



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CMN SXXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO



CARCINOMA DUCTAL IN SITU RESIDUAL EN LA PIEZA QUIRURGICA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA SECUENCIAL NEOADYUVANTE CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS EN CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CMN SXXI: COHORTE HISTÓRICA
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DR. IRINEO DOMÍNGUEZ GABRIEL
RESIDENTE DE ONCOLOGÍA MÉDICA
TELEFONO 5531487567
CORREO rhexus81@hotmail.com

ASESOR CLÍNICO
DR. MARIO PÉREZ MARTÍNEZ
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
CORREO maryoperez@aol.com

ASESOR CLINICOPATOLÓGICO
DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES
CORREO alemantimora@yahoo.com

ASESOR METODOLÓGICO
DR GABRIEL GONZALEZ AVILA
CORREO gabrielgonzaleza@imss.gob.mx



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 08/02/2013

DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ

PRESENTE

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

CARCINOMA DUCTAL IN SITU RESIDUAL EN LA PIEZA QUIRÚRGICA COMO PREDICTOR DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA SECUENCIAL NEOADYUVANTE CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CHN SXXI: REVISIÓN RETROSPECTIVA.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3602-2

ATENTAMENTE


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

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

HOJA DE FIRMAS

DR. IRINEO DOMINGUEZ GABRIEL
INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR. MARIO PÉREZ MARTÍNEZ
ASESOR CLÍNICO

DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES
ASESOR ANATOMOPATÓLOGA

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DR. GABRIEL GONZALEZ ÁVILA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN HO CMN SXXI

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mis padres y familia; por la vida y todo el apoyo brindado como persona y profesionalista.

A ti Paola; por ser mi cómplice de sueños.

A mis maestros y profesores tutores por la enseñanza necesaria en ésta carrera.

INDICE

ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
HIPÓTESIS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	24
BIBLIOGRAFÍA	26

ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la neoplasia más común en la mujer a nivel mundial, así como la segunda causa de muerte solo después del cáncer pulmonar. En EUA la American Cancer Society estimó 229,060 nuevos casos y 39,920 muertes por cáncer de mama en el 2011¹.

En Europa la incidencia anual es de 109.8/ 100,000 y la mortalidad de 38.94/ 100,000 mujeres/ año².

En México a partir del 2007 el cáncer de mama desplazó al cáncer cervicouterino y actualmente constituye la primera causa de cáncer en la mujer, y la segunda causa de muerte en las mujeres entre los 30 y los 50 años³; de ahí la importancia de su estudio.

Debido a los avances en la detección temprana y en el tratamiento adyuvante, la mortalidad del cáncer de mama ha disminuido a partir de los 90's.

En el Cáncer de Mama Localmente Avanzado (CMLA) se consideran los casos donde se tiene evidencia de gran masa tumoral, infiltración a piel, músculos subyacentes de la pared torácica, y el cáncer que ha infiltrado los ganglios locales. El CMLA se puede dividir en 2 grupos; los a) operables: IIB/ IIIA y b) inoperables: IIIB/ IIIC.

El tratamiento del cáncer de mama es el quirúrgico, sin embargo cuando éste no puede ser llevado a cabo por CMLA inoperable o se necesita de una cirugía menos cruenta (Cirugía conservadora de mama) se requiere de terapia Neoadyuvante.

Los objetivos de la Terapia Sistémica Neoadyuvante (TSN) son entonces llevar a ser operable los casos de CMLA inoperable, realizar cirugía conservadora de mama, evaluar respuesta tumoral al tratamiento sistémico in vivo y control de la enfermedad micrometastásica.

Los primeros estudios que evaluaron el papel de la neoadyuvancia utilizaron esquemas basados en antraciclinas; entre ellos el NSABP 18 publicado en 1998 y su actualización en el 2001, aleatorizó a 1523 pacientes a terapia neoadyuvante (747) y adyuvante (759) , además de mayor tasa de cirugía conservadora de mama; demostró el beneficio al obtener hasta un 13% de respuestas patológicas completas (RPc) con la terapia neoadyuvante y su correlación que existe entre los casos que alcanzaron RPc con mayor Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) Sobrevida Global (SG) y menor tasa de Recurrencia en relación a los que no tuvieron RPc⁴; Smith et

al. Evaluaron en el 2002 en el estudio Aberdeen la adición de taxano posterior a AC más vincristina, con lo que aumentó la tasa de respuesta patológica, consecuentemente estos pacientes presentaron mayor tasa de realización quirúrgica y aumento en la sobrevida global a 3 años. El estudio EORTC 10902 alcanzó el 34% de respuestas patológicas completas al proponer la adición de 4 ciclos de docetaxel posterior a 4 ciclos de FEC⁵, sin embargo es de notar que éstos 2 estudios así como varios que se comentarán más adelante incluyeron como RPc a muestras con CDIS residual. El estudio NSABP B-27 con 2411 pacientes documentó una mayor tasa de respuesta patológica completa (RPc) así como mayor SLE al utilizar los 2 esquemas de tratamiento con AC (Adriamicina + Ciclofosfamida) y Docetaxel previo a la terapia radical versus utilizar el Docetaxel posoperatorio (26% en total, 7.2% de éstos con CDIS residual)⁶.

El estudio GEPARDUO publicado en el 2005 evaluó la densidad de dosis con 4 ciclos de AT (Adriamicina + Docetaxel) versus quimioterapia secuencial con 4 ciclos de AC (Adriamicina-Ciclofosfamida) y posteriormente 4 ciclos de Docetaxel, demostrando que la quimioterapia secuencial a dosis estándar incrementa la tasa de respuesta patológica completa (14.3% vs 7.0%) sin ninguna diferencia en la toxicidades⁷. Von Minckwitz en el GeparTrio trató 2090 pacientes con el esquema de TAC (Docetaxel , Adriamicina y Ciclofosfamida) con 2 ciclos y aleatorizó a las respondedoras; las que habían tenido una reducción más del 50%, a recibir 4 o 6 ciclos mas de tratamiento, concluyendo que las pacientes llevadas a un total de 8 ciclos presentaban mayor tasa de RPc, mayor respuesta clínica sin ser estadísticamente significativo, mayor respuesta tasa de respuesta ultrasonográfica pero a expensas de mayor toxicidad principalmente hematológica. Por lo que el uso concomitante de taxano y antraciclina no ofreció mejores resultados a la secuencialidad de los medicamentos⁸.

