



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

**GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL LOCAL
DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SOMETIDAS A
QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA: SEGUIMIENTO A 2 AÑOS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

RADIO-ONCOLOGIA

PRESENTA

DR. GUSTAVO DANIEL MARTÍNEZ CÁRDENAS

ASESOR DE TESIS

DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNANDEZ

Ciudad Universitaria, Cd. Méx, Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Gasto energético en reposo y su relación con el control local de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia y radioterapia: seguimiento a 2 años.

INDICE

	Página
I. MARCO TEÓRICO	3
a) Gasto energético.....	3
b) Gasto energético y su relación con el cáncer.....	3
c) Intervención del GER en el tratamiento oncológico.....	4
d) Cáncer de mama y GER.....	5
e) Tratamiento oncológico del cáncer de mama	6
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
III. JUSTIFICACIONES.....	18
IV. OBJETIVOS.....	19
V. METODOLOGÍA.....	20
VI. RESULTADOS.....	22
VII. DISCUSIÓN.....	26
VIII. CONCLUSIONES.....	27
IX. RECOMENDACIONES.....	28
X. BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS.....	36

I. MARCO TEÓRICO

a) Gasto energético

El gasto energético es el resultado de las actividades metabólicas de los diferentes órganos y tejidos corporales. (9)

El gasto total de energía (GTE) se divide en el gasto energético en reposo (GER), que representa la cantidad de gasto de energía necesaria para respaldar los procesos fisiológicos básicos. Está fuertemente ligado a la masa libre de grasa (entre un 60% y 75% de GTE); gasto de energía durante la actividad física (15%-30% de GTE); y la termogénesis inducida por la dieta (10% de GTE). (3,10)

Diversos estudios han descrito la relación del gasto energético en reposo en sujetos con cáncer. Si bien, es un tópico controversial en la literatura. (2) Nguyen y cols (2016), realizaron un meta-análisis con el objetivo de establecer la diferencia significativa del GER en kilojoules por kilogramo de masa libre de grasa (KgFFM, por sus siglas en inglés), entre los pacientes con cáncer en comparación con sujetos sanos como control. Este estudio muestra un aumento promedio en el GER de 9.66 kJ/kgFFM/día en los sujetos con cáncer versus sujetos control. Este aumento se acompañó de heterogeneidad en el grupo de pacientes con cáncer, estadísticamente significativa ($p < 0.001$), que sugiere variaciones entre las estirpes histológicas. (2,9)

b) Gasto energético y su relación con el cáncer

Los pacientes que cursan un proceso oncológico eventualmente presentan deterioro en su estado nutricional. Esta desnutrición es referida como caquexia, el cual es asociado con resultados negativos incluidos incremento en la morbilidad, mal pronóstico, poca tolerancia a los tratamientos y decremento de la calidad de vida. (5,12)

Se ha demostrado que la presencia de un tumor puede inducir un metabolismo aberrante, a pesar de un tamaño pequeño, los tumores experimentan altas tasas de producción de glucólisis y lactato, independientemente del suministro de oxígeno. (16,17) La excesiva producción de lactato se metaboliza nuevamente en glucosa a través del ciclo de Cori, esto induce un consumo total de trifosfato de adenosina. Este aumento en el recambio de glucosa contribuye en gran medida a un alto GER y catabolismo muscular en pacientes con cáncer. (10,18)

De acuerdo a un estudio efectuado en 74 pacientes, 50 hombres y 24 mujeres, con edad media de 64.7 años, y diferentes variantes histológicas, se obtuvieron las características clínicas y el estado metabólico medido por calorimetría indirecta. El hipermetabolismo fue más común y el GER/Kg parece ser más confiable para estimar el gasto energético real. Así mismo se observó, diferencias significativas en el cáncer gástrico (adenocarcinomas) que en el carcinoma hepatocelular. El GER/Kg y el VO_2/Kg fue significativamente mayor, en el estadio IV en comparación con estadios tempranos I,II. (5) Por otro lado, Cao et al (18), encontraron que 46.7% de pacientes con cáncer eran hipermetabólicos, y sólo el 9.8% hipometabólicos, mientras que el resto mantenían un metabolismo normal, en

comparación con sujetos sanos que presentaron hipermetabolismo en un 25.2%. Los pacientes con cáncer también mostraron una elevación en F-O, ECF, TW/BW y ECF/BW y una disminución en C-O, npRQ, ICF ICF/BW. GER se correlacionó con la tasa de oxidación del sustrato, se evidenció aumento en FM, FM/BW, FFM y BCM, y una disminución en FFM/BW. En conclusión, los pacientes con cáncer tienen GER elevado. El tipo de cáncer, el estadio patológico y la duración de la enfermedad influyeron en el GER. Las aberraciones en el metabolismo del sustrato, contribuyen a una elevación del GER en pacientes oncológicos.

c) Intervención del GER en el tratamiento oncológico.

La medición del GER es una herramienta potencial para el manejo oncológico del paciente. En la actualidad, los calorímetros indirectos tienen las características esperadas para permitir la evaluación de rutina de las alteraciones en el gasto de energía en grandes cohortes de pacientes, ya que ofrecen mediciones precisas, reproducibles, no invasivas, portátiles y rápidas de REE. Los tratamientos oncológicos, tienen un índice terapéutico estrecho y causan toxicidades agudas potencialmente mortales. El deterioro del estado funcional y/o la alteración del estado nutricional son parámetros asociados con una mayor incidencia de toxicidades agudas y tempranas. (2,11)

Una publicación reciente ha avanzado hacia la medición de la demanda energética de un tumor in vivo utilizando un modelo teórico cuantitativo. Los modelos matemáticos que consideraron el nivel de producción de glucosa anaeróbica y la carga tumoral de hasta 3 kg se construyeron utilizando dos conjuntos de datos disponibles que midieron el GER, recambio de glucosa, reciclado de glucosa y consumo de oxígeno en pacientes con cáncer. Las estimaciones del gasto de energía adicional asociado con el estado portador de tumor varió de 100 a 1400 kcal/día. Es importante destacar que la demanda energética de un tumor afectará el gasto energético total (GET) de manera diferente, ya que un gasto de energía adicional teórico de 300 kcal/día sería 25% del GER de un paciente con un GER usual de 1200 kcal / día, pