



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

**ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO FASE II PARA
EVALUAR LA EFICACIA DE LA QUIMIO-
RADIOTERAPIA CONCOMITANTE VERSUS
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE
MAMA LOCALMENTE AVANZADO SIN RESPUESTA AL
TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA**

PRESENTA:

DRA. MARITZA RAMOS RAMIREZ

**DRA. CLAUDIA HAYDEE ARCE SALINAS
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

2018



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.

AUTORIZACION DE TESIS:

ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO FASE II PARA EVALUAR LA EFICACIA DE LA QUIMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE VERSUS RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE.

Dra. Claudia Haydee Arce Salinas
Director de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

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

Dra. Maritza Ramos Ramírez
Residente de Tercer Año de Oncología Médico
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

AUTORES

TESISTA: MARITZA RAMOS RAMIREZ

CARGO: MEDICO RESIDENTE TERCER AÑO ESPECIALIDAD ONCOLOGIA MEDICA

ADSCRIPCION: INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

EMAIL: maritzaramos1304@gmail.com

ASESOR DE TESIS: CLAUDIA HAYDEE ARCE SALINAS

CARGO: MEDICO ONCOLOGO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA MEDICA SERVICIO DE TUMORES MAMARIOS.

ADSCRIPCION: INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

TELEFONO: (55)

EMAIL: c.arce.salinas@gmail.com

ÍNDICE

	PAG
1. MARCO TEÓRICO.....	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
3. JUSTIFICACIÓN.....	14
4. HIPÓTESIS.....	16
5. OBJETIVOS	17
5.1 OBJETIVOS PRIMARIOS.....	17
5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	17
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
6.2 CRITERIOS DE INCLUSION.....	19
6.3 CRITERIOS DE EXCLUSION.....	19
6.4 VARIABLES.....	20
6.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
7. RESULTADOS.....	25
8. DISCUSIÓN	33
9. CONCLUSIONES	35
10. REFERENCIAS	36

TITULO.

ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO FASE II PARA EVALUAR LA EFICACIA DE LA QUIMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE VERSUS RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE.

1. MARCO TEORICO

GENERALIDADES CANCER DE MAMA

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en incidencia a nivel mundial. Se estiman 266,120 nuevos casos para este año 2018, representando así el 30% de todas las neoplasias en mujeres. (1,2)

En cuanto a mortalidad ocupa el segundo lugar, después del cáncer de pulmón, sin embargo, es el número 1 en causa de muerte relacionada a cáncer en mujeres, con un aproximado de 6.7% de todas las muertes por cáncer. En general la supervivencia a 5 años de las pacientes con cáncer de mama es del 89.7% a 5 años. (3)

La edad de presentación más común es de los 55 a 64 años representado alrededor del 26%, cabe señalar que aproximadamente el 10% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama tienen menos de 45 años, lo cual ha ido incrementando en los últimos años. La mediana de edad de presentación al diagnóstico es de 62 años.(3)

De manera general, una de cada 8 mujeres va a presentar cáncer de mama, sin embargo, esto cambia de acuerdo a la edad, y en personas de mayores de 70 años el riesgo se incrementa. (2)

En Estados Unidos la presentación del cáncer de mama es 62% temprano, 31% localmente avanzado y 6% metastásico, relacionado así mismo por supervivencia a 5 años, siendo de 98.7%, 85.3% y 27%, respectivamente. (3)

En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; esta última secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa de detección oportuna. Se presenta en un 38.8% como enfermedad temprana, 51.3% enfermedad localmente avanzada y 9.6% como enfermedad metastásica, lo que repercute en la supervivencia de estas pacientes. (4)

Dentro de los factores e riesgo para desarrollar cancer de mama, la edad y el genero femenino son los mas importante, sin embargo se han encontrado multiples factores, entre los que se encuentran: (5)

Factor	Riesgo relativo
Género (femenino vs masculino)	100
Edad (<50 vs >50)	5
Factores endocrinos	
- Edad de menarca (<10 ^a)	1.5 1.7
- Edad de primer embarazo (>35 ^a)	1.4 1.3
- Nuliparidad	
- Edad de menopausia (>55 ^a)	
Enfermedad mamaria benigna (hiperplasia ductal atípica, hiperplasia atípica lobular, carcinoma lobular in situ)	4 – 5
Antecedentes familiares	
- Familiares de primer grado	2 – 7 10 – 30
- Mutación de BRCA1/BRCA2	1.5 – 6 2 – 4
- P53 (Li-Fraumeni)	
- Síndrome de Cowden	
Judíos Azkenazi	1.4
Antecedente de RT	35

TRATAMIENTO CONVENCIONAL DEL CANCER DE MAMA.

El cáncer de mama se clasifica en enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica de acuerdo a la etapa clínica que incluye el tamaño tumoral, afección de ganglios linfáticos y la presencia o no de metástasis a distancia. El cáncer de mama localmente avanzado incluye desde la Etapa clínica IIB (T3N0) y etapa clínica III A/B/C.

En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado se requiere un tratamiento multimodal con terapia sistémica, cirugía y radioterapia. Para los pacientes con tumores irresecables el tratamiento sistémico preoperatorio es el más aceptado; teniendo como ventajas el mejorar las tasas de cirugía conservadora, convertir un tumor inoperable en operable. (6)

En tumores operables se puede también observar la quimiosensibilidad in vivo, y aumentar las tasas de respuesta patológica completas, que se asocia con mejoría en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama temprano, principalmente en triple negativo y Her 2 sobreexpresado y en menor medida en pacientes con receptores hormonales positivos. (7) (8)

Según las guías de NCCN (National Comprehensive Cancer Network), las pacientes candidatas a tratamiento sistémico preoperatorio son: (7)

- Pacientes con cancer de mama inoperable
 - Cancer de mama inflamatorio
 - Tumor voluminoso o presencia de involucro ganglionar axilar N2
 - N3
 - T4

- Pacientes con cáncer de mama operable
 - Tamaño tumoral grande en relación al tamaño de la mama y deseo de cirugía conservadora.
 - Afectación ganglionar que pueda volverse negativa con tratamiento sistémico.