La expresión de receptores para el factor de crecimiento HER 2 ha sido explotado con el uso de Trastuzumab; anticuerpo monoclonal anti HER 2. Entre los estudios más importantes se encuentra el estudio NOAH⁹ y el GeparQuinto¹⁰ en los cuales se han mostrado mayores tasas de RPc (31%). Se ha utilizado el bloqueo dual, ya sea con un Inhibidor de Tirosincinasa (ITK) como el Lapatinib o al agregar Pertuzumab (un nuevo anticuerpo para el dominio extracelular de HER2 con sitio de unión diferente al Trastuzumab) con los que se han aumentado las tasa de RPc hasta 63%^{11, 12,13} con lo que se mejora de igual manera el pronóstico.

La importancia de las RPc y su uso como objetivo primario en los estudios de terapia neoadyuvante radica en la correlación que existe entre ella y la Sobrevida a largo plazo como lo observado en el estudio de la EORTC de Van der Hage del 2001 y el de Chollel del 2002. Sin embargo existe una heterogeneidad en relación a cómo medir la respuesta patológica completa, considerándose para algunos la ausencia

total de células neoplásicas(Escala de Chevalier¹⁴ o Fisher NSABP¹⁵), mientras que para otros la ausencia de carcinoma infiltrante aun con persistencia de carcinoma intraductal in situ CDIS se considera RPc como es el caso de la escala de Miller - Payne¹⁶.

En estudios retrospectivos previos se había reportado la falta de asociación entre la persistencia de CDIS en la pieza quirúrgica y sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global sin embargo la población estudiada se realizó con esquemas heterogéneos de quimioterapia¹⁷, además de que no se categorizó los diferentes subtipos de Cáncer de mama; por lo que los resultados pueden perder significancia estadística, Von Minckwitz recientemente publicó en JCO una revisión retrospectiva en la que describe la asociación entre los diferentes fenotipos de cáncer de mama y la tasa de RPc, además de la asociación entre la sobrevida a largo plazo y el tipo de Respuesta Patológica, presentando mayor SLE las pacientes con RPc sin CDIS^{18,19}.

En nuestro país existe una revisión retrospectiva en el INCan del 2012²⁰, sin embargo se evaluó la relación entre la tasa de RPc en general y el subtipo de la neoplasia, alcanzando una tasa de RPc global del 15%; sin evaluar la relación entre los diferentes subtipos de RPc

En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HO CMN S XXI) existe una descripción entre la tasa de RPc y el uso de antraciclinas²¹, sin embargo aun no se encuentran registros de la tasa de respuesta patológica completa alcanzadas así como la persistencia de CDIS y la correlación con la SLE posterior a terapia Neoadyuvante con Antraciclinas y Taxanos de forma secuencial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La variabilidad de las tasas de RPc entre los diferentes estudios utilizando el tratamiento de quimioterapia secuencial con antraciclinas y taxanos además de la variabilidad en las características de cada estudio, parece deberse a la forma de medición de la Respuesta Patológica Completa, siendo más alta en los estudios que incluyen CDIS en el residual patológico, hasta ahora sólo un reporte ha reportado la relación que existe entre cada uno de los subtipos de RPc y la sobrevida^{18,19}, por lo que se deberá definir la importancia de alcanzar cada una de ellas y su uso como

factor pronóstico. Además de que se conoce que el esquema secuencial ofrece según la bibliografía hasta el 26% de RPc (18.9% sin CDIS + 7.2% con CDIS) con el esquema de AC (Adriamicina 60mg/m²SC Ciclofosfamida 600 mgm²SC) y Docetaxel 100 mgm²SC (NSBAP 27⁶). En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI el esquema secuencial consiste en 4 ciclos de FEC75 (5FU 500mg/m²SC, Epirrubicina 75mg/m²sc y Ciclofosfamida 500mg/m²SC) seguidos de taxanos ya sea 4 ciclos de Docetaxel trisemanal 75mg/m²SC o 12 aplicaciones semanales de paclitaxel 80mg/m²SC como equivalente debido a la teóricamente frecuente ajuste de dosis y toxicidad inaceptable en nuestra población; sin embargo hasta el momento no se cuenta con reportes de los resultados que éste manejo provoca en nuestra población, por lo que este estudio permitirá conocer la tasa de respuesta patológica completa RPc, y si existe correlación entre el CDIS residual y la SLE a lo reportado de forma internacional.

PREGUNTA DE ESTUDIO

¿La presencia de CDIS en la pieza quirúrgica posterior a terapia neoadyuvante del cáncer de mama es un factor pronóstico de sobrevida libre de recurrencia?

JUSTIFICACION

En el Hospital de Oncología la mayoría de las pacientes con cáncer de mama se encuentran en estadios locorregionalmente avanzados, por lo que la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica posterior a tratamiento neoadyuvante podría reflejar un mal control de la enfermedad micrometastásica y del control loco regional; por lo que este estudio podría ayudarnos a esclarecer su papel pronóstico de recurrencia .

HIPOTESIS

Hipótesis nula: La presencia de CDIS en la pieza quirúrgica posterior a neoadyuvancia no es un factor pronóstico de sobrevida libre de recurrencia.

Hipótesis alterna: Las pacientes en las que se obtiene RPc sin identificar ningún tipo célula tumoral tendrán un mejor pronóstico de sobrevida y recaída a diferencia de las que persisten con células tumorales de cualquier tipo.

