de los casos con respuesta patológica.
- Reportar el porcentaje de pacientes que completa el tratamiento planeado.
- Reportar tasa de respuesta patológica en pacientes que hayan completado el tratamiento planeado y compararlo con las que no lo completaron.
- Describir la etapa clínica de los casos con respuesta patológica.
- Reportar el tamaño de tumor (>t1) de los casos con respuesta patológica.
- Reportar el grado histológico tumoral alto de los casos con respuesta patológica.
- Definir la invasión linfovascular de los casos con respuesta patológica.
- Definir la extensión ganglionar axilar de los casos con respuesta patológica.
- Reportar el tratamiento neo adyuvante de los casos con respuesta patológica.

HIPÓTESIS

Alterna

La tasa de respuesta patológica en las pacientes con cáncer de mama triple negativo, sometidas a quimioterapia neoadyuvante es mayor al 40 % ⁽²²⁾

Nula

La tasa de respuesta patológica en las pacientes con cáncer de mama triple negativo, sometidas a quimioterapia neo adyuvante es igual o menor al 40 %

MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo en pacientes diagnosticadas con Cáncer de mama triple negativo, tratadas con quimioterapia neoadyuvante para evaluar la respuesta al tratamiento en la UMAE hospital de Gineco Obstetricia no. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”, del 1º de enero del 2019 – al 31 de diciembre del 2021, que cumplieron con los criterios de inclusión.

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.

Consulta externa de oncología médica de la UMAE hospital de Gineco Obstetricia no. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de Mama que cumplieron con los criterios de inclusión, en la Consulta externa de oncología médica de la UMAE hospital de Gineco Obstetricia no. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” del 1º de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2021.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Femenino con cáncer de mama triple neg
2. Pacientes sometidas a neoadyuvancia
3. Pacientes tratadas del periodo del 1º de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2021

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no cuenten con estudio de IHQ
2. No haber recibido al menos un ciclo de quimioterapia neoadyuvante
3. Expedientes incompletos

FORMA DE SELECCIÓN DE LAS PARTICIPANTES

Se analizaron todas aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión, a evaluar a todos los casos que se identifiquen.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se estudiaron aquellas pacientes que estuvieron hospitalizados en la Unidad Médica de oncología médica Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sanchez” Centro Médico Nacional “La Raza” con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado y requirieron terapia neoadyuvante como medida de soporte durante su tratamiento.

Se revisó el reporte de patología de la pieza quirúrgica de pacientes con cáncer de mama triple negativo que se sometieron a neoadyuvancia. Se obtuvo la IHQ de los reportes de patología de la unidad.

Se realizó el llenado de un formato de recolección de datos previamente estandarizado el cual se anexa en este documento

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Se utilizó estadística descriptiva, como medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). La prueba de normalidad se determinó a través

de la prueba Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables nominales se realizará por medio de frecuencias (n) y proporciones (%).

El programa estadístico de apoyo que se utilizó para realizar el análisis será el SPSS v25. La presentación de resultados se realizó por medio de tablas según los datos registrados.

Tamaño de muestra

Se realizó una evaluación por censo de todos los casos.

La muestra calculada es de 274 pacientes con CAMA triple negativo en un periodo de 2 años, de los cuales 30% recibieron QT neoadyuvante en los dos años propuestos = 91 pacientes.

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Tasa de respuesta	Ausencia de todos los signos de cáncer en muestras de tejido obtenidas durante una cirugía o una biopsia después del tratamiento con radiación o quimioterapia.	Según el reporte clínico – histopatológico o identificado en el expediente según la escala Milley Payne	Cualitativa ordinal	Grado 1 (pnr): ausencia de respuesta Grado 2 (ppr): reducción menor (inferior al 30%) Grado 3 (ppr): algo de reducción (entre el 30 y el 90%) Grado 4 (casi pcr): reducción marcada (superior al 90%) Grado 5 (pcr): ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber cis

Comorbilidades.	Patología que acompaña al diagnóstico principal	Antecedentes personales patológicos consignados en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	1. HAS 2. DM 3. Cardiopatías 4. Endocrinopatías 5. Reumatológicas 6. Inmunosupresoras 7. No
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa Discreta	Años
Etapa clínica	etapa o estadio (extensión) del cáncer de seno	etapa o estadio (extensión) del cáncer de seno	Cualitativa Ordinal	II b III A III B III C
Tamaño de tumor (>T1)	Proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células que suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo.	Tumor menor a 2 cm Tumor mayor a 2 cm	Cualitativa nominal	Si No
Grado histológico	Describe el grado de diferenciación (maduración) de las células del tumor.	Grado 1 Grado 2 Grado 3	Cualitativa ordinal	1 2 3
Invasión linfovascular	Presencia de células	Presencia de invasión	Cualitativa nominal	Si No