INDICACION DE RADIOTERAPIA PREOPERATORIA POSTERIOR A TRATAMIENTO SISTEMICO.

Aproximadamente el 80% de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante presenta respuesta parcial o completa clínicamente, sin embargo hay pacientes que progresan durante esta terapia o al término de ella continúan siendo tumores inoperables, lo que les confiere peor pronóstico, con aumento en las tasas de metástasis y supervivencia a 5 años del 0 al 24%. (9,10)

No existe un tratamiento óptimo establecido para este tipo de pacientes que no responden al tratamiento sistémico preoperatorio, y muchas veces no es posible realizar una cirugía, por lo que una opción es la radioterapia como control local.(7)
El tratamiento adyuvante con radioterapia ha demostrado tener beneficio a 10 años de 10.6% en recurrencia y reducción del 8.1% a 20 años en mortalidad por cáncer de mama.(11)

Existen algunos estudios en los cuales se ha visto el beneficio de tratamiento preoperatorio con radioterapia en pacientes con tumores inoperables posterior al sistémico con quimioterapia, representando aproximadamente el 4.4% de los casos. Hay reportes en tasas de respuesta clínica en tumor primario del 18% y 23% en ganglios.

Se ha utilizado también la radioterapia preoperatoria en pacientes con alto riesgo de recurrencia local, como tumores T3 inoperables o voluminosos, T4 o ganglios axilares N2, en una cohorte retrospectiva que incluyó 202 pacientes que recibieron 45 Gy en fracciones de 2.5 Gy, se encontró una tasa de respuesta patológica completa de 10%, siendo más alta hasta 26% en pacientes con cáncer de mama triple negativo, el cual fue el único factor predictivo respuesta patológica completa cuando se realizó el análisis multivariado. En este estudio se observó que 4% de las pacientes con radioterapia preoperatoria presentó recurrencia local en pared torácica, 2% en ganglios axilares y 2% en ganglios supraclaviculares. Las tasas de control locorregional a 5, 10, 20 y 30 años fueron de 94%, 91%, 89% y 89% respectivamente.(12)

Coelho, et al(13) reportó en un estudio retrospectivo que incluyó 57 pacientes con cáncer de mama etapa clínica IIIA y IIIB que recibieron tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas y no candidatas a cirugía, recibieron tratamiento con radioterapia preoperatoria 50 Gy en 25 fracciones, el 75.4% de estas pacientes disminuyó su volumen tumoral, por lo que se les realizó el procedimiento quirúrgico. La supervivencia global fue de 38 meses, la cual fue superior en pacientes que fueron llevadas a cirugía y alcanzaron una supervivencia global de 49 meses.

Resultados similares en donde se evidencia que las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que son inoperables posterior al tratamiento sistémico pueden aumentar las tasas de respuesta posterior a radioterapia los reportó Huang et al, en un estudio que incluyó 32 pacientes, donde 84% de las pacientes fueron llevadas a cirugía posterior a radioterapia y con mejoría de control locoregional a 5 años de 73% en pacientes con cirugía vs 64% en todas las pacientes.

Actualmente la guía NCCN recomienda que la decisión de otorgar el tratamiento de radioterapia preoperatoria en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante debe ser basada en las características del tumor previo a la terapia sistémica, independientemente de la respuesta del tumor con el tratamiento. (7)

TRATAMIENTO CON QUIMIORADIOTERAPIA PREOPERATORIA.

Existen reportes del tratamiento preoperatorio con quimiorradioterapia, sin embargo, la mayoría de estos estudios son retrospectivos y han reportado tasas de respuesta patológica completa entre el 8% y 45%.(14) Las tasas de respuesta patológica completa se han asociado a menor riesgo de recurrencia. (15). La quimiorradioterapia concomitante se ha utilizado en cáncer de mama inflamatorio no metastásico logrando un control local de hasta el 80%. (16)

Se ha observado cierto beneficio en tasas de respuesta en pacientes con tumores de mama irresecables tratadas con quimiorradioterapia preoperatoria. Karasawa et al reportó que en 39 pacientes con cáncer de mama T4 tratadas con quimiorradioterapia, 41% presentaron respuestas completas y 59% respuesta parcial, con tasas de respuesta de control local a 2 años de 73.6% y supervivencia de 65.9%, con alta toxicidad principalmente hematológica durante la concomitancia.(6)

Hay algunos estudios fase II donde se evalúa el papel de la quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de mama con enfermedad inoperable posterior al tratamiento sistémico. Woodward et al, utilizó capecitabine concomitante con radioterapia 45 Gy e incluyó 32 pacientes con enfermedad inoperable posterior a quimioterapia neoadyuvante, enfermedad ganglionar residual después de resección quirúrgica definitiva, con irresecabilidad en pared torácica, con recurrencia ganglionar en pacientes con mastectomía previa o con enfermedad oligometastásica. Con un seguimiento de 12.9 meses. 73% de las pacientes presentaron respuesta parcial o completa. Sin embargo más de la mitad de las pacientes 53.9% presentaron toxicidad grado 3 y se tuvo que cambiar la administración de capecitabine que se recibía continua a solo durante los días de radioterapia. La supervivencia global

reportada fue de 54% a un año. El estudio se tuvo que suspender después de que el análisis interino sugiriera futilidad, independientemente de la respuesta, ya que a pesar que el tumor primario se considerara operable posterior a la quimioradioterapia, se evidenció también rápida progresión a enfermedad metastásica, principalmente en pacientes con cáncer de mama triple negativo. (17) En otro estudio fase II que también utiliza capecitabine concomitante con radioterapia 50 Gy, se incluyeron 28 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado inoperable o refractario a tratamiento basado en antraciclinas. Se reportó que el 82% de las pacientes fueron operables al término de la quimioradioterapia, el 18% restante presentó progresión de la enfermedad, la reducción del tamaño tumoral fue de 80 cm² a 49 cm². Sin embargo las tasas de respuesta patológica fueron más bajas de las reportadas, alcanzada solo en 1 paciente (4.3%). (18)