La ausencia de CDIS en la pieza quirúrgica significa mayor erradicación de las células malignas en la pieza quirúrgica que podría sugerir mayor control de la enfermedad micrometastásica. Por lo que el sistema de clasificación de respuesta a

quimioterapia Neoadyuvante tendrá que dividir las piezas quirúrgicas con CDIS de las que no.

El tratamiento neoadyuvante con el esquema secuencial con antraciclinas y taxanos a dosis estándar en el CMLA localmente avanzado alcanza hasta un 26 % de RPc, (18.9% sin neoplasia y 7.2% con CDIS) sin embargo la eficacia puede verse disminuida por el ajuste que frecuentemente se requiere en la población derechohabiente de nuestro hospital.

OBJETIVO PRIMARIO

1.- Determinar si la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica posterior a uso de quimioterapia Neoadyuvante en CMLA es un factor pronóstico de sobrevida libre de recurrencia.

OBJETIVO SECUNDARIO

2.-Determinar la tasa de RPc con el esquema secuencial neoadyuvante convencional del HO CMN SXXI con antraciclinas y taxanos en pacientes de CMLA.

3.- Evaluar el perfil de toxicidades asociadas al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante y el cumplimiento del tratamiento.

4.- Evaluar la Sobrevida Global de las pacientes que hayan alcanzado RPc.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Cohorte histórica

POBLACION DE ESTUDIO

El estudio se realizará en pacientes mayores de 18 años de edad, con Cáncer de Mama Locorregionalmente Avanzado desde estadio IIIA, IIIB y IIIC que hayan sido tratadas con esquema de Quimioterapia secuencial neoadyuvante (antraciclina-taxano) en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI desde Enero del 2008 a Diciembre del 2008 y que hayan sido adecuadamente evaluadas en el reporte de patología²¹.

ANALISIS

Análisis univariado: Se detectarán valores extremos, observando la distribución de las variables de interés, se realizará estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y dispersión en el caso de variables cuantitativas, para variables nominales y ordinales se calculan las frecuencias y en caso necesario los intervalos de confianza.

Análisis bivariado: Se estimarán diferencias para comparación entre los diferentes subtipos (Cáncer de mama Triple Negativo, HER 2 positivo puro y expresora de Recetores Hormonales), en variables cuantitativas utilizando pruebas de estadística paramétricas (T de Student) o bien no paramétricas (U de Mann Whitney) o Chi cuadrada para proporciones, de acuerdo a la distribución de las variables de interés. Se calcula Razón de Riesgos o Riesgo Relativo estimado (RR) con los respectivos intervalos de confianza del 95%. Se analizará la sobrevida libre de recurrencia con curvas de Kaplan Meier.

Análisis Múltiple: Por medio de análisis estratificado, se explorarán posibles fenómenos de modificación de efecto y confusión entra las variables predictivas para la respuesta al tratamiento. A través de modelos de regresión múltiple se evaluarán los pesos relativos de los distintos factores de exposición en el estudio como determinantes de la respuesta al tratamiento. Se realizarán una regresión logística, para la variable dependiente dicotómica en relación a la respuesta al tratamiento,

para obtener los riesgos ajustados de acuerdo a cada variable que tenga una función de predicción. Todos los datos serán presentados en cuadros y gráficas.

CRITERIOS DE SELECCION

INCLUSION:

- 1.-Mujeres mayores de 18 años a 70 años con CMLA
- 2.-Estadios IIIA, IIIB y IIIC y se haya descartado actividad metastásica a distancia durante su correcta evaluación inicial previo al inicio del tratamiento neoadyuvante.
- 3.- Al diagnóstico cuenten con reporte de patología de malignidad, y el cual cumpla con la revisión en promedio de 60 cortes del total del espécimen quirúrgico, y si no hay residual tumoral identificado, se deberán realizar cortes adicionales al cuadrante que contenía la tumoración²¹.
- 4.-Haber finalizado el tratamiento estándar de 8 ciclos (4 FEC y 4 Docetaxel) y que cuenten con reporte de patología posquirúrgico.
- 5.-Expediente con datos de ausencia o presencia de enfermedad al momento del análisis del estudio.

.

EXCLUSION:

- 1.-Pacientes con expediente clínico incompleto.
- 2.-Antecedente de un segundo primario.
- 4.-Pacientes que hayan recibido tratamiento fuera de la unidad.

VARIABLE DEPENDIENTE

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 3 AÑOS

Definición conceptual: Tiempo transcurrido entre el tratamiento radical de la enfermedad (tratamiento quirúrgico), y la documentación de recurrencia de enfermedad.

Definición operacional: Porcentaje de pacientes a 3 años de seguimiento sin evidencia de enfermedad desde haber sido sometidas a tratamiento radical quirúrgico.

Escala de medición: cuantitativa ordinal.

VARIABLE INDEPENDIENTE

CUALITATIVA: RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA

Definición conceptual: Ausencia de células tumorales en el espécimen quirúrgico de la mastectomía o cuadrantectomía después del tratamiento neoadyuvante.

Definición operacional: Ausencia de células tumorales en el espécimen quirúrgico documentado en el reporte de patología.

Clasificación de Chevalier¹⁴:

I: Sin evidencia de residual tumoral en mama o ganglios linfáticos axilares.

II: Persistencia de carcinoma in situ residual.

III: Residual tumoral evidentemente modificado por el tratamiento.

IV: Tumorción sin modificación histológica.

Escala de medición: cualitativa ordinal.

CANCER DE MAMA HER2 POSITIVO

Definición conceptual: Cáncer de mama con sobreexpresión alta del receptor de EGFR tipo 2 o HER2.

Definición operacional: Resultado por inmunohistoquímica catalogada como 3+, o de 2+ por inmunohistoquímica y resultado confirmatorio por CISH o FISH para sobreexpresión de la proteína HER2.

Escala de medición ordinal; positivo o negativo.

