



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4
"Luis Castelazo Ayala"

**PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO
TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DE ACUERDO A LA
RESPUESTA PATOLÓGICA.**

Tesis para obtener el grado de subespecialista en
Ginecología Oncológica

Presenta

Dra. Astrid Alejandra Sosa Reyes

Asesores

Dra. Janett Caballero Jasso

Dra. Perla Esther Zaragoza Vargas

Dra. Yuly Andrea Remolina



Ciudad de México

Graduación Febrero 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

CARTA DE ACEPTACIÓN.....	3
DEDICATORIA	4
RESUMEN.....	5
SUMMARY	6
ANTECEDENTES.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS	20
TIPO DE ESTUDIO	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	23
VARIABLES.....	24
DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERATIVA DE LAS VARIABLES	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFÍA.....	50
TABLAS Y FIGURAS.....	54
ANEXOS.....	72

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente, informamos que la Dra. Astrid Alejandra Sosa Reyes, residente de la especialidad de rama de Ginecología Oncológica, ha concluido la escritura de su tesis: “Pronóstico de Pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado Tratadas con Quimioterapia Neoadyuvante de acuerdo a la Respuesta Patológica Completa” con número de registro R-2022-3606-027, por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Dr. Carlos José Molina Pérez

Jefe de la División de Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Dra. Janett Caballero Jasso

Asesor

Médico adscrito al servicio de Oncología de Mama

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

Dra. Perla Esther Zaragoza Vargas

Asesor

Jefa de Servicio de Anatomía Patológica.

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

DEDICATORIA

Mamá, papá, a ustedes, siempre. Porque sin ustedes no habría llegado hasta aquí. Sus enseñanzas y sus valores son mi guía. Me va a faltar vida para agradecerles todo lo que han hecho por mí.

Para Axel. Hermano, jamás llegarás a dimensionar lo mucho que te amo.

Nahla, otro camino recorrido a tu lado. Eres mi luz.

A mis amigas Pame, Elsi y Karen. Porque me han visto crecer y a pesar de todo siguen aquí.

A todos mis maestros y compañeros de subespecialidad que han contribuido no solo a mi crecimiento profesional, sino personal. Muchísimas gracias.

Gracias a Dios, terminamos.

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres en todo el mundo y la primera causa de muerte por cáncer. En México, representa el 15.3% de todos los cánceres en ambos sexos. En las mujeres se presentan aproximadamente 29,929 casos nuevos por año, representando el 28.2% de los tumores malignos con una mortalidad del 8.2%¹. El cáncer de mama localmente avanzado se diagnostica en México en el 55.9% de los casos, lo que conlleva a un pronóstico de supervivencia a cinco años de aproximadamente 82.5% comparado al 95% en etapas tempranas².

Objetivo: Determinar el pronóstico de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante de acuerdo a la respuesta patológica.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, analítico, longitudinal que revisó el registro de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante en el periodo comprendido del 01 de enero del año 2015 al 31 de diciembre del 2022, y se recabaron datos referentes al tratamiento recibido y la respuesta patológica. Se evaluó la respuesta patológica completa como factor predictivo y pronóstico de la supervivencia global y libre de evento.

Resultados: Un total de 299 casos cumplieron los criterios de inclusión del estudio. 52 (17.4%) tuvieron respuesta clínica completa al finalizar el tratamiento neoadyuvante. 51 (98.1%) correlacionaron con una respuesta patológica completa, con un índice de kappa de 0.95. La mayor proporción de respuesta patológica completa se observó en los perfiles Her2 puro (38.5%) y triple negativo (22%) en comparación con los tumores Luminal A (5.7%). La respuesta patológica completa no se asoció a un incremento en la supervivencia libre de evento o a la supervivencia global.

Conclusiones: Aunque la respuesta patológica completa no se correlacionó directamente con un aumento en la supervivencia global, se observó una tendencia hacia mejores resultados en pacientes que la alcanzaron, especialmente después de los cinco años de seguimiento. Los resultados de este estudio resaltan la importancia del inmunofenotipo del tumor y la expresión de receptores hormonales en la predicción de la respuesta patológica.

Palabras clave: inmunofenotipo, respuesta patológica completa, supervivencia global, supervivencia libre de evento.

SUMMARY

Background: Breast cancer is the most common malignant tumor in women worldwide and the leading cause of death from cancer. In Mexico, it represents 15.3% of all cancers in both sexes. In women, approximately 29,929 new cases occur per year, representing 28.2% of malignant tumors with a mortality of 8.2%¹. Locally advanced breast cancer is diagnosed in Mexico in 55.9% of cases, which leads to a five-year survival prognosis of approximately 82.5% compared to 95% in early stages².

Objective: Determine the prognosis of patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy according to the pathological response.

Material and methods: Observational, retrospective, analytical, longitudinal study that reviewed the registry of patients diagnosed with locally advanced breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy in the period from January 1, 2015 to December 31, 2022. and data were collected regarding the treatment received and the pathological response. Complete pathological response was evaluated as a predictive and prognostic factor for overall and event-free survival.

Results: A total of 299 cases met the study inclusion criteria. 52 (17.4%) had a complete clinical response at the end of neoadjuvant treatment. 51 (98.1%) correlated with a complete pathological response, with a kappa index of 0.95. The highest proportion of complete pathological response was observed in pure Her2 (38.5%) and triple negative (22%) profiles compared to Luminal A tumors (5.7%). Complete pathological response was not associated with an increase in event-free survival or overall survival.

Conclusions: Although pathological complete response was not directly correlated with an increase in overall survival, a trend toward better outcomes was observed in patients who achieved it, especially after five years of follow-up. The results of this study highlight the importance of tumor immunophenotype and hormone receptor expression in predicting pathological response.

Keywords: immunophenotype, complete pathological response, overall survival, event-free survival.

ANTECEDENTES

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad. En México anualmente se diagnostican 29,929 casos nuevos, representando aproximadamente el 28.2% de los tumores malignos en mujeres detectados por año^{1,2}.

La Secretaría de Salud ha reportado un incremento en la incidencia entre 2000 y 2013 llegando de 10.76 casos por 100,000 habitantes a 26.1 por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años, estimando 23,873 nuevos casos en 2013.^{3,4} De acuerdo a las estadísticas del Globocan del 2020, en México, se presentan 45% de los casos en países de bajos o de medianos recursos (765,000) y 55% del total de muertes por cáncer de mama ocurren en esos países (287,100)⁵.

En una muestra de más de 10 mil casos con diagnóstico y tratamiento bajo el esquema del Seguro Popular atendidos en el INCan y el FUCAM (Ciudad de México), así como en el ISSEMyM (Toluca), se identificó un promedio de edad al momento del diagnóstico de 52.5 años y 32% de pacientes con comorbilidades: hipertensión 21%, diabetes 12.1% y fumadoras activas 4%.⁶

Según datos de INEGI, en 2019, por cada 100 mil mujeres de 20 años o más se reportaron 35.24 casos nuevos de cáncer de mama, con una distribución por entidad federativa que muestra que Morelos (151.94 por cada 100 mil mujeres de 20 años o más), Colima (139.62) y Aguascalientes (66.64) son las entidades con las tasas más elevadas. A nivel nacional, la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 17.19 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más. Las entidades con las menores tasas (de 9.29 a 13.64) son Quintana Roo, Chiapas, Oaxaca, Yucatán, Campeche, Colima, Guerrero, Morelos, Hidalgo, Tabasco. En el siguiente estrato (13.65 a 18) se encuentra Tlaxcala, Puebla, México, San Luis Potosí, Veracruz, Michoacán, Guanajuato, Durango y Zacatecas. Le siguen (estrato 18.01 a 22.35) Querétaro, Coahuila, Sinaloa, Sonora, Jalisco, Nuevo León, Aguascalientes, Tamaulipas y Nayarit. Las mayores tasas (22.36 a 26.71) se encuentran en Chihuahua, Ciudad de México, Baja California y Baja California Sur.⁷

El Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos reporta que entre 1976 y 2008 debido al tamizaje el porcentaje de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama localmente avanzado, ha disminuido, entre las mujeres de 40 años o más en una tasa absoluta de aproximadamente 8%.^{8,9}

Datos de incidencia recopilados por el SEER, el Programa Nacional de Registros de Cáncer y la Asociación Norteamericana de Registros Centrales del Cáncer, reportan que hasta el 31% de las pacientes con cáncer de mama diagnosticado entre 2006 y 2012 tenían metástasis regionales. La distribución por edad de las pacientes con enfermedad en estadio III en el momento del diagnóstico son: aproximadamente 1% en el grupo de 29 años o menos, 9% entre 30 y 39 años, 22% entre 40 y 49 años, 20% entre 50 y 59 años, 19% entre 60 y 69 años, 18% entre 70 y 79 años y el 12% 80 años o más. ⁹

Cáncer de mama localmente avanzado

El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para cáncer de mama es el sistema **TNM** del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. El sistema AJCC más reciente, en vigor desde enero de 2018, incluye etapas clínicas y patológicas del cáncer de mama, la etapa clínica se usa para ayudar a planear el tratamiento y se basa en los resultados de un examen médico, biopsia, y estudios por imágenes y la etapa patológica (también llamada la *etapa quirúrgica*), se determina mediante el examen del tejido extirpado durante la cirugía. ¹⁰

El cáncer de mama localmente avanzado, es un término relativamente inespecífico: Se refiere a tumores voluminosos e invasivos con diversos grados de afección en la piel de la mama y/o de la pared torácica, o bien casos con afección ganglionar axilar o supraclavicular. Comprende un grupo heterogéneo de tumores cuyos escenarios clínicos involucran tumores mayores de 5 cm (T3), compromiso de la piel o pared torácica (T4), con o sin compromiso ganglionar y sin evidencia de enfermedad a distancia. Se incluyen dentro de este grupo los estadios IIB, IIIA, IIIB y IIIC de acuerdo con la clasificación TNM del American Joint Committee for Cancer Staging; El carcinoma inflamatorio se considera un tipo especial de carcinoma localmente avanzado. ^{10,11}

Clasificación TNM del cáncer de mama según AJCC (2018)

Definición del tumor primario (clínico y patológico)

CATEGORIA T:	CRITERIOS T:
TX:	Tumor primario no puede ser valorado
T0:	Sin evidencia de tumor primario
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ

Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón, no asociado con carcinoma invasor y/o carcinoma in situ (DCIS) del parénquima subyacente. Carcinomas del parénquima mamario asociados a enfermedad de Paget son categorizados en base al tamaño y características de la enfermedad del parénquima, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe tomarse en cuenta.
T1	Tumor de <20mm en su mayor dimensión
T1mi	Tumor de <1 mm en su mayor dimensión
T1a	Tumor >1 mm, pero <5 mm en su mayor dimensión
T1b	Tumor >5 mm, pero <10 mm en su mayor dimensión
T1c	Tumor >10 mm, pero <20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor >20 mm, pero <50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor >50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa hacia la pared torácica y/o a la piel (Nódulos macroscópicos y/o ulceración). Invasión a la dermis no califica como T4.
T4a	Extensión directa hacia la pared torácica: invasión o adherencia al musculo pectoral en ausencia de invasión a las estructuras de la pared torácica no califica como T4.
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales y/o edema (Incluyendo piel de naranja) de la piel que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio.
T4c	Extensión directa hacia la pared torácica y ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales y/o edema están presentes.
T4d	Carcinoma inflamatorio

Definición de los ganglios linfáticos regionales (clínicos)

CATEGORIA N:	CRITERIOS N:
NX:	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados (Previamente removidos)

N0:	No metástasis a ganglios linfáticos regionales (por imagen o examen físico)
N1	Metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilaterales(s), móvil(es), en Niveles I y II.
N1mi	Micrometástasis (aprox. 200 células, mayor a 0.2mm, pero menor a 2mm).
N2	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, que clínicamente están fijos; o ganglios linfáticos en cadena mamaria interna en ausencia de ganglios linfáticos axilares.
N2a	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales en Niveles I y II, fijos entre ellos o a otras estructuras.
N2b	Metástasis a ganglios linfáticos en cadena mamaria interna en ausencia de metástasis a ganglios axilares ipsilaterales.
N3	Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (Nivel III axilar) con o sin involucro del nivel I y II.
N3a	Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con involucro de los ganglios axilares.
N3c	Metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

La evolución en el conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama y la creciente validación de varios biomarcadores para el pronóstico y predicción del beneficio del tratamiento y/o la resistencia, sugiere que algunos biomarcadores deben de ser documentados al momento del diagnóstico inicial, siempre que sea posible. Estos biomarcadores incluyen: *Grado histológico, Estado de receptores hormonales (Receptor de estrógenos, receptor de progesterona, factor de crecimiento epidérmico humano-2 (HER-2, un marcador de proliferación celular (como Ki-67 o tasa mitótica) y para subgrupos apropiados de tumores, un panel genómico pronóstico como: Oncotype Dx, MammaPrint, Endopredict, PAM 50 y/o Breast Cancer Index.* Diversos estudios evidencian que, con este tipo de marcadores inmunohistoquímicos, se puede catalogar el cáncer de mama en subtipos equivalentes a los basados en perfiles de expresión génica. Por este motivo, la clasificación del cáncer de mama mediante características inmunohistoquímicas ha sido aceptada como una alternativa útil al análisis genético. En función de las características inmunohistoquímicas se distinguen los siguientes subtipos: Luminal, HER2+ y triple

negativo (TN). Varias revisiones han confirmado estos subtipos: 1) Luminal (subtipo A y B) con RE-positivos, 2) subtipo Basal-Like (BL) representan hasta el 15% al 20% de todos los cánceres de mama, caracterizado por una alta expresión de genes comunes al mioepitelio y genes de proliferación, pero baja expresión RE y HER2, y 3) el erbB2-like/HER2-like (sobreeexpresado), que muestra alta expresión de genes de proliferación y HER2-relacionados, así como baja expresión de genes de RH relacionados.¹¹

Subtipos de cáncer de mama clínicamente definidos, orientados al tratamiento.

LUMINAL LIKE: Receptores hormonales positivos y HER2-negativos. Enfermedad luminal como un espectro	Receptores hormonales positivos y HER2-negativos.
LUMINAL A-LIKE: Receptores altos, baja proliferación	Marcadores moleculares multiparámetros de “Pronóstico favorable” (si están disponibles): Alto RE / RP con baja tasa de proliferación (Ki-67 bajo, baja cuenta mitótica): Generalmente grado histológico 1 y 2.
LUMINAL B-LIKE: Receptores bajos, alta proliferación	Marcadores moleculares multiparámetros de “Pronóstico desfavorable” (si están disponibles): Bajo RE / RP con alta tasa de proliferación (Ki-67 alto, alta cuenta mitótica): Generalmente grado histológico 3.
HER2-LIKE: HER2 Positivo	HER2 positivo y receptores hormonales negativos o HER2 positivo y receptores hormonales positivos; Generalmente grado histológico 3.
BASAL-LIKE: Triple negativo	RE, RP y HER2 negativos; Generalmente grado histológico 3.

Quimioterapia Neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante se empezó a utilizar en la década de 1980 en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con el objetivo de convertir los tumores inoperables en operables. Dado los buenos resultados que se obtuvieron, se realizaron estudios en pacientes con enfermedad en estadios iniciales, con el doble objetivo de mejorar la supervivencia y facilitar las terapias locales. Desafortunadamente la quimioterapia neoadyuvante no parece mejorar la supervivencia general, como se demostró

en el ensayo B18 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), entre otros.¹²

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) o preoperatoria es el tratamiento inicial de elección en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Los objetivos de este tratamiento son mejorar las opciones quirúrgicas mediante la disminución del tamaño tumoral (convertir tumores inoperables en operables, así como obtener mejores resultados estéticos), controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica y determinar la quimiosensibilidad del tumor in vivo mediante la evaluación de la respuesta patológica. Debido a que el tumor primario permanece intacto durante la terapia, la estrategia de tratamiento neoadyuvante permite monitorear la respuesta al tratamiento y suspender la terapia en caso de progresión de la enfermedad ya que permite la observación directa y precoz de la respuesta al tratamiento, lo que en teoría podría conducir a modificaciones del plan de tratamiento en caso de mala respuesta. Sin embargo, la monitorización clínica y radiográfica durante la quimioterapia neoadyuvante para predecir la respuesta patológica completa (pCR) es notoriamente imprecisa. Además, aunque está claro que aquellos pacientes con una mala respuesta inicial tienen un peor pronóstico, la modificación de la quimioterapia posterior a una mala respuesta no ha resultado en mejoras clínicamente significativas en el resultado.¹³

Actualmente el esquema óptimo de quimioterapia neoadyuvante no está establecido, aunque los estudios han demostrado que la combinación de 4 ciclos de antraciclinas seguido de cuatro 4 ciclos de taxanos (paclitaxel semanal o docetaxel trisemanal) es la combinación que consigue el porcentaje mayor de respuesta patológica completa (pCR) (22–31%). No obstante, hay un grupo de bajo riesgo en los que la adición de taxanos tiene un beneficio mínimo. Un objetivo que debe conseguirse es poder identificar factores pronósticos que nos ayuden a individualizar el régimen de quimioterapia neoadyuvante apropiado para estos pacientes con la mínima toxicidad y el mejor resultado en términos de respuesta patológica.¹⁴

Lograr una respuesta patológica completa (RPC) después de quimioterapia neoadyuvante se asocia con una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global significativamente mejores, en particular para el cáncer de mama triple negativo y HER2 +, por lo que se considera un predictor de respuesta a largo plazo y proporciona información pronóstica después de un breve tiempo de seguimiento, a diferencia de los estudios en adyuvancia que proporcionan resultados a 5–10 años de seguimiento.¹⁵

Estudios relacionados

El metaanálisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), no 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%). El aumento 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, posterior a presentar una respuesta completa después de la quimioterapia neoadyuvante.¹⁶

Asano et al, informan que la evaluación de la carga residual de cáncer (RCB) ha demostrado ser un predictor útil de supervivencia después de la quimioterapia neoadyuvante. Con un total de 177 pacientes el análisis multivariado indicó que la presencia de carga residual fue un factor independiente de recurrencia en todos los pacientes ($p < 0.001$, cociente de riesgos = 0.048), en pacientes triple negativo ($p = 0.018$, cociente de riesgos = 0.041), HER2 sobreexpresado ($p = 0,036$, razón de riesgo = 0,134) y pacientes con receptores hormonales positivos ($p = 0,002$, razón de riesgo = 0,081). Concluyendo que el carcinoma residual es un predictor significativo de recurrencia del cáncer de mama después de la quimioterapia neoadyuvante. Klein et al, estudiaron 103 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con intención curativa con quimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia adyuvante. Las tasas de control locorregional (LRC), supervivencia libre de recurrencia (RFS) y supervivencia global (OS) fueron del 99, 98 y 100% al año y 89, 69 y 77% a los 5 años, respectivamente. Las respuestas a la quimioterapia neoadyuvante no se correlacionaron con LRC ($p > 0.05$) pero sí con sobrevida libre de recurrencia y sobrevida global ($p < 0.05$).¹⁷

Spring et al, mediante un metaanálisis midieron la asociación entre pCR y supervivencia global (OS) y supervivencia libre de eventos (EFS); observando que las pacientes con un pCR 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) y HER2 + (RR 0.32, 95% PI: 0.21 -0.47). Del mismo modo, también se asoció con una mejor supervivencia (HR 0.22, 95% PI: 0.15-0.30); concluyendo que pacientes que alcanzan la pCR probablemente reflejan la biología tumoral y el control sistémico de la enfermedad micrometastásica.^{17,18}

La incidencia y el impacto pronóstico de la pCR varían entre los subtipos intrínsecos de cáncer de mama. Por ejemplo, aunque las pacientes con cáncer de mama tipo luminal A muestran una tasa baja de pCR, su pronóstico general es favorable, mientras que las pacientes con cáncer de mama triple negativo (TN) muestran una tasa alta de pCR pero

tienen un resultado desfavorable, por lo tanto, todos los subtipos intrínsecos podrían atenuar la información pronóstica de la pCR. En su gran conjunto de datos, von Minckwitz et al demuestran claramente que la respuesta patológica completa a la quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos no tuvo un valor pronóstico sustancial en pacientes con luminal A (receptor de estrógeno positivo y/o receptor de progesterona positivos, HER2-Negativos, grado 1 o 2), con una tasa de respuesta patológica en promedio de aproximadamente el 6.7% por lo que en este grupo de tumores se debe de esperar enfermedad residual, en el grupo de tumores luminal B/Her2 sobreexpresado la respuesta patológica llega a ser en promedio del 11 al 22% aún con el uso de trastuzumab, por lo que el lograr pCR en este grupo tampoco es pronóstico de sobrevida. Por el contrario, el subgrupo de pacientes que generalmente se relacionan con peor pronóstico, como lo son tumores triples negativo o Her2 positivo, presentan las mayores tasas de respuesta patológica completa, lográndose entre el 28 y 32%, con mejor pronóstico en sobrevida.¹⁹ Para la enfermedad HER-2 positivo los resultados de estudios fase III en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (MDAnderson Cancer Center neoadjuvant trastuzumab trial, Neoadjuvant Herceptin trial NOAH y el estudio GeparQuattro) han demostrado que el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante más trastuzumab aumenta de forma significativa la pCR hasta un 65% en promedio. El estudio GeparQuattro refiere que las pacientes que recibieron trastuzumab de forma concurrente obtuvieron un aumento del porcentaje de respuesta global (89 vs 77%; p=0,02) y de pCR del (43 vs 23%; p=0,002) comparado con las que sólo recibieron quimioterapia. Después de un seguimiento de 3 años, la supervivencia libre de recurrencia mejoró en las pacientes HER-2 positivo con trastuzumab comparado con quimioterapia sola (70,1% vs 53,3%; HR=0,56; p=0,007).

20,21,22

Clasificación de la respuesta patológica

La respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante se define como *“Ninguna evidencia de cáncer invasivo residual o muy pocas células tumorales dispersas en el lecho tumoral de mama primario, con o sin carcinoma ductal in situ residual (DCIS) y en los ganglios linfáticos”*. Incluye un espectro de alteraciones morfológicas tanto en el tumor como en los ganglios linfáticos, que van desde la desaparición completa de las células neoplásicas invasoras hasta la regresión parcial del tumor, la ausencia de respuesta o el crecimiento progresivo del tumor durante el tratamiento. La respuesta patológica completa se ha asociado consistentemente con un buen resultado a largo plazo, pero se logra en sólo el 10% al 20% de los casos, y ciertos subtipos, como el carcinoma lobulillar, muestran

una selección aún menor para ciertos subtipos de cáncer de mama y tasas de respuesta al tratamiento. Mayores tasas de respuesta patológica pueden ser alcanzadas cuando se seleccionan subtipos específicos de cáncer de mama con ciertos regímenes de tratamiento. El examen clínico y las imágenes proporcionan indicadores aproximados de la respuesta al tratamiento, pero es necesario un examen macroscópico e histopatológico cuidadoso de la pieza quirúrgica después de la quimioterapia para evaluar el tejido mamario y los ganglios linfáticos en busca de carcinoma residual. Un tumor que muestra una respuesta clínica completa aún puede mostrar residuos de carcinoma en el examen microscópico; por el contrario, una masa residual palpable puede mostrar solo fibrosis. La mayoría de los carcinomas de mama tratados con quimioterapia neoadyuvante producen una respuesta patológica parcial, y esta área con su amplio y a menudo morfológicamente desafiante espectro de carcinoma residual está menos definida.²³

La respuesta patológica completa se ha propuesto como criterio para la predicción del beneficio clínico a largo plazo, como la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia general, sin embargo, no existe una definición estandarizada para pCR. Algunos ensayos han aplicado la definición de pCR solo al tumor de la mama, mientras que otros han incluido los ganglios axilares, además, algunos estudios han incluido la presencia de cáncer invasor focal y/o residuos de cáncer no invasor en su definición de pCR, mientras que otros han definido pCR como la erradicación completa de todo el cáncer invasor y no invasor.²⁴

Existen al menos 11 clasificaciones publicadas para gradar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante y existe una gran variabilidad en la interpretación, la aplicación y el significado de cada una. Los distintos sistemas reconocen una respuesta patológica total o ausencia de tumor residual, un grado de respuesta parcial y un grado de no respuesta. Otros evalúan la celularidad del lecho tumoral post-tratamiento:²⁵

1.- *National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-18*: reconoce 2 categorías: PCR, definida como ausencia de evidencia histológica de células tumorales invasivas en la mama, y pINV, que indica evidencia histológica de células de carcinoma invasivo residual: *ypT0/is ypN0*.

2.- *Miller-Payne Grading*: proporciona una escala de 5 pasos basada en la celularidad del tumor en la muestra de escisión/mastectomía en comparación con la biopsia central previa al tratamiento.

3.- *Sataloff (Tumor and Nodes)*: Sataloff et al. propusieron un sistema dual de 4 niveles, evaluando por separado el tumor residual y el tratamiento en el sitio del tumor primario y ganglios linfáticos: $ypT < 1mic$, $ypN0/+$.

4.- *Residual Cancer Burden (RCB)*: utiliza el tamaño y la celularidad del lecho tumoral, incluido el porcentaje de carcinoma ductal residual in situ y la carga tumoral en los ganglios linfáticos con un algoritmo estadísticamente complejo. El resultado es una puntuación continua obtenida por una calculadora web, que luego se asigna en 1 de 4 grupos de respuesta completa y parcial.

5.- *Residual Disease in Breast and Nodes (RDBN)*: Usa la formula $RDBN = 0.2 \times \text{tamaño del tumor (cm)} + \text{estadio del ganglio linfático (0-3)} + \text{grado histológico (1-3)}$, que tiene en cuenta el tamaño del tumor, el estadio del ganglio linfático y el grado histológico para determinar los niveles de respuesta.

6.- *Chevallier*: Chevallier et al. idearon un algoritmo de 4 pasos para calificar la respuesta en la mama y los ganglios linfáticos.

7.- *Nomograma de Rouzier*: integra el estadio clínico, el estado del receptor de estrógeno, el grado histológico y el número de ciclos de quimioterapia para predecir la respuesta completa y la supervivencia.

8.- *MD Anderson Cancer Center, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, and Neo-Breast International Group*: Sin residuos invasivos en la mama o los ganglios; Se permiten residuos mamarios no invasivos, $ypT0/is$ $ypN0$,

9.- *German study groups (German Breast Group [GBG] and Arbeitsgemeinschaft Gyna'kologische Onkologie) Breast Group [AGO-B]*: Sin residuos invasivos o no invasivos en la mama o en los ganglios, $ypT0$ $ypN0$.

10.- *Sistema de estadificación según TNM*: Está determinada por el tamaño patológico y la extensión de la enfermedad, se determina midiendo mayor foco único de tumor invasivo residual en la mama y en los ganglios, $ypT/$ ypN .

11.- *Puntuación de regresión histológica de la mama (RS) propuesta por Sinn*: RS 4 que indica que no hay residuos de células tumorales viables en la mama, RS 3 que indica solo residuos no invasivos en la mama, RS 2 que indica solo residuos invasivos focales (<5 mm) en la mama, RS 1 indica signos mínimos de regresión del tumor y RS 0 indica que no hay signos de regresión.

El carcinoma ductal residual in situ es compatible con una respuesta patológica completa en las clasificaciones NSABP-B18, RDBN y RCB, y el grado 5 de Miller-Payne. Entre estas

clasificaciones destacan Residual Cancer Burden (Carga tumoral residual) de Staloff y cols. y el sistema de Miller y Payne (MyP) con mayor vigencia y modernidad.²⁵

Residual Cancer Burden:

Symmans y colaboradores desarrollaron un modelo para cuantificar el volumen de la enfermedad residual. Se analizó el impacto de los resultados patológicos después de la quimioterapia neoadyuvante y el riesgo de recurrencia creando una fórmula que estimaba la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad. Esta fórmula se basaba en el tamaño y la extensión de la enfermedad residual invasiva en la mama, el número de ganglios afectados y el mayor tamaño de tumor a nivel ganglionar. Al resultado de esta fórmula se le ha llamado *Residual Cancer Burden*, siendo un nuevo factor de riesgo independiente que mejora la predicción de la enfermedad a distancia después de quimioterapia neoadyuvante²⁵.

RCB-0 (pCR):	Ausencia de tumor mamario y ganglionar
RCB-I (pCR):	Respuesta parcial
RCB-II (pCR):	Respuesta parcial
RCB-III (pCR):	Quimioresistencia

Sistema de Miller-Payne:

Grado 1 (pNR):	Ausencia de respuesta, cambios mínimos.
Grado 2 (pPR):	Reducción menor (inferior al 30%)
Grado 3 (pPR):	Algo de reducción (entre 30% y 90%)
Grado 4 (casi pCR):	Reducción marcada (superior al 90%). Focos microscópicos de carcinoma invasivo.
Grado 5 (pCR):	Ausencia de cáncer infiltrante residual.

Según las comparaciones realizadas por laboratorios en anatomía patológica, las clasificaciones descritas previamente se relacionan con los siguientes resultados²⁷:

- 1.- La RDBN se asocia con una supervivencia libre de enfermedad a distancia mediante un análisis univariado y multivariado, al igual que las metástasis en los ganglios linfáticos.²⁵
- 2.- La supervivencia es más corta entre los pacientes con puntuaciones más altas de carga de cáncer residual, pero las asociaciones no fueron significativas.²⁵
- 3.- La clasificación de Miller-Payne y las puntuaciones tumorales de Staloff no se correlacionaron con la supervivencia.²⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad. El cáncer de mama localmente avanzado, es un problema de salud, ya que implica mayores costos en la atención médica, mayor comorbilidad, menor esperanza de vida y a mayores tasas de recaída.

La respuesta patológica completa tiene un valor fundamental en la predicción de sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia en cáncer de mama, especialmente en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, por lo cual consideramos importante determinar si estos resultados son comparables con la evolución de las pacientes de nuestra unidad.

Pregunta De Investigación:

¿Cuál es el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante de acuerdo a la respuesta patológica?

JUSTIFICACIÓN

El estudio es relevante ya que no se cuenta con ningún estudio realizado en nuestro medio respecto al pronóstico de las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante en nuestro servicio.

El beneficio de realizar este estudio es conocer el pronóstico post tratamiento en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante en cuanto a sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia.

Como ya se mencionó, a nivel internacional, existen estudios tanto a favor como en contra del beneficio del tratamiento neoadyuvante en cuanto a la mejoría en la sobrevida dependiendo en la respuesta patológica obtenida. Por lo que se justifica la realización del presente para establecer las condiciones basales respecto a la supervivencia de nuestra población tratada con quimioterapia neoadyuvante.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante de acuerdo a la respuesta patológica.

Objetivos Específicos

- Determinar las variables demográficas y patológicas de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante en nuestra unidad.
- Identificar los esquemas de quimioterapia neoadyuvante utilizados.
- Determinar la sobrevida libre de recurrencia
- Determinar la sobrevida global
- Supervivencia de acuerdo al subtipo molecular

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de Trabajo

Se incluirán los registros clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado tratadas en el Servicio de Oncología de Mama del Hospital Ginecobstetricia # 4, en el periodo comprendido del 01 de enero del año 2015 al 31 de diciembre del 2022.

Obtención de la Muestra

Se recabarán los expedientes físicos y electrónicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante que han finalizado tratamiento y se encuentran en seguimiento en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 del IMSS de la ciudad de México del 01 de enero del año 2015 al 31 de diciembre del 2022 y que cumplan con los criterios de selección.

Tamaño de Muestra

Dado que se estudiarán las pacientes atendidas en el periodo de tiempo propuesto no se requiere del cálculo del tamaño de muestra.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, definido como Etapa clínica IIA, IIB, IIIA, IIIB y IIIC según la AJCC, que hayan recibido tratamiento neoadyuvante completo.
- Pacientes que cuentan con expediente clínico en la unidad.
- Pacientes que cuenten con reporte histopatológico y reporte de Inmunohistoquímica de esta unidad.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que interrumpieron seguimiento en la unidad.
- Pacientes con otra neoplasia.

Criterios de eliminación.

- Expedientes con información incompleta.

Forma de selección de los participantes

No aleatorizada de casos consecutivos por conveniencia

VARIABLES

Variable Independiente:

Cáncer de mama localmente avanzado.

Quimioterapia neoadyuvante.

Variables Dependientes:

Respuesta patológica.

Pronóstico.

Otras variables:

Edad, tipo histológico, inmunofenotipo, receptor de estrógenos (%), receptor de progesterona (%), estatus Her2, etapa clínica, tamaño tumoral (T), afectación ganglionar (N), tipo de cirugía, respuesta patológica, Residual Cáncer Burden, Sistema Miller-Payne.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERATIVA DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Respuesta Patológica	Estatificación que determina el grado de respuesta observada mediante un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.	Determinada por el patólogo en el reporte definitivo de patología, como completa o parcial. En caso de no haber respuesta o progresión de la enfermedad se determinará de manera clínica.	Cualitativa Nominal	Nominal	Completa Parcial Quimiorresistencia
Pronóstico	Resultado probable de la evolución de una enfermedad; la probabilidad de recuperación o de que la enfermedad reaparezca.	Sobrevida global: Tiempo en meses, transcurrido entre el inicio de la quimioterapia y la presentación del evento muerte. Sobrevida libre de evento: Tiempo en meses, transcurrido desde el inicio del tratamiento y el desarrollo del evento (recurrencia local o sistémica, segundo primario o segundo primario en mama).	Cualitativa Nominal	Nominal	Menor de 5 años Mayor de 5 años

Cáncer de mama localmente avanzado	Tumores voluminosos e invasivos con diversos grados de afección en la piel de la mama y/o de la pared torácica, o bien casos con afección ganglionar axilar o supraclavicular.	Se consideran las siguientes etapas clínicas: II B III A III B III C	Cualitativa Nominal	Nominal	II B III A III B III C
Quimioterapia neoadyuvante	Quimioterapia que se administra antes del tratamiento quirúrgico definitivo.	Esquemas de acuerdo al subtipo molecular del cáncer de mama: * Tumores hormono sensibles: Antraciclina por 3-4 ciclos seguido de taxanos * Tumores Her-2 positivos: Antraciclina por 4 ciclos seguidos de Taxano + trastuzumab + Pertuzumab por 4 ciclos o Esquema TCHP (Docetaxel, trastuzumab, carboplatino y pertuzumab) por 6 ciclos. * Triple negativos: Dosis densas de antraciclina por 4 ciclos, seguidos de dosis densas de paclitaxel por 4 ciclos o Dosis densas de antraciclina por 4 ciclos seguido de paclitaxel semanal	Cualitativa	Ordinal	1. AC + docetaxel 2. AC + paclitaxel 3. TCHP 4. AC + trastuzumab 5. AC + Trastuzumab + pertuzumab

		x 12 semanas + Carboplatino o Antraciclinas por 3 o 4 ciclos seguidos de docetaxel por 3 o 4 ciclos + Carboplatino.			
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la época actual.	Número de años referido por la paciente y que se encuentre registrado en el expediente.	Cuantitativa	Discreta	Años
Tipo histológico	Subclasificación de la neoplasia basados en el tipo de célula epitelial de origen.	Subtipos histológicos de acuerdo con la célula de origen.	Cualitativa politémica	Nominal	1. Ductal 2. Lobulillar 3. Mixto 4. Mucinoso 5. Micropapilar 6. Metaplásico
Inmunofenotipo	Clasificación del cáncer de mama basados en perfiles de expresión génica.	Clasificación del cáncer de mama mediante características inmunohistoquímicas.	Cualitativa	Nominal	1. Luminal A 2. Luminal B 3. Triple negativo 4. HER2 puro 5. Luminal B con HER2 +
Receptor de estrógenos	Proteínas ubicadas en el interior de las células del tejido mamario que se unen al estrógeno, activando la	Medición del porcentaje de células tumorales que expresan receptores de estrógenos, determinada a través de	Cuantitativa	Discreta	1 a 100%

	señalización intracelular y que promueve el crecimiento y la proliferación celular.	inmunohistoquímica.			
Receptor de progesterona	Proteínas intracelulares presentes en las células mamarias que se unen a la progesterona. Al activarse por la unión a la hormona, influyen en la regulación de la proliferación y otros procesos celulares	Medición del porcentaje de células tumorales que expresan receptores de progesterona, determinada a través de inmunohistoquímica.	Cuantitativa	Discreta	1 a 100%
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano es una proteína que se encuentra en la superficie de las células mamarias y que actúa como un regulador del crecimiento, división y reparación celular.	Evaluación del nivel de sobreexpresión o amplificación del receptor HER2 en las células tumorales.	Cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Etapa clínica	Etapa de presentación de la enfermedad basada en el tamaño tumoral y la afectación ganglionar.	Etapa quirúrgica de acuerdo con American Joint Committee on Cancer	Cualitativa politómica	Ordinal	1. IIA 2. IIB 3. IIIA 4. IIIB 5. IIIC

Tamaño tumoral	Tamaño del componente invasor del tumor primario.	Dimensión máxima del tumor primario medido clínicamente de acuerdo a los criterios de AJCC.	Cualitativa	Ordinal	T1 T2 T3 T4 (T4a, T4b, T4c, T4d).
Afectación ganglionar	Invasión de los ganglios linfáticos regionales, implica la infiltración de células tumorales y la extensión de la enfermedad.	Ganglios detectados mediante exploración física o estudios de imagen con características altamente sospechosas de malignidad o confirmación histológica mediante biopsia (aspiración con aguja fina o corte por aguja gruesa) de acuerdo a los criterios de AJCC.	Cualitativa	Ordinal	N0 N1 N2 N3
Tipo de cirugía	Procedimiento realizado con la finalidad de reseca el tumor.	Intervención quirúrgica realizada de forma programada.	Cualitativa politómica	Nominal	1. Mastectomía Radical Modificada 2. Cirugía conservadora + Disección Radical de Axila 3. Cirugía conservadora + Biopsia de Ganglio Centinela

Respuesta patológica completa	Ninguna evidencia de cáncer invasivo residual o muy pocas células tumorales dispersas en el lecho tumoral de mama primario, con o sin carcinoma ductal in situ residual y en los ganglios linfáticos.	Ausencia de tumor residual posterior al tratamiento neoadyuvante (se permite presencia de componente insitu).	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Sí 2. No
Residual Cáncer Burden	Escala que utiliza el tamaño y la celularidad del lecho tumoral, incluido el porcentaje de carcinoma ductal residual in situ y la carga tumoral en los ganglios linfáticos con un algoritmo estadísticamente complejo.	RCB 0: ausencia de tumor mamario y ganglionar. RCB I: respuesta parcial. RCB II: respuesta parcial. RCB III: quimiorresistencia.	Cualitativa politómica	Ordinal	RCB 0 RCB I RCB II RCB III
Sistema Miller-Payne	Escala de 5 pasos basada en la celularidad del tumor en la muestra de escisión/mastectomía en comparación con la biopsia central previa al tratamiento.	Grado 1: ausencia de respuesta, cambios mínimos. Grado 2: reducción menor (<30%). Grado 3: algo de reducción (30-90%) Grado 4: Reducción marcado (>90%) o focos	Cualitativa politómica	Ordinal	MP 1 MP 2 MP 3 MP 4 MP 5

		microscópicos de carcinoma invasivo. Grado 5: ausencia de carcinoma infiltrante residual.			
--	--	--	--	--	--

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva se usará: en las variables cualitativas frecuencias y proporciones y para las cuantitativas medias con desviaciones estándar o medianas con rangos e intervalos intercuartiles según su distribución. Para el análisis bivariado (en dos grupos) se usará χ^2 para comparar las variables cualitativas.

Se usará paquete estadístico SPSS versión 20.0 y considerarán significativos valores de p menores a 0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.

2. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente se consultarán registros del expediente clínico y electrónico de pacientes con tumor de ovario limítrofe y folios de patología.

3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevarán a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico, electrónico así como folios de patología y no se registrarán datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requiere carta de consentimiento informado.

d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas.

4. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

RESULTADOS

Un total de 299 casos de 2015 a 2022 cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Las características demográficas, clínicas y patológicas se presentan en la tabla 1. La mediana de edad fue de 55 años con un rango entre 25 y 87 años. El 88.3% de las pacientes tenían más de 40 años al momento del diagnóstico. De acuerdo con el año de diagnóstico, fue en 2021 cuando se diagnosticaron y trataron la mayor proporción de pacientes, un total de 78 (26.1%). El 47.5% de las pacientes contaban con estudio de imagen complementario, tomografía axial computada, previo al inicio del tratamiento sistémico.

En cuanto a la histología del tumor, 249 (83.3%) de los casos se trató de carcinoma ductal infiltrante, 18 (6%) lobulillar infiltrante, 16 (5.4%) presentaron histología mixta, 12 (4%) patrón micropapilar, las 4 (1.4%) restantes, mucinoso y metaplásico. 8.4% (25) de los tumores fueron grado histológico 1, 54.8% (164) grado 2 y 36.8% (110) grado 3.

105 (35.1%) casos presentaron inmunofenotipo Luminal A, 73 (24.4%) Luminal B Her2 negativo, 50 (16.7%) Triple negativo, 39 (13%) Her2 puro y 32 (10.7%) Luminal B con Her2 sobreexpresado. De las 192 pacientes con receptores de estrógenos positivos el 6.3%, son bajas expresoras (RE 1-10%).

La etapa clínica más frecuentemente diagnosticada resultó ser IIIA, con 141 casos, lo que representa el 47.2% de la población de estudio. Siguen en frecuencia las etapas IIIB y IIIC con 96 (32.1%) y 49 (16.4%) respectivamente. Solo 13 casos fueron diagnosticados en etapa II, 4 (1.3%) IIA y 9 (3%) IIB. El tamaño de tumor que predominó en 117 (39.1%) casos fue T4 y de éste el 30.4% como T4b. En frecuencia le siguen los casos con tumores T2 con 106 (35.5%), seguidos de los T3 (18.7%) y en menor proporción los T1 (6.7%). De acuerdo a la clasificación TNM para los ganglios linfáticos, el 54.8% de las pacientes se diagnosticaron como N2, 26.4% como N1, 15.7% como N3 y solo 3% como N0.

Cuando se analiza de forma cruzada la etapa clínica con la realización de estudio de imagen previo al inicio de la quimioterapia encontramos que, de las 141 pacientes en etapa IIIA, solo el 43.3% contaba con tomografía axial computada previo al inicio de la quimioterapia, a diferencia de las 49 pacientes en etapa IIIC, en donde el 57.1% contaba con tomografía axial computada previo al inicio del tratamiento sistémico.

La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento sistémico neoadyuvante fue de 4 semanas, con un rango entre 1 y 56 semanas. 184 (61.5%)

pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema secuencial con docetaxel, 37 (12.4%) con paclitaxel, 11 (3.7%) esquema TCHP, 56 (18.7%) esquema secuencial con trastuzumab y 11 (3.7%) esquema secuencial con trastuzumab y pertuzumab. De las 299 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante el 80.9% completó el esquema, 13% lo recibió de forma incompleta por desabasto en la unidad, 3.7% no completó por toxicidad inaceptable para continuar y 2.3% no completaron por progresión de la enfermedad.

La progresión de la enfermedad durante la quimioterapia se presentó en 16 (5.4%) casos, de los cuales 7 (43.8%), recibieron radioterapia neoadyuvante y posteriormente tratamiento quirúrgico, el resto, completó el tratamiento sistémico como estaba establecido y posteriormente se programó para cirugía.

La mediana de tiempo de duración de los esquemas de quimioterapia fue de 24 semanas (6 meses), con un rango entre 3 y 40 semanas. La mediana de tiempo entre el término del tratamiento sistémico y la fecha de cirugía fue de 6 semanas, con un mínimo de 1 y un máximo de 71 semanas. Esta demora de 71 semanas se debió a que la paciente presentó infarto agudo al miocardio posterior a la finalización de la quimioterapia, desarrolló insuficiencia cardíaca y ameritó hospitalización prolongada, estabilización de la función cardíaca y valoración preoperatoria por cardiología previo a la programación del evento quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico que se realizó con mayor frecuencia fue mastectomía radical modificada en un 94.3%. Las complicaciones posquirúrgicas reportadas se presentaron en 17 (5.7%) casos, siendo lo más frecuente el hematoma/sangrado de lecho quirúrgico en 10 (58.8%) casos y dehiscencia de herida quirúrgica en 6 (35.3%) casos.

Respuesta patológica.

De las 299 pacientes del estudio, 52 (17.4%) tuvieron respuesta clínica completa al finalizar el tratamiento neoadyuvante, 178 (59.5%) presentaron respuesta parcial, ya sea con enfermedad residual en mama o axila y 69 (23.1%) no tuvieron respuesta clínica observable.

Analizando la respuesta patológica, esta fue completa (sin tumor residual o solo con componente in situ) en 54 (18.1%) casos. Desglosando estos resultados en la escala de Residual Cancer Burden se obtuvo que 41 (13.7%) casos obtuvieron respuesta patológica completa, 63.6% respuesta patológica parcial y 68 (22.7%) presentaron quimiorresistencia.

De acuerdo a los criterios para la escala de Miller-Payne, 54 (18.1%) obtuvieron respuesta patológica completa y 43 (14.4%), quimiorresistencia.

Los 52 casos en donde se obtuvo una respuesta clínica completa, 51 (98.1%) correlacionaron con una respuesta patológica completa, con un índice de kappa de 0.95. En los 69 casos sin respuesta clínica solo en 1.4% se demostró respuesta patológica completa.

En el análisis de las variables que influyen en la respuesta patológica completa encontramos que el inmunofenotipo del tumor obteniendo que la mayor proporción de tumores con respuesta patológica completa se encuentra en aquellos con perfil Her2 puro (15 casos, representando el 38.5% de este grupo) y triple negativo (11 casos, representando el 22% de este grupo). El perfil con menor número de respuestas patológicas completas fue el Luminal A con solo 5.7%, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Si evaluamos por separado la relación entre la RPC y los receptores, encontramos que la expresión baja de receptores de estrógenos encontramos que solo el 33.3% (4) de las pacientes con esta baja expresión de receptores tienen RPC, el 66.7% restante (8 casos) no tuvieron RPC, la diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0.031$). De la misma forma, la expresión de receptores de progesterona se relaciona con la RPC únicamente en 14.2% (26 casos), mientras que aquellos tumores sin expresión de receptores de progesterona alcanzaron una RPC del 24.1%, las diferencias son estadísticamente significativas ($p = 0.030$). La expresión de Her2 se relaciona en 32.2% a la respuesta patológica completa, el 67.8% a pesar de contar con la expresión de este receptor, no alcanzan RPC. La diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

En cuanto a la histología del tumor ninguno de los tipo mixto, mucinoso, micropapilar o metaplásico presentaron respuesta patológica completa y solo el 20.9% (52) de los tumores ductales y 11.1% (2) de los tumores lobulillares la presentaron. Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p = 0.11$).

El grado histológico resultó ser estadísticamente significativo para la respuesta patológica completa ($p = 0.029$). Los tumores grado 3 presentaron la mayor tasa de RPC con un total de 28 (25.5%) casos. Le siguen los tumores grado 2 con 14.6% de RPC y los grado 1 con 8%.

La etapa clínica que tuvo mayor tasa de RPC (22%) fue la IIIA, sin embargo, esta también fue la más frecuente y no necesariamente tiene una relación directa con la mejor respuesta patológica. En segundo lugar, la etapa con mayor proporción de respuestas patológicas completas fue la IIB (22.2%), seguida de la IIIC (16.3%). No existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la etapa y la RPC ($p=0.42$).

No existe diferencia estadísticamente significativa entre la clasificación TNM para tumor y la RPC, los tumores T1 y T2 tienen tasas de respuesta completa de 30 y 20.8% respectivamente con una $p=0.26$. Pese a que observamos que el 21.3% de las pacientes con N3 mostraron RPC, y solo el 13.9% y 20.1% de los N1 y N2, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0.29$).

El esquema de quimioterapia recibido también es un factor que influye en la respuesta patológica completa, observamos que aquellas que recibieron esquema secuencial con docetaxel tuvieron una tasa de respuesta completa del 11.4%, similar en las que recibieron esquema secuencial con paclitaxel (13.5). Las tasas de respuesta completa aumentan al recibir terapia dirigida (antiHer2) observando 45.5% (5) de RPC en pacientes con doble bloqueo Her2, 35.7% en esquema secuencial y bloqueo con trastuzumab y 27.3% con esquema TCHP, todas con significancia estadística ($p<0.001$). Si comparamos la tasa de respuesta patológica con las pacientes que completaron el esquema de quimioterapia observamos que solo el 17.8% de las pacientes que lo completaron tuvieron RPC. A pesar de no haber completado el esquema de quimioterapia 19.3% de las pacientes alcanzaron RPC. No se demostró significancia estadística ($p=0.78$).

