



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**Impacto clínico del retraso en el inicio de  
quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de  
mama tratadas en el seguro popular**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**Dra. Dolores Leticia Mendoza Oliva**

**Dra. Paula Anel Cabrera Galeana**

**DIRECTOR DE TESIS**



**Ciudad de México**

**2017**



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.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**Impacto clínico del retraso en el inicio de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Seguro Popular.**

---

**Dra. Paula Anel Cabrera Galeana**  
**Director de Tesis**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**  
**Subdirectora de Educación Médica**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dr. Fernando Ulises Lara Medina**  
**Profesor titular del curso de Oncología Médica**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Dolores Leticia Mendoza Oliva**  
**Médico Residente de Tercer Grado Oncología Médica**  
**Autor**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

## Índice

AUTORIZACIÓN DE TESIS .....	2
INDICE .....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
Tratamiento sistémico adyuvante cáncer de mama. ....	6
Tiempo de inicio de adyuvancia. (acceso) .....	9
Tiempo de inicio de adyuvancia en pacientes jóvenes.....	11
Tiempo de inicio de adyuvancia en pacientes de edad avanzada.....	12
Tiempo de inicio de adyuvancia en pacientes HER2 positivo .....	13
Tiempo de inicio de adyuvancia en pacientes triple negativo.....	14
JUSTIFICACION .....	15
OBJETIVOS .....	16
SUJETOS Y MÉTODOS. ....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	22
RESULTADOS .....	24
DISCUSION Y CONCLUSIONES. ....	325
BIBLIOGRAFÍA .....	36
ANEXOS .....	40

## **Impacto clínico del retraso en el inicio de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Seguro Popular**

### **INTRODUCCIÓN.**

El cáncer de mama es un problema de salud pública, ocupa el primer lugar en incidencia a nivel mundial y es la segunda causa más común de muerte por cáncer. De forma global se estima que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos y existen 458,000 muertes por esta causa. En EEUU se estima una incidencia de 123,3 por cada 100,000 mujeres y mortalidad de 21,1 por cada 100,000 mujeres. La edad media al diagnóstico es de 61 años, alrededor del 19% ocurre en mujeres menores a 50 años y 40% en mayores de 65 años. **(American Cancer Society, 2017).**

El rango de mortalidad, es mayor en países de bajo y medio nivel socioeconómico (64-75%) comparado con los países de alto desarrollo (46%), lo que se traduce en una gran disparidad en la supervivencia. **(Chavarri-Guerra Y, 2012)**

La mortalidad en México también se ha incrementado de 58 por cada 100,000 habitantes en 1998 a 67 por cada 100,000 en 2008. Desde el 2006, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en México. Para el año 2015, la incidencia de cáncer de mama en la población de 20 años y más es de 14,8 casos por cada 100,000 personas. **(Chavarri-Guerra Y, 2012).** La incidencia alcanza su punto máximo en el grupo de 60 a 64 años (119.4 por cada 100,000 mujeres de ese grupo de edad), y para mujeres de 40-44 años de (58.7 por cada 100,00 habitantes) en México. **(American Cancer Society, 2017)**

La mayor incidencia de cáncer de mama en el país se da en el norte y centro, como Coahuila (18 casos por 100,000 mujeres) Ciudad de México (17 por cada 100,000) y Nuevo León (14 por 100,000) con menor incidencia al sur como Chiapas (1.15 por 100,000) y Quintana Roo (1.45 por 100,000) **(Chavarri-Guerra Y, 2012).**

La mortalidad es similar a la incidencia, lo reportado en áreas urbanas es dos veces mayor que en áreas rurales (RR 1.88 [95% CI 1.76-2]). La mayor mortalidad reportada en la Ciudad de México (1.44 [1.32-1.56]), en el sur de (0.74 [0.68-0.8]). **(Palacio-Mejía LS, 2009)**

La supervivencia a 5 años varía de 66 a 87%. **(Ángeles Llerenas A, 2016)** Existen pocos datos de supervivencia en la población, un estudio realizado en el Hospital General de México

de 1990 a 1999, mostró una supervivencia global a 5 años de 59.9%. Para mujeres en estadio I tuvieron mayor supervivencia de (82%) en comparación con estadios IV (15%). **(Flores-Luna L, 2008)** El 61% de las pacientes se presentan como enfermedad localizada, con supervivencias a 5 años de 99%.

En México, de acuerdo con los datos reportados en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología La mayor parte de las pacientes son diagnosticadas en etapas localmente avanzadas (53%) y 13% en etapas IV. La supervivencia global en pacientes con etapas clínicas tempranas es del 97% (95% CI, 95% a 98%) mientras que, en enfermedad localmente avanzada es de 82% (95% CI, 80% a 84%), en enfermedad metastásica del 36% (95% CI, 30% a 42%). **(Reynoso-Noveron N, 2017)**

En países menos desarrollados el diagnóstico frecuentemente se realiza en estadios avanzados. **(Trufelli DC, 2015)**

El promedio de edad en mujeres en México es de 58.2 años. Para las mujeres < 45 años, es la principal causa de mortalidad, en países en desarrollo más del 20% de los casos y más del 20% de las muertes ocurren en mujeres menores de 45 años en contraste a lo que sucede en países desarrollados donde esto corresponde al 12% y 10% respectivamente. **(Villareal-Garza C A. C., 2013)**

La reducción en la mortalidad se encuentra directamente relacionada con la detección de cáncer de mama en estadios tempranos, debido a que las opciones de tratamiento son más eficaces y como consecuencia la supervivencia es mayor. . **(Ramírez AG, 2013)**

Esta demostrado en cáncer de mama que únicamente el control local quirúrgico o con radioterapia no es suficiente; ya que muchas pacientes con enfermedad aparentemente localizada presentarán recaída y morirán de enfermedad diseminada. En estudios aleatorizados controlados se ha demostrado que la quimioterapia adyuvante reduce el riesgo de metástasis a distancia y mejora supervivencia global en mujeres con cáncer de mama. **(EBCTG, 2012)**

## **Tratamiento sistémico adyuvante cáncer de mama.**

El objetivo de la terapia sistémica adyuvante es eliminar la enfermedad micrometastásica, disminuir el riesgo de recurrencia e incrementar la supervivencia global y libre de enfermedad. **(Veronesi U, 2005 )**

La elección del tratamiento adyuvante se basa en características clínico-patológicas de la enfermedad, además de las preferencias y comorbilidades del paciente. Algunas características patológicas son factores asociados al pronóstico como; el tamaño tumoral, estado ganglionar, invasión linfovascular, el grado histológico, mientras que otros como estado de receptores de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), estado del receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), se asocian con pronóstico y sensibilidad a diferentes modalidades de tratamiento.

La elección del tratamiento adyuvante depende de factores como: estadio clínico (EC), tamaño tumoral, presencia de ganglios, edad, histología, estado de receptores hormonales y HER2.. **(Arriagada R, 2006) (Györfy B, 2015)**

Una manera de agrupar a los pacientes para la toma de decisiones, se basa en el riesgo de recurrencia, estimado por la presencia de factores de mal pronóstico y el grado de sensibilidad a la terapia endocrina. De ahí que, a una paciente con riesgo bajo se recomienda únicamente terapia endocrina, en una paciente sin sensibilidad a la terapia endocrina y en alto riesgo se sugiere utilizar quimioterapia adyuvante. **(Goldhirsch A, 2007)**

BAJO	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ganglios Negativos y todas las siguientes:</li> <li>•pT ≤2cm</li> <li>•Grado 1</li> <li>•Ausencia de invasión vascular</li> <li>•RE y/o RP (+)</li> <li>•Her2/neu (-)</li> <li>•≥35 años</li> </ul>
INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ganglios Negativos y una de las siguientes:</li> <li>•pT &gt;2cm</li> <li>•Grado 2-3</li> <li>•Presencia de invasión vascular</li> <li>•RE y/o RP ausentes</li> <li>•Her2/neu (+++) o amplificado</li> <li>•&lt;35 años</li> <li>•1-3 Ganglios positivos y:</li> <li>•RE y/o RP (+)</li> <li>•Her2/neu (-)</li> </ul>
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> <li>•1-3 Ganglios positivos y:</li> <li>•RE y/o RP (-)</li> <li>•Her2/neu (+++) o amplificado</li> <li>•≥4 Ganglios positivos</li> </ul>

**Cuadro 1. Categorías de riesgo St Gallen 2007.**

Otras herramientas utilizadas son los paneles de multigenes como el MammaPrint provee información pronóstica en pacientes con EC I/II, RH positivos o negativos, HER2 negativo, con ganglios negativos o 1-3 ganglios positivos se basa en un análisis de microarreglos de la expresión de mRNA de 70 genes y estratifica en grupos pronósticos en bajo y alto riesgo con supervivencia libre de recurrencia a distancia a 10 años de 91% y 76% y supervivencia global a 10 años de 96% y 76% respectivamente. **(Mook S, 2009) (Van de Vuver MJ, 2002).**

El Oncotype DX es una herramienta pronóstica y predictiva de la respuesta a terapia endocrina en cáncer de mama con RE positivo, utiliza la expresión de 21 genes para calcular el riesgo de recurrencia con un puntaje de 0 a 100, clasificado en bajo riesgo (<18 puntos), riesgo intermedio (18-30 puntos), alto riesgo (>31 puntos) siendo de 6.8% (95% CI [4-9.6]), 14.3% (95%CI [8.3-20.3]), 30.5% (95%CI[23.6-37.4]) a 10 años respectivamente. **(Paik S, 2004)** En pacientes con receptores hormonales positivos (RH+) HER2 negativo, ganglios negativos con perfil de expresión genética favorable y que solo utilicen terapia endocrina tienen menor riesgo de recurrencia a 5 años, una supervivencia libre de enfermedad de 93.8% (95%CI [92.4-94.9]), supervivencia libre de recurrencia a distancia de 99.3% (95%CI [98.7-99.6]) y supervivencia global de 98% (95% CI [97.1-98.6]). **(Sparano JA, 2015)**



La reducción en mortalidad por cáncer de mama es del 6 al 13% con tamoxifeno y del 6-10% para quimioterapia adyuvante. La poliquimioterapia basada en antraciclinas se considera superior a CMF. **(Arce-Salinas C M.-T. J., 2006)** En ganglios positivos, la adición de taxanos concomitante o secuencial ha demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad con beneficio del 17 al 36% y beneficio absoluto de 4 y 6% basado en 6 estudios aleatorizados (CALGB 9344 **(Henderson IC, 2003)**, NSABP B-28 **(Mamounas EP, 2005)**, PACS 01 **(Roche H, 2004)**, GEICAM 9906 **(Martin M, 2005)**, MDACC 94-002 **(Buzdar AU S. S., 2002)**.