CANCER DE MAMA CON RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS

Definición conceptual; Cáncer de mama con expresión de receptores hormonales a estrógenos o progestágenos

Definición operacional: Tinción de inmunohistoquímica positiva para la presencia de receptores hormonales

Escala de medición cualitativa ordinal dicotómica: positivo: expresión en más del 1 % de las células tumorales, negativo: expresión en menor del 1 % de la células tumorales.

CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Definición conceptual: Cáncer de mama sin expresión de receptores hormonales y de HER2

Definición operacional: Expresión menor del 1% de las células tumorales para receptores hormonales de estrógenos y/o progestágenos, y tinción de Inmunohistoquímica 1+, o de 2+ con CISH o FISH negativo para amplificación de la proteína HER2.

CANCER DE MAMA TRIPLE POSITIVO

Definición conceptual: Cáncer de mama con expresión de receptores hormonales y de HER2

Definición operacional: Expresión al menos del 1% para receptores hormonales y por inmunohistoquímica de 3+ para HER2, o en caso de IHQ de 2+, corroboración por CISH o FISH.

CUMPLIMIENTO AL TRATAMIENTO

Definición conceptual: Implicación activa y voluntaria del paciente en un curso de comportamiento aceptado de mutuo acuerdo con el fin de producir un resultado terapéutico deseado.

Definición operacional: Realización de los tratamientos programados del 100% del tratamiento u 8 ciclos de tratamiento en total.

Medición cuantitativa ordinal

MUESTREO

Cohorte de casos consecutivos

Se escogerán los casos de CMLA tratados con terapia neoadyuvante en el servicio de Oncología Médica del 1 de Enero del 2008 al 31 de Diciembre del mismo año, que por lo menos hayan iniciado el tratamiento con ese objetivo en relación a medir el apego.

PROCEDIMIENTO

Mediante la base de datos del servicio de Oncología Médica con la que se cuenta a partir de los formatos "Prometeo" llenados con cada paciente de reciente ingreso a nuestro servicio, se escogerán los casos que cumplan con los criterios de selección, posteriormente se revisarán en el archivo de nuestro hospital cada expediente y se revisarán los reportes de patología en los cuales se buscará e tipo de RPc (con o sin CDIS) que cumplan con los criterios ya especificados para el análisis final: con la revisión en promedio de 60 cortes del total del espécimen quirúrgico, y si no hubiera residual tumoral identificado, se deberán realizar cortes adicionales al cuadrante que contenía la tumoración²¹, así también se recopilarán aspectos importantes para información de nuestra unidad como lo son tasa de RPc y apego a tratamiento.

ASPECTOS ÉTICOS

La propuesta de estudio mantiene el apego a los criterios éticos definidos por la Declaración de Helsinki. Por su carácter observacional y retrospectivo no se requiere de consentimiento informado.

La información obtenida se catalogará solo con las iniciales de la paciente, no se tendrá contacto con los pacientes, la información será obtenida directamente del expediente físico o en el caso de seguimiento de caso, mediante el expediente electrónico o llamada telefónica.

Se solicitará la evaluación de éste protocolo por el comité local de Investigación en Salud.

RECURSOS

1.-HUMANOS:

Dr. Irineo Domínguez Gabriel Residente del quinto año de Oncología Médica

Dr. Mario Pérez Martínez médico adscrito en Oncología Médica

Dra. Alejandra Mantilla Morales médico adscrito en Anatomía Patológica

4 médicos residentes del cuarto año que captarán la información de los expedientes físicos y llenarán el formato de concentrado

2.- FINANCIEROS

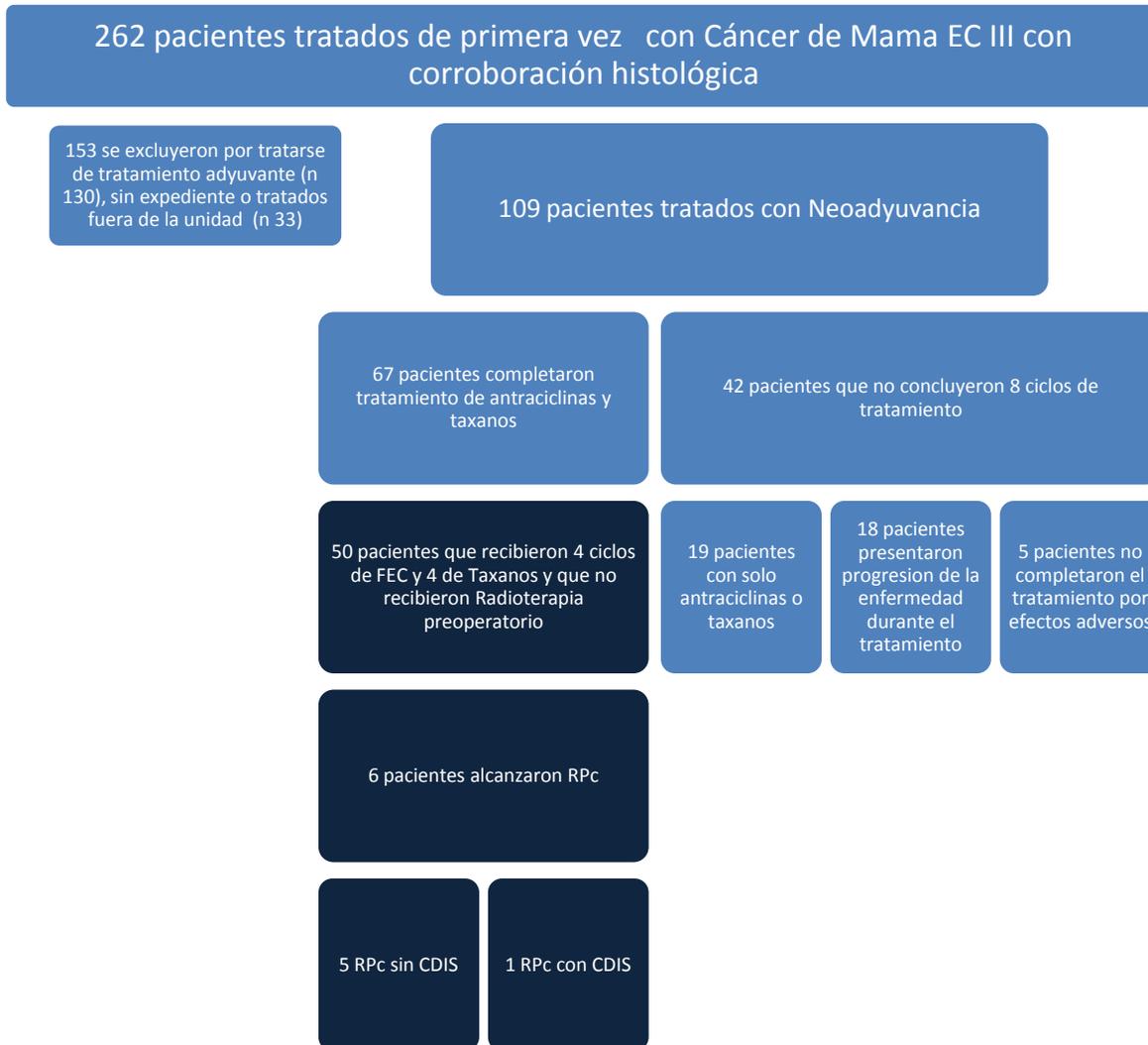
Los fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes así como los estudios de laboratorio y de gabinete forman parte de la atención del cuadro básico en nuestra unidad.