	neoplásicas en los vasos sanguíneos y/o linfáticos en el tumor amputado luego de haber sido extraído quirúrgicamente y mediante la lectura de un patólogo, utilizando microscopía y la técnica de tinción de hematoxilina-eosina	linfocelular		
Extensión ganglionar axilar	Presencia de células neoplásicas en ganglios axilares	Presencia de actividad tumoral en ganglios axilares	Cualitativa nominal	Si No
Tratamiento neoadyuvante	administración de agentes terapéuticos antes de un tratamiento principal	administración de agentes terapéuticos antes de un tratamiento principal	Cualitativa nominal	4 ciclos de antraciclinas trisemanal más 4 ciclos de paclitaxel trisemanal 4 ciclos de antraciclinas trisemanal más 4 ciclos de docetaxel trisemanal 4 ciclos de antraciclinas trisemanal más 12 dosis de paclitaxel semanal Dosis densas: 4 ciclos de antraciclinas bisemanal más 4 ciclos de

				paclitaxel bisemanal
Tratamiento planeado completo	Indicación terapéutica planeada con características específicas de un esquema farmacológico o instrumentado	Observación en el expediente clínico de cumplimiento de su esquema planeado.	Cualitativa nominal	Si No

ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitó autorización por el Comité de Investigación en Salud 3504 y Comité de Ética en Investigación en Salud 35048. Se consideró:

(a) De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como sin riesgo y no se realizó en una población vulnerable.

(b) Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

(c) Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos de pacientes, algunas de las cuales ya habían sido dadas de alta definitiva, en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta, y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto (artículo 32, Declaración de Helsinki, Actualización 2013), solicitamos y se autorizó por los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud que se llevara a cabo sin consentimiento informado para dichas pacientes. Para las pacientes que aún acudían a atención médica al hospital y que fueran atendidas por los investigadores, éstos se comprometieron a SI solicitar Consentimiento informado (se agrega el formato). El mismo fue solicitado por personal ajeno a la atención médica, siempre después de que el paciente hubo recibido la atención médica motivo de su asistencia. Los testigos no debieron ser personas que pudieran ser influenciadas por quien solicite el consentimiento informado..

(d) Las pacientes no obtuvieron ni obtendrán algún beneficio, sin embargo, como beneficio al conocimiento médico los resultados nos permiten un mayor conocimiento de la patología triple negativo. Dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se revisaron de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

(f) En todo momento se preservó y se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta expreso para tal fin.

(g) La muestra estuvo conformada por todas las pacientes que cumplieron los criterios de selección.

(h) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RESULTADOS

Se incluyeron 91 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo, tratadas con quimioterapia neoadyuvante para evaluar la respuesta al tratamiento de enero del 2019 – al 31 de diciembre del 2021. A continuación, se describen las características sociodemográficas y comorbilidades de la población de estudio. Se incluyeron 51 pacientes diagnosticadas en el año 2019 (56%) y 40 del 2020 (44%). La media de edad fue de 54 ± 13 años. El lado de lesión de la mama más frecuente fue de lado derecho (n=52, 57.1%) respecto al izquierdo (n=39, 42.9%). Los receptores estrogénicos, receptores a la progesterona y la proteína HER-2 fueron negativos en todas las pacientes. Referente a las comorbilidades, el 31.9%(n=29) de las pacientes cursaban con ellas. El 25.3% (n=23) cursaban con 1 comorbilidad, 3.3.% (n=3) con 2 comorbilidades, 2.2% (n=2) con 3 comorbilidades y solo 1 participante tenía 4 comorbilidades (1.1%). Entre las comorbilidades se encontraban la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, insuficiencia renal crónica, osteoporosis, hipertrigliceridemia, etc.) Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuación.

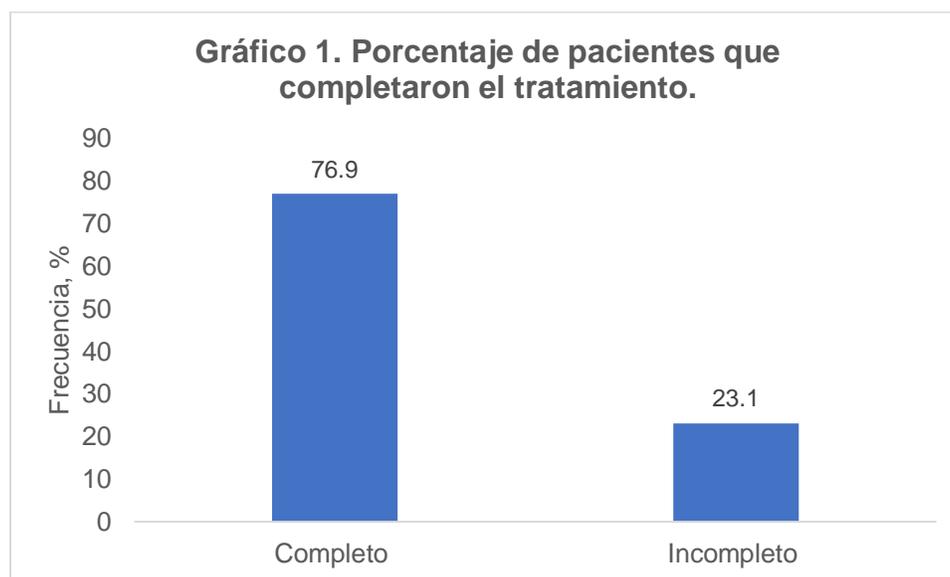
Tabla 1. Características sociodemográficas y comorbilidades de la población de estudio.*

Variable	Descripción
n	91
Año de diagnóstico	
2019	51 (56)
2020	40 (44)
Edad, años	54 ± 13
Lado de lesión	
Derecha	52 (57.1)
Izquierda	39 (42.9)
Receptores estrogénicos	0 (0)
Receptores progesterona	0 (0)
HER-2	0 (0)
Comorbilidades	
Sin comorbilidad	62 (68.1)
Con comorbilidad	29 (31.9)
No. De comorbilidades	
1	23 (25.3)

2	3 (3.3)
3	2 (2.2)
4	1 (1.1)

*La variable Edad se muestra como media \pm desviación estándar. Las variables dicotómicas como frecuencia n (porcentaje).

En relación con el porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento, el 76.9% (n=70) tenían su tratamiento completo y el 23.1% (n=21) fue incompleto (grafico1).



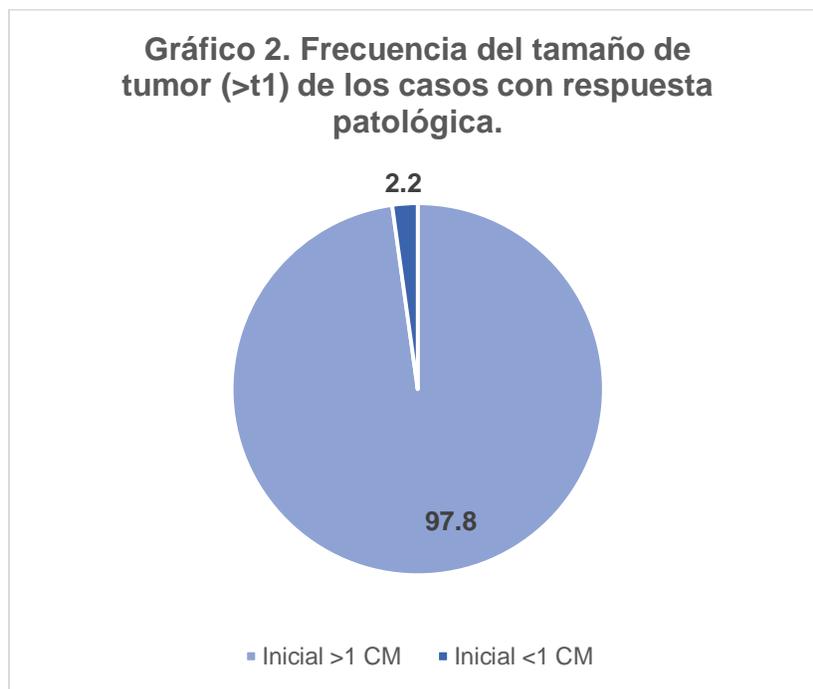
*Las variables se presentan como frecuencia (porcentaje).

En cuanto a la etapa clínica del cáncer de mama en los casos con respuesta patológica, el estadio clínico IIIA fue el más frecuente (n= 31, 34.1%), seguido de EC IIIB (n=23, 25.3%), EC IIIC (n=16, 17.6%), EC IV (n=10, 11%), EC IIA (n=8, 8.8%) y EC IIB como el menos frecuente (n=3, 3.3%). se muestra a continuación los resultados antes descritos.

Etapa clínica	Frecuencia (%)
EC IIA	8 (8.8)
EC IIB	3 (3.3)
EC IIIA	31 (34.1)
EC IIIB	23 (25.3)
EC IIIC	16 (17.6)
EC IV	10 (11)

*Las variables se presentan como frecuencia (porcentaje).

Acerca del tamaño de tumor (>t1) de los casos con respuesta patológica, el 97.8% (n=89) tenía tumor >1cm y el 2.2% cursaba con tamaño inicial <1cm (n=2). (Gráfico 2)



*Las variables se presentan como frecuencia (porcentaje).

El reporte del grado histológico tumoral alto de las pacientes fue en mayoría por carcinoma (n=85, 93.4%) siendo los más frecuentes los carcinomas canalicular Invasor, Carcinoma ductal infiltrante poco diferenciado y Carcinoma ductal infiltrante de tipo no especifico moderadamente diferenciado. El 6.6.% (n=6) fueron adenocarcinomas, como lo fue adenocarcinoma ductal Infiltrante poco

diferenciado, adenocarcinoma ductal Infiltrante con metaplasia poco diferenciado y adenocarcinoma con patrón metaplásico con componente de sarcoma fusiforme. Los carcinomas y adenocarcinoma fueron de alto riesgo. Se muestra en la tabla 3

Tabla 3. Grado histológico tumoral alto de los casos con respuesta patológica. *

Tipo	Frecuencia (%)
Carcinoma	85 (93.4)
Adenocarcinoma	6 (6.6)
Alto riesgo	91 (100)

*Las variables se presentan como frecuencia (porcentaje).