Cuando se evalúa TAC vs fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida (FAC) 6 ciclos con resultados en SLE de 62% (95% CI [58-65]) para el grupo de TAC y 55% (51-59) para FAC (RR 0.8 CI 95% [0.68-0.93]), a 10 años con resultados en SG de 76% vs 69% (p=0.0020). **(Mackey JR, 2013 )**

El uso de paclitaxel semanal confiere respuestas globales de (40 vs 28% HR 1.61 P=0.017) y tiempo a la progresión de (9 vs 5 meses HR 1.46 P=0.00008) comparado con régimen trisemanal, sin diferencias en supervivencia global, con reducción de riesgo de recurrencia del 30%. La sobreexpresión o amplificación de HER2 es un factor de mal pronóstico, el uso de trastuzumab ha mejorado en 12% la supervivencia libre de enfermedad a 3 años. **(Arce-Salinas C M.-T. J., 2006)**

La secuencia óptima evaluada en dos estudios comparativos de adriamicina, ciclofosfamida seguido de docetaxel (AC-T) comparada con la combinación (TAC) ofrece eficacia similar con SLE en ambos grupos de 79% (HR 1 95% CI [0.86-1.16]) y supervivencia global de 86 y 89% (HR 0.91, 95% CI [0.75-1.11]) con mayor neutropenia febril y trombocitopenia con el uso de TAC, y mayor neuropatía sensorial, mialgias con AC-T. **(Ejermann W, 2011)**

Existen pocos estudios retrospectivos acerca del tratamiento sistémico en México, la mayoría de los esquemas utilizados en el IMSS son 4 ciclos de fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida en el 29%, epirrubicina y docetaxel en 18% y ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo en 15%.

El uso de trastuzumab es utilizado por 8 meses en el 12% de los casos HER2 positivo, sin embargo, no existe información disponible acerca del número de pacientes con HER2 positivo. **(Chavarri-Guerra Y, 2012)** En el INCAN de 259 mujeres entre 2007-2008 con

enfermedad locamente avanzada en el 78%, 44% se encontraban libres de enfermedad con supervivencia del 80%. **(Arce-Salinas C U. L.-M., 2012)**

### **Tiempo de inicio de adyuvancia. (acceso)**

En un metaanálisis (7 estudios) donde se evalúa la influencia en el retraso en el inicio de tratamiento adyuvante con antraciclinas; indica que la supervivencia global disminuye un 15% (HR=1.15; [95%IC 1.03-1.28]) con cada 4 semanas de retraso de inicio de QTA, lo cual es consistente también con el análisis de SLE. **(Yu Ke-Da H. S., 2013)** Algunos otros autores han reportado que la SG es mejor cuando inicia el manejo en los primeros 44 días. **(Alkis N, 2011)**

Sin embargo pese a que en un meta-análisis recientes se ha observado que el incremento del tiempo entre la cirugía al inicio de tratamiento adyuvante está asociado de manera significativa con disminución de la supervivencia alrededor del 12%. **(Raphael MJ, 2016)** **(Trufelli DC, 2015)** Otros argumentan que el tiempo de inicio de la terapia sistémica, no tiene influencia en las tasas de supervivencia en mujeres con cáncer de mama.

Algunas hipótesis propuestas del porqué existe una disminución del beneficio de la adyuvancia con el retraso en el inicio de tratamiento se relacionan con efectos en el crecimiento acelerado de las micrometástasis posterior a la resección del tumor primario, incremento de la angiogénesis tumoral y desarrollo de resistencia primaria. **(Chávez-McGregor M, 2016)**

Un retraso mayor a 4 meses entre la cirugía y el primer tratamiento adyuvante se asocia a una supervivencia de 80.9% a < 4meses frente a 72.6% para retrasos >4meses; p=0.041. Cada mes de retraso incrementa el riesgo de muerte en 1,3 veces, este efecto es independiente del resto de factores de riesgo establecidos. **(Trufelli DC, 2015)**

Otros de los factores que se ha evaluado existe un impacto el tiempo de inicio es en tumores rápidamente proliferativos evaluados mediante el grado tumoral o el Ki67. De acuerdo a un estudio prospectivo en pacientes con tumores de alto grado (G3), o Ki67 >20% en un seguimiento a 105 meses, se concluye que el retraso en el inicio de QTA impacta en la SG en pacientes con un inicio >7 semanas 78% (95% IC [68-87]) comparado con 88% (95% IC [85-90]). **(Farolfi A, 2015)**

Otro estudio reportó que un retraso >61 días de la cirugía confiere peor pronóstico entre pacientes en estadio II, supervivencia libre de recurrencia a distancia (HR 1,20; 95% IC, 1.02-1.43) y supervivencia global (HR 1,76; 95% IC, 1.26-2.46) y supervivencia libre de recurrencia a distancia (HR 1,36; 95% IC, 1.02-1.8) en estadio III.

De igual manera, la presencia de mayor tamaño tumoral, compromiso ganglionar se asoció con menor SG, SLR, y supervivencia libre de recurrencia a distancia. Con peor supervivencia en pacientes con mayor grado e invasión linfovascular. **(Gagliato DM, 2014)**

En análisis multivariados, las pacientes con inicio >61 días tuvieron un incremento de riesgo de muerte de 19% (HR 1,19; 95% CI [1.02-1.38]) comparado con el inicio en menos de 30 días de la cirugía. **(Gagliato DM, 2014)**

De acuerdo a los datos reportados Chávez-McGregor et al. la mediana de tiempo al inicio de quimioterapia adyuvante fue de 46 días. Algunos factores relacionados con el retraso fueron bajo nivel socioeconómico, reconstrucción de mama, seguro no privado, etnia hispana o raza negra no hispana. Los pacientes con retrasos mayores a 90 días se asociaron con peor supervivencia global (HR 1.34 IC 95% 1.15-1,57) y peor supervivencia cáncer específica (HR 1,27 IC95% 1,05-1,53). **(Chávez-McGregor M, 2016)**

Las creencias culturales y características socioeconómicas pueden actuar como una barrera de acceso al tratamiento oncológico y también se encuentran asociadas con retrasos en el tratamiento

En otro estudio retrospectivo realizado en Sydney, Australia (2012) donde se incluyeron 400 pacientes, se observó que el factor primario asociado con retrasos en el inicio de quimioterapia fue la localización geográfica. La mediana de tiempo de inicio en centros rurales fue de 58 días comparada con el área metropolitana de 45 días. **(Fox PN, 2013)**

En relación con la raza se ha observado que en población afroamericana e hispana existe mayor retraso en inicio de quimioterapia adyuvante. En el estudio realizado por Fedewa y colaboradores el promedio de inicio de tratamiento adyuvante fue de 41.6 días ( $\pm 24.46$  días). En pacientes Afroamericanos se observó un retraso de 60 días (HR 1,36; 95%IC, 1.3-1.41) e Hispanos (HR 1.31;95% IC, 1.23-1.39) con un retraso de 90 días (HR 1.56; 95% IC 1-44-

1.69 y HR 1.41;95% IC, 1.26-1.59 respectivamente) comparado con pacientes blancos. **(Fedewa SA, 2010)**

Es importante destacar que a pesar de que se conoce el beneficio en supervivencia con el tratamiento adyuvante, el tiempo óptimo entre la cirugía y el inicio de quimioterapia se desconoce en la población mexicana, todo esto cobra aun mayor importancia por el acceso limitado a estos tratamientos, terapias biológicas (trastuzumab) principalmente en el área metropolitana y a nivel rural.

En México existen 3 tipos de seguridad pública; el Instituto Mexicano del Seguro Social el cual cubre alrededor del 58% de la población; el Instituto de Seguridad Social al Servicio de los trabajadores del Estado (ISSSTE), con cobertura del 10.6% de la población y el Seguro Popular, con cobertura del 44.9% de las familias del sector más pobre. Otras instituciones públicas, PEMEX, SEDENA, SEMAR e instituciones privadas con cobertura del 0.8 al 1%. **(IMSS, 2014-2018)**. Es un sistema complejo que de manera indirecta influye en los retrasos de atención médica.

En reportes realizados en 3 Instituciones de Salud (INCan, IMSS y el Hospital General de México), el 90% de los pacientes experimentan retrasos mayores a 3 meses en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama, y el 57% con retrasos mayores a 6 meses. El mayor retraso es entre la atención inicial y el diagnóstico confirmatorio con una mediana de 4 meses. Por cada mes existe un incremento de 1.8% en la probabilidad de iniciar tratamiento en etapas avanzadas. **(Unger-Saldaña K, 2015)**

Si considerarse un punto de intervención para disminuir la demora en el tratamiento en pacientes latinas con cáncer de mama. **(Tejeda S, 2016)** Algunos otros factores de riesgo que se han visto relacionados con los retrasos en inicio de tratamiento adyuvante incluyen raza negra, residencia rural, mastectomía y paciente solteras. **(He X, 2017)**

### **Tiempo de inicio de adyuvancia en pacientes jóvenes**

En población mexicana el 15.3% de las mujeres son menores de 40 años, comparadas con las mujeres en edad avanzada; este subgrupo de pacientes poseen características patológicas diferentes tales como, tumores de mayor tamaño (29 vs 17%,  $p < 0.001$ ), mayor

número de ganglios positivos (39.5% vs 29.9%,  $p < 0.001$ ), y etapa clínica III (43.5% vs 34.9%), alto grado (60.9% vs 49.6%,  $p < 0.001$ ), triple negativo (23% vs 14.8%,  $p < 0.001$ ) que impactan de manera negativa en la supervivencia global. **(Villareal-Garza C M. A.-R.-G.-N.-G., 2017)**

Al diagnóstico, las pacientes jóvenes tienen mayor riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama. **(Ruddy R, 2006)** Asimismo, el retraso en el diagnóstico mayor a 3 meses entre el inicio de síntomas y el tratamiento confiere una probabilidad de 12% de estar vivo a 5 años (HR 1.47 IC 95% 1.41-1.53) y con retrasos de 3-6 meses una probabilidad del 7% (HR 1.24 IC 95% 1.17-1.3). **(Richars MA, 1999)**

La población de mujeres jóvenes tiene factores de mal pronóstico. Por lo que el inicio de la terapia adyuvante dentro de los tiempos recomendados es prioritario.

### **Tiempo de inicio de adyuvancia en pacientes de edad avanzada**

Las pacientes de edad avanzada son infra-diagnosticadas y subtratadas, esto impacta de manera negativa en la supervivencia global. La mayoría de las pacientes que mueren por cáncer de mama son mayores de 65 años en países desarrollados. A pesar de conocer esto, diversos estudios confirman que este grupo de pacientes no reciben el tratamiento estándar.

Otros factores que incluyen en el manejo de estas pacientes son la polifarmacia y la presencia de comorbilidades. Las pacientes de edad avanzada tienen una reserva medular disminuida y mayor riesgo de complicaciones relacionadas al tratamiento.

Se conoce poco acerca de los beneficios potenciales de iniciar quimioterapia de manera temprana después de la cirugía. El grupo Internacional del estudio de cáncer de mama en mayores de 65 años observó que en pacientes con RE negativos, tienen una supervivencia libre de enfermedad a 10 años de 60% en pacientes cuando iniciaron tratamiento en las 3 semanas posteriores a la cirugía comparado con un 34% en el grupo de pacientes que iniciaron tratamiento entre 3 y 12 semanas posteriores (HR 0.49; 95%IC, 0.33-0.72;  $p = 0.0003$ ). **(Colleoni M B. M., 2000)**

En un estudio realizado en pacientes de edad avanzada (>65 años) fuera de protocolos de investigación,. El, 47% inicio tratamiento en el primer mes, 37% entre 1 a 2 meses, 6% entre 2 y 3 meses y 10% >3 meses después de cirugía. La supervivencia no se vio afectada con retrasos entre 1, 2 y 3 meses, sin embargo, el retraso mayor a 3 meses se asoció a un incremento en la mortalidad cáncer específica (HR 1.69;95%IC 1,31-2,19) y mortalidad global (HR 1.46;95% IC 1,21-1,75). Los retrasos se relacionaron con aumento en la edad, residencia rural, solteras, receptores hormonales positivos, complicaciones quirúrgicas, **(Hershman DL, 2006)**

En los estudios EUROCARE I y II se han analizado las diferencias entre pacientes jóvenes y de edad avanzada (aquellas >65 años), y se encontró una menor supervivencia global en el grupo de adultos mayores.. **(Vercelli M Q. A., 1999;)** De acuerdo al estudio ELDCARE donde se evalúan específicamente los factores socio-económicos relacionados con la supervivencia en pacientes de edad avanzada; se concluye que existe una fuerte asociación con el estado civil principalmente en cáncer de mama y colon; se sugiere, que el estado civil juega un papel fundamental en el impacto psico-social. **(Vercelli M L. R., 2006;)**

### **Tiempo de inicio de adyuvancia en pacientes HER2 positivo**

En noviembre del 2006, la FDA aprobó el trastuzumab como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, un subtipo con incremento de riesgo de recurrencia y pronóstico desfavorable.

La introducción de trastuzumab ha llevado a un incremento en supervivencia global. En el estudio de Gallagher et al. que incluyó 3188 pacientes con seguimiento a 3,3 años posterior al inicio de trastuzumab adyuvante (1 año), la supervivencia global a 4 y 6 años fue de 90% y 87.1% respectivamente, sin embargo, poco se conoce acerca del tiempo entre el inicio de trastuzumab y el impacto en el pronóstico de los pacientes. **(Gallagher CM, 2016)**

En una serie de Gallagher et al. incluyeron 2749 mujeres, 79.9% iniciaron adyuvancia con trastuzumab en un periodo menor a 6 meses del diagnóstico y 20.1% a más de 6 meses. Las pacientes con >6meses del diagnóstico tuvieron mayor riesgo de recaída, muerte HR 1.51 (IC 95% 1.22-1.87), HR 1.54 (IC 95% 1.12-2.12) respectivamente. **(Gallagher CM, 2016)**

En relación con el inicio de trastuzumab con QTA, se ha descrito que el retraso >61 días comparado con <30 días incrementa el riesgo de muerte (HR 3,09; 95% IC [1.49-6.39]), con una tendencia a impactar de forma negativa en SLR (HR 1,78; 95%IC [0.9-3.21]) y supervivencia libre de recurrencia a distancia (HR 1,72; 95% IC, [0,94-3,15]). **(Gagliato DM, 2014)**

Sin embargo en nuestro medio no contamos con información específica en este subgrupo de pacientes.

### **Tiempo de inicio de adyuvancia en pacientes triple negativo.**

En pacientes con cáncer de mama triple negativo el inicio de tratamiento adyuvante en un tiempo de 31 a 60 días y >61 días de la cirugía incrementa 74% (HR 1,74; 95% IC [1.32-2.29]) y 54% (HR 1,54; IC 95%[1.09-2.18]) la mortalidad comparado con pacientes que inician en los primeros 30 días del evento quirúrgico. Sin existir diferencias en SLR y supervivencia libre de recurrencia a distancia. **(Gagliato DM, 2014)**

Se ha evaluado en otros estudios, de acuerdo con el subtipo molecular. El tiempo de inicio <8 semanas comparado >8 semanas, con impacto de manera negativa en SLE en pacientes triple negativo (p=0.007), luminal B (p=0.016) y HER 2 (p=<0.001), no en luminal A (p=0.47). con mayor impacto en los subtipos TN y HER 2 HR 2.55 (95% IC [1,25-5.18]) y HR 2.41 (95%IC [1.36-4.26]) respectivamente para SLE comparado con inicio menor a 8 semanas. **(Yu Ke-Da F. L., 2016;)**

El tiempo óptimo de inicio por subtipo aún se considera controversial, debido a que los puntos de corte para el inicio del tratamiento adyuvante han sido diferentes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Influye el tiempo de inicio de quimioterapia adyuvante en la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia en los diferentes fenotipos de las pacientes con cáncer de mama?

## **JUSTIFICACION**

El cáncer de mama es un problema de salud pública en México. Actualmente ocupa el primer lugar en incidencia en la población femenina. Las pacientes que requieren manejo adyuvante con quimioterapia, se benefician del inicio temprano después de la cirugía.

El inicio tardío de la quimioterapia adyuvante impacta negativamente en la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia. Algunos factores que influyen en el retraso en el inicio de tratamiento son el bajo nivel socioeconómico, estado civil, área rural.

Existen diversos estudios donde se ha evaluado el tiempo óptimo de inicio de la quimioterapia adyuvante, sin haberse logrado identificar el impacto de acuerdo con el subtipo molecular (subrogado por inmunohistoquímica) o edad de las pacientes.

En nuestro país, el sistema de salud esta fragmentado y el paso del paciente a través de los diferentes niveles de atención es complejo.

En la población mexicana existe un limitado acceso a programas de atención, lo que explica la mayor mortalidad que la reportada en EEUU. La mayoría de los centros cuentan con determinación de HER2, sin embargo, muchos pacientes no pueden recibir manejo específico con trastuzumab, principalmente por la falta de cobertura y alto costo, lo que contribuye a un incremento desproporcionado en la mortalidad.

Por lo tanto, es importante definir tanto el tiempo óptimo de inicio de manejo adyuvante en nuestra población.



## **HIPÓTESIS**

El retraso en el inicio de quimioterapia adyuvante tiene una correlación negativa con la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama en los diferentes fenotipos por inmunohistoquímica.

Hipótesis nula:

El tiempo de inicio en la quimioterapia adyuvante, no impacta en la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

Evaluar el impacto entre el retraso en el inicio de quimioterapia adyuvante y la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama.

### **Objetivos específicos.**

1. Conocer el tiempo promedio de inicio de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología.
2. Determinar la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia de pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia adyuvante en los diferentes fenotipos.
3. Correlacionar el retraso en el inicio de quimioterapia adyuvante con la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama de acuerdo al fenotipo.