Se utiliza una laptop para la redacción de éste estudio, así como también se utilizará un sistema portátil (iPad) para la captura de los datos en formato Numbers y será vaciado de forma automática a una base de datos Excel.

3.- FISICOS

El estudio se llevará a cabo en las instalaciones del Hospital de Oncología del CMN SXXI como son el archivo clínico y área de protocolos, por lo que no se requerirá de recurso adicional.

RESULTADOS



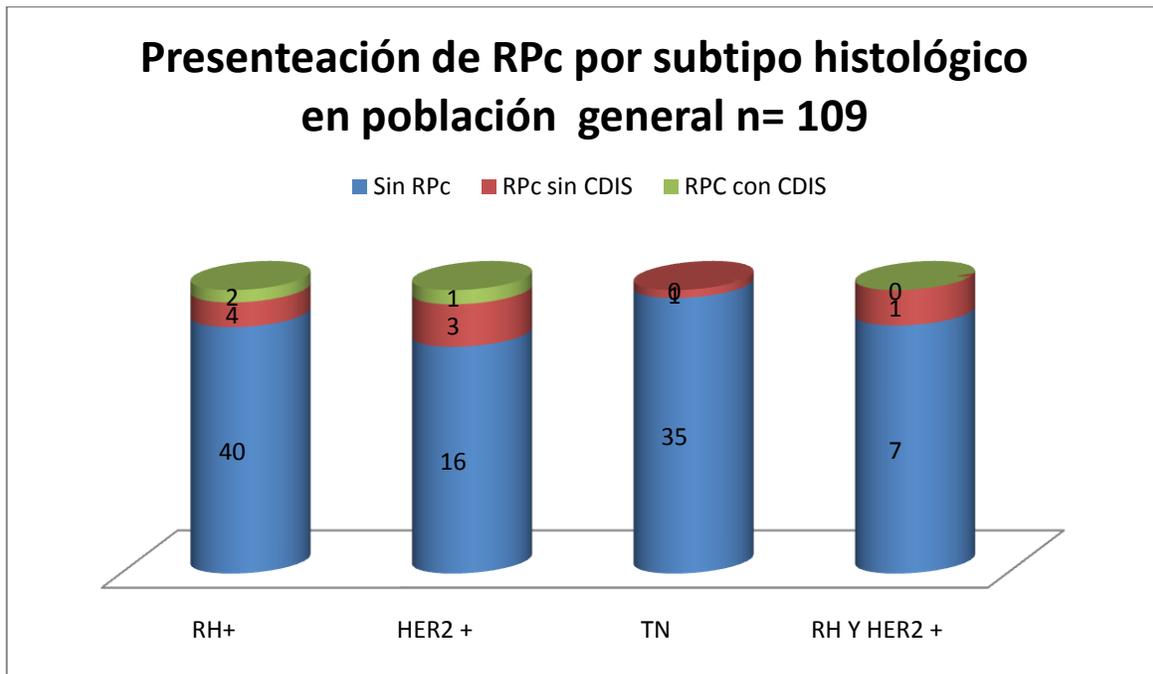
Se revisaron 262 casos de pacientes atendidos de primera vez en el 2009 con Cáncer de Mama EC III en el servicio de Oncología Médica del HO CMN SXXI, de los cuales 109 pacientes fueron sometidos a neoadyuvancia y por lo menos recibieron 2 ciclos de tratamiento; 61.4% (n 67) pacientes completaron todo el tratamiento consistente en 4 ciclos de FEC y 4 ciclos de Taxano (17 con radioterapia preoperatoria por infiltración a piel o en caso de datos inflamatorios); 38.5% (n 42) pacientes tuvieron un tratamiento incompleto, 17.4% (n 19) de ellos por tratamiento alterno consistente a solo antraciclinas o taxano, 4.5% (n 5) suspendieron por toxicidad principalmente no hematológica y 16.5% (n 18) por datos de progresión durante el tratamiento (en 7 de ellos se agregó Radioterapia por la pobre respuesta clínica). De los 109 pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante se obtuvieron RPe en 11% (n 12) 3 con CDIS residual en la pieza quirúrgica y 9 sin ella.