No se observó relación entre la respuesta patológica completa y la edad, 18.2% eran mujeres mayores de 40 años vs 17.1% menores de 40 años ($p=0.88$), sin embargo, al evaluar la curva de supervivencia, la edad menor de 40 años sí tiene un impacto sobre la supervivencia global, siendo de 97.1% (91.5 – 100%) a un año, 73.8% (58.6 – 93%) a 3 años y 61.5% (43.7 – 86.6%) a 5 años. Para pacientes mayores de 40 años, la supervivencia global a un año es de 99.6% (98.8 – 100%), 92.3% (88.8 – 95.8%) a 3 años y 85.4% (79.9 – 91.4%) a 5 años, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0076$).

Supervivencia global.

El análisis de supervivencia global de respuesta patológica completa no mostró diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia global en las pacientes que tuvieron respuesta patológica completa a un año es del 100%, 92.4% (85.5 – 99.8%) a 3 años, 82.3% (70.4 – 96.1%) a 5 años y 76.8% (62.5 – 94.4%) a 8 años de seguimiento. La supervivencia global en las pacientes que no tuvieron respuesta completa a un año es de 99.1% (98 – 100%), 89.6% (85.5 – 94%) a 3 años, 83.2% (77.3 – 89.6%) a 5 años y 74.2% (63.7 – 86.4%) a 8 años. (p=0.9).

Las pacientes menores de 40 años tuvieron una tasa de supervivencia menor en relación al grupo con edad mayor a 40 años. A un año la supervivencia es de 99.6% (98.8 – 100%) para las mujeres mayores de 40 años vs 97.1% (91.5 – 100%) en aquellas menores a 40 años. Las curvas se separan significativamente a 3 y 5 años (92.3% vs 73.8% y 85.4% vs 61.5%, respectivamente). Estas diferencias resultan estadísticamente significativas (p=0.0076).

La supervivencia global de acuerdo a la escala de Residual Cancer Burden tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas. Con RCB 0 la supervivencia global a un año es de 100%, 92.3% (84.3 – 100%) a 3 años, 83.5% (70.7 – 98.7%) a 5 años y 78% (62.9 – 96.6%) a 8 años. Con RCB III la supervivencia global a un año es de 98.4% (95.3 – 100%), 85.9% (77.1 – 95.7%) a 3 años, 78.4% (66 – 93%) a 5 años y 78.4% (66 – 93%) a 8 años. (p=0.71).

La supervivencia global de acuerdo a la escala de Miller-Payne no mostró diferencias estadísticamente significativas. Para una respuesta patológica completa según esta escala (MP 5) la supervivencia global a un año es 100%, 92.4% (85.5 – 99.8%) a 3 años, 82.2% (70.3 – 96.1%) a 5 años y 76.7% (62.4 – 94.3%) a 8 años. Con una escala MP 1 (quimiorresistencia) la supervivencia global a un año es de 100%, 86.9% (76.8 – 98.3%) a 3 años, 82.7% (70.8 – 96.7%) a 5 años y 82.7% (70.8 – 96.7%) a 8 años. (p=0.47).

Si se evalúa el impacto del grado histológico en la supervivencia global, encontramos diferencias estadísticamente significativas (p=0.033). Estas diferencias son más notorias entre los grados 1 y 3 y a partir de los 3 años de seguimiento. A un año los tumores grado 3 presentan una supervivencia de 99.1% (97.2 – 100%) vs los tumores grado 1 con 95.8% (88.2 – 100%), diferencia probablemente asociada a una mejor tasa de respuesta patológica en los primeros. Sin embargo, la supervivencia global a 3 años disminuye en los tumores grado 3 85.8% (78.8 – 93.4%) vs en grado 1, en donde se observa una

supervivencia global del 89% (75.3 – 100%). La diferencia es aun mayor a 5 y 8 años con una SG en tumores grado 3 de 74.8% (65 – 86.1%) y 67.3% (55 – 82.5%), respectivamente vs un 89% (75.3 – 100%) en tumores grado 1.

Como esta descrito en la literatura, la supervivencia global está relacionada ampliamente al inmunofenotipo que expresa el tumor. En nuestro estudio se demostró que la supervivencia global a 3, 5 y 8 años es mejor en los tumores Luminal A y B (96.6, 94.4, 85.5% y 93.7, 86.5, 81.4% respectivamente). El inmunofenotipo Her2 puro mostró una supervivencia a 3 años del 66.9% (52.5 – 85.4%), 54% (38.3 – 76.2%) a 5 años y 46.3% (29.3 – 73.2%) a los 8 años, mostrando el mayor número de eventos en los primeros 3 años posterior al diagnóstico del tumor primario. Para los tumores triple negativo la supervivencia a 3 años es del 86.3% (75.5 – 98.7%) y del 76% (60.7 – 95.3%) a 5 y 8 años. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

El estatus del receptor Her2, evaluado de forma independiente, tiene impacto en la supervivencia global, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.00093$). A un año la SG para el grupo con Her2 sobreexpresado (o puro) vs el grupo que no lo expresa, es casi la misma (100 vs 99%). A 3 años la curva se separa con una SG de 81.7% (73.4 – 91%) vs 93.9% (90.4 – 97.5%) y a 5 años 71.5 (60.9 – 83.9%) vs 88% (82 – 94.4%). La supervivencia global a 8 años para el grupo que sobreexpresa Her2 es de 60.9% (46.2 – 80.2%), siendo drásticamente menor que en el grupo con Her2 negativo 82.1% (72.8 – 92.7%).

Si se analizan por separado los casos con receptor de estrógenos entre 1 – 10% (RElow) vs RE >10% observamos que la diferencia en supervivencia global es estadísticamente significativa con $p < 0.0001$. A 1 año, para el grupo RElow es de 91.7% (77.3 – 100%) vs 100% para el grupo con receptor de estrógenos >10%. A 3 y 5 años las diferencias permanecen significativas, respectivamente: 83.3% (64.7 – 100%) y 44.4% (17.2 – 100%) para RElow vs 96.4% (93.2 – 99.6%) y 92.6% (87.6 – 97.9%) para el resto.

Supervivencia libre de evento.

En este estudio se diagnosticaron un total de 88 eventos, lo que representa el 29.4% del total de la cohorte. De estos 14 (15.9%) fueron recurrencias locales, 66 (75%) recurrencias sistémicas, 2 (2.3%) segundo primario en mama (contralateral) y 6 (6.8%) otro tipo de cáncer.

Con los datos obtenidos, la supervivencia libre de evento a un año es de 97.7% (94.7 – 100%), 69% (59.4 – 80%) a 3 años, 47.3% (35.4 – 63.2%) a 5 años y 28.5% (15.7 – 51.6%) a 8 años ($p < 0.0001$). A diferencia de lo observado en la curva de supervivencia global, la SLE no se ve modificada por la edad de presentación (menor de 40 años), la diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0.13$). La SLE en pacientes menores de 40 años, a 1 año es de 94.1% (86.5 – 100%) vs en mayores de 40 años que es de 94.9% (92.3 – 97.6%). A 3 años esta diferencia es de 59.8% (44 – 81.2%) vs 74.5% (69.1 – 80.4%). Finalmente, a 5 años las pacientes menores de 40 años cuentan con SLE de 53.8% (37.2 – 77.8%) vs 68.8% (62.4 – 75.8%) en las mayores de 40 años.

Como es de esperarse, la supervivencia disminuyó en las pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad durante la administración de quimioterapia neoadyuvante, con una supervivencia a 1 año de 73.3% (54 – 99.5%), 59.3% (38.7 – 90.7%) a 3 años y 51.9% (31.4 – 85.5%) a 5 años. En las pacientes que no tuvieron progresión de la enfermedad la supervivencia a un año fue de 96% (93.7 – 98.3%), a 3 años 73.6% (68.2 – 79.3%) y 67.9% (61.6 – 74.8%) a 5 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0.03$).

Analizando la respuesta patológica completa y la supervivencia libre de evento observamos que no a un año la tasa de SLE es de 98.1% (94.6 – 100%) para las pacientes con respuesta patológica completa y de 94.1% (91.1 – 97.1%) para las pacientes con respuesta parcial o quimiorresistencia. A 3 años la SLE para RPC es de 73.5% (61.9 – 87.2%) y de 72.8% (67 – 19%) para las no RPC. A partir de los 5 años se puede observar una separación en las curvas, con una supervivencia libre de evento con RPC de 73.5% (61.9 – 87.2%) vs 65.3% (58.3 – 73.1%) en caso de no obtener RPC, sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas ($p = 0.30$).

Evaluando las escalas de respuesta patológica ninguna de las dos tuvo significancia estadística en cuanto a la supervivencia libre de evento, para Miller-Payne una $p = 0.23$ y para RCB $p = 0.16$. A un año la SLE en caso de RCB 0 fue del 100% vs 90.3% (83.3 – 98%) para RCB III. Las supervivencias a 3, 5 y 8 años, aunque diferentes, no son estadísticamente significativas: a 3 y 5 años es de 81.7% (70.3 – 95%) para RCB 0 vs 65.6% (54.2 – 79.3%) a 3 años y 51.8% (37.1 – 72.4%) a 5 y 8 años para RCB III. La SLE a 8 años en caso de obtener respuesta patológica completa o RCB 0 es de 76.3% (62.3 – 93.4%).

La supervivencia libre de evento en relación con el perfil inmunológico del tumor varía dependiendo de este último, todos con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0007$).

Nuestro estudio demuestra que para los perfiles Luminal A y B, las curvas siguen un mismo patrón, con una supervivencia libre de evento a 1 año de 97.1% (93.8 – 100%) y de 95.9% (91.4 – 100%), respectivamente; 85.1% (78.1 – 92.7%) a 3 años para el perfil Luminal A, 72.6% (62.4 -84.4%) para luminal B. Incluso a 5 y 8 años las tasas de supervivencia libre de evento son significativamente mejores que para otros inmunofenotipos: 75.1% (65.3 – 86.4%) para luminal A, 69.4% (58.3 – 82.7%) para luminal B a 5 años. Y finalmente 63.4% (47.5 – 84.6%) a 8 años para Luminal A y 57.8% (42.2 – 79.3%) para Luminal B.

El inmunofenotipo con menor supervivencia libre de evento fue el Her2 puro, siendo a un año de 89.5% (80.2 – 99.8%) pero disminuyendo casi a la mitad a 5 años 47.9% (33.5 – 68.5%) y hasta 41% (25.7 – 65.6%) a 8 años. Los tumores triple negativo tienen una supervivencia libre de evento a 1 año de 91.5% (83.8 – 99.8%), 58.7% (45.2 – 76.4%) a 3 años y 53.8% (39.4 – 73.6%) a 5 años, con mayor número de eventos en los primeros 3 años, algo que comparte con los tumores Her2 puro.

El estatus del receptor Her2 no presenta diferencia estadísticamente significativa en cuanto a supervivencia libre de evento ($p=0.23$). A un año la SLE es muy similar para el grupo con Her2 sobreexpresado (o puro) vs para el grupo que no expresa Her2 (94.2 vs 95.1%, respectivamente). A 3 y 5 años, esta diferencia, a pesar de ser mayor, no es estadísticamente significativa (66.6 vs 75.6% a 3 años y 64.3 vs 68.4% a 5 años).

Análisis univariado y multivariado para supervivencia global.

En el análisis univariado la expresión de Her2, receptores de progesterona, expresión baja de receptores de estrógenos y el grado histológico 3, estuvieron significativamente asociados a la respuesta patológica completa (OR 3.5, $p<0.0001$; OR 0.52, $p=0.03$; OR 3.79, $p=0.031$; OR 2.14, $p=0.011$, respectivamente).

En el análisis multivariado se incluyeron estas mismas variables. Se demostró que la única que tiene significancia estadística para la mejor tasa de respuesta patológica completa es la expresión de Her2 (OR 3.18, $p=0.011$). Los intervalos de confianza y el resto de los valores se muestran en la tabla 7.

DISCUSIÓN

La mediana de edad de diagnóstico de cáncer de mama de nuestro estudio (55 años) coincide con lo reportado en la literatura nacional e internacional ⁶, el 88.3% de las cuales son mayores de 40 años. Nos llama la atención que en pacientes menores de 40 años se observó una menor tasa de supervivencia global (61.5% vs 85.4% a 5 años), con una diferencia estadísticamente significativa, no así en supervivencia libre de evento. Se analizaron de forma separada las variables independientes sin encontrar alguna que tuviera relación directa con esta observación (etapa clínica, histología, grado, tamaño tumoral, afectación ganglionar, inmunofenotipo, esquema de quimioterapia recibido). Este resultado es congruente con la literatura que sugiere que el cáncer de mama en mujeres jóvenes tiende a ser más agresivo y a tener un peor pronóstico (referencia aquí).

La proporción de pacientes diagnosticadas y tratadas por año cobra relevancia ya que podemos observar cómo aumenta el número de pacientes aproximadamente desde el 2018, año en el que fue implementada la aplicación de quimioterapia dentro de la unidad, con menos fuga de pacientes a otras unidades para la culminación de su tratamiento oncológico. Una observación similar ocurre con la disponibilidad del estudio de imagen complementario (tomografía axial computada) previo al inicio del tratamiento neoadyuvante. Incluso a pesar de la situación que se vivió con la pandemia de COVID-19, se mantuvo una atención constante, 2021 fue el año en el que se trató al mayor porcentaje de pacientes de esta cohorte (26.1%).

Los hallazgos en cuanto a proporción de histología e inmunofenotipo es consistente con lo reportado en la literatura mundial ^{11,21}, con una mayor proporción de tumores de histología ductal infiltrante (83.3%) y solo un 5.4% de otras menos frecuentes (micropapilar, mucinoso y metaplásico). La mayoría de los tumores expresan un inmunofenotipo Luminal A (35.1%), mientras que el 23.7% sobreexpresan Her2. Se analizó en grupos separados a las pacientes con expresión baja de receptores de estrógenos (1 – 10%) de aquellas con receptores de 11 a 100%, la proporción de este primer grupo alcanzó el 6.3%.

En cuanto a los tiempos entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento sistémico neoadyuvante observamos que la mediana fue de 4 semanas, con un rango entre 1 y 56 semanas, siendo la principal causa de demora la pérdida de seguridad social, el retraso en la realización de estudios de extensión y la sospecha de enfermedad metastásica.

Los esquemas de quimioterapia administrados corresponden a las recomendaciones emitidas por guías internacionales y han sido modificados con el paso del tiempo, con la introducción de nuevas recomendaciones tanto de esquemas como de dosis ³⁶ y es por ello que esquemas como el doble bloqueo para tumores Her2 + tienen menor proporción de pacientes (7.4% del total de la cohorte) a pesar de contar con las mejores tasas de respuesta patológica completa en los estudios prospectivos.

La alta tasa de completitud del tratamiento (80.9%) es un indicador positivo que sugiere una buena tolerancia y adherencia al esquema de quimioterapia neoadyuvante. Llama la atención que cerca del 20% de las pacientes que iniciaron el tratamiento sistémico preoperatorio no completaron el esquema establecido, la mayor proporción de estas (13%) por desabasto de medicamentos en la unidad. Se observó que este desabastecimiento ocurrió en mayor proporción entre el año 2020 y 2021. La finalización del esquema de quimioterapia no mostró una correlación significativa con la respuesta patológica completa, lo que sugiere que otros factores, como la biología del tumor, pueden jugar un rol más importante en la determinación de la respuesta.

La mediana de tiempo de duración de la quimioterapia neoadyuvante en nuestro estudio fue de 24 semanas o 6 meses con un rango entre 3 y 40 semanas. El menor de los valores (3 semanas) se observó en una paciente que recibió únicamente una dosis del esquema propuesto y tuvo que suspenderse por toxicidad inaceptable, posterior a lo cual fue programada para cirugía.

La mediana de tiempo entre el término de la quimioterapia y la programación quirúrgica fue de 6 semanas, con un rango entre 1 y 71 semanas. De forma similar a lo descrito previamente, la principal causa de demora se debe al retraso en la realización de estudios de extensión y en algunos casos en el diferimiento de las valoraciones preoperatorias por comorbilidades que ameritan valoración por servicios con los que no contamos en la unidad (neumología, cardiología).

Aunque la quimioterapia neoadyuvante no ha demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global comparada con la quimioterapia adyuvante, la primera permite que una enfermedad que inicialmente se consideró irreseccable, sea susceptible a recibir tratamiento quirúrgico, con un incremento del 7 al 12% de cirugías conservadoras ¹³. El tipo de cirugía que más se realizó en nuestra unidad en los años estudiados fue la mastectomía radical modificada con un 94.3% del total de la cohorte.