Previamente en nuestra institución se reportaron tasas de respuesta patológica completa en el tumor primario de hasta el 42% en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioradioterapia posterior al tratamiento sistémico al no haber presentado respuesta clínica o haber aumentado el tamaño tumoral. Como quimioterapia concomitante se utilizó semanalmente mitomicina 50mg/m², 5-fluoracilo 500 mg/m² y dexametasona 16 mg/m² o cisplatino 30 mg/m², gemcitabine 100 mg/m² y dexametasona 16 mg/m², la dosis de radioterapia fue de 60 Gy. En este estudio no se observó una relación entre la respuesta patológica completa y la supervivencia libre de enfermedad. (19)

De acuerdo a los datos anteriormente presentados, no existe una evidencia clara del beneficio de agregar quimioterapia a la radioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que no responden al tratamiento sistémico neoadyuvante, por lo que son necesarios estudios prospectivos, comparativos que nos ayuden en la toma de decisiones en la práctica diaria para estas pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro instituto y de forma general en nuestro país el cáncer de mama localmente avanzado, se presenta en mayor porcentaje respecto a países desarrollados, lo que aumenta la probabilidad de tener menor respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante por presentar un tamaño tumoral más grande, debido a esto se han planteado algunas estrategias en las guías internacionales, como es el agregar el tratamiento con radioterapia previa a la cirugía, sin embargo existen algunos casos en los que a pesar de estas estrategias se continua teniendo tumores irreseccables.

Debido a esto, se deben estudiar nuevas estrategias que aumenten la respuesta en pacientes con cáncer de mama que no respondan a tratamiento sistémico neoadyuvante.

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más común en mujeres y a diferencia de países desarrollados en nuestro país se ha reportado aumento de la incidencia de cáncer de mama localmente avanzado, hecho que además también se ha reflejado en el Instituto Nacional de Cancerología.

Es preciso estudiar diferentes opciones de tratamiento a lo actualmente recomendado en las diferentes guías internacionales sobre el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado, el cual se debe otorgar de manera multidisciplinaria con quimioterapia neoadyuvante, procedimiento quirúrgico y complementación adyuvante con radioterapia, además del tratamiento específico de acuerdo al resultado patológico sobre la presencia de receptores hormonales positivos o sobreexpresión de la proteína Her2 neu.

Existen diferentes estudios, en su mayoría retrospectivos o de un solo brazo, en donde se ha reportado que el tratamiento preoperatorio con radioterapia otorga beneficio en pacientes con enfermedad inoperable posterior al tratamiento sistémico, logrando en un alto porcentaje que se lleve a cabo el evento quirúrgico lo que además mejora la supervivencia de estas pacientes.

Se ha documentado también aumento en las tasas de respuesta patológica completa en algunos estudios, sin embargo existen otros estudios en los cuales a pesar de presentar respuesta clínica el tumor primario volviéndolo operable, se ha presentado progresión de la enfermedad a nivel sistémico, lo que también impacta negativamente en la supervivencia.

No existe una conducta establecida para recibir tratamiento preoperatorio con radioterapia o quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado posterior al tratamiento sistémico neoadyuvante.

En la presente revisión se analizará si el tratamiento con quimiorradioterapia tiene menor riesgo de recurrencia locorregional al compararlo con radioterapia sola.

Un aspecto relevante a considerar en este estudio, es revisar si existe un impacto en la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global entre los 2 brazos de tratamiento.

Como se ha mencionado previamente, en diferentes estudios se realizó ajuste del tratamiento citotóxico concomitante por el aumento en las toxicidades grado 3-4, con esta evidencia se pretende analizar además si existe un impacto en las complicaciones postquirúrgicas de estas pacientes.

4. **HIPOTESIS**

La quimioradioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de mama que no respondieron a tratamiento sistémico neoadyuvante disminuye la recurrencia local y mejora la supervivencia global.

5. **OBJETIVOS**

6.1 *Objetivo General*

1. Evaluar las tasas de recaída local de la quimiorradioterapia vs radioterapia sola en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que no respondieron a tratamiento sistémico neoadyuvante.

6.2 *Objetivos Específicos*

1. Evaluar la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimiorradioterapia que no respondieron a tratamiento sistémico neoadyuvante.
2. Evaluar la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con radioterapia que no respondieron a tratamiento sistémico neoadyuvante.
3. Evaluar las complicaciones postquirúrgicas posterior a quimiorradioterapia
4. Evaluar las complicaciones postquirúrgicas posterior a radioterapia
5. Determinar si con quimiorradioterapia aumenta la toxicidad vs radioterapia.

6. METODOLOGÍA PROPUESTA (PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS)

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico experimental, Ensayo Clínico prospectivo en Fase III de etiqueta abierta, aleatorizado, donde se evalúa la eficacia del control local y la supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron tratamiento sistémico neoadyuvante seguido de quimio-radioterapia o radioterapia sola antes del procedimiento quirúrgico.

Fuente de Reclutamiento y Población.

Se incluyeron pacientes adultos diagnosticadas con Cáncer de mama localmente avanzado (Etapa clínica IIB a IIIC) entre julio de 2007 y diciembre de 2009 tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), que hubieran recibido tratamiento sistémico neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos, con progresión local o enfermedad inoperable al término del tratamiento, se aleatorizaron a recibir radioterapia sola 50 Gy en 25 fracciones o quimioradioterapia preoperatoria con Gemcitabine 100 mg/m² y cisplatino 30 mg/m² cada semana concomitante con la radioterapia a la dosis estándar.

Selección de la Muestra

En función de contar con los criterios de inclusión determinados en seguimiento y tratamiento activo con número de registro vigentes al Instituto Nacional de Cancerología (INCan) Ciudad de México.