Características demográficas

	Total de pacientes %(n 109)	Intención de protocolo %(n 50)
Edad		
< 40 años	18.3%(n 20)	20%(n 10)
41- 50 años	30.2%(n 33)	30%(n 15)
51- 60 años	32.1%(n 35)	36%(n 18)
61- 70 años	13.7%(n 15)	14%(n 7)
>71 años	5.5 %(n 6)	0
Estadio		
IIIA	51.3%(n 56)	62%(n 31)
IIIB	40.3%(n 44)	32%(n 16)
IIIC	8.2%(n 9)	6%(n 3)
T		
T2	18.3%(n 20)	24%(n 12)
T3	39.4%(n 43)	44%(n 22)
T4A	0.9%(n 1)	0.5%(n 1)
T4B	27.5%(n 30)	20%(n 10)
T4D	13.7%(n 15)	10%(n 5)
IHQ		
RH positivos	42.2%(n 46)	44%(n 22)
HER 2 Positivo	18.3%(n 20)	14%(n 7)

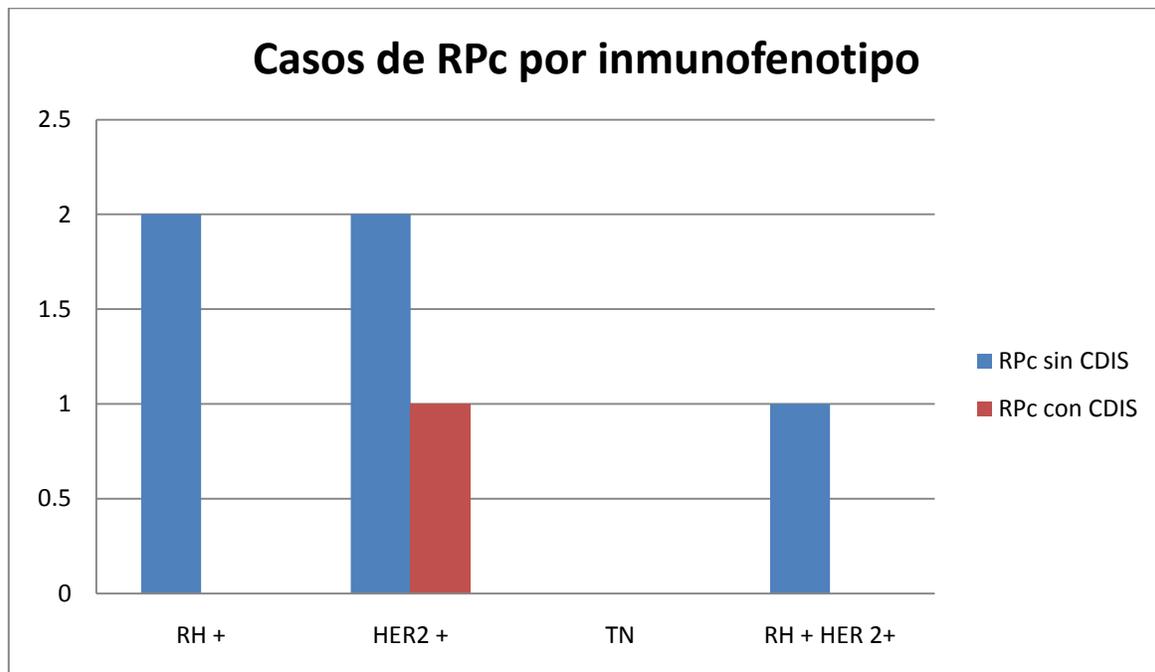
Triple Negativo		33.0%(n 36)	30%(n 15)
	RH y HER 2 positivo	6.4%(n 7)	12%(n 6)

La mayoría de las pacientes se encontraban entre los 40 a 60 años de edad al momento del diagnóstico, aunque un poco más de la mitad se encontraba en EC IIIA (51%) la mayoría se trataba de pacientes con tumoraciones voluminosas y en prácticamente el 40% de ellas infiltraba piel o eran de tipo inflamatorio. El 48% de las pacientes expresaban algún receptor hormonal por lo menos, y el 18.3% expresaban exclusivamente el HER2; un tercio de las pacientes eran de carácter triple negativo.