Por lo que concierne a la presencia de invasión linfovascular y la presencia de actividad tumoral en ganglios axilares encontramos lo siguiente. La invasión linfovascular estuvo presente en un 70.3% (n=64) y la extensión ganglionar axilar en el 63.7% (n=58). Solo fueron 27 (29.7%) pacientes las que no presentaron invasión linfovascular y 33 la extensión ganglionar axilar estuvo ausente (36.3%), como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. invasión linfovascular y extensión ganglionar axilar de los casos con respuesta patológica.

	Frecuencia (%)
Invasión linfovascular	
Presente	64 (70.3)
Ausente	27 (29.7)
Extensión ganglionar axilar	
Presente	58 (63.7)
Ausente	33 (36.3)

*Las variables se presentan como frecuencia (porcentaje).

En cuanto a los tipos de tratamiento neoadyuvante de los casos con respuesta patológica, el tratamiento de primera elección fue 4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 12 dosis de paclitaxel semanal (n=63, 70%), el uso de 4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 4 ciclos de docetaxel trisemanal (n=18, 18.9%) y el tratamiento con 4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 4 ciclos de paclitaxel trisemanal (n=9, 10%). Solo una paciente tuvo tratamiento con 4 ciclos de antraciclinas bisemanal + 4 ciclos de paclitaxel bisemanal (1.1%). (Tabla 5)

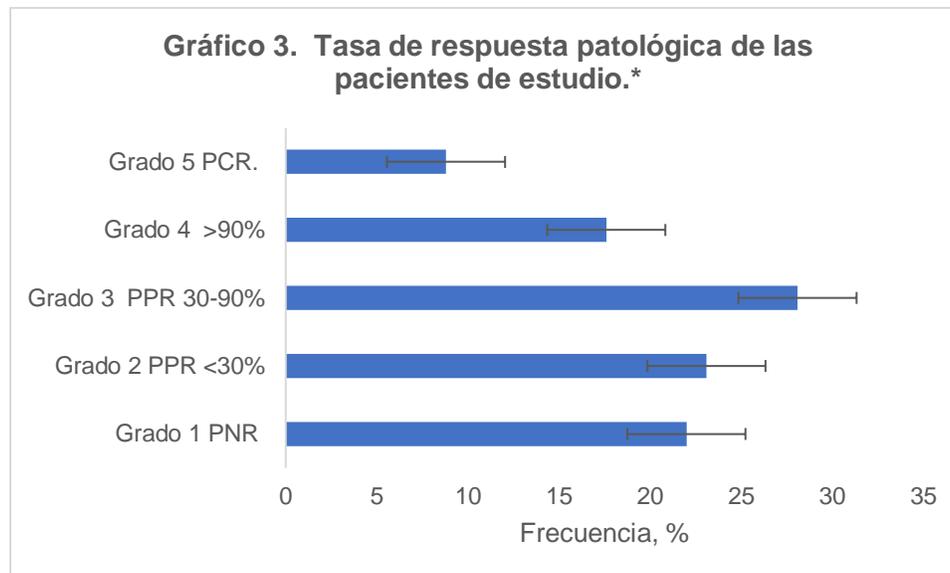
Tabla 5. Tipos de tratamiento neoadyuvante de los casos con respuesta patológica.		Frecuencia, %
4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 4 ciclos de paclitaxel trisemanal		9 (10)
4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 4 ciclos de docetaxel trisemanal		18 (18.9)
4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 12 dosis de paclitaxel semanal		63 (70)
4 ciclos de antraciclinas bisemanal + 4 ciclos de paclitaxel bisemanal		1 (1.1)

*Las variables se presentan como frecuencia (porcentaje).

Respecto a la tasa de respuesta patológica, a continuación de describirá por grados. En cuanto al grado 1 (ausencia de respuesta) fue reportado en 20 pacientes (22%). Grado 2 (reducción menor inferior al 30%) estuvo referida en n=21, 23.1%. Grado 3 (algo de reducción (entre el 30 y el 90%) se reportó en n=16, 17.6%. Grado 4 (reducción marcada) en un 17.6% (n=16). Grado 5 (ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber cis) se refirió en un 8.8% (n=8). (Tabla 5, grafico 3)

Tabla 5. Frecuencia de los grados de respuesta patológica. *		Frecuencia (%)
Grado 1 PNR		20 (22)
Grado 2 PPR <30%		21 (23.1)
Grado 3 PPR 30-90%		26 (28.6)
Grado 4 >90%		16 (17.6)
Grado 5 PCR.		8 (8.8)

*Las variables se presentan como frecuencia (porcentaje).



*Las variables se presentan como frecuencia (porcentaje).

La tasa de respuesta patológica en pacientes que completaron su tratamiento planeado vs las que no lo completaron mostro lo siguiente. En el grupo que completo su esquema de tratamiento, la tasa de respuesta patológica se concentró en el grado 3 PPR 30-90% (34.3%), grado 2 PPR <30% (22.9%) y grado 4 >90% (18.6%). El 15.7% se concentraron en grado 1 PNR y solo el 8.6% en grado 5 PCR. En el grupo de pacientes con esquema de tratamiento incompleto, el 42.9% mostro tasa de mejoría de respuesta patológica en grado 1 PNR, 23.8% en grado 2 PPR <30%, 14.3% en grado 4 >90% y 9.5% se concentró en grado 3 PPR 30-90% y grado 5 PCR, respectivamente.