Consideramos que la baja proporción de pacientes con cirugía conservadora se debe a múltiples factores: decisión de la paciente, poca disponibilidad para el marcaje del tumor primario previo al inicio de la quimioterapia, falta de entrenamiento quirúrgico en técnicas oncológicas que favorezcan un resultado estético aceptable y particularmente en el año 2022, en el que se tuvo poco acceso a la radioterapia adyuvante (por saturación del servicio de radiooncología). En estos casos no fue posible ofertar una cirugía conservadora, ya que el tratamiento oncológico podría haber quedado incompleto en caso de requerir radioterapia adyuvante.

Respuesta patológica y análisis de supervivencia.

En nuestro estudio la respuesta patológica completa no se asoció a un incremento en la supervivencia libre de evento o a la supervivencia global, a pesar de ello, las pacientes que lograron una respuesta patológica completa tendieron a tener una supervivencia global ligeramente mejor, especialmente a partir de los 5 años de seguimiento. Estos hallazgos son consistentes con estudios que indican que la respuesta patológica completa es un marcador pronóstico favorable, pero no el único determinante de la supervivencia global ^{26,30}. De acuerdo con Viale et al, el lograr respuesta patológica completa es un importante factor predictor para los desenlaces a largo plazo, con una mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a diferencia de las pacientes con tumor residual posterior a la quimioterapia neoadyuvante ³⁰.

La supervivencia libre de evento fue significativamente menor en pacientes que no alcanzaron una respuesta patológica completa, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se observa una separación de las curvas a partir de los 5 años, lo que sugiere que un seguimiento a más largo plazo podría revelar diferencias significativas en la supervivencia libre de evento entre las pacientes con y sin respuesta patológica completa.

Uno de los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante es valorar la respuesta in vivo del tumor al agente citotóxico, lo que en teoría podría llevar a modificaciones del tratamiento basándose en la respuesta clínica¹³. De acuerdo a Viale et al, una respuesta clínica completa no implica una respuesta patológica completa. Entre el 30 y 50% de las pacientes con respuesta clínica completa tienen tumor residual en la pieza quirúrgica y hasta el 20% de las pacientes con enfermedad clínica residual tienen RPC ³⁰. En nuestro estudio observamos que la correlación de la respuesta clínica completa con la respuesta patológica

completa es de 98.1%. El alto índice de concordancia (0.95) entre la respuesta clínica y la respuesta patológica completa destaca la eficacia de la evaluación clínica en predecir la respuesta patológica, lo cual es crucial para la planificación del tratamiento quirúrgico y la evaluación del pronóstico.

En cuanto a la respuesta patológica, un 18.1% de las pacientes logró una respuesta completa, cumpliendo los criterios de la clasificación de Residual Cancer Burden y/o los criterios de Miller-Payne. De acuerdo a lo descrito por Symmans et al, el Residual Cancer Burden es un factor predictivo significativo para la supervivencia libre de recurrencia a distancia. Por cada unidad que aumenta en RCB se incrementa dos veces el riesgo de recurrencia a distancia (HR 1.94). Un RCB III se asocia a un peor pronóstico, independientemente del estatus de receptores hormonales, tratamiento adyuvante recibido o clasificación patológica de AJCC ²⁸. La tasa de respuesta patológica evaluada por estas dos escalas no mostró diferencias estadísticamente significativas para supervivencia global o supervivencia libre de evento.

La histología del tumor no mostró ser un factor significativo para la tasa de respuesta patológica, sin embargo, el grado histológico, particularmente los tumores grado 3, presentan una mayor tasa de respuesta patológica completa, con significancia estadística en el análisis univariado. La respuesta patológica completa se asocia positivamente con la supervivencia libre de enfermedad y global en la población con tumores de alto grado en comparación a los tumores de bajo grado ^{26,29}.

La etapa clínica, el tamaño tumoral o la afectación ganglionar no tuvieron significancia estadística para la tasa de respuesta patológica completa, observación que nos ayuda a concluir que son más los factores biológicos del tumor los que determinan el grado de respuesta patológica, que la presentación clínica. La posibilidad de lograr RPC está relacionada a diversas características morfológicas y biológicas del tumor primario, incluyendo el grado histológico, el estatus de los receptores hormonales y la fracción de proliferación ³⁰.

La mayor proporción de respuesta patológica completa se observó en los perfiles Her2 puro (38.5%) y triple negativo (22%) en comparación con los tumores Luminal A (5.7%), hallazgo consistente con el estudio de von Minckwitz et al, en donde se demostró que para pacientes con perfil Luminal A la tasa de respuesta patológica completa es tan baja como 6.7% con un esquema de quimioterapia basado en antraciclina y taxano, a diferencia de una

respuesta patológica completa de hasta 28 y 32% para los tumores Her2 puro y triple negativo, respectivamente¹⁷. Kuhar et al ³³ demostró que la mayor tasa de RPC fue en tumores con receptores hormonales negativos: 39% en triple negativo y 41% en Her2 puro. La tasa de respuesta para el perfil Luminal B con Her2 sobreexpresado es entre 11 – 22%¹⁷, en nuestro estudio se demostró una tasa de respuesta de 21.9%. Según Corben et al, la respuesta patológica completa no tiene valor pronostico en los subtipos Luminal A o B con Her2 + ²⁶. Los tumores de alto grado con baja o nula expresión de receptores hormonales o aquellos Her2 puros son más propensos a tener respuesta patológica completa ³⁰.

Decidimos evaluar por separado el estatus de los receptores con la respuesta patológica, dado que encontramos diferencias estadísticamente significativas. La baja expresión de receptores de estrógenos se correlacionó significativamente con menores tasas de respuesta patológica completa (33.3% vs 66.7%) aunque el número total de pacientes con receptores de estrógenos de 1 a 10% es baja (12 de 192 casos con receptores de estrógenos positivos).

Por otro lado, la baja expresión de receptores de progesterona tuvo el efecto contrario, cuando no hay expresión de estos receptores, la tasa de respuesta patológica completa es de hasta 24.1%, relación que guarda con los tumores triple negativo, tal y como demostró Liedtke et al, con una tasa de RPC de hasta 22% ²⁷. Como ha sido descrito en los estudios NOAH ³¹ y NeoSphere ³², la positividad del receptor Her2 y el tratamiento dirigido para este aumenta significativamente las tasas de respuesta patológica (hasta 38% con el uso de trastuzumab ³¹ y hasta 45.8% con la adición de pertuzumab ³²) y con ello un aumento en la supervivencia global y libre de evento (SLE a 3 años de 71% con trastuzumab vs 56% sin trastuzumab y SG a 3 años de 87% con trastuzumab y 79% sin trastuzumab) ³¹. Nuestro estudio demuestra, con significancia estadística, que hasta el 32.2% de los tumores que expresan Her2 tienen respuesta patológica completa, reflejando el comportamiento biológico del tumor ^{17,26}.

Estas tres variables se incluyeron en el análisis univariado, resultando estadísticamente significativas para la respuesta patológica y con ello con impacto en la supervivencia global y libre de evento. Únicamente el estatus positivo del receptor Her2 resultó estadísticamente significativo en el análisis multivariado.

Las pacientes que recibieron terapias dirigidas antiHer2 mostraron mayores tasas de respuesta patológica completa, particularmente aquellas que recibieron doble bloqueo

Her2, con una tasa de RPC del 45.5%, consistente con lo reportado en previamente³². Este resultado subraya la importancia y eficacia de las terapias blanco.

Se ha visto que los tumores con expresión baja de RE muestran características similares a los tumores triple negativo^{34,35}, por lo que podrían beneficiarse de las terapias actuales dirigidas a este tipo de tumores (pembrolizumab), además ASCO recomienda que, aunque existe evidencia limitada del beneficio de la terapia endocrina en RElow, los posibles beneficios hacen que estas pacientes sigan considerándose elegibles para este tipo de terapia adyuvante³⁴.

Los tumores con expresión de Her2 o triple negativo tienden a presentar recurrencia de la enfermedad (principalmente sistémica) en los primeros 3 años de vigilancia. Nuestro estudio muestra que el mayor número de eventos en estos dos inmunofenotipos ocurrió en los primeros 3 años de seguimiento, con un impacto negativo en la supervivencia, consistente con lo reportado en estudios previos²⁷. Aunque los tumores triple negativo tengan mejores tasas de respuesta patológica completa que los luminales, la combinación de múltiples factores de mal pronóstico, entre ellos: alto grado histológico, alta incidencia de metástasis viscerales y menor intervalo libre de recurrencia (promedio 2 años) y la quimioterapia como única opción de tratamiento sistémico hace que la supervivencia global y libre de enfermedad sea similar al resto²⁷.

Con un total de 88 eventos, el 75% fueron recurrencias sistémicas; 39.4% de estas recurrencias sistémicas ocurrieron en pacientes cuyo tumor primario sobreexpresaba Her2. El 13.6% de las recurrencias sistémicas ocurrieron en pacientes con tumores triple negativo, lo que es consistente con la agresividad conocida de estos subtipos. El resto de los eventos de recurrencia sistémica (47%) ocurrieron en tumores Luminal A y B.

Limitaciones del Estudio.

Una limitación clave de este estudio es el tiempo de seguimiento, que podría no ser suficiente para detectar diferencias significativas en la supervivencia global y libre de evento. Un seguimiento más prolongado podría proporcionar información más robusta sobre la supervivencia a largo plazo.

Al ser un estudio retrospectivo no es posible evaluar la influencia de la adyuvancia en el pronóstico de las pacientes incluidas en el estudio. En caso de los tumores con receptores de estrógenos positivos la terapia endocrina juega un papel importante en la disminución

del riesgo de recurrencia que incluso podría considerarse semejante a la quimioterapia, de forma que no se puede atribuir el resultado en cuanto a supervivencia únicamente al tratamiento neoadyuvante. De la misma forma al no haberse comparado el uso de trastuzumab en neoadyuvancia y en adyuvancia no se puede concluir que el tratamiento neoadyuvante con trastuzumab mejore por sí solo el aumento en la supervivencia libre de evento ³¹.

La tasa de RPC puede disminuir cuando se incorpora el RCB a la práctica, asociado a una evaluación patológica estandarizada y enfocada en la identificación del lecho tumoral, incrementando probablemente la identificación de enfermedad residual, que de otra forma podría haberse pasado por alto ²⁹.

Debido a que no se especifica la causa de muerte, el análisis de supervivencia por enfermedad específica no fue calculado, sin embargo, en pacientes que progresaron la causa de muerte muy probablemente está relacionada con el cáncer.

Fortalezas del Estudio.

Al haber más opciones de tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad residual, el contar con información como el RCB puede orientar decisiones en cuanto a la selección de adyuvancia. En los pacientes con perfil Luminal A los desenlaces pueden no ser dependientes de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, sino a los efectos de la terapia endocrina que reciben por 5 años o más; de aquí que se emita la sugerencia de usar el RCB como predictor de recurrencia de acuerdo al contexto del subtipo específico ²⁹.

CONCLUSIONES

Aunque la respuesta patológica completa no se correlacionó directamente con un aumento en la supervivencia global, se observó una tendencia hacia mejores resultados en pacientes que la alcanzaron, especialmente después de los cinco años de seguimiento. La alta concordancia entre la respuesta clínica completa y la RPC sugiere que la evaluación clínica sigue siendo un predictor confiable para la planificación quirúrgica.

Los resultados de este estudio resaltan la importancia del inmunofenotipo del tumor y la expresión de receptores hormonales en la predicción de la respuesta patológica y la supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Las terapias dirigidas, especialmente en tumores Her2 positivo, muestran un beneficio significativo en la obtención de respuesta patológica completa. Estos resultados refuerzan la importancia de personalizar el tratamiento según el perfil biológico del tumor.

El Residual Cancer Burden se identificó como un predictor significativo de la supervivencia libre de recurrencia a distancia. La evaluación patológica estandarizada que incorpora el RCB podría mejorar la identificación de enfermedad residual, proporcionando información valiosa para la selección de tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad residual.

Dado que la respuesta patológica completa no fue el único factor determinante de la supervivencia, es crucial considerar un enfoque multidisciplinario que integre las características biológicas del tumor y el contexto clínico de cada paciente. Se recomienda un seguimiento a largo plazo para evaluar de manera más precisa el impacto de la RPC en la SG y SLE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan México 2020. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>.
2. Mamario N. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario octava revisión Colima.2019. Disponible en http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_8aRev2019a.PDF
3. Gómez-Dantés H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Hurtado L, Silverman-Retana O, Montero P, González-Robledo MC, et al. The burden of cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):118–31.
4. Global Cancer Observatory. Estimated number of deaths from 2018 to 2040 breast, females, all ages, Latin America, International Agency for Research on Cancer, WHO, Recuperado de https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=1&population=900&mode=population&sex=2&cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0#collapse-group-0-1
5. Rodríguez-Cuevas S, Macías C, Labastida S. Cáncer de mama en México: ¿enfermedad de mujeres jóvenes? *Ginecol Obst Méx* 2000;68(5):185-190.
6. Inegi.org. [Internet]. México: INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y GEOGRAFÍA E INFORMÁTICA; 2020 [Citado el 15 de Octubre del 2020]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/Cancermama20.pdf>
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387. Epub 2017. PMID: 28055103.
8. [Fischer](#) J, [Ellison](#) EC, [Henke](#) PK, [Hochwald](#) SN. Fischer's Mastery of Surgery, Diagnostic Approach to Breast Abnormalities, 2019;48(7):1801-1840
9. Secretaría de Salud, (2011), NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, diario oficial, segunda sección, Recuperado de http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/equipoMedico/normas/NOM_041_SS_A2_2011.pdf.
10. AJCC. Cancer Staging Manual. 8th Ed. New York: Springer, 2018: 596-609.

11. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1362-1389.
12. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672-85.
13. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1747-9.
14. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2019-27.
15. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, 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.
16. Asselain B, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19:27–39. [PMC free article]
17. Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
18. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum RH. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist*. 2006;11(6):574-89.
19. Vaidya JS, Massarut S, Vaidya HJ, Alexander EC, Richards T, Caris JZ, et al. Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *BMJ*. 2018;360-62.
20. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3676-85.

21. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7.
22. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.
23. 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.
24. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838-2848.
25. Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CH, Macklin EA, Koerner FC, et al. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Aug;137(8):1074-82.
26. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
27. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 1;41(10):1809-1815.
28. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4414-22.
29. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):149-160.

30. Viale G. Characterization and clinical impact of residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *Breast*. 2013 Aug;22 Suppl 2:S88-91.
31. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
32. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25-32.
33. Kuhar CG, Borštnar S, Gazić B, Matos E. Complete response in the axilla and the non-triple negative subtype are favourable prognostic factors for survival outcomes in inflammatory breast cancer. *Breast*. 2023 Jun;69:481-490.
34. Yoder R, Kimler BF, Staley JM, Schwensen K, Wang YY, Finke K, et al. Impact of low versus negative estrogen/progesterone receptor status on clinico-pathologic characteristics and survival outcomes in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022 Jul 11;8(1):80.
35. Landmann A, Farrugia DJ, Zhu L, Diego EJ, Johnson RR, Soran A, et al. Low Estrogen Receptor (ER)-Positive Breast Cancer and Neoadjuvant Systemic Chemotherapy: Is Response Similar to Typical ER-Positive or ER-Negative Disease? *Am J Clin Pathol*. 2018 May 31;150(1):34-42.
36. Breast Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

TABLAS

Tabla 1. Características de la población.

	N=299	%
Mediana de edad, años (rango)	55 (25-87)	
<40 años	35	11.7
>40 años	264	88.3
Histología		
Ductal	249	83.3
Lobulillar	18	6
Mixto	16	5.4
Mucinoso	2	0.7
Micropapilar	12	4
Metaplásico	2	0.7
Grado histológico		
Grado 1	25	8.4
Grado 2	164	54.8
Grado 3	110	36.8
Inmunofenotipo		
Luminal A	105	35.1
Luminal B	73	24.4
Triple Negativo	50	16.7
Her2 puro	39	13
Luminal B Her2 +	32	10.7
Etapas Clínicas		
IIA	4	1.3
IIB	9	3
IIIA	141	47.2
IIIB	96	32.1
IIIC	49	16.4
Tamaño del tumor (T)		
T1	20	6.7
T2	106	35.5
T3	56	18.7
T4 (total)	117	39.1
T4a	2	0.7
T4b	91	30.4
T4c	2	0.7
T4d	22	7.4
Ganglios linfáticos (N)		
N0	9	3
N1	79	26.4
N2	164	54.8
N3	47	15.7
Tomografía axial computada		
No	157	52.5
Sí	142	47.5

Tabla 2. Tratamiento neoadyuvante.