### **Objetivos secundarios.**

- ✓ Correlacionar los principales factores demográficos, clínicos y patológicos de las pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia adyuvante con la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia mediante análisis multivariado.

✓

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Diseño**

Estudio de correlación de una cohorte retrospectiva

### **Sitio**

Servicio de Tumores Mamarios del Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud.

### **Universo.**

Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterapia adyuvante.

### **Periodo**

Mujeres con cáncer de mama que hayan recibido quimioterapia adyuvante en el periodo de enero del 2006 a diciembre del 2015.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión.**

- Mujeres >18 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama invasor confirmado histológicamente (ductal, lobulillar, otros).
- Pacientes post-operadas de cirugía mamaria y con estadio clínico I-III C tratadas con quimioterapia adyuvante.

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes con diagnóstico de Carcinoma ductal o lobulillar in situ.
- Pacientes tratadas únicamente con hormonoterapia adyuvante.

### **Criterios de eliminación.**

- Pacientes que no hayan completado tratamiento adyuvante propuesto.
- Pacientes en los que no se cuente con las principales variables de interés.

## DESCRIPCION DE VARIABLES.

### Variable dependiente.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
<b>Supervivencia Global</b>	Aleatorización hasta muerte (cualquier causa) o pérdida de contacto	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita en caso de pacientes pérdidas o vivas al momento del análisis	Cuantitativa continua	Meses
<b>Supervivencia Libre de Recurrencia</b>	Aleatorización hasta recaída local/ sistémica. Implica que alcanzaron remisión completa	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento quirúrgico y la fecha registrada de la recurrencia de la enfermedad	Cuantitativa continua	Meses

### Variable independiente.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
<b>Tiempo de inicio de quimioterapia adyuvante</b>	Tiempo transcurrido entre la cirugía inicial y el inicio de quimioterapia adyuvante (tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de recurrencia y aumentar la supervivencia global).	Tiempo transcurrido entre la cirugía inicial y el inicio de quimioterapia adyuvante. Se extraerá del expediente clínico si recibió tratamiento con quimioterapia adyuvante.	Cuantitativa Continua	días

### Variables explicativas.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
----------	-----------------------	------------------------	--------	--------------------

<b>Estadio clínico/patológico</b>	Clasificación clínica para definir la extensión anatómica del tumor	Se extraerá del expediente físico o electrónico de la nota de oncología médica, el estadio clínico al diagnóstico de cáncer de mama	Cualitativa Ordinal	1. I 2. IIA 3. IIB 4. IIIA 5. IIIB 6. IIIC
<b>Tipo Histológico</b>	Clasificación de la estructura microscópica que presentan las células	Se extraerá del expediente electrónico del reporte de anatomía patológica el tipo histológico de la biopsia para el diagnóstico de Cáncer de mama invasor.	Cualitativa Nominal	0. Carcinoma ductal 1. Carcinoma lobulillar.  2. Mixto.
<b>Edad</b>	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día del inicio de tratamiento	Se registrará la edad en años referida en el expediente clínico al momento del inicio de tratamiento	Cuantitativa continua	Números enteros. Años
<b>Estado hormonal</b>	Pre: Periodo de la vida de la mujer que es previa a la retirada de la menstruación (menopausia). Forma parte de uno de los periodos del climaterio. Post: Período después de la menopausia,	Pre: pacientes menores de 50 años de edad. . Post: Pacientes mayores de 50 años de edad.	Cualitativa Dicotómica	1, Premenopausia  2. Postmenopausia
<b>Cirugía</b>	tipo de cirugía realizada como tratamiento inicial del tumor primario de mama	Se midió de acuerdo al tipo de cirugía	Cualitativa Nominal	1. MRM 2. CC 3 MT 4. DRA
<b>Tipo de tratamiento sistémico</b>	Esquema de quimioterapia adyuvante empleado	Se midió de acuerdo al tipo de esquema de QT otorgado	Cualitativa Nominal	1. A→T 2. T→A 3. Combinación 4. Antraciclina solo 5. Taxano solo 6. Otros

<b>Radioterapia</b>	Uso de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones, y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores.	Se midió de acuerdo al tipo de tratamiento otorgado	Cualitativa Nominal	0 No 1 Si  2 QT/RT concomitante
<b>Grado Histológico</b>	Grado medido mediante SBR. 1. Formación de microtúbulos 2. Grado nuclear 3. Mitosis	Se registro el SBR reportado por patología inicial, postquirpurgico	Cualitativa Ordinal	1 = Bajo grado (3-5 puntos) 2 = Grado Moderado (6-7 puntos) 3 = Alto grado (8-9 puntos)
<b>Fenotipo</b>		HER 2. RH negativos/positivos con HER2 sobreexpresado. RH positivos: Pacientes con RE ±/RP ± con HER2 negativo. Triple negativo: pacientes con RE/RP negativos con HER2 negativo.	Cualitativa Nominal	1. RH positivos 2. HER2 positivo 3. Triple negativo

### **TÉCNICA DE MUESTREO.**

Se trata de una cohorte retrospectiva del período de 2006 a 2015, de pacientes con cáncer de mama invasor EC I-IIIc que recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se evaluó la totalidad de las pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante entre el 2006 y el 2015 un total de 1345 pacientes.

## **PLAN DE TRABAJO.**

- Se realizó búsqueda complementaria en el archivo clínico del INCAN, de la unidad de epidemiología de tumores mamarios y del registro de seguro popular identificando a las pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia adyuvante entre el 2006 al 2015 y complementando los datos necesarios para el análisis.
- Se recabaron los datos de aquellas pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para su análisis.
- Se realizó la captura de las variables clínicas y patológicas de los pacientes en una hoja de cálculo
- Se realizó análisis de los datos obtenidos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v.23 en español.

El plan estadístico constó de dos etapas: la exploración de los datos y la parte inferencial, donde se realizaron diversas pruebas estadísticas para la confirmación de las hipótesis de trabajo.

La etapa exploratoria se hizo con los siguientes objetivos:

- a) Conocer el comportamiento global de las variables registradas en el estudio.
- b) Determinar la existencia de valores inconsistentes, datos faltantes (perdidos) y fuera de rango.
- c) Valorar el cumplimiento de las hipótesis necesarias para la aplicación de las pruebas estadísticas que se utilizarán.

Se realizó a través de estadística paramétrica, se describirá con medias y desviación estándar para variables continuas, y categóricas mediante frecuencias y porcentajes.

Se estimaron los tiempos de supervivencia de todas las pacientes a partir de la fecha de inicio de quimioterapia adyuvante mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Se aplicó un análisis multivariado mediante la prueba de Cox para evaluar la influencia de las variables de control en el tiempo de supervivencia.

## **RECURSOS**

### **RECURSOS HUMANOS**

La recolección de datos y revisión de expedientes se realizó por la Dra. Dolores Leticia Mendoza Oliva, tesista.

El análisis de resultados se realizó por la Dra. Dolores Leticia Mendoza Oliva.

La revisión intelectual de la elaboración del protocolo y de los resultados se realizó por el grupo de investigadores, Dra. Dolores Leticia Mendoza Oliva, Dra. Paula Anel Cabrera Galeana, Directora de Tesis y la Dra. Wendy R. Muñoz Montaña académica en estadística, Dr Alberto Alvarado Miranda.

Todos los procedimientos se supervisaron por el comité tutorial del proyecto; Dra. Paula Anel Cabrera Galeana

### **RECURSOS MATERIALES.**

Expedientes clínicos del Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud.

#### **Material**

- Expedientes clínicos de las pacientes.
- Computadora para captura de la información.
- Programa estadístico SPSS versión 23 español para el análisis de los datos.



## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

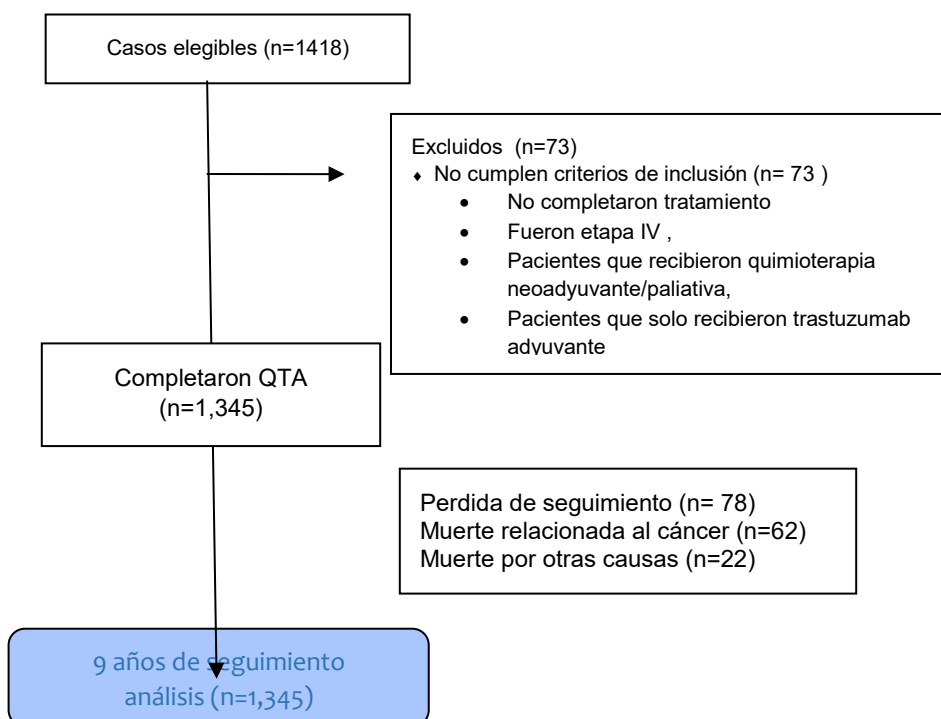
Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## RESULTADOS.