6.2 CRITERIOS DE INCLUSION

- Mujeres mayores de 18 años
- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, etapa clínica IIB a IIIC del Instituto Nacional de Cancerología.
- Pacientes con enfermedad inoperable posterior a tratamiento sistémico neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos
- Pacientes con progresión local posterior a tratamiento sistémico neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos
- Pacientes con ECOG 0-2

6.3 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que hayan rechazado tratamiento sistémico.
- Pacientes que por estado funcional o comorbilidades no fueran candidatas a quimioterapia neoadyuvante
- Pacientes con contraindicación absoluta de radioterapia.
- Pacientes con segundo primario identificado.
- No aceptar participar en el ensayo clínico

6.4 VARIABLES A ANALIZAR

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Recurrencia	Evidencia de enfermedad	Cualitativa	
Supervivencia Global	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de diagnóstico y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita en caso de pacientes vivas o con pérdida de seguimiento al momento del análisis.	Cuantitativa continua	Meses
Supervivencia Libre de Recurrencia	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de diagnóstico y la fecha registrada de la recurrencia de la enfermedad.	Cuantitativa continua	Meses

OTRAS VARIABLES

Clínicas	<ul style="list-style-type: none">-Edad, ECOG, estado menopaúsico, cáncer de mama bilateral, etapa clínica.-Fecha de diagnóstico, fecha de recurrencia, fecha de última visita a consulta externa, fecha de muerte.
Patológicas	<ul style="list-style-type: none">-Histología, presencia de permeación linfovascular, grado de SBR, presencia de receptores hormonales, sobreexpresión de HER2,
Recurrencia	<ul style="list-style-type: none">-Local-Sistémica-Ambas

6.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cálculo de Tamaño Muestral

Con el fin de determinar la magnitud del efecto a los desenlaces clínicamente relevantes y contrastar los resultados a fin de rechazar la hipótesis nula se decide el uso de la siguiente formula:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

- n= Sujetos necesarios en la muestra
- Za=Valor Z correspondiente al riesgo deseado (asumiendo un error alfa de 0.05)
- Zb= Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- P1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia (Tratamiento habitual)
- P2= Valor de la proporción en el grupo de la nueva intervención
- p= Media de las dos proporciones p1 y P2

$$p = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

Los valores Z_a según la seguridad y Z_b según el poder deseado, a 0.05 según corresponden.

Z_a		
α	Test Unilateral	Test Bilateral
0.050	1.645	1.960

Potencia		
β	(1- β)	Z_b
0.05	0.95	1.645

Se determina la inclusión de 35-40 pacientes por brazo restando la posibilidad de detectar una diferencia absoluta al 30%.

Dicho reclutamiento se apoya en no contar con datos previos en pacientes en dichos estadios clínicos y bajo este régimen de tratamiento.

La distribución y aleatorización determinando las intervenciones se realizaron siguiendo listados generados en la aplicación del Software SPSS versión 20.0.

Análisis Estadístico

Al evaluar la eficacia de la quimio-radioterapia, contra la radioterapia sola en los grupos de pacientes en los que se estableció el seguimiento el análisis estadístico se realizó con el software paquete de análisis SPSS versión 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

La significancia estadística fue establecida como $P \leq 0.05$ en la base de un modelo de hipótesis a 2 colas sin ajustes para comparaciones múltiples.

Las medidas de tendencia central son presentadas como medias demostrando que la agrupación de los datos siguió una distribución paramétrica o normal (donde el 95% de los datos se encuentran de ± 2 Desviaciones estándar de la media).

Usamos el método de Chi Cuadrada para las variables categóricas o nominales expresadas en frecuencias, u proporciones en cuyos casos las condiciones fuesen mutuamente excluyentes.

Las variables ordinales se evaluaron por el método de t de student, comparando las medias respectivas.

El análisis de Supervivencia expreso como mortalidad al termino del seguimiento en ambos brazos del estudio. El tiempo inicial establecido al considerarse progresión de la enfermedad y falla al tratamiento neoadyuvante y continuo hasta el desenlace clínico de finado o al termino de conducción de nuestro reclutamiento. Mortalidad relacionada con la enfermedad y complicaciones derivadas de la misma, si de desconocían datos o prevalecía al término del seguimiento recibió el catálogo “Censurado” por medio la estadística no paramétrica de Kaplan-Meier comparando las curvas de ambos grupos mediante la prueba del Log-Rank.

Se utiliza el modelo de riesgos proporcionales de Cox para identificar las variables que influyen los desenlaces principales, Mortalidad, seguimiento libre de enfermedad, ajustados por el tiempo de seguimiento en el estudio.

Aspectos Éticos Recursos, Financiamiento y factibilidad

Se solicitó aprobación por el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología (INCan)

7. RESULTADOS

Durante el tiempo de reclutamiento entre Julio 2007 y Diciembre de 2009, se incluyeron un total de 78 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron tratamiento sistémico neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos y que posterior a este hubieran presentado progresión local o fueran inoperables, n=35 (44.5%) pacientes recibieron quimio-radioterapia y n=43 (55.5%) solo radioterapia.

En la **Tabla 1** se encuentran las características descriptivas generales de todas las pacientes. La media de edad presentada por las pacientes fue de 48.2 años, sin diferencia entre ellos ($p=0.923$), el tamaño tumoral de 6.8 cm ($p=0.740$) y axilar de 2.42 cm ($p=0.234$). De forma general no hubo diferencia entre los 2 brazos, fueron prácticamente similares y al someterse al análisis estadístico, no demostraron diferencias, sumando poder a las comparaciones del tratamiento posterior.

Tabla 1. Características Generales			
Total n=78	QT/RT n=35	RT n=43	Significancia <i>p</i>
Edad Media (\pm)	46.1 (10.7)	50.3 (11.6)	0.923
Tamaño Clínico PreQx (\pm)	6.3 (3.1)	7.4 (2.8)	0.740
Tamaño Adenopatía Axilar Pre-tratamiento (\pm)	2.3 (1.2)	2.54 (1.4)	0.234

+ Estadística Variables cuantitativas, intervalo de confianza 95%, alfa 0.05, se expresan en medias y desviación estándar, comparación de medias por prueba de T de student.