Tabla 6. Tasa de respuesta patológica estratificado por aquellas que completaron y no su tratamiento. *

	Completo	Incompleto
n	70	21
Grado 1 PNR	11 (15.7)	9 (42.9)
Grado 2 PPR <30%	16 (22.9)	5 (23.8)
Grado 3 PPR 30-90%	24 (34.3)	2 (9.5)
Grado 4 >90%	13 (18.6)	3 (14.3)
Grado 5 PCR.	6 (8.6)	2 (9.5)

*Las variables dicotómicas como frecuencia n (porcentaje). ** Análisis de Chi-cuadrada de Pearson

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El cáncer de mama (CM), es el tumor más frecuente en la mujer en todo el mundo. Corresponde al 23% de todos los cánceres en mujeres y al 10,8% de todos los tumores malignos. Es responsable de la muerte de un alto porcentaje de ellas. Las campañas de detección precoz, los avances en el diagnóstico y tratamiento, han permitido un mejor control de la enfermedad con óptimos resultados. Sin embargo, persisten casos avanzados a pesar de estas medidas. ⁽²⁾

El cáncer de mama se caracteriza por una gran heterogeneidad en los hallazgos histopatológicos, clínicos y genético-moleculares; se ha relacionado con transiciones demográficas y epidemiológicas en los países en vía de desarrollo, envejecimiento poblacional, mayor exposición a los factores de riesgo reproductivos, inadecuados estilos de vida y diferencias biológicas. ⁽⁶⁾

Nuestro objetivo fue determinar la tasa de respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo en la UMAE Hospital De Gineco Obstetricia.

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento administrado después de un tratamiento quirúrgico con el objetivo de prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir el riesgo de recurrencias tanto locales como sistémicas y aumentar la supervivencia global. El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia, quimioterapia y trastuzumab) debe ser valorado por el oncólogo de acuerdo a la expresión de blancos terapéuticos (receptores hormonales y HER-2 neu), debe iniciarse tan pronto como sea posible, preferentemente de 2 a 6 semanas del tratamiento quirúrgico en los siguientes casos. La quimioterapia adyuvante que hasta el momento parece dar mayor beneficio corresponde a los esquemas de tercera generación con antraciclinas y taxanos.⁽¹⁸⁾

Tratamiento para estadios II y III y enfermedad localmente avanzada: El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia) es necesario tomar biopsia

para estudio histológico y receptores hormonales, sirve para disminuir el tamaño del tumor y ayuda a disminuir la incidencia de ganglios positivos dándole mayor oportunidad a las pacientes de recibir cirugía conservadora. Intencionalmente se iniciará tratamiento sistémico con quimioterapia de inducción de 4-6 ciclos a base de antraciclinas y taxanos, posteriormente mastectomía con linfadenectomía, o tumorectomía de ser posible, se completará con quimioterapia 6 ciclos, seguido de radioterapia sobre pared, y áreas ganglionares, para concluir con hormonoterapia hasta por 5 años para pacientes con receptores hormonales positivos o desconocidos. ⁽¹⁹⁾

Entre los antecedentes relacionados destacan la descripción de Vaidya et al establecen el valor de controversia sobre la respuesta patológica completa en la predicción de supervivencia del Ca de mama a 5 años, cuestionando el efecto beneficioso de la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes estudiados. Señalaron que él no se mostró una ventaja general de supervivencia significativa con un aumento de las recurrencias locales con la quimioterapia neoadyuvante en comparación con la quimioterapia adyuvante (21.4% vs 15.9%) en su estudio. Además, mencionan que el aumento informado en el riesgo de recurrencia locorregional asociado con la quimioterapia neoadyuvante en algunos ensayos se ha atribuido previamente a la inclusión de pacientes que no recibieron cirugía, ya que han recibido una respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante. ⁽³⁶⁾

Por otro lado, Klein et al, mencionan que la quimioterapia neoadyuvante (NAC) se usa cada vez más para tratar el cáncer de mama localmente avanzado (LABC). Estudiaron a todos los pacientes con LABC tratados por intención curativa con NAC, cirugía y radioterapia adyuvante en 5 años. La cohorte incluyó 103 pacientes divididos casi por igual entre la Etapa II (n = 53) y la Etapa III (n = 50) Las tasas de control locorregional (LRC), supervivencia libre de recurrencia (RFS) y supervivencia general (OS) fueron del 99, 98 y 100% al año y 89, 69 y 77% a los 5

años, respectivamente. Las respuestas a NAC no se correlacionaron con LRC ($p > 0.05$) pero se correlacionaron con RFS y OS ($p < 0.05$).⁽³⁷⁾