Se seleccionaron 1345 casos con información disponible, de los 1418 analizados. La mediana seguimiento fue de 64.8 meses. A los 9 años, se encontraron 84 muertes en la cohorte analizada, 62 por muertes relacionadas a cáncer y 22 no relacionadas a la enfermedad, con pérdida de seguimiento en 78 casos.

### Diagrama de flujo



### Características clínicas y demográficas.

En cuanto a las características sociodemográficas, la media de edad fue 51.21 años ( $\pm 11.26$ ).

El tamaño tumoral por clínica fue de 2.5cm (rango 0 a 9cm). La T clínica y patológica en la mayor parte de los pacientes eran T2 (49% y 48.3% respectivamente).

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio temprano I-II (65%), con evidencia de compromiso ganglionar en más de la mitad de los pacientes (53.6%). La mediana de inicio de tratamiento fue de 52 días (13-242 días).

La mayor parte de los casos expresaron receptores hormonales para estrógenos/progesterona (59.3%), seguido de HER2 positivo (22.2%), siendo triple negativo 18.4%).

Se analizaron los siguientes grupos: con un tiempo mayor a 30, 40, 45, 50, 60 y 90 días encontrándose con mayor tendencia a la significancia el grupo de 40 días, por lo que, se realizó un análisis utilizando ese punto de corte y de manera comparativa con otras variables.

#### Inicio de tratamiento menor o mayor a 40 días.

Se encontraron diferencias entre los grupos analizados de acuerdo al tiempo de inicio de tratamiento (menor o mayor a 40 días) para los casos de acuerdo a grupos de edad ( $p < 0.001$ ); estado hormonal (pre/postmenopáusica) ( $p < 0.001$ ); estado ganglionar ( $p < 0.027$ ); tipo de cirugía ( $p < 0.001$ ); Ki67  $>$  o  $< 20$  ( $p = 0.027$ ); y con tendencia en las pacientes con enfermedad temprana vs localmente avanzada ( $p = 0.05$ ).

No se encontraron diferencias en los casos analizados por tamaño tumoral  $> 2$ cm contra  $< 2$ cm ( $p = 0.56$ ); etapa clínica (I-IIIc) ( $p = 0.2$ ); tipo histológico ( $p = 0.62$ ); invasión perineural ( $P = 0.4$ ); permeación linfovascular ( $p = 0.44$ ); estado de receptores de estrógenos ( $p = 0.43$ ); receptor de progesterona ( $p = 0.38$ ); SBR ( $p = 0.6$ ) y por subgrupos (RH positivos, HER2 positivo, triple negativo) ( $p = 0.5$ ). **(Tabla 1)**

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Grupo de pacientes				
Características	Casos globales total n(%)	<40 días n(%)	>40 días n(%)	Valor de p
Media edad, años (SD)	51.21 ( $\pm 11.26$ )	48.5 ( $\pm 10.6$ )	51.5 ( $\pm 11.34$ )	0.08
Grupos de edad, años n(%)				<0.001
menor 40	219 (16.3)	72 (21.9)	147 (14.5)	
40-65	976 (72.6)	235 (71.4)	741 (72.9)	
> 65	150 (11.2)	22 (6.7)	128 (12.6)	
Estado hormonal				<0.001
Premenopáusica	635 (47.2)	184 (55.9)	451 (44.4)	

Postmenopáusica	710 (52.8)	145 (44.1)	565(55.6)	
T clínica n(%)				0.22
T0	29 (2.2)	3 (0.9)	26 (2.6)	
T1a	6 (0.4)	2 (0.6)	4 (0.4)	
T1b	75 (5.6)	18 (5.5)	57 (5.6)	
T1c	347 (25.8)	92 (28)	255 (25.1)	
T2	661 (49.1)	169 (51.4)	492 (48.4)	
T3	39 (2.2)	8 (2.4)	22 (2.2)	
ND	197 (14.6)	37 (11.2)	160 (15.7)	
T patológica n(%)				0.89
T1a	12 (0.9)	4 (1.2)	8 (0.8)	
T1b	88 (6.5)	22 (6.7)	66 (6.5)	
T1c	460 (34.2)	115 (35)	544 (53.5)	
T2	718 (53.4)	174 (52.9)	718 (53.4)	
T3	67 (5)	14 (4.3)	53 (5.2)	
T patológica n(%)				0.33
< 2cm	562 (41.8)	142 (43.2)	420 (41.3)	
> 2cm	783 (58.2)	187 (56.8)	596 (58.7)	
N patológica				0.027
Negativo	624 (46.4)	170 (51.7)	454 (44.7)	
Positivo	721 (53.6)	159 (48.3)	562 (55.3)	
N1	418 (31.1)	78 (23.7)	340 (33.5)	0.005
N2	176 (13.1)	52 (15.8)	124 (12.2)	
N3	127 (9.4)	29 (8.8)	98 (9.6)	
Tpo cirugía				<0.001
Mastectomía	1012 (75.2)	220 (66.9)	792 (78)	
CC	333 (24.8)	109 (33.1)	224 (22)	
Estadio AJCC 7				0.2
I	278 (20.7)	67 (20.4)	211 (20.4)	
IIA	596 (44.3)	145 (44.1)	451 (44.4)	
IIB	347 (25.8)	93 (28.3)	254 (25)	
IIIA	79 (5.9)	20 (6.1)	59 (5.8)	
IIIB	15 (1.1)	2 (0.6)	13 (1.3)	
IIIC	30 (2.2)	2 (0.6)	28 (2.8)	
Etapas clínicas n(%)				0.057
Temprana	874 (65)	212 (64.4)	662 (65.2)	
Localmente avanzada	471 (35)	117 (35.6)	354 (34.8)	
Tipo Histológico n(%)				0.62

Carcinoma canalicular	1135 (84.4)	277 (84.2)	858 (84.4)	
Carcinoma lobulillar	113 (8.4)	25 (7.6)	88 (8.7)	
Mixto	97 (7.2)	27 (8.2)	70 (6.9)	
Infiltración perineural n(%)				0.14
Positiva	114 (8.5)	30 (9.1)	84 (8.3)	
Negativo	245 (18.2)	71 (21.6)	174 (17.1)	
No reportado	986 (73.3)	228 (69.3)	758 (74.6)	
Invasión linfovascular n(%)				0.44
Positiva	584 (43.4)	146(44.4)	438 (43.1)	
Negativo	151 (11.2)	42 (12.8)	109 (10.7)	
No reportado	610 (45.4)	141 (42.9)	469 (46.2)	
RE n(%)				0.43
Positiva	923 (68.6)	220 (66.9)	703 (69.2)	
Negativo	422 (31.4)	109 (33.9)	313 (30.8)	
RP n (%)				0.38
Positiva	786 (58.4)	199 (60.5)	587 (57.8)	
Negativo	559 (41.6)	130 (39.5)	429 (42.2)	
HER 2 n(%)				0.43
Positiva	299 (22.2)	68 (22.7)	231 (77.3)	
Negativo	1046 (77.8)	261 (25)	785 (75)	
Ki-67 n (%)				0.027
<20	400 (29.7)	100 (38.2)	300 (46.4)	
>20	509 (37.8)	162 (61.8)	347 (53.6)	
Sin datos	436 (32.4)			
SBR				0.16
Bajo	93 (6.9)	27 (8.2)	66 (6.5)	
Medio	500 (37.2)	109 (33.1)	391 (38.5)	
Alto	752 (55.9)	193 (58.7)	559 (55)	
Subgrupos				0.5
RH positivos	798 (59.3)	194 (59)	604 (59.4)	
HER2 positivo	299 (22.2)	68 (20.7)	231 (22.7)	
Triple negativo	248 (18.4)	67 (20.4)	181 (17.8)	

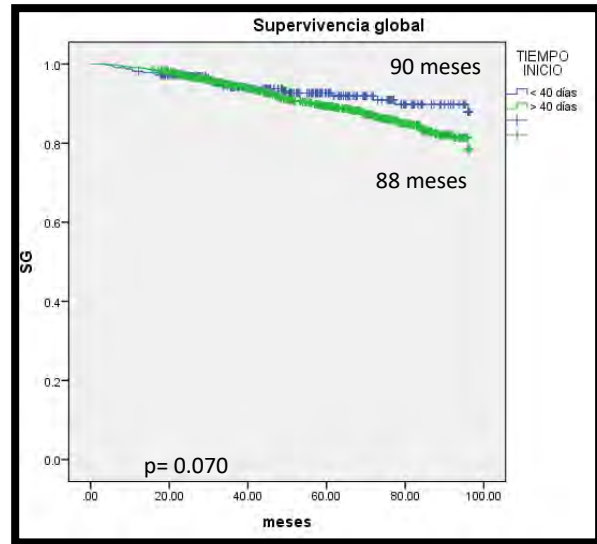
### **Análisis de supervivencia global.**

En relación con el tiempo inicio de tratamiento adyuvante, se obtuvo una media de 57.58 días. La mediana de duración de tratamiento adyuvante fue de 5.3 meses (0-12meses).

La supervivencia global acumulada en la población general fue de 5.25 años (0.14-10.5). La mediana de supervivencia libre de enfermedad global fue de 2.84 meses (0.36-9.4).

La mediana seguimiento fue de 64.8 meses. La mediana de supervivencia libre de recurrencia fue de 34.1 meses (4.37-113).

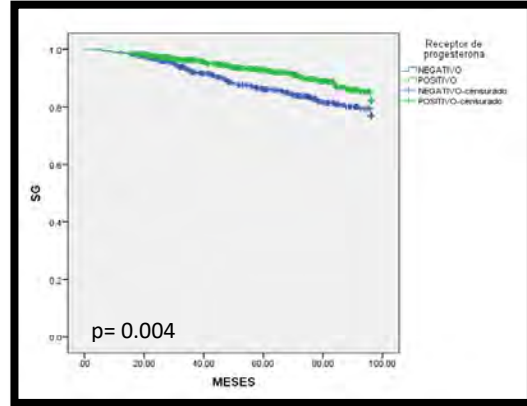
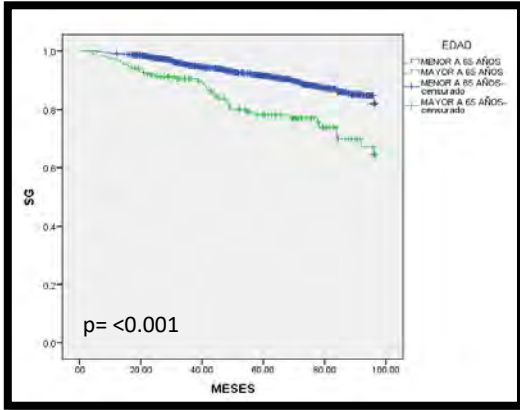
El análisis de supervivencia global de acuerdo con el tiempo de inicio de tratamiento adyuvante mayor o menor de mostró una tendencia a favorecer el inicio antes de los 40 días. ( $p=0.070$ ) **Figura 1.**



*Figura 1 Supervivencia global tiempo inicio 40 días*

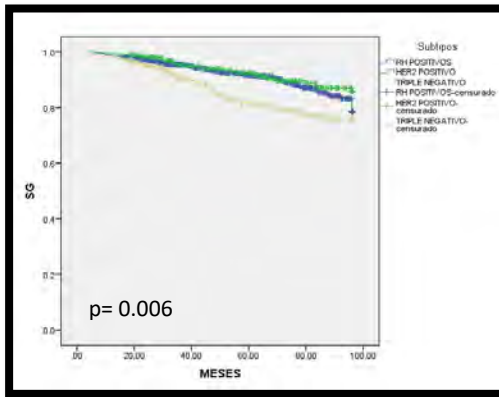
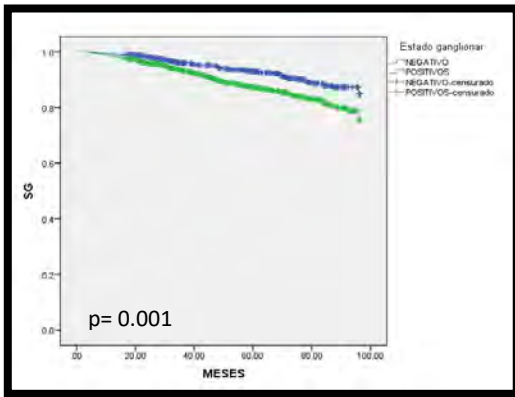
En el análisis de supervivencia global; de acuerdo con distintas variables y utilizando el punto de corte de 40 días, se encontraron diferencias significativas para las pacientes mayores de 65 años (89 vs 80 meses  $p<0.001$ ); receptor de progesterona negativo (86.4 vs 90.3 meses;  $p=0.004$ ); ganglios positivos (90.8 vs 86.9 meses;  $p=0.001$ ); subtipos RH positivos 89.5 meses, HER 2 positivo 90.4 meses, triple negativo 83.9 meses; ( $p=0.006$ ); enfermedad localmente avanzada (90.4 vs 85.4 meses;  $p=0.001$ ) con peor supervivencia en estos grupos. Con cierta tendencia en casos con receptor de estrógenos negativo (86 vs 89.9 meses;  $p=0.058$ ), SBR ( $p=0.072$ ). **(Figura 2)**

Figura 2. Supervivencia global por subgrupos.



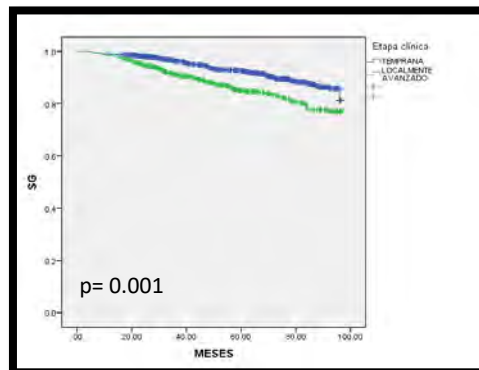
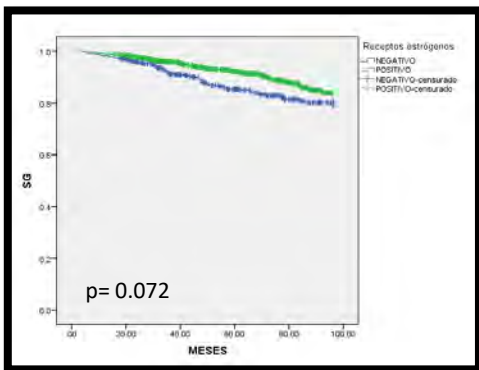
A. edad <65 o > 65 años

C. Receptor de progesterona



B. Estado ganglionar

E. Subtipos: RH positivos, HER2, triple negativo.



D. Receptor de estrógenos

F. Etapa clínica

No se encontraron diferencias para el análisis de acuerdo a estado hormonal ( $p=0.17$ ), tamaño tumoral (mayor o menor de 2cm;  $p=0.29$ ), tipo de cirugía (radical vs conservadora;  $p=0.42$ ) y Ki67 (menor o mayor a 20,  $p=0.53$ )

De la misma manera, se incluyeron las mismas variables para el análisis de supervivencia libre de recurrencia. Demostrándose diferencias estadísticamente significativas en los casos con tamaño tumoral  $> 2\text{cm}$ , etapa localmente avanzada. **(Anexo 1).**

Se analizó también, la supervivencia global en relación con el SBR (2-3) y enfermedad localmente avanzada con el tiempo de inicio menor a 40 días, con significancia estadística (90 meses vs 83.4 meses;  $p=0.009$ ). **(Figura 3)** Sin diferencias en SLR. **(Anexo 1).**

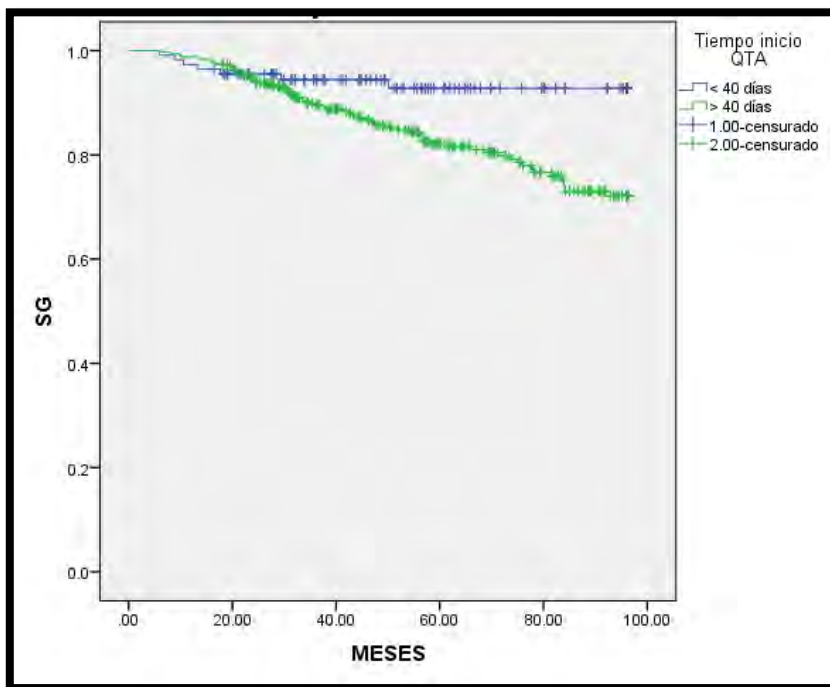


Figura 3. Supervivencia global por SBR moderado-alto y ELA.



De igual manera para las pacientes con enfermedad localmente avanzada y el subtipo siendo únicamente significativo para las pacientes con receptores hormonales positivos (93.4 meses vs 85.1 meses;  $p=0.014$ ) comparado con las pacientes con HER2 positivos y triple negativo. **(Figura 4)** Sin embargo, estos resultados, podrían explicarse por el tamaño de la muestra analizada.