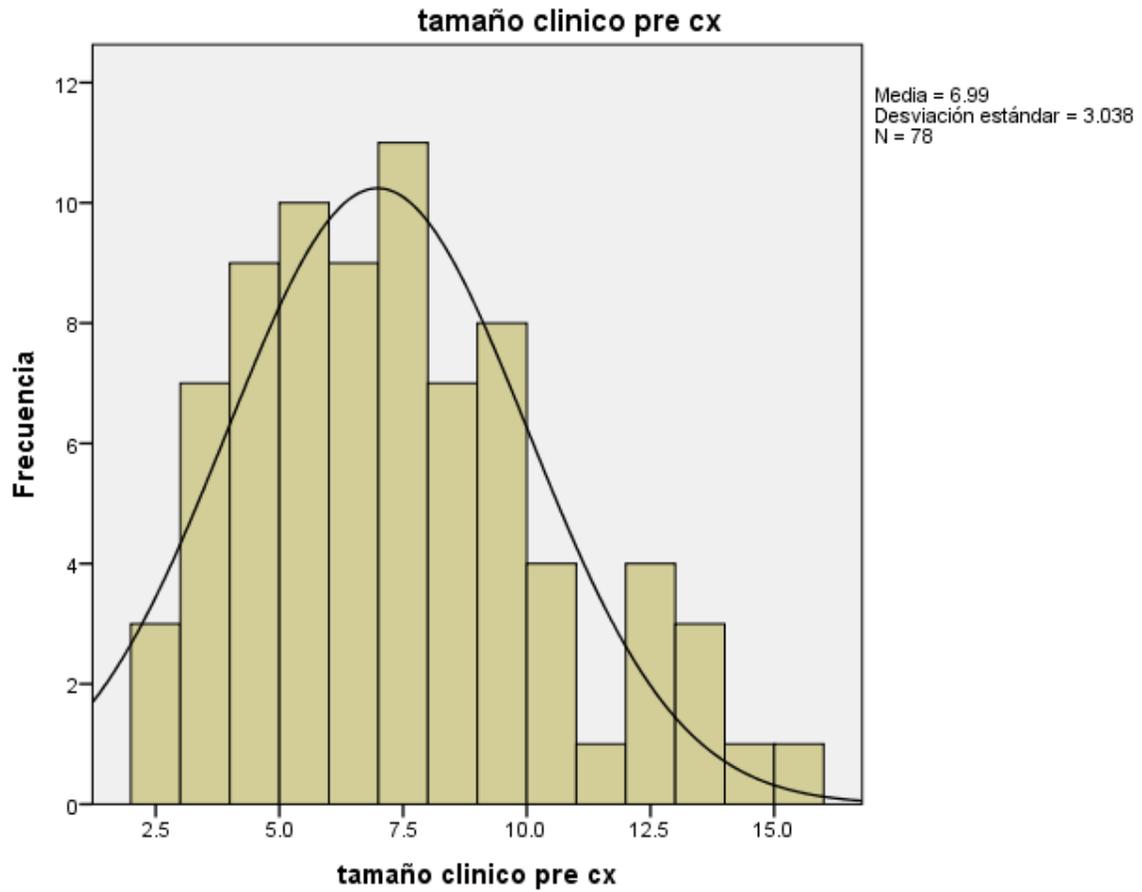


Gráfico 1. Distribución de datos y curva para determinar aplicación de estadística paramétrica en el tamaño tumoral previo al procedimiento quirúrgico.

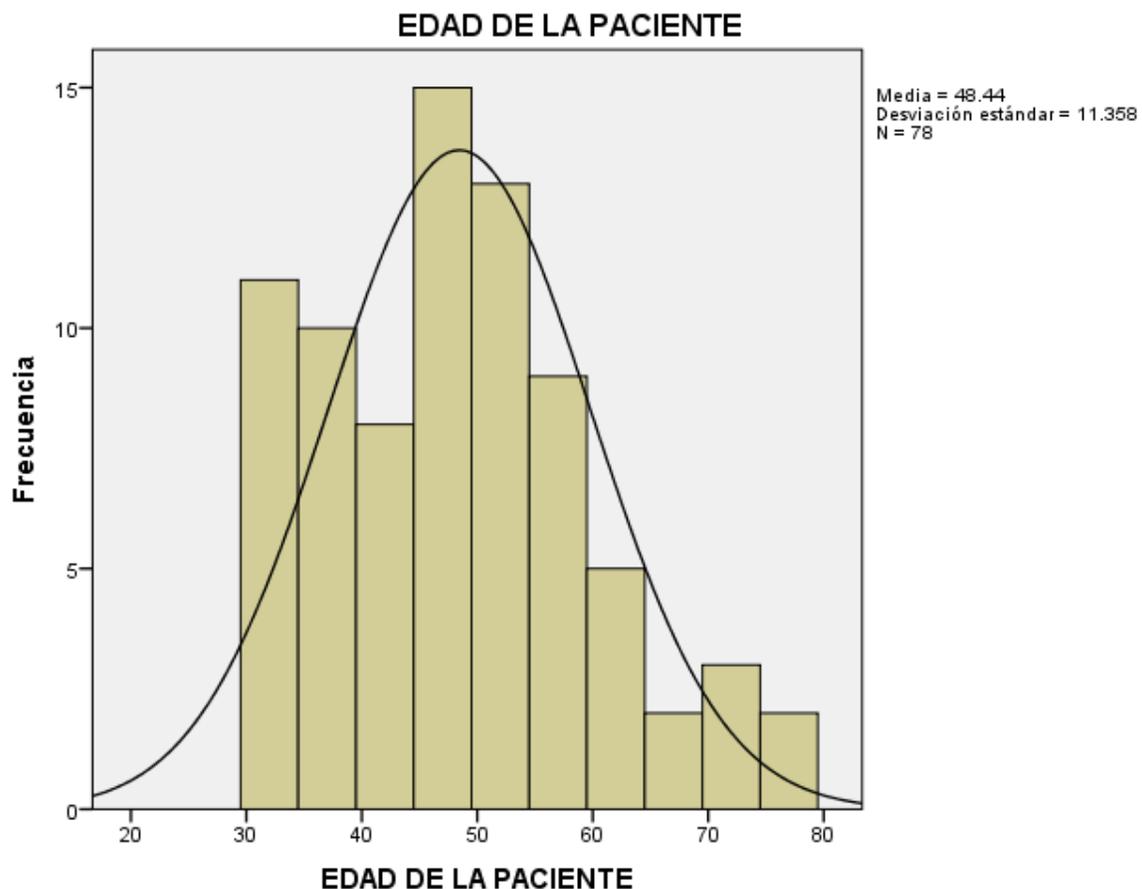


Grafico 2. Edades de las pacientes incluidas, aunado a la curva de normalidad de los datos.