En nuestros resultados encontramos similitud respecto a lo reportado por Vaidya et al y Klein et al. Se incluyeron 91 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo, tratadas con quimioterapia neoadyuvante para evaluar la respuesta al tratamiento de enero del 2019 – al 31 de diciembre del 2021. El lado de lesión de la mama más frecuente fue de lado derecho ($n=52$, 57.1%) respecto al izquierdo ($n=39$, 42.9%). Los receptores estrogénicos, receptores a la progesterona y la proteína HER-2 fueron negativos en todas las pacientes. Referente a las comorbilidades, el 31.9% ($n=29$) de las pacientes cursaban con ellas. El 25.3% ($n=23$) cursaban con 1 comorbilidad, 3.3% ($n=3$) con 2 comorbilidades, 2.2% ($n=2$) con 3 comorbilidades y solo 1 participante tenía 4 comorbilidades (1.1%). Entre las comorbilidades se encontraban la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, insuficiencia renal crónica, osteoporosis, hipertrigliceridemia, etc.). En cuanto a la etapa clínica del cáncer de mama en los casos con respuesta patológica, el estadio clínico IIIA fue el más frecuente ($n= 31$, 34.1%), seguido de EC IIIB ($n=23$, 25.3%), EC IIIC ($n=16$, 17.6%), EC IV ($n=10$, 11%), EC IIA ($n=8$, 8.8%) y EC IIB como el menos frecuente ($n=3$, 3.3%). Acerca del tamaño de tumor ($>t1$) de los casos con respuesta patológica, el 97.8% ($n=89$) tenía tumor >1 cm y el 2.2% cursaba con tamaño inicial <1 cm ($n=2$). La invasión linfovascular estuvo presente en un 70.3% ($n=64$) y la extensión ganglionar axilar en el 63.7% ($n=58$). Solo fueron 27 (29.7%) pacientes las que no presentaron invasión linfovascular y 33 la extensión ganglionar axilar estuvo ausente (36.3%). el tratamiento de primera elección fue 4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 12 dosis de paclitaxel semanal ($n=63$, 70%), el uso de 4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 4 ciclos de docetaxel trisemanal ($n=18$, 18.9%) y el tratamiento con 4 ciclos de antraciclinas trisemanal + 4 ciclos de paclitaxel trisemanal ($n=9$, 10%). Solo una paciente tuvo tratamiento con 4 ciclos de antraciclinas bisemanal + 4 ciclos de paclitaxel bisemanal (1.1%). En el grupo que completo su esquema de tratamiento, la tasa de respuesta patológica se concentró en el grado 3 PPR 30-

90% (34.3%), grado 2 PPR <30% (22.9%) y grado 4 >90% (18.6%). El 15.7% se concentraron en grado 1 PNR y solo el 8.6% en grado 5 PCR. En el grupo de pacientes con esquema de tratamiento incompleto, el 42.9% mostro tasa de mejoría de respuesta patológica en grado 1 PNR, 23.8% en grado 2 PPR <30%, , 14.3% en grado 4 >90% y 9.5% se concentró en grado 3 PPR 30-90% y grado 5 PCR, respectivamente. Dichas diferencias mostraron tendencia a la diferencia estadística entre el grupo de tratamiento completo vs incompleto.

Spring et al establecieron que, si bien varios estudios han resaltado la importancia pronóstica de la respuesta patológica completa (pCR) después de la quimioterapia neoadyuvante (NAT), no se conoce el impacto de la terapia adyuvante adicional después de la pCR. Mediante un diseño experimental extrajeron los datos individuales a nivel de paciente para su análisis, midiendo la asociación entre pCR y supervivencia global (OS) o supervivencia libre de eventos (EFS), se estimaron utilizando riesgos proporcionales. En general, 52 de 3209 publicaciones cumplieron con los criterios de inclusión, totalizando 27,895 pacientes. Los pacientes con un pCR después de NAT tuvieron una EFS significativamente mejor (RR 0.31, 95% PI: 0.24-0.39), particularmente para triple negativo (RR 0.18, 95% PI: 0.10-0.31). Del mismo modo, pCR después de NAT también se asoció con una mejor supervivencia (HR 0.22, 95% PI: 0.15-0.30). La asociación de pCR con EFS mejorada fue similar entre los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante posterior (HR 0,36; IC del 95%: 0,19-0,67) y aquellos sin quimioterapia adyuvante (HR 0,36; IC del 95%: 0,27-0,54), sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p = 0,60$).⁽³⁸⁾.

En este protocolo nos enfocaremos específicamente en el estudio del cáncer de mama triple negativo y la repuesta que tuvieron las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, ya que el cáncer de mama triple negativo tiene tasas de recurrencia más altas que la mayoría de los otros tipos de cáncer de mama.

El mayor riesgo de recurrencia suele darse en los primeros años después del tratamiento, estudios sugieren que alrededor del 75 por ciento de las recurrencias ocurren dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico, y la mayoría en los 5 años siguientes.

Es por ello importante determinar estas tasas para que las pacientes puedan tener cirugías adyuvantes para el retiro completo de las lesiones cancerosas y se candidatas a recibir posteriormente radioterapia o quimioterapia adyuvante según sean candidatas y así, obtener información de los resultados ante tratamiento neoadyuvante en nuestras pacientes, y posteriormente generar algoritmos terapéuticos institucionales. Estandarizar el método de valoración de tasa de respuesta.