	N=299	%
Mediana de tiempo a inicio de tratamiento, semanas (rango)	4 (1-56)	
Esquema de quimioterapia		
AC + docetaxel	184	61.5
AC + paclitaxel	37	12.4
TCHP	11	3.7
AC + trastuzumab	56	18.7
AC + trastuzumab + pertuzumab	11	3.7
Completó QT		
Sí	242	80.9
No por toxicidad	11	3.7
No por desabasto	39	13
No por progresión	7	2.3
Progresión durante QT		
Sí	16	5.4
No	283	94.6
Mediana de duración de QT, semanas (rango)	24 (3-40)	
Mediana de tiempo a cirugía, semanas (rango)	6 (1-71)	
Cirugía		
Mastectomía radical modificada	282	94.3
Cirugía conservadora + Disección radical de axila	16	5.4
Cirugía conservadora + BGC	1	0.3
Complicaciones quirúrgicas		
No	282	94.3
Sí	17	5.7

Tabla 3. Respuesta al tratamiento neoadyuvante.

	N=299	%
Respuesta clínica		
Completa	52	17.4
Parcial	178	59.5
Sin respuesta	69	23.1
Respuesta patológica completa		
Sí	54	18.1
No	245	81.9
Residual Cancer Burden		
0	41	13.7
I	60	20.1
II	130	43.5
III	68	22.7
Miller-Payne		
5	54	18.1
4	61	20.4
3	109	36.5
2	32	10.7
1	43	14.4

Tabla 4. Inmunofenotipo y respuesta patológica completa.

Perfil	RPC	No RPC
	N (%)	N (%)
Luminal A	6 (5.7)	99 (94.3)
Luminal B	15 (20.5)	58 (79.5)
Triple Negativo	11 (22)	39 (78)
Her2 puro	15 (38.5)	24 (61.5)
Luminal B Her2 +	7 (21.9)	25 (78.1)

p= <0.001

Tabla 5. Respuesta clínica y patológica.

Respuesta clínica completa	Respuesta patológica completa N (%)		Total (N)
	No	Sí	
No	244 (98.8)	3 (1.2)	247
Sí	1 (1.9)	51 (98.1)	52
Total	245 (81.9)	54 (18.1)	299

k=0.95 (p=<0.001).

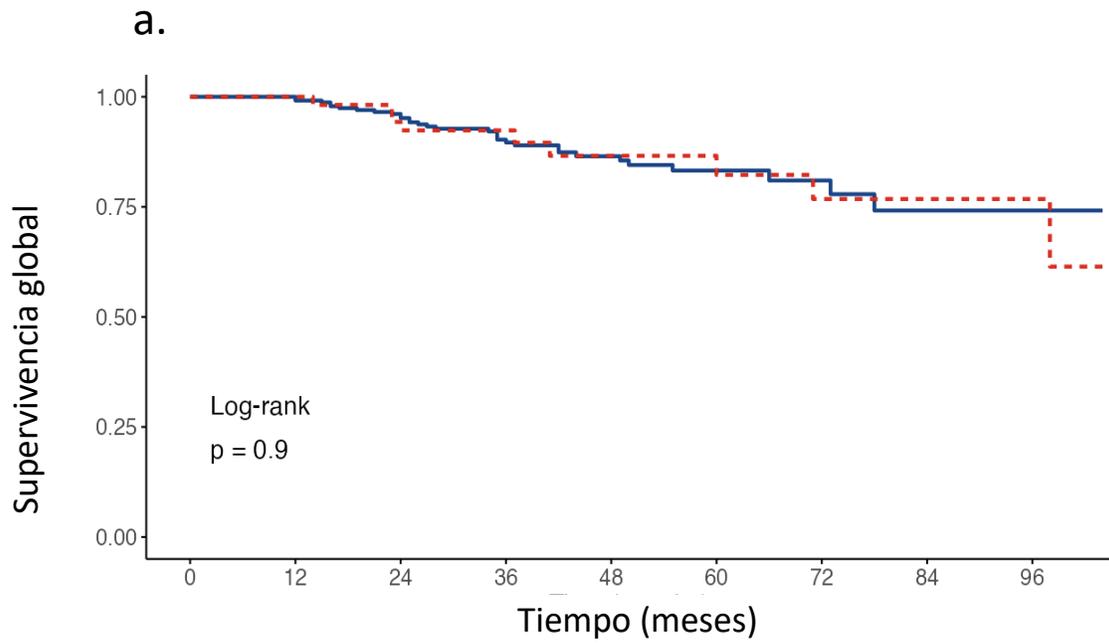
Tabla 6. Respuesta patológica por Grado Histológico.

Grado Histológico	Respuesta patológica completa N (%)		Total (N)
	No	Sí	
1	23 (92)	2 (8)	25
2	140 (85.4)	24 (14.6)	164
3	82 (74.5)	28 (25.5)	110
Total	245	54	299

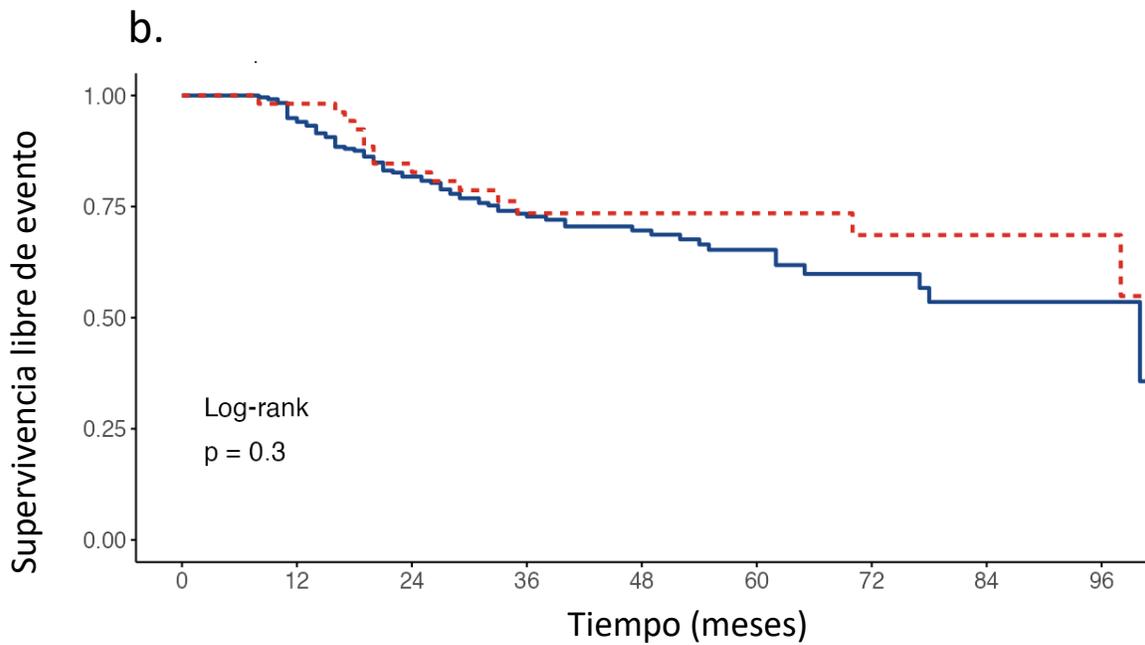
Tabla 7. Análisis univariado y multivariado.

Variable	OR crudos	Intervalo	p	Variable	OR crudos	Intervalo	p
Her2 +	3.5	1.91 – 9.43	<0.0001	Her2 +	3.18	1.31 – 7.7	0.011
RP +	0.52	0.29 – 0.94	0.03	RP +	0.64	0.22 – 1.83	0.404
RElow	3.79	1.05 – 13.67	0.031	RElow	2.90	0.77 – 11.53	0.113
Grado 3	2.14	1.18 – 3.89	0.011	Grado 3	1.29	0.51 – 3.24	0.589

Figura 1. Supervivencia por Respuesta Patológica Completa. a. Global. b. Libre de evento.

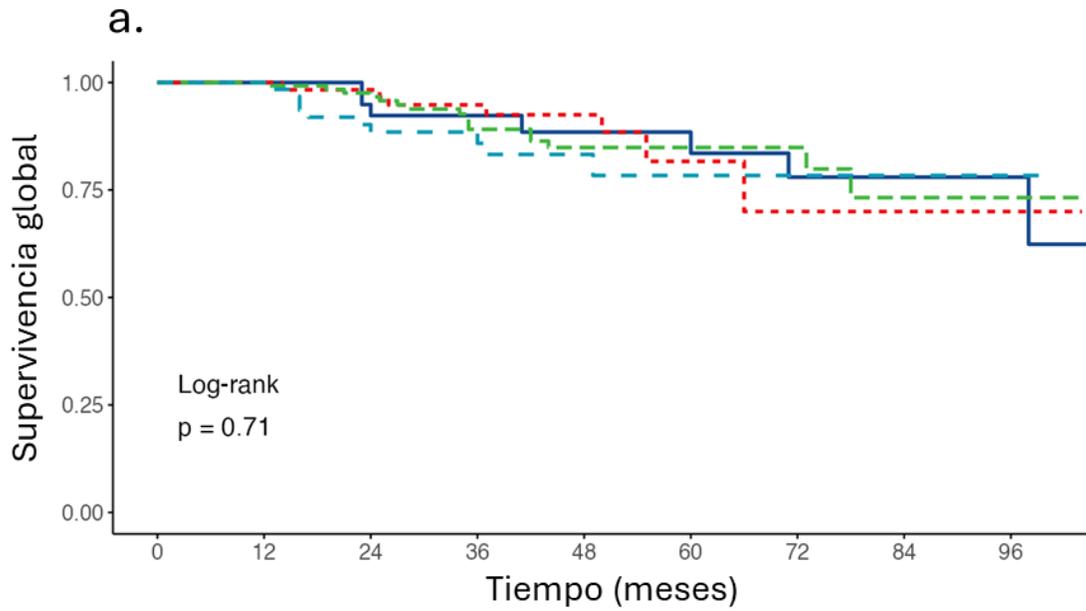


No RPC	245	235	207	141	90	53	27	17	7
RPC	54	54	49	34	25	20	13	9	5

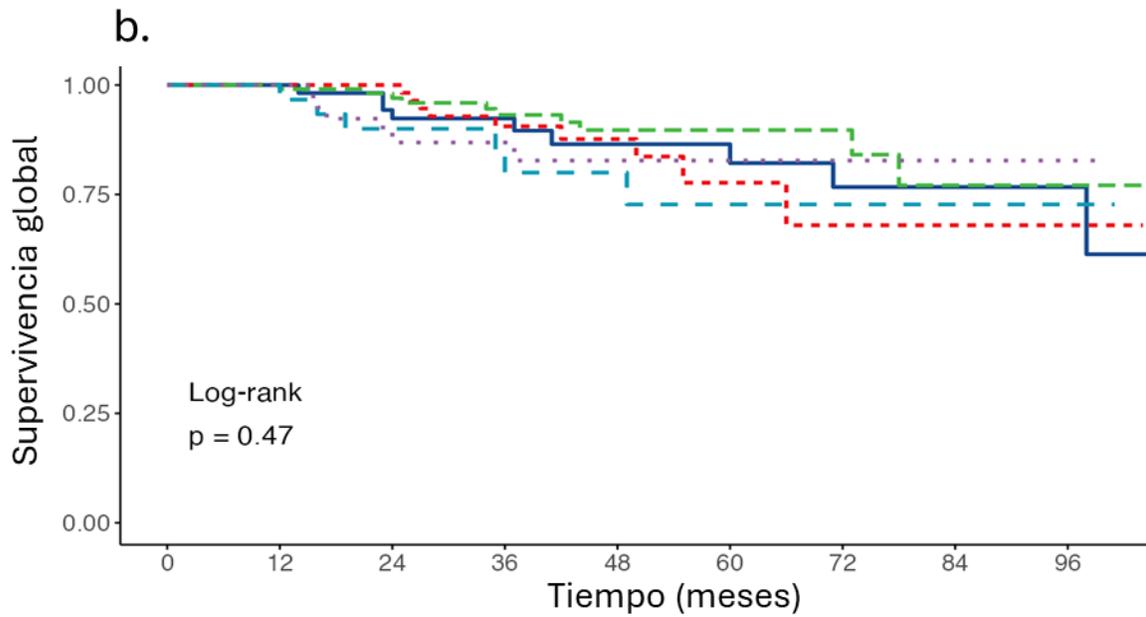


No RPC	245	223	176	113	75	44	23	13	5
RPC	54	53	43	27	21	19	13	8	5

Figura 2. Supervivencia Global. a. Residual Cancer Burden. b. Miller-Payne.

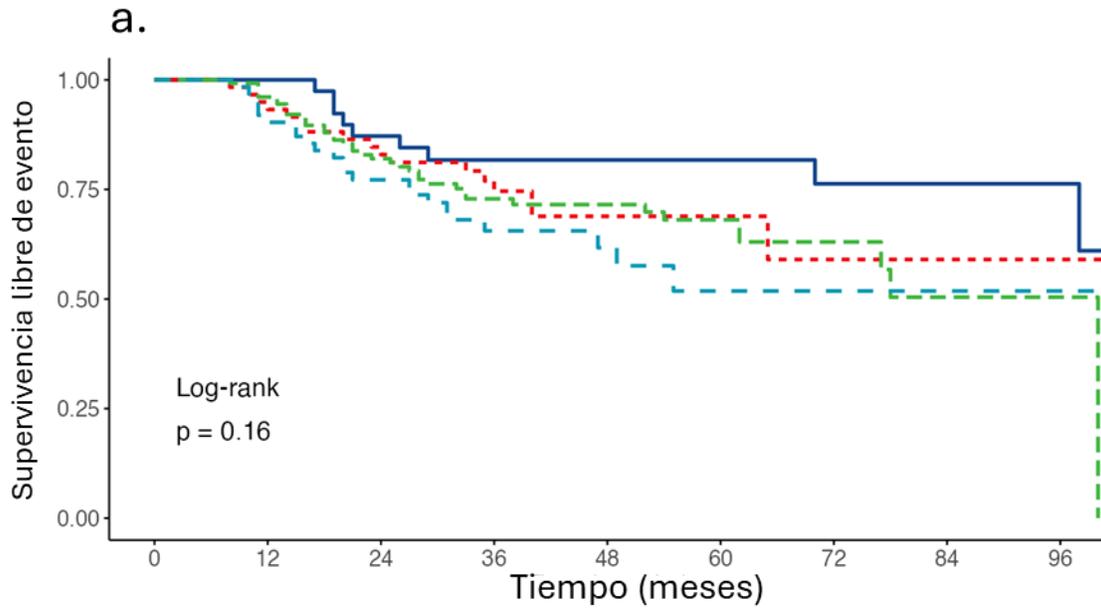


RCB 0	41	41	37	25	20	18	13	9	5
RCB I	60	59	57	43	25	10	5	5	2
RCB II	130	127	110	73	53	36	18	9	3
RCB III	68	62	52	34	17	9	4	3	2

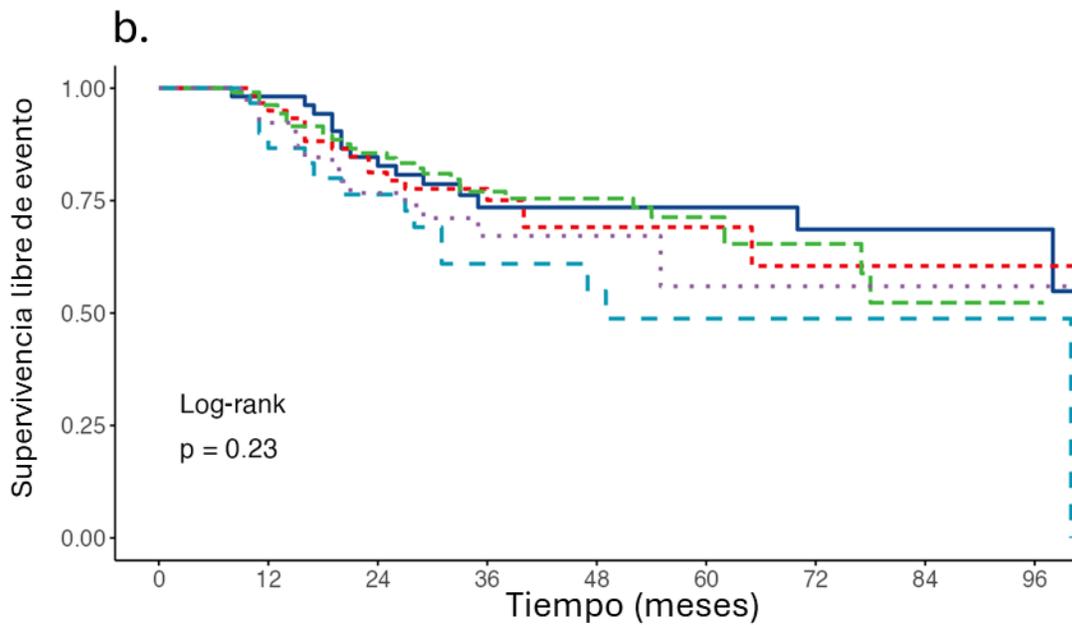


MP 5	54	54	49	34	24	20	13	9	5
MP 4	61	60	57	39	24	10	5	4	2
MP 3	109	106	93	64	46	33	17	9	2
MP 2	32	30	24	17	11	5	2	2	2
MP 1	43	39	33	21	10	5	3	2	1

Figura 3. Supervivencia Libre de evento. a. Residual Cancer Burden. b. Miller-Payne.