En la **Tabla 2**, se demuestran las características clínicas y tumorales de las pacientes, dentro de las cuales destacan subtipo histológico, en el brazo de radioterapia hubo mayor histología lobulillar ($n=10$ 23.3% $p=0.21$), comparado con el brazo de Quimioradioterapia, sin embargo en ambos grupos el subtipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante.

La etapa clínica IIIB fue la más común en los 2 brazos (QT/RT 42.9%, RT 46.5% $p=0.849$). El porcentaje de pacientes con sobreexpresión con HER2 fue del 14 al 25% ($p=0.268$) como lo reportado en la literatura. Las pacientes con receptores hormonales positivos correspondieron al 60% de la población. El grado de

permeación linfovascular, así como el grado de diferenciación celular histológico es similar, demostrando que el comportamiento tumoral en ambos se mantuvo en igualdad de circunstancias, restando la posibilidad en el desenlace mortalidad de que la variable del comportamiento agresivo del tumor tuviese un papel.

Tabla 2. Características Clínicas y Tumorales			
Total n=78	QT/RT n=35	RT n=43	Significancia <i>p</i>
Etapa Clínica			
IIB (%)	4 (11.4)	3 (7)	0.849
IIIA(%)	13 (37.1)	14 (32.6)	
IIIB(%)	15 (42.9)	20 (46.5)	
IIIC (%)	2 (5.7)	5 (11.6)	
IV (%)	1 (2.9)	1 (2.3)	
Tipo Histológico			
Ductal (%)	33 (94.3)	31 (72.1)	0.021
Lobulillar (%)	1 (2.9)	10 (23.3%)	
Medular (%)	1 (2.9)	0	
Mixto (%)	0	2 (4.7)	
HER2 sobreexpresado			
Positivo (%)	5 (14.3)	11 (25.6)	0.268
Negativo (%)	30 (85.7)	32 (74.4)	
Receptor de Estrógenos			
Positivo (%)	22 (62.9)	25 (58.1)	0.817
Negativo (%)	13 (37.1)	18 (41.9)	
Receptor Progesterona			
Positivo (%)	20 (57.1)	22 (51.2)	0.652
Negativo (%)	15 (42.9)	21 (48.8)	
Grado-SBR			
Bajo (%)	2(5.7)	3 (7)	0.617
Intermedio (%)	12 (34.3)	10 (23.3)	
Alto (%)	18 (51.4)	23 (53.5)	
No Valorable (%)	3 (8.6)	7 (16.3)	

Permeación Vascular			
Si (%)	3 (8.6)	9 (20.9)	0.322
No (%)	31 (88.6)	33 (76.7)	
No Valorable (%)	1 (2.9)	1 (2.3)	

+ Variables cualitativas, demostradas como el total y porcentaje, significancia estadística demostrada por Chi cuadrado en comparaciones 2x2. *SBR; Grado de diferenciación histológica *HER2 ; Receptor 2 de Factor de Crecimiento Epidérmico Humano.

Todas las pacientes recibieron tratamiento sistémico neoadyuvante. De los pacientes que recibieron quimio-radioterapia 11 presentaron respuesta patológica completa, en el grupo de radioterapia fueron 8 pacientes, sin diferencia estadística (p=0.583).

Tras un seguimiento de 116 meses (110-121 meses) se presentó una tasa de recaída de 51.4% en el brazo de quimio-radioterapia versus 44.2% (p=0.341), sin demostrar significancia estadística o tendencia entre ambas estrategias de tratamiento. Tabla 3

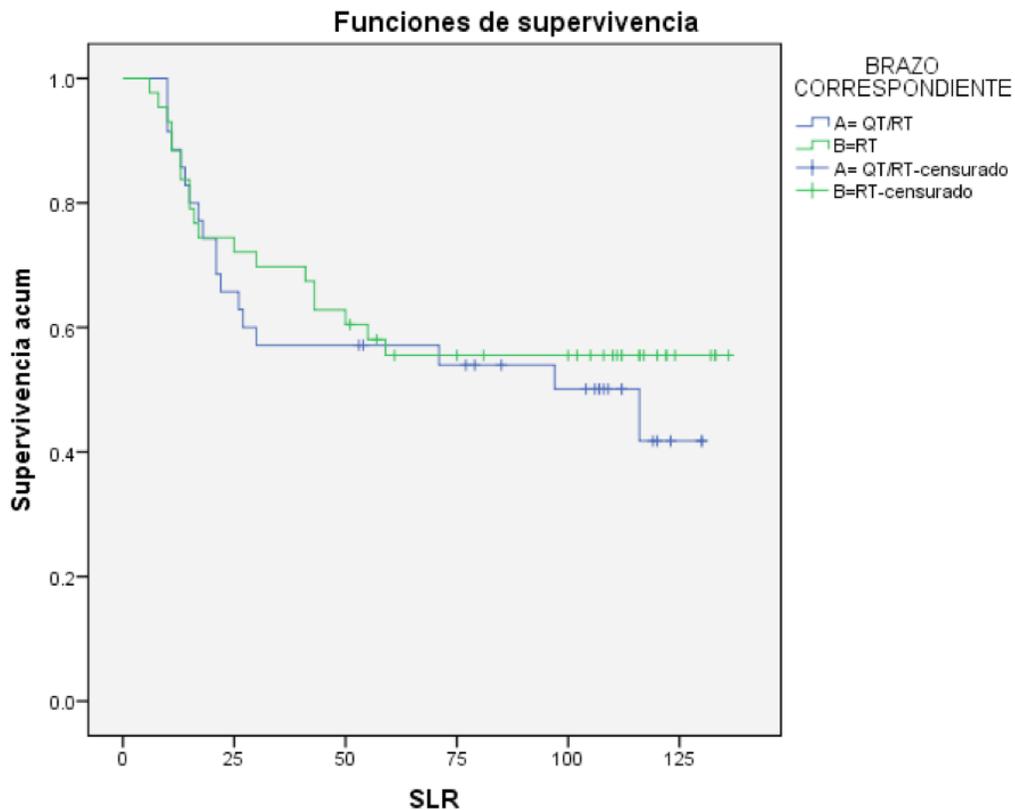
Tabla 3. Tasa de Recaída			
	QT/RT n 35	RT n 43	Significancia
Si (%)	18 (51.4)	19 (44.2)	0.341
No (%)	17 (48.6)	24 (55.8)	

De manera general hubo más recaídas en brazo de radioterapia sola versus el brazo de quimio-radioterapia, teniendo una diferencia estadísticamente significativa con p de 0.034. Tabla 4

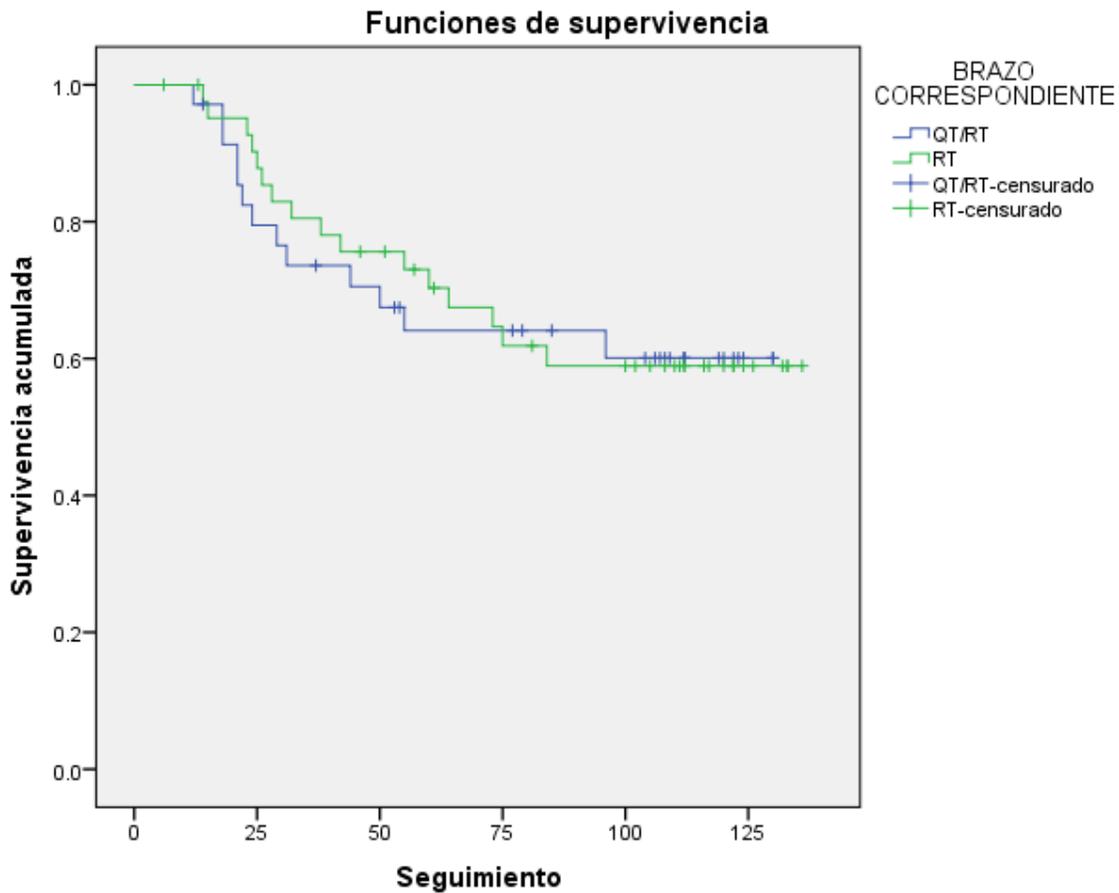
Tabla 4. Sitio de Recaída			
	QT/RT n 35	RT n 43	Significancia
Sin Recaída (%)	17 (48.6)	24 (55.8)	0.034
Local (%)	0 (0)	7 (16.3)	
Sistémico (%)	11 (31.4)	7 (16.3)	
Ambas (%)	7 (20)	5 (11.6)	

Al analizar a las pacientes que tuvieron recaída, se observó que en el grupo de quimio-radioterapia hubo menos recaídas locales, siendo del 38.9% vs 63.1% con radioterapia sola, obteniendo una $p= 0.004$, cumpliendo el objetivo primario del estudio.

Al término del seguimiento, no se mostró diferencia en cuanto a la supervivencia libre recurrencia entre los 2 grupos. ($p=0.542$)



Al analizar la supervivencia global en un seguimiento de 116 meses (113 a 120 meses) no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.303$), siendo de 92.4 meses en el brazo de quimio-radioterapia versus 98.1 meses con radioterapia sola.



Lo anterior nos demuestra que aunque el tratamiento de quimio-radioterapia preoperatoria si disminuye las recurrencias locales, esta diferencia no impacta en la supervivencia libre de recurrencia ni en supervivencia global.

Otro punto a analizar en este trabajo es la presencia o no de complicaciones quirúrgicas posterior al tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia.

Tabla 5. Complicaciones Quirurgicas			
	QT/RT n 35	RT n 43	Significancia
Si (%)	25 (71.4)	30 (69.8)	0.848
No %)	5 (14.3)	8 (18.6)	
No se Realiza Qx(%)	5 (14.3)	5 (11.6)	

Como se observa en la tabla 5 si hubo complicaciones postquirúrgicas en los 2 grupos, siendo con quimio-radioterapia 71.4% versus 69.8% con radioterapia sola, esta pequeña diferencia no tuvo una significancia estadística ($p=0.848$)

8. DISCUSION

El presente trabajo de tesis fue establecido con el objetivo primario de evaluar las tasas de recurrencia local en pacientes tratados con quimioradioterapia y radioterapia sola preoperatoria con la finalidad de establecer si el tratamiento concomitante impacta en la disminución de recurrencia local y a su vez en la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global.