EFICACIA

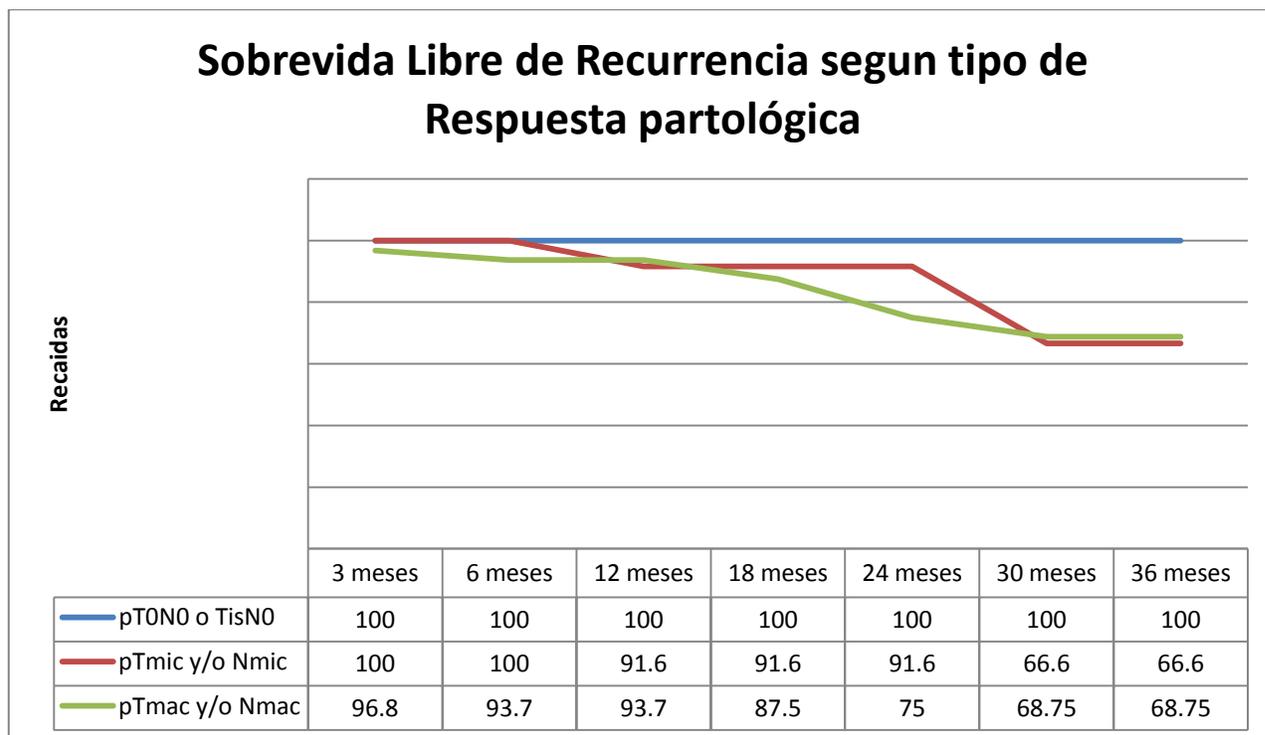
Por intención de protocolo se analizaron 50 casos, los cuales concluyeron de forma completa el tratamiento programado de 4 ciclos de FEC y 4 ciclos de Taxano por lo regular Docetaxel; de los cuales se obtuvo RPc en el 12% (n 6), 5 de los casos con RPc correspondieron a RPc sin CDIS y 1 de ellos con CDIS residual en la pieza quirúrgica; 3 de los casos con RPc correspondían al grupo de HER2+, 2 pacientes expresaban receptores hormonales y 1 caso en el que se encontraba expresado ambos.



SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA

Con una mediana de seguimiento de 37.4 meses (32-41 meses de seguimiento) para el grupo de RPc sin CDIS al igual que para el caso con RPc con CDIS no se ha encontrado recurrencia hasta febrero del 2013. En cambio en el grupo que no alcanzó RPc posterior a terapia neoadyuvante (n 44) con una mediana de seguimiento de 32.8 meses (intervalo 3-44 meses) se han presentado 14 casos de recaída y 6 de ellas han muerto. Las recaídas han sido principalmente: 4 a nivel local, 4 a nivel pulmonar y 3 recurrencias hepáticas de las cuales se han detectado además en ellas recurrencia ósea (n 1) y pulmonar (n 1), 2 exclusivamente a nivel óseo y una recurrencia mediastinal.

Al realizar un análisis de acuerdo al tipo de respuesta patológica desde los que alcanzaron RPc hasta los que persistían con residual infiltrante microscópico o macroscópico se ha observado que la mediana de recurrencia en las pacientes con residual macroscópico (n 10) ha sido de 18 meses (intervalo de 3 a 28 meses), en cambio en las pacientes con residual microscópico (n 4) la mediana de recurrencia ha sido 28.75 meses (intervalo de 12-44 meses). Sin embargo durante su seguimiento y trazando curvas de Kaplan Meier para tasa de recaída se observa que no existe diferencia entre ellas.



VARIABLE	RECAIDA (n 14)		RR	IC 95%	Valor P Fisher
	SI	NO			
Presencia de RE	8 (57.1%)		0.880	0.358-2.167	0.517
		6 (42.9%)	1.050	0.344-4.141	
Presencia de RP	7 (50%)		0.852	0.351-2.070	0.483
		7 (50%)	1.065	0.750-1.512	
HER 2 positivo	3 (21.4%)		1.158	0.386-3.476	0.552
		11 (78.9%)	0.947	0.645-1.392	

Al realizar la determinación de RR no se observa la asociación entre las diferentes variables y el riesgo de recurrencia, entre las cuales se determinaron estadio clínico, expresión de receptores estrogénicos y progestágenos, HER2 positivo así como el tipo de respuesta patológica.

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo ayudar a resolver las controversias que existen en relación al valor pronóstico del Carcinoma Ductal In situ en la pieza quirúrgica después de terapia neoadyuvante con quimioterapia, la forma de medición de las piezas quirúrgicas (Miller-Payne, Chevalier, NSBAP, etc) así como el papel pronóstico de la RPc en algunos subtipos por inmunofenotipo que aun están en controversia como lo son en el luminal A y luminal B con expresión de HER2; a diferencia de los 2 estudios principales reportados en la literatura como lo son el de Mazouni en el 2007¹⁷ y Minckwitz en el 2012^{18,19}, éste trabajo reunió exclusivamente a pacientes que fueron expuestas a tratamiento neoadyuvante con antraciclinas y Taxanos de forma secuencial y no concomitante, así también que no tuvieran factores asociados que pudieran comprometer la eficacia como lo son tratamiento incompletos, o que pudieran aumentar la tasa de RPc como lo es la Radioterapia preoperatoria; de ahí la diferencia con los dos estudios mencionados y que tuvieron el mismo propósito de nuestro trabajo, en el estudio del MD Anderson del 2007¹⁷ las pacientes tuvieron un seguimiento largo de mas de 200 meses y expuestas a quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos solo en el 42% de los casos con un tamaño de muestra de 277 pacientes con RPc. En el estudio del Grupo alemán del 2012^{18,19} se trata de una compilación de 7 estudios aleatorizados de 6377 pacientes con un seguimiento de 46.3 meses sin embargo la secuencialidad del tratamiento no fue prioridad y existieron pacientes tratadas con radioterapia preoperatoria.