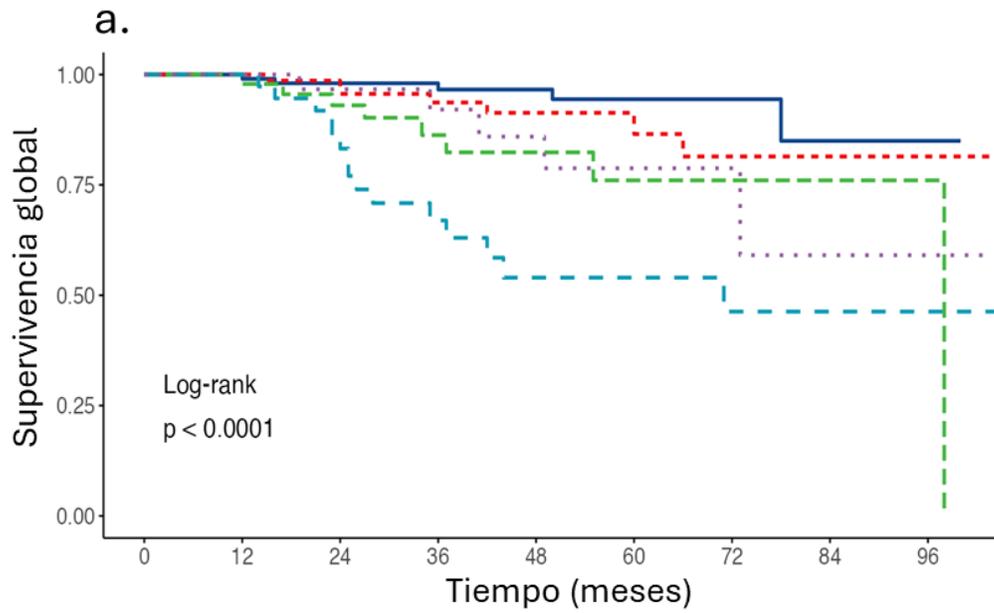


RCB 0	41	41	33	22	18	17	13	8	5
RCB I	60	56	48	33	17	10	5	5	1
RCB II	130	122	92	59	45	31	14	5	2
RCB III	68	57	46	26	16	5	4	3	2

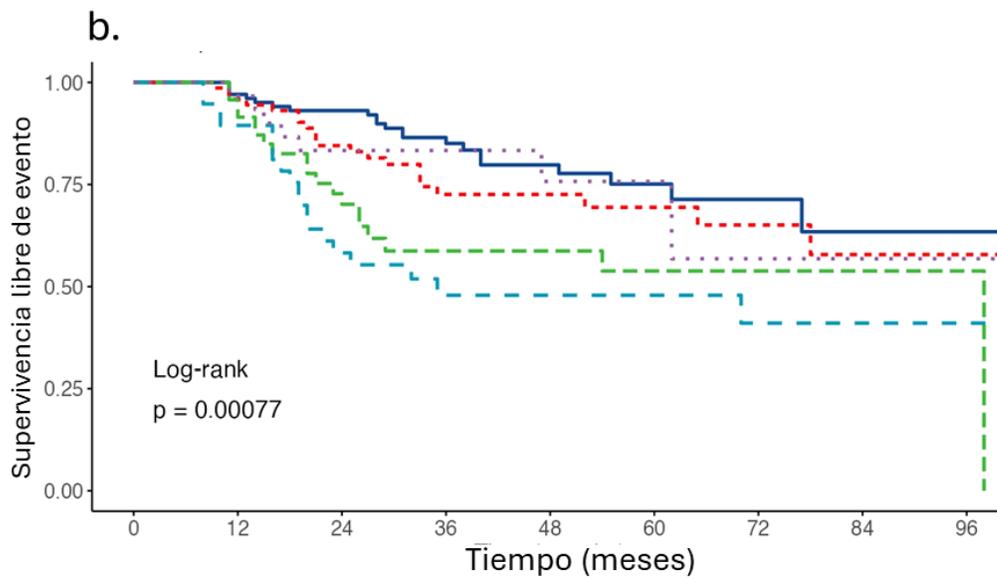


MP 5	54	53	43	27	21	19	13	8	5
MP 4	61	58	45	31	16	10	5	4	1
MP 3	109	102	81	53	40	28	13	5	1
MP 2	32	27	21	12	9	2	2	2	2
MP 1	43	36	29	17	10	4	3	2	1

Figura 4. Supervivencia por Inmunofenotipo. a. Global. b. Libre de evento.

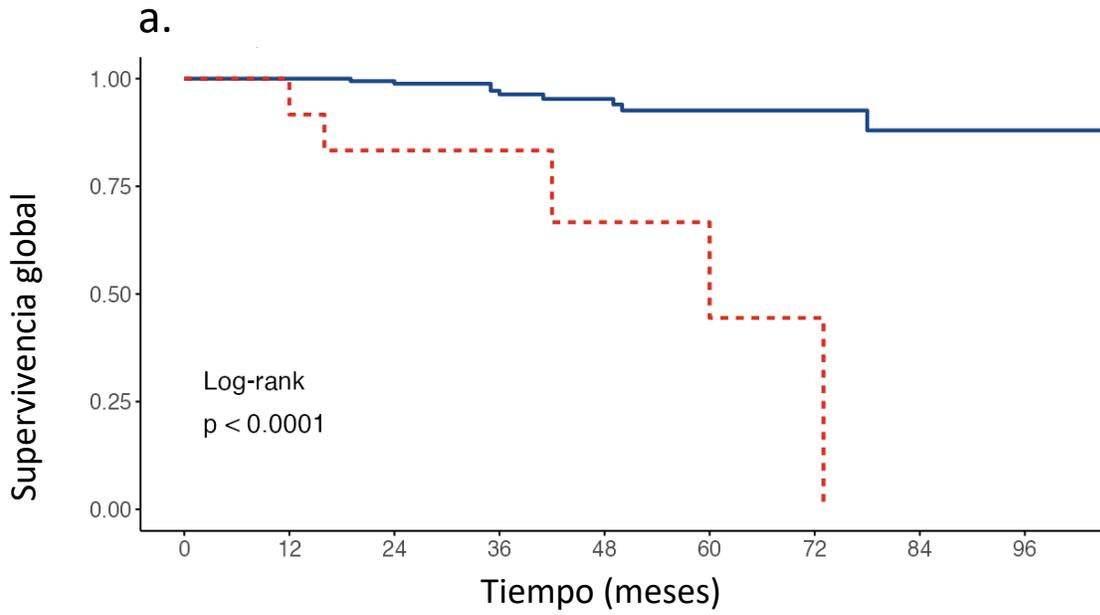


Luminal A	105	102	96	69	47	28	12	7	1
Luminal B	73	73	66	48	30	19	12	9	6
TN	50	47	36	22	14	10	6	4	1
Her2+	39	37	30	17	11	8	6	4	2
LB Her2 +	32	30	28	19	13	8	4	2	2

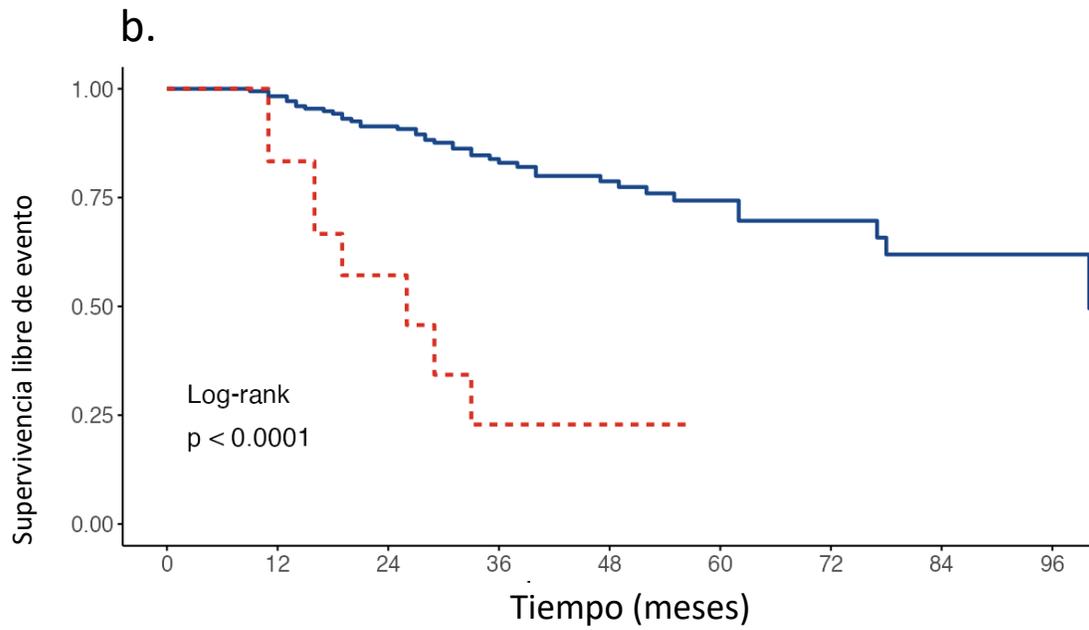


Luminal A	105	99	90	60	39	24	11	4	1
Luminal B	73	70	58	38	24	17	11	7	5
TN	50	45	28	15	12	8	6	4	1
Her2+	39	33	20	12	11	8	6	4	1
LB Her2 +	32	29	23	15	10	6	2	2	2

Figura 5. Supervivencia por RElow. a. Global. b. Libre de evento.

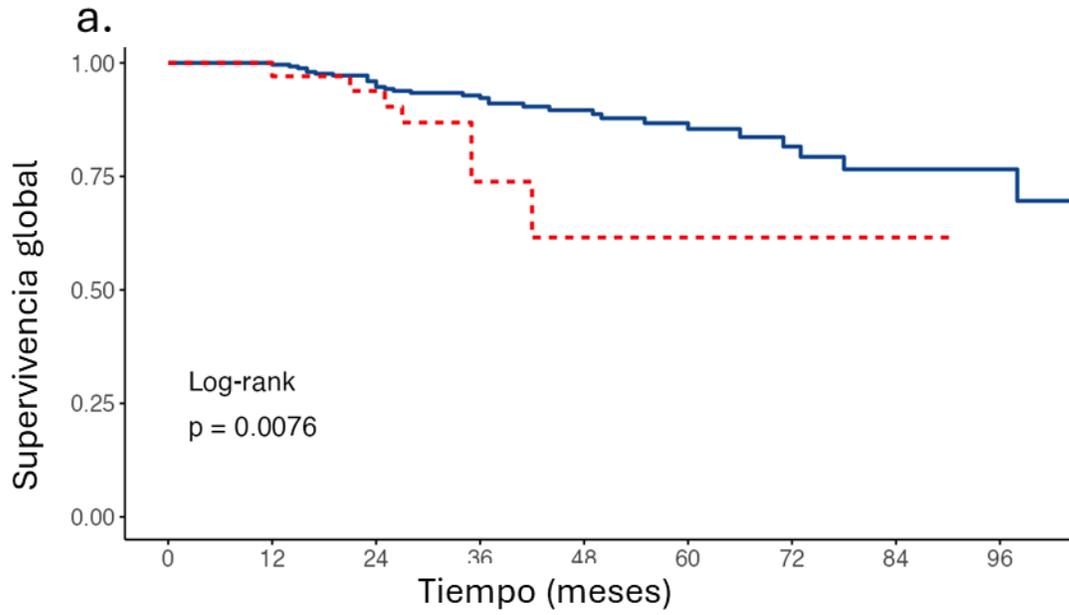


RE +	180	175	166	116	76	44	24	16	8
RE low	12	12	8	5	4	3	1	0	0

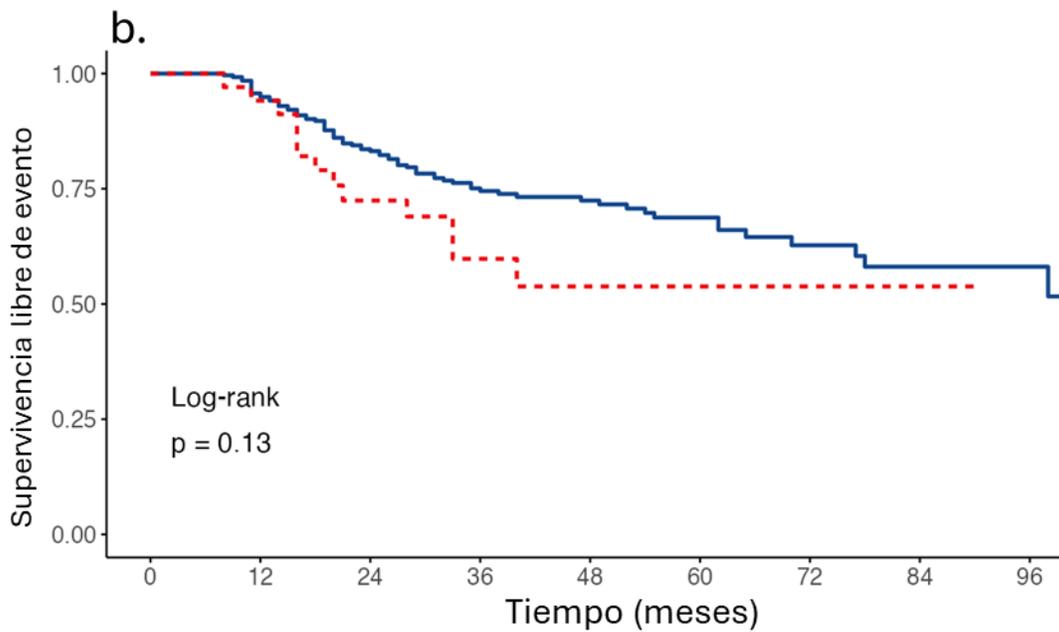


RE +	180	172	152	97	61	39	21	11	7
RE low	12	10	5	2	2	0	0	0	0

Figura 6. Supervivencia por Edad. a. Global. b. Libre de evento.