Para la SLR se encontró diferencia en los casos con tumores triple negativo, sin impacto para los tumores HER2 o con RH positivos. **(Anexo 2)**

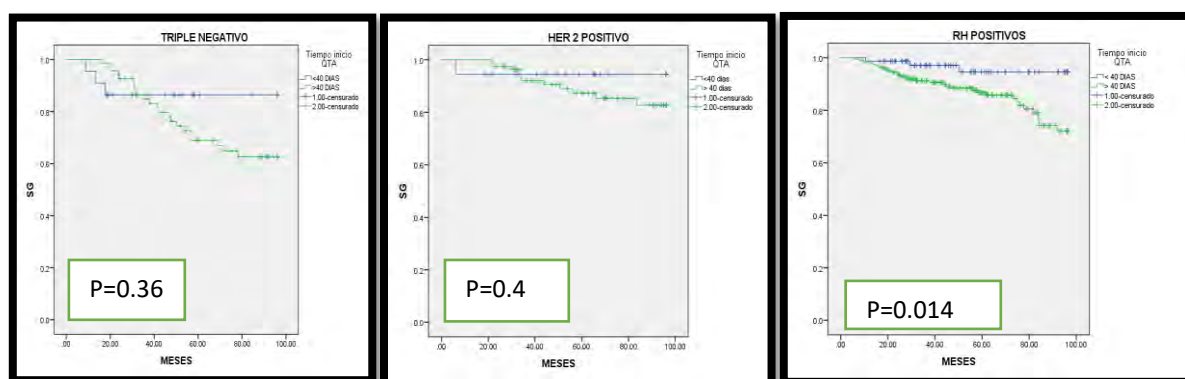


Figura 4. Supervivencia global por subtipos A. Triple negativo, B. HER2 positivo, C. RH positivos

### Análisis univariado

Se efectuó un análisis univariado con las variables que pudieran explicar el desenlace. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de chi cuadrada, obteniéndose la siguiente **(tabla 2)**.

	SLR (meses)		SG (meses)	
	Univariado		Univariado	
	24		36	
Variable	% [CI 95%]	P	% [CI 95%]	P
Edad		0.15		<0.0001
< 65 años	68.8 (60.7-76.8)		95.1 (93.7-96.4)	
> 65 años	60 (38.4-81.5)		90.5 (85.8-95.2)	
RE		0.012		0.058

Negativo	53.2 (38.8-67.5)		91.2 (88.4-93.9)	
Positivo	73.3 (64.6-81.9)		96 (94.6-97.3)	
RP		0.3		0.004
Negativo	63.6 (52-75.1)		92 (89.6-94.3)	
Positivo	70.7 (60.9-80.5)		96.2 (94.8-97.5)	
Subtipos		0.33		0.006
RH positivos	68.2(58.4-87.6)		95.5 (94.3-97)	
HER2 positivo	71.4 (54-7-88)		95.2 (92.6-97.7)	
Triple negativo	57.1 (40.6-74.5)		90 (86.2-94.1)	
Etapa clínica		0.02		0.002
Temprana	72.4 (62.9-81.8)		93.7-97.2)	
Localmente avanzada	60.7 (48.5-73)		89.3 (85.5-93)	
Tiempo inicio tratamiento		P=0.3		0.07
<40 días	59.3 (40-77.9)		94.2 (91.4-96.9)	
> 40 días	69.4 (61.1-77.6)		94.6 (93.2-95.9)	
Estado ganglionar		0.68		0.17
Positivo	67 (57.7-76.4)		96 (94.4-97.5)	
Negativo	66.7 (54.1-79.2)		93.2 (91.2-95.1)	
Tamaño tumor		0.039		0.29
<2cm	71.2(58.8-83.5)		95.1 (93.3-96.8)	
>2cm	65.6 (56-75)		94 (92.2-95.7)	
Cirugia		0.58		0.42
Radical	68.6 (60.3-76.8)		94.5 (93.1-95.8)	
Conservadora	63 (44.7-80.9)		94.3 (91.7-96.8)	
Ki67		0.21		0.53
<20	59.3 (40.9-77.9)		93.4 (90..8-95.9)	
>20	53.7 (40.3-67)		93.4 (91-95.7)	
SBR		0.068		0.072
Bajo	42.9 (62.4-79.5)		97.7 (94.5-100)	
Moderad	76 (64.2-87.7)		94.8 (92.8-96.7)	
Alto	63.7 (53.9-73.5)		93.8 (92-95.5)	

### Seguimiento.

En el seguimiento 78 casos (5.8%) se perdieron, en la mayoría de estas se encontraban en tratamiento con cuidados paliativos. Se reportaron 84 muertes (6.2%). De las pacientes que fallecieron 62 (73.8%) fueron relacionadas a cáncer y en 22 pacientes (26.1%) no asociadas a cáncer la mayoría de los casos por sepsis (45%) o trastornos cardiovasculares (36.3%).

El tratamiento más frecuente que recibieron previo a la muerte fue quimioterapia paliativa en 49 casos (58.3%) seguido de radioterapia en 17 casos (20.2%) y hormonoterapia 16 casos (19%)

Causa de muerte no asociadas a cáncer		
	Frecuencia	Porcentaje
Sepsis	10	45.5
Cardiovasculares		
• ICC	3	13.6
• TEP	2	9.1
• IAM	4	13.6
OTROS	4	18.2

## **DISCUSION**

Como esta descrito en la literatura, sabemos que existen limitaciones en nuestra población en cuanto al tiempo de inicio de tratamiento adyuvante, por ello, es necesario conocer las características de nuestra población y los subgrupos de mayor riesgo para el inicio de tratamiento de manera temprana y poder en lo posible priorizar la atención.

Los factores de riesgo que se relacionan con impacto en la supervivencia son el tipo de cirugía, la localización geográfica, estado de receptores hormonales, así como el tamaño tumoral.

En este estudio retrospectivo, observamos que el tiempo de 40 días, muestra cierta tendencia a impactar de manera negativa en SG. Asimismo, las variables que pudieran explicar el desenlace son los casos con estado de receptor progesterona negativo, enfermedad localmente avanzada, edad >65 años, ganglios positivos y subtipo triple negativo con peor supervivencia global en estos grupos.

Existe significancia estadística para SLR en los casos con receptores de estrógeno negativo con cierta tendencia en términos de supervivencia global.

A diferencia de lo reportado, en nuestro estudio no se encontró impacto en los casos HER2 positivos y tipo de cirugía, sin embargo, esto pudiera verse explicado por el tamaño de la muestra analizada. Tampoco observamos detrimento en relación al inicio > 90 días lo cual, también puede explicarse por el tamaño de muestra. Sin embargo, debido a que la mediana de inicio de tratamiento son 50 días y todas las pacientes HER2 positivas reciben tratamiento adyuvante con terapia antiher2, no contamos con una población que no haya recibido el tratamiento en el tiempo recomendado por la literatura, sería interesante saber si esto sucede en el resto del sistema de salud del país o es una condición del Instituto. En el contexto de los retrasos de detección ya documentado en nuestro país, es importante considerar que incluso con retraso mayor de 90 días, las pacientes HER2 positivas no perdieron el beneficio de la adyuvancia con terapia antiher2.

## **CONCLUSIONES**

Nuestro estudio sugiere que las pacientes con etapas clínicas localmente avanzadas, mayor edad, subtipo triple negativo, ganglios positivos, tienen peores desenlaces cuando el inicio de tratamiento adyuvante se retrasa.

## Bibliografía

- Alkis N, D. A. (2011). Optimal timing of adjuvant treatment in patients with early breast cancer. *Med Oncol* , 28(4):1255-1259.
- American Cancer Society. (2017). Cancer Facts and Figures. ACS , 1-42.
- Anders CK, J. J. (2009, ). Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol.* , 36: 237-249. .
- Ángeles Llerenas A, T.-M. G. (2016). *Salud Pública Mex*, 58:237-239.
- Arce-Salinas C, M.-T. J. (2006). Quimioterapia adyuvante en cáncer de mama: presente y futuro. *Cancerología*, 177-185.
- Arce-Salinas C, U. L.-M. (2012). Evaluatiion of treatment of breast cancer in a tertiary level with Seguro Popular, Mexico. *Rev Invest Clin*, 64:9-16.
- Arriagada R, L. M. (2006). Twenty-five years of follow up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period, . *Cancer*, 106 (4): 743-50.
- Buzdar AU, S. S. (2002). Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res*, 8: 1073-1079.
- Buzdar AU, S. T. (1982). Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. . *Breast Cancer Res and Treat*, 2:163-169.
- Chavarri-Guerra Y, V.-G. C. (2012). Breast Cancer in Mexico: a glowing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol*, E335-43.
- Chávez-McGregor M, C. C. (2016). Delayed initiation of adjuvant chemotherapy amogn patients with breast cancer. *JAMA Oncol*, 2(3):322-329.
- Colleoni M, B. M. (2000). Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* , 18:584-590.
- Colleoni M, G. R. (2014). Time to initiation of adjuvnt chemotherapy for early breast cancer and outcome: the earlier, the better? *J Clin Oncol*, 32(8):717-719.
- EBCTG. (2012). Early Breast Cancer Trialist´Collaborative Group. Comparisons between difference polychemotherapy regimens for early breast cancer. metanalyses of long-term outcome amon 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet*, 379(9814):432-444.
- Ejermann W, P. T. (2011). Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol*, 29(29): 3877-84.
- Farolfi A, S. E. (2015). Time to initiation chemotherapy in patients with rapidly proliferating early breast cancer. *Eur J Cancer*, 1-8.