CONCLUSIONES

La tasa de respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo que completaron su tratamiento se concentró en el grado 3 PPR 30-90% (34.3%), grado 2 PPR <30% (22.9%) y grado 4 >90% (18.6%) vs los que tuvieron tratamiento incompleto el 42.9% mostro tasa de mejoría de respuesta patológica en grado 1 PNR, 23.8% en grado 2 PPR <30%, , 14.3% en grado 4 >90% y 9.5% se concentró en grado 3 PPR 30-90% y grado 5 PCR, aunque lo reportado en la literatura es mayor la tasas de respuesta patológica, también la mayoría de las etapas clínicas al diagnóstico son etapas IIA y IIB a diferencia de nuestra casuística que son etapas clínicas III.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos SAG, Ramos OM, López VJM. Cáncer en mama supernumeraria. Presentación de un caso. Hospital Clínico Quirúrgico Docente 10 de Octubre. Panorama. Cuba y Salud. 2017; 12(1):53-7.
2. Carvajal BJ, Bernal - Becerra I, García - Almenta M, Camuñas SJ, Cerquella HCM. Carcinoma de mama localmente avanzado en la paciente anciana. Diagnóstico y tratamiento controversias actuales. Rev esp investig quir. 2016; 19(4): 157-63.
3. Pérez-Agudelo J, Cano-Avendaño B, Arboleda-Ruiz W, Betancur-Pérez J. Perfil demográfico, clínico y farmacoterapéutico de pacientes con cáncer de mama en Caldas, Colombia. Revista Cubana de Farmacia . 2018; 51 (3).
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la Población México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Internet 2017 Disponible en https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_Poblac22.pdf. Revisado 19 Dic 2022.
5. Ismael NEHS, Khairy RA, Talaat SM, El-Fattah FAA. Immunohistochemical Expression of Androgen Receptors (AR) in Various Breast Cancer Subtypes. Open Access Maced J Med Sci. 2019 29;7(8):1259-65.
6. Mendoza del Solar G, Echegaray A, Caso C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. Rev Med Hered . 2015; 26: 31-4.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015; 65(1):5-29.
8. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. . México; 2011 Jun 09
9. Cárdenas-Sánchez J, Erazo Valle-Solís AA., Arce-Salinas C, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. Gac. mex. oncol. 2019;18(3):141-231.

10. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jul;25(7):1783-1785.
11. Martínez NJ, Rodríguez PMY, Martínez NVY, Fumero RL. Carcinoma papilar invasor de la mama. Presentación de un caso. *MediSur*. 2015; 15(4): 550-6.
12. Características clínico patológicas del cáncer de mama en mujeres menores de cincuenta años. *Revista Médica Carriónica*. 2016; 3(1):6.
13. Cárdenas SJ, Bargalló RE, Erazo VA, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gac Mex de Onc*. 2015;14(Supl 2):2-55.
14. Arce-Salinas C, Lara-Medina FU, Alvarado-Miranda A, et al. Evaluación del tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el Seguro Popular, México. *Rev Invest Clin*. 2012;64(1):9-16.
15. Lara MF, Claudia ASC, Alberto AMA, et al. Capítulo 6: Cáncer de mama. En: Herrera Gomez A, Ñamendys Silva SA, Meneses García A [ed]. *Manual de Oncología Procedimientos Médico Quirúrgicos*. 5ª ed. 2013 pp 627-68. México D.F.
16. Grassadonia A, Di Nicola M, Grossi S, et al. Long-term outcome of neoadjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors in elderly women with hormone receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(5):1575-82.
17. Arnal BAM, Asensio DE, Moreno RA, Bernardo VR, García SI, Martín ME. ¿Qué prueba de imagen determina más correctamente el tamaño tumoral en el cáncer de mama? *Rev Esp Investig Quirurg* . 2016 19(1): 20-4.
18. Kurtz JM, Kinkel K. Tratamiento conservador del cáncer de mama en el siglo XXI. *European Journal of Cancer* . 2000; 1: 116-121
19. Shin HC, Han W, Moon HG, et al. Breast-conserving surgery after tumor downstaging by neoadjuvant chemotherapy is oncologically safe for stage III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(8):2582-9.

20. Román GA, Martí AC, Hardisson HD, DE Santiago GFJ, Sánchez MJ. 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* 2016; 29(3):120-24.
21. Kim T, Han W, Kim MK, et al. Predictive Significance of p53, Ki-67, and Bcl-2 Expression for Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2015;18(1):16-21.
22. Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, et al. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009. 1; 27(28):4693-700.
23. 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): 164-72.
24. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*. 1993; 16(3):223-8.
25. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, et al. [Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1994 ;54(10):552-8.
26. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinege UL, Lieber CP, Baloch LZ.. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995; 180(3):297-306.
27. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 1998; 77(4):621-6.

28. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am.* 1998; 4(4):230-6.
29. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 2002; 95(4):681-95.
30. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003; 12(5):320-7.
31. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol.* 2003; 21(13):2600-8.
32. Kurosumi M. Significance of histopathological evaluation in primary therapy for breast cancer--recent trends in primary modality with pathological complete response (pCR) as endpoint. *Breast Cancer.* 2004; 11(2):139-47.
33. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005 ;97(15):1137-42.
34. 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(28):4414-22.
35. Mailliez A, Baranzelli MC, Giard S, et al. Is there a reliable method to assess the complete pathologic response on the tumor after neo-adjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer toward recommendations for the pathologic process? Experience in 56 patients treated in a single institution. *Breast J.* 2010 ;16(5):464-71.