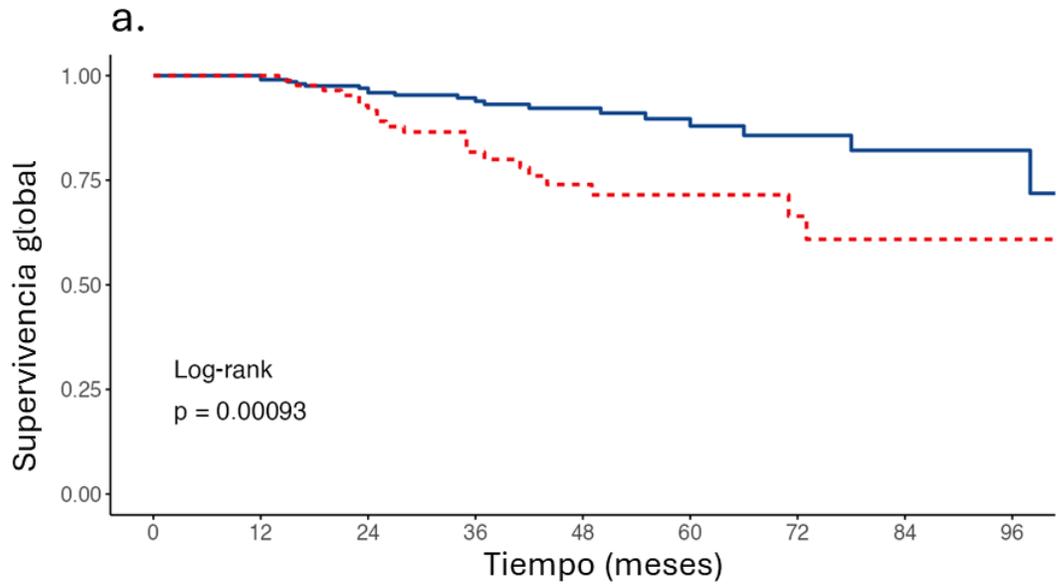


>40 años	264	255	227	159	106	67	37	24	12
<40 años	35	34	29	16	9	6	3	2	0

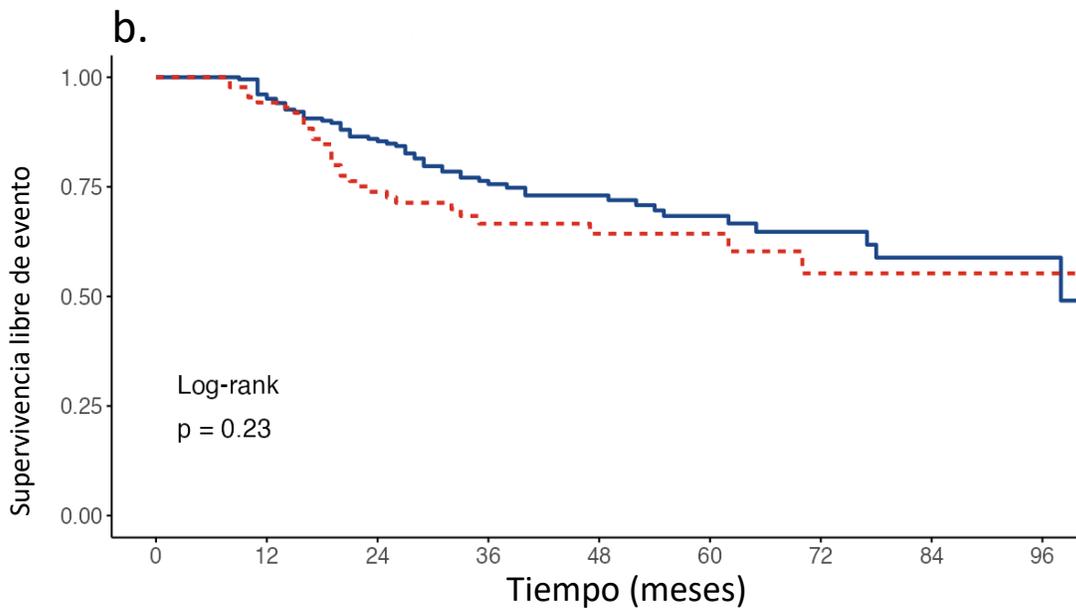


>40 años	264	244	198	128	89	58	33	19	10
<40 años	35	32	21	12	7	5	3	2	0

Figura 7. Supervivencia por Her2. a. Global. b. Libre de evento.

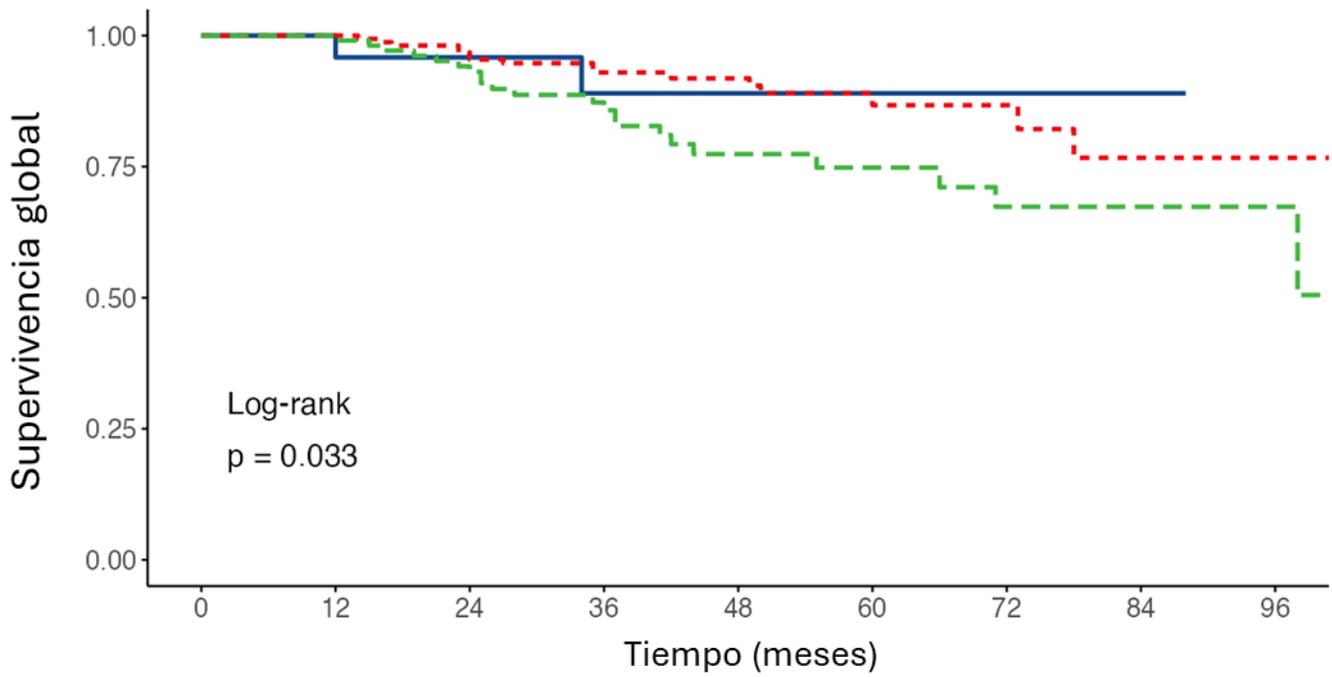


Her2 -	209	204	180	125	84	52	28	20	8
Her2 +	90	85	76	50	31	21	12	6	4



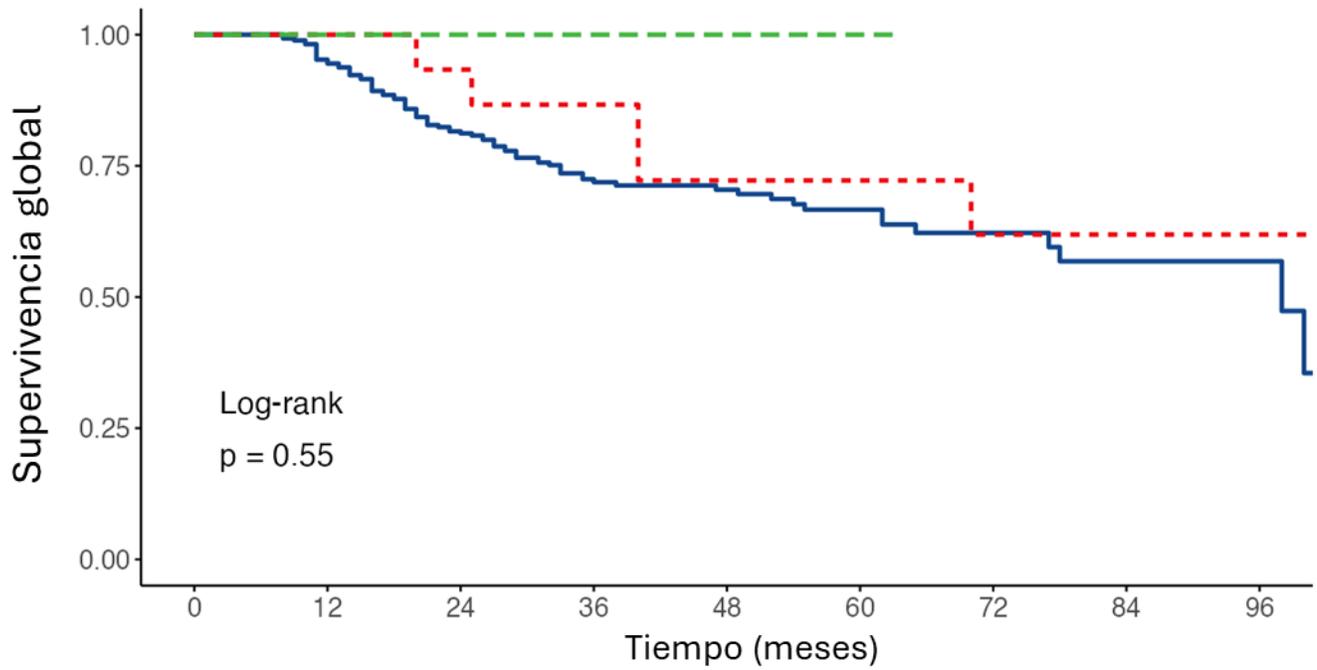
Her2 -	209	196	160	102	69	44	26	15	7
Her2 +	90	80	59	38	27	19	10	6	3

Figura 8. Supervivencia global por Grado Histológico.



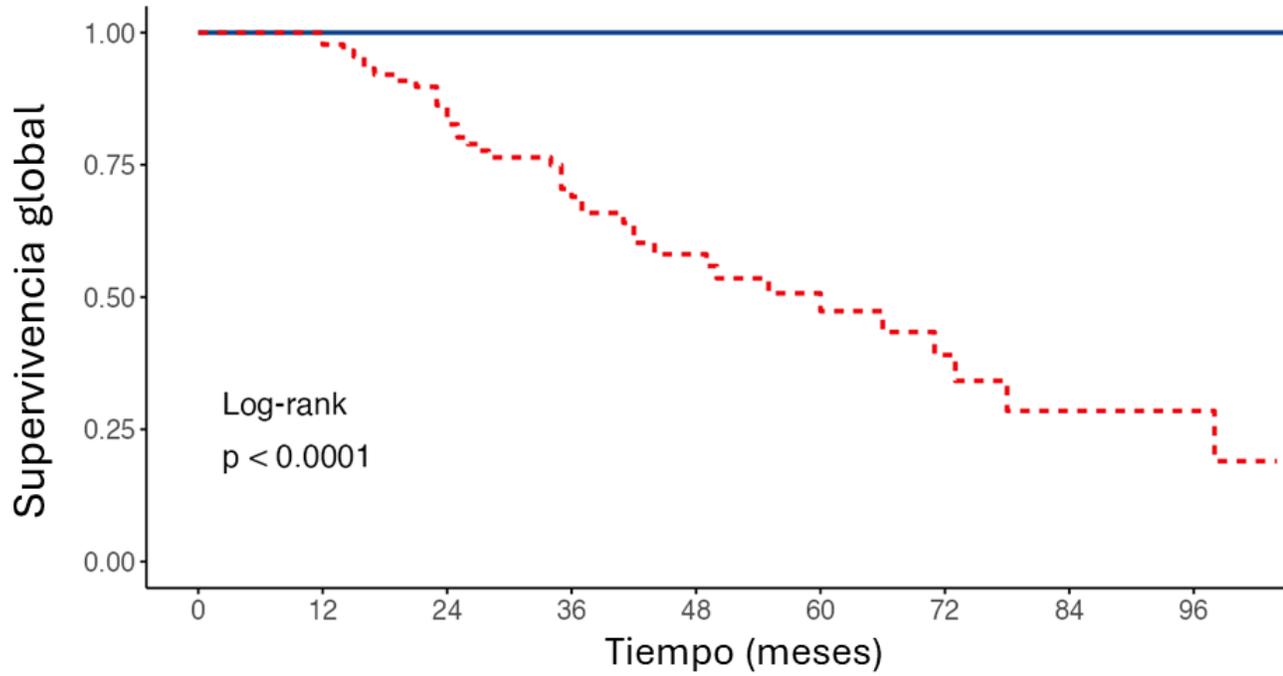
Grado 1	25	24	22	13	10	7	4	2	0
Grado 2	164	159	144	103	67	39	20	14	8
Grado 3	110	106	90	59	38	27	16	10	4

Figura 9. Supervivencia global por Cirugía Realizada.



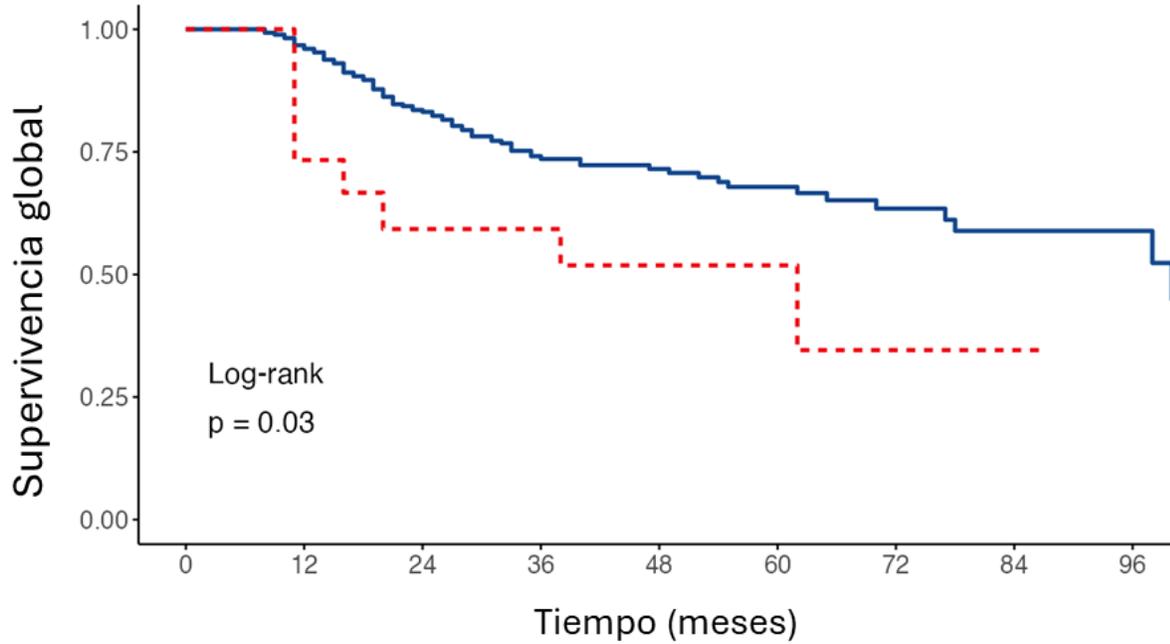
MRM	282	259	204	127	85	53	30	18	7
CC + DRA	16	16	14	12	10	9	6	3	3
CC + BGC	1	1	1	1	1	1	0	0	0

Figura 10. Supervivencia libre de evento.



Sin evento	211	201	184	128	89	58	32	21	9
Con evento	88	88	72	47	26	15	8	5	3

Figura 11. Supervivencia global en pacientes con progresión durante QT neoadyuvante.



No progresión	283	265	211	132	90	60	35	20	10
Sí progresión	16	11	8	8	6	3	1	1	0

DICTAMEN DE APROBACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3606**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 010 024**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121**

FECHA **Lunes, 11 de julio de 2022**

M.E. JANETT CABALLERO JASSO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DE ACUERDO A LA RESPUESTA PATOLÓGICA** 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3606-027

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. Oscar Moreno Alvarez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DE ACUERDO A LA RESPUESTA PATOLÓGICA."		
Folio:	_____	
Edad:	_____	
Sexo:	_____	_____
INSTRUCCIONES Anotara el investigador los campos		
	SI	NO
Etapa clínica:		
IIB		
IIIA		
IIIB		
IIIC		
Tamaño de tumor		
Afección ganglionar		
Histología		
Grado histológico		
Perfil inmunohistoquímico:		
Luminal A		
Luminal B		
Her2 sobreexpresado		
Triple negativo		
Esquema de QT neoadyuvante:		
Respuesta patologica:		
Clasificación de Miller y Payne		
Clasificación <i>Residual Cancer Burden</i>		
Otra		

RESPONSABLES DE LA CAPTURA DE DATOS

Dra. Janett Caballero, Dra. Astrid Alejandra Sosa Reyes.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”

Declaración de Autenticidad y No Plagio

Por el presente documento, yo Astrid Alejandra Sosa Reyes alumna de posgrado de la Especialidad de Rama de Ginecología Oncológica en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”, del IMSS.

Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado “PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DE ACUERDO A LA RESPUESTA PATOLÓGICA.”. Y declaro que:

- 1) En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni he utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas “strictu sensu”, así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).
- 2) Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en Internet.
- 3) Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

Astrid Alejandra Sosa Reyes

NOMBRE COMPLETO DEL RESIDENTE

Ciudad de México, agosto 2024.