Desgraciadamente en nuestro estudio la gran mayoría de las pacientes analizadas fueron descartadas precisamente por alguno de éstos motivos, obteniendo al final 50 pacientes que cumplieron con todos los criterios para inclusión, de manera similar al estudio del MD Anderson la tasa de RPc con el tratamiento fue del 12 %, con una n = 6, de los cuales 5 se trataron de RPc sin CDIS y uno con RPc con CDIS con un seguimiento aproximado de 3 años, hasta febrero del 2013 aun no se han encontrado recurrencia, incluso en un análisis con intención a tratar las 12 pacientes que alcanzaron RPc aun no se ha documentado recurrencia por lo que el análisis principal de nuestro estudio no se puede llevar a cabo hasta un mayor seguimiento y un mayor número de pacientes, motivo probable el del seguimiento por el que el estudio de Mazouni no reflejó diferencias en los tipos de RPc y el estudio de Minckwitz sí lo hizo.

A pesar de las limitaciones del trabajo; nos ayuda definir la eficacia de nuestro tratamiento instaurado en el servicio con el ajuste de dosis ya comentadas en la parte de la introducción y a corroborar el pronóstico favorable en las pacientes que alcanzan RPc en relación a las pacientes con enfermedad microscópica y macroscópica residual; sin embargo es de recalcar que en los estudios prospectivos aleatorizados principales, los estadios clínicos para su inclusión corresponden desde estadios clínicos IIB, con la finalidad principal de realizar cirugía conservadora de mama, en nuestro estudio se incluyeron específicamente pacientes en estadio clínico III además de 5 casos de tipo inflamatorio, con una

mediana para la T fue de 5.8 cm, quiere decir que por lo regular se trataban de pacientes con volumen tumoral alto o con alta carga tumoral en ganglios en las que la finalidad principal es llevar a citorreducción para un tratamiento radical definitivo, que por lo regular correspondió a mastectomía Radical (92% de los casos); los cuales indudablemente se encuentran como factores ya documentados que podrían influir en una disminución de respuesta al tratamiento neoadyuvante. Curiosamente la muestra correspondió en un 30 % a pacientes con inmunofenotipo Triple negativo; sin embargo, en estas pacientes no se documentó ninguna RPc en el análisis por protocolo, por lo que se deberán de buscar causas internas en el servicio que condicionen esta baja tasa de RPc y que escapa a los objetivos de nuestro trabajo.

Al realizar el análisis estadístico para las variables que pudieran aumentar el riesgo de recurrencia; no se observó la asociación de ninguna de las variables y mayor recurrencia, sin embargo esto se debe seguramente a la falta de peso estadístico del tamaño de la muestra.

En conclusión el presente estudio nos ayuda a conocer la tasa de respuesta patológica completa en las pacientes atendidas en nuestro servicio con todos los factores adversos ya comentados. No se logra concluir si la presencia de CDIS en la pieza quirúrgica con RPc después de terapia neoadyuvante es un factor de mal pronóstico, debido a la muestra insuficiente de pacientes que presentan RPc en nuestra unidad, por lo que la propuesta es de continuar con mayor reclutamiento de pacientes así como un seguimiento más largo y realizar análisis de sobrevida tal vez a 5 y 10 años como el estudio de Mazouni¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Surveillance, Epidemiology and End Results. Breast Cancer. SEER stat fact sheets: breast. Available at: <http://seer.cancer.gov/html/breast.html>. Accessed October 6, 2011.
- 2.- Ferlay et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007;18: 581-592.
- 3.- Knaul, Nigenda, Lozano, Arreola-Ornelas, Langer y cols. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. Salud Publica Mex 2009;51 Supl2.
- 4.- Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Fisher B. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001;(30):96-102.
- 5.- Van der Hage, Cornelis, Van de Velde, Julien et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. J Clin Oncol 2001;19:4224-4237.
- 6.- Harry D Bear, Anderson S, Smith R, Geyer C, 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. J Clin Oncol 2006;24:2019-2027.
- 7.- Gunter Von Minckwitz, Raab G, Caputo A, Schütte M, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPAR DUO study of the German Breast Group. J clin Oncol 2005 2005; 23:2676-2685.
- 8.- Gunter Von Minckwitz, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel- doxorubicin- cyclophosphamide in Early Nonresponsive Breast Cancer: Phase III Randomized GeparTrio Trial. J Natl Cancer Inst 2008;100:542-551.

9.- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, 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 randomized controlled superiority trial with a parallel HER 2 negative cohort. *Lancet* 2010;375:377-84.

10.-Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib vs trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy: primary efficacy endpoint analysis of the GEPARQUINTO study (GBG 44):a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2012;13:135-44.

11.- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER 2-positive early breast cancer (NeoALLTO): a randomized, open label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 18: 633-40.

12.-Gianni L, Pienkowski T, Im Y, Roman I, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2012;13:25-32.

13.- Baselga J, Cortes J, Kim S, Im S, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Eng J Med* 2012: 366:109-19.

14.-Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007 ;25:4414-4422.

15.- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B18 and B27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785.

16.- Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al: A New histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320-327

17.- Mazouni C, Peitinger F, Wan-Kau, Andre F, et al. Residual ductal carcinoma in situ with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007;25:2650-2655.

18.- Gunter Von Minckwitz, Kaufmann M, Kuemmel S et al. Correlation of various pathologic complete response (pCR) definitions with long term outcome and the prognostic value of pCR in various breast cancer subtypes: results from the German neoadjuvant metanalysis. J Clin Oncol 2012;29(suppl): abstract 1028.

19.-Gunter Von Minckwitz, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidmann H et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30(15):1796-1804.

20.- Arce- Salinas C, Lara-Medina FU, Alvarado-Miranda A, et al. Evaluation of breast cancer treatment at a tertiary-level institution with popular health insurance in Mexico. Rev Invest Clin 2012 ;64: 9-16.

21.-Alvarado I-Cabrero, Alderete G- Vazquez, Quintal M-Ramirez, Patiño M, Ruiz E. Ann Diagn Pathol 2009;13:151-57.

22. - NCCN Guidelines Version 3. 2012: Breast Cancer
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

23. - ESMO Guidelines Breast Cancer 2010.