- Fedewa SA, W. E. (2010). Delays in adjuvant chemotherapy treatment among patients with breast cancer are more likely in African and Hispanic populations: A National Cohort Study 2004-2006. *J Clin Oncol*, 28:4135-4151.
- Flores-Luna L, S.-M. E.-T. (2008). Prognostic factors related to breast cancer survival. *Salud Pública Mex*, 50(2):119-125.
- Fox PN, C. M. (2013). Factors delaying chemotherapy for breast cancer in four urban and rural oncology units. *ANZ J Surg*, 83(7):533-8.
- Gagliato DM, G.-A. A. (2014). Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 32:735-744.
- Gallagher CM, M. K. (2016). Delay in initiation of adjuvant trastuzumab therapy leads to decreased overall survival and relapse free survival in patients with HER2-positive non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 157:145-156.
- GLOBOCAN. (5 de May de 2012). *International Agency for Research on Cancer, WHO*. Obtenido de GLOBOCAN 2012: Cancer incidence and mortality worldwide in 2012: <http://globocan.iarc.fr>
- Goldhirsch A, W. W. (2007). Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology*, 18: 1133-1144.
- Györfy B, H. C. (2015). Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Research*, 17:11.
- He X, Z. B. (2017). Risk factors for delay of adjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis involving 186982 patients. *PLOS ONE*, 12(3):e0173862.
- Henderson IC, B. D. (2003). Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not escalating doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21: 976-983.
- Hershman DL, W. X. (2006). Delay of adjuvant chemotherapy initiation following breast cancer surgery among elderly women. *Breast Cancer Res and Treat*, 65(1):1353-1360.
- IMSS. (2014-2018). *Programa Institucional del Instituto Mexicano del Seguro Social 2014-2018*.
- Mackey JR, M. M. (2013). Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol*, 14(1): 72-80.
- Mamounas EP, B. J. (2005). Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP-28. *J Clin Oncol*, 23: 3686-3696.
- Martin M, R.-L. A. (2005). Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FEC versus 4 cycles of FEC followed by 8

weekly paclitaxel administrations: Interim analysis of GEICAM 9906 Trial. . *Breast Cancer Res and Treat* , 94: s20.

Mook S, S. M. (2009). The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Research and Treatment* , 116: 195-302.

Paik S, S. S. (2004). A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* , 351(27):2817-26.

Palacio-Mejía LS, L. P. (2009). Regional differences in breast and cervical cancer mortality in Mexico between 1979-2006. *Salud Pública Mex*, 51 (suppl 2): s208-19.

Ramírez AG, P.-S. E. (2013). Time to definitive diagnosis of breast cancer in Latina and non-Hispanic white women: the six cities study. *Springer Plus*, 2:84.

Raphael MJ, B. J. (2016). The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res and Treat*, 160\_17-28.

Reynoso-Noveron N, V.-G. C.-S.-G. (2017). Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol*, 1-8.

Richards MA, W. A. (1999). Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet*, 353:1119-1126.

Roche H, F. P. (2004). Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 versus 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breas Cancer Res and Treat*, 88: s16(abstr 27).

Ruddy R, L. M. (2006). Twenty-five years of follow up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer*, 106(4):743-50.

Sparano JA, G. R. (2015). Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 1-10.

Tejeda S, G. R. (2016). Breast cancer delay in Latinas: the role of cultural beliefs and acculturation. *J Behav Med*, DOI: 10.1007/s10865-016-9789-8.

Trufelli DC, L. d. (2015). Ajuvant treatment delay in breast cancer patients. *Rev Assoc Med Bras*, 61(5):411-416.

Unger-Saldaña K, M. A.-E.-R.-R. (2015). Health System Delay and its Effect on Clinical Stage of Breast Cancer: Multicenter Study. *Cancer*, 121:2198-206.

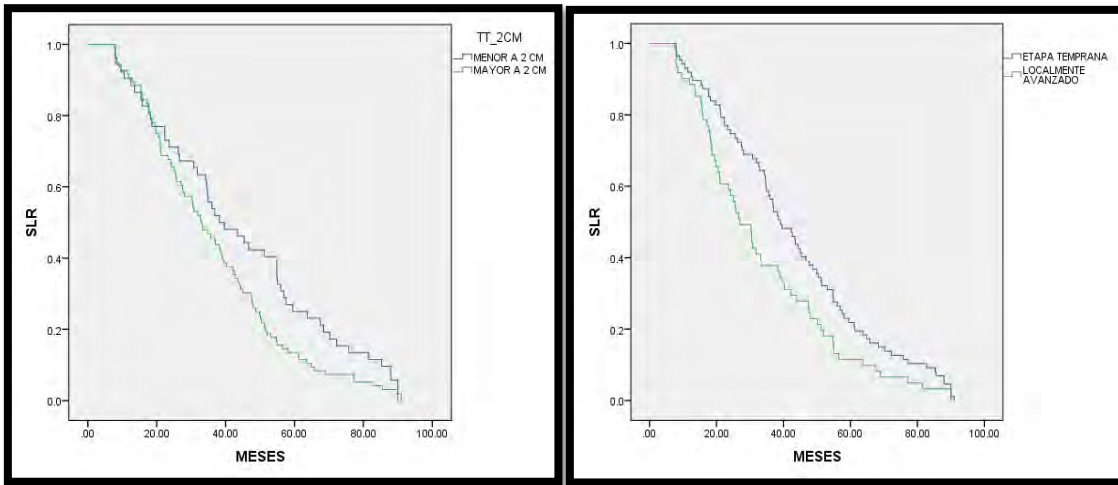
Van de Vuver MJ, H. Y. (2002). A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 347: 1999.2009.

Vercelli M, L. R. (2006;). Cancer survival in the elderly: Effects of socio-economic factors and health care system features (ELDCARE project). *Eur J Cancer*, 234-242.

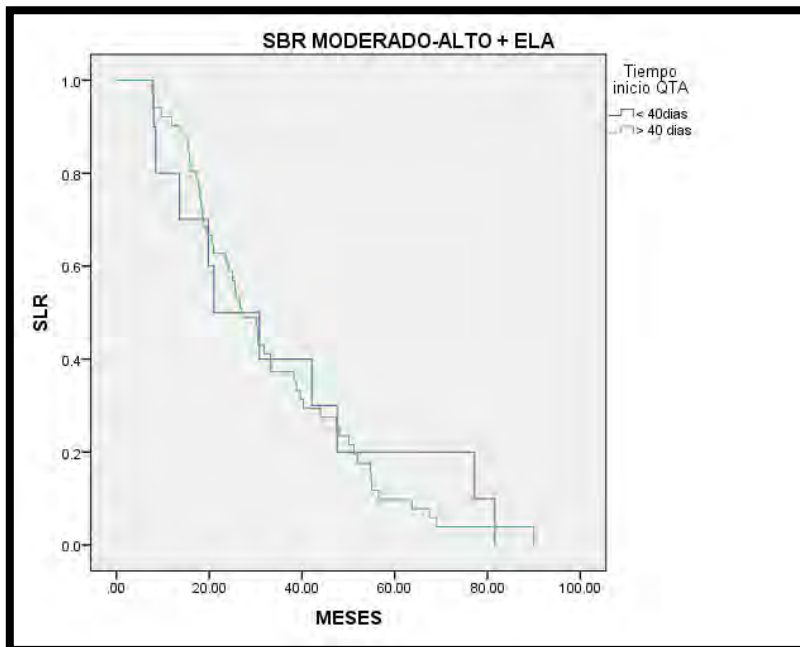
- Vercelli M, Q. A. (1999;). The EURO CARE Working Group. Relative survival in elderly cancer patients in Europe. . *Eur J Cancer*, 34:2264-70.
- Veronesi U, B. P. (2005 ). Breast Cancer. *Lancet*, 365: 1727-41.
- Villareal-Garza C, A. C. (2013). Breast Cancer in Young women in Latin America: An unmet, growing burden. *The Oncologist*, 18:1285-1297.
- Villareal-Garza C, M. A.-R.-G.-N.-G. (2017). Molecular Subtypes and Prognosis in Young Mexican Women With Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, e95-e102.
- Voogd AC, N. M. (2001,). Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol*, 19:1688-1697.
- Wang X, H. D. (2006). Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.*, 65(5):1353-1360.
- Yu Ke-Da, F. L. (2016;). Influence of delayed initiation of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival is subtype-dependent. *Oncotarget*, 1-8.
- Yu Ke-Da, H. S. (2013). Association between delayed initiation of adjuvant CMF of anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer. A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 13:240.



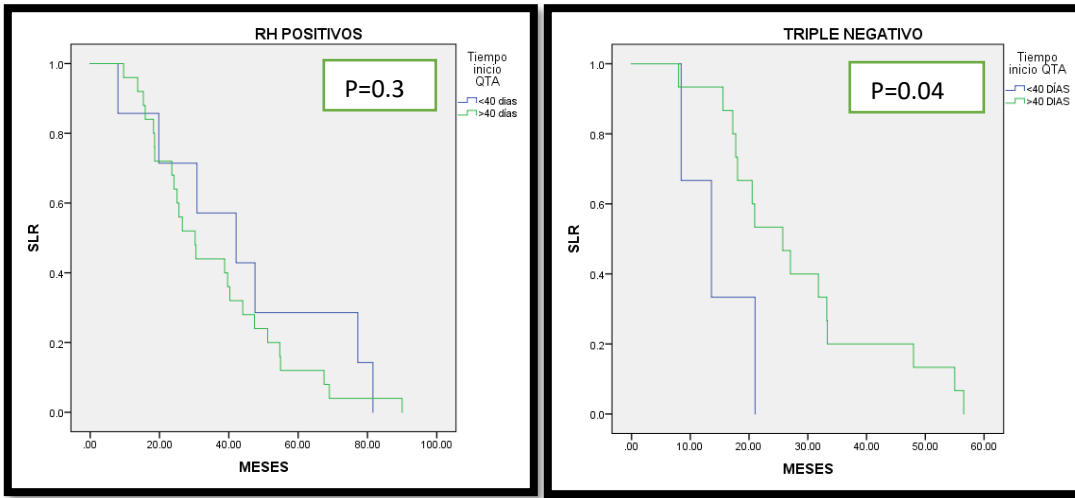
## ANEXOS



Anexo 1. Supervivencia libre de recurrencia de acuerdo a TT y estadio clínico



Anexo 2 SLR por etapa clínica + SBR moderado-alto



Anexo 3. SLR por subtipos A. RH positivos, B. Triple negativo