36. Vaidya JS, Massarut S, Vaidya HJ, et al. Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *BMJ*. 2018 Jan; 360: :j5913
37. Klein J, Tran W, Watkins E, et al. Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy: a retrospective cohort analysis. *BMC Cancer*. 2019 ; 19(1): 306.
38. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 15;26(12):2838-2848.

ANEXO 1. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

Ciudad de México a _____

**TASA DE RESPUESTA PATOLOGICA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UMAE
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL
ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CMN “LA RAZA”**

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS: _____

Por medio de la presente, se está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO. Este estudio tiene como propósito evaluar la tasa de respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante en paciente con cáncer de mama triple negativo.(es decir reportar la mejoría tumoral en el resultado de patología en el caso de que su tumor no tenga receptores hormonales ni la proteína HER 2) Usted (o su familiar) ha sido invitada(o) a participar en este estudio debido a que tiene las siguientes características: cáncer de mama triple negativo por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar

en este proyecto. Al igual que usted cerca de 90 pacientes serán invitadas a participar en este estudio.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO. Procedimientos específicos de esta investigación: Si acepta participar entonces:

Evaluar expedientes y reportes de patología para valorar tasa de respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio. Los beneficios de su participación para usted y/o el paciente esperamos que sean: conocer los resultados y evaluar la respuesta a neoadyuvancia y generar un protocolo de tratamiento de acuerdo a uno u otro caso y establecer otras investigaciones con respecto al tratamiento de triple negativo.

Los beneficios de su participación para la sociedad esperamos que sean:

Conocer la respuesta de este tratamiento en pacientes mexicanas en lo cual no está reportada en la literatura.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS. Los posibles riesgos o molestias por su participación son: ninguno por ser un estudio retrospectivo. El investigador principal está comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento

PARTICIPACIÓN O RETIRO. Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros

servicios que derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO. En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse las 24 horas todos los días de la semana:

3.- Nombre:	Dr. Erick Alfredo Acosta Salinas
Área de adscripción:	Dirección de Educación e Investigación en Salud de la UMAE
Domicilio:	Calz General Mariano Escobedo. No Exterior 214, No interior 204. Torre A. Colonia Anáhuac Secc II. Alcaldía Miguel Hidalgo. Ciudad de México. CP 11320
Teléfono:	7711941795

Correo electrónico: alfredo_32a@hotmail.com

Matrícula IMSS 9612301

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, de lunes a viernes en horario de 09:00 a 13:00 horas o al correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE. Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

*Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el
Consentimiento Informado*

Firma

FIRMA DEL TESTIGO Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1
Nombre, dirección, relación

Firma

FIRMA DEL TESTIGO. Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2
Nombre, dirección, relación

Firma

ANEXO 2.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

TASA DE RESPUESTA PATOLOGICA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CMN “LA RAZA”

FOLIO:									
Edad:	Años								
Comorbilidades									
DM									
HAS									
Endocrinopatías									
Cardiopatías									
Reumatologicos									
Inmunosupresoras									
Otros									
Especifique									
Instrucciones:		anotara el investigador los campos							
								SI	NO
Tasa de respuesta		Grado 1 (pnr): ausencia de respuesta Grado 2 (ppr): reducción menor (inferior al 30%) Grado 3 (ppr): algo de reducción (entre el 30 y el 90%) Grado 4 (casi pcr): reducción marcada (superior al 90%) Grado 5 (pcr): ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber cis							
Etapa clínica									
Tamaño de tumor (>T1)									
Grado histológico tumoral alto									
Invasión linfovascular									
Extensión ganglionar axilar									
Tratamiento neoadyuvante						4	ciclos	de	
							antraciclinas		
							trisemanal	más	4



	ciclos de paclitaxel trisemanal 4 ciclos de antraciclinas trisemanal más 4 ciclos de docetaxel trisemanal 4 ciclos de antraciclinas trisemanal más 12 dosis de paclitaxel semanal Dosis densas: 4 ciclos de antraciclinas bisemanal más 4 ciclos de paclitaxel bisemanal	
Tratamiento planeado ¿completo?	Si - - - - - No	

Dr. Erick Alfredo Acosta Salinas _____
(Firma)

Fecha: _____

CRONOGRAMA

TASA DE RESPUESTA PATOLOGICA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ” DEL CMN “LA RAZA”

	ACTIVIDADES			
	NOVIEMBRE A DICIEMBRE 2022	ENERO A FEBRERO 2023	MARZO 2023	ABRIL 2023
Elaboración del protocolo.	P / R			
Registro protocolo.		P / R		
Selección de los pacientes.		P / R		
Recolección de la información.		P / R		
Captura de los datos		P / R		
Análisis de los datos.			P / R	
Interpretación de los resultados			P / R	
Formulación del reporte			R	P

P = PROGRAMADO

R = REALIZADO