Hasta este momento no existe suficiente evidencia a nivel internacional que permita dilucidar cuál es papel real de la quimioradioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de mama que no responden a tratamiento sistémico.

Como se ha reportado en trabajos previos, e incluso en un estudio realizado en nuestro Instituto Nacional de Cancerología, el manejo con quimioradioterapia mejora las tasas de respuesta patológica completa. (19)

Existen otros estudios en los se reportan que posterior al tratamiento con radioterapia o quimioradioterapia entre el 70 y 80% de las pacientes pueden ser llevadas a procedimiento quirúrgico, a pesar de estos resultados, también se han evidenciado aumento de los efectos adversos grado 3, teniendo que ajustar la dosis de la quimioterapia o reducción en su tiempo de aplicación.

En el presente estudio se reportaron tasas de recurrencia del 51.4% versus 44.2% en el brazo de quimioradioterapia y radioterapia sola respectivamente, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa. Cuando se analizaron solamente las recurrencias locoregionales estas fueron mayores con radioterapia sola hasta de 63,1% comparadas con la quimioradioterapia donde fueron de 38.9%, con diferencia de significancia ($p = 0.004$), por lo cual este estudio cumple su objetivo primario en disminuir el riesgo de recaída locoregional con quimioradioterapia.

Al analizar la supervivencia global entre los 2 brazos, no se encontró una diferencia significativa, alcanzando una tasa de supervivencia global de 57.1% a 9.6 años versus 53.5% ($p = 0.542$). En cuanto a la supervivencia libre de recurrencia tampoco se encontró una diferencia entre los 2 brazos de tratamiento.

Algo importante a analizar, son las complicaciones quirúrgicas posterior al tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia o radioterapia sola, las cuales se encontraron en el 71.4% versus 69.8% respectivamente, no encontrando una diferencia significativa entre los dos brazos.

9. CONCLUSIONES

Es el primer estudio fase II prospectivo y aleatorizado, realizado a nivel internacional que compara cara a cara el tratamiento de quimioradioterapia versus radioterapia sola en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que no respondieron a tratamiento sistémico neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos.

En nuestro estudio se cumplió el objetivo primario en disminuir la recurrencia local en pacientes tratadas con quimioradioterapia versus radioterapia sola, sin embargo estas pacientes no presentaron mejoría en la supervivencia libre de recurrencia ni en supervivencia global.

10. REFERENCIAS.

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2018 Mar 9];136(5):E359-86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Jun 23];68(1):7–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21442>
3. Female Breast Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2018 May 1]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
4. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del CONSENSO CÁNCER MAMARIO COLIMA [Internet]. [cited 2018 Jul 26]. Available from: <http://consensocancermamario.com>
5. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* [Internet]. 2000 Sep 9 [cited 2018 Jul 26];321(7261):624–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10977847>
6. Karasawa K, Saito M, Hirowatari H, Izawa H, Furuya T, Ozawa S, et al. The role of chemoradiotherapy in patients with unresectable T4 breast tumors. *Breast Cancer* [Internet]. 2013 Jul 25 [cited 2018 Jul 28];20(3):254–61. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12282-012-0336-3>
7. Gradishar WJ, Robert CH, Anderson BO, Fred V-C, Aft R, Balassanian R, et al. NCCN Guidelines Version 1.2018 Breast Cancer. [cited 2018 Apr 8]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
8. Mandilaras V, Bouganim N, Spayne J, Dent R, Arnaout A, Boileau JF, et al.

- Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer-time for a new paradigm? *Curr Oncol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Jul 27];22(1):25–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684986>
9. Huang E, McNeese MD, Strom EA, Perkins GH, Katz A, Hortobagyi GN, et al. Locoregional treatment outcomes for inoperable anthracycline-resistant breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2018 Jul 1];53(5):1225–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128124>
 10. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* [Internet]. 1988 Dec 15 [cited 2018 Jul 28];62(12):2507–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%2819881215%2962%3A12%3C2507%3A%3AAID-CNCR2820621210%3E3.0.CO%3B2-D>
 11. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2014 Jun 21 [cited 2018 Jun 24];383(9935):2127–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614604888>
 12. Riet FG, Fayard F, Arriagada R, Santos MA, Bourgier C, Ferchiou M, et al. Preoperative radiotherapy in breast cancer patients: 32 years of follow-up. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2018 Jul 27];76:45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28267657>
 13. Coelho RC, Da Silva FML, Do Carmo IML, Bonaccorsi B V, Hahn SM, Faroni LD. Is there a role for salvage radiotherapy in locally advanced breast cancer refractory to neoadjuvant chemotherapy? *Breast* [Internet]. 2017 Feb [cited 2018 Jul 28];31:192–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096097761630203X>
 14. Kaidar-Person O, Kuten A, Belkacemi Y, AROME. Primary systemic therapy

- and whole breast irradiation for locally advanced breast cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Jul 27];92(2):143–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881492>
15. Skinner KA, Dunnington G, Silberman H, Florentine B, Spicer D, Formenti SC. Preoperative 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Am J Surg* [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2018 Jul 27];174(6):705–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961097001980>
 16. Bourgier C, Pessoa EL, Dunant A, Heymann S, Spielmann M, Uzan C, et al. Exclusive Alternating Chemotherapy and Radiotherapy in Nonmetastatic Inflammatory Breast Cancer: 20 Years of Follow-Up. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2018 Aug 15];82(2):690–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277101>
 17. Woodward WA, Fang P, Arriaga L, Gao H, Cohen EN, Reuben JM, et al. A Phase 2 Study of Preoperative Capecitabine and Concomitant Radiation in Women With Advanced Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Nov 15 [cited 2018 Jul 28];99(4):777–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843370>
 18. Gai M de FD, Amorim G, Arcuri RA, Pereira G, Moreira D, Djahjah C, et al. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2018 Jul 28];30(1):78–81. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-200702000-00014>
 19. Alvarado-Miranda A, Arrieta O, Gamboa-Vignolle C, Saavedra-Perez D, Morales-Barrera R, Bargallo-Rocha E, et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiat Oncol* [Internet]. 2009 Jul 11 [cited 2018 Jul 28];4(1):24. Available from: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-4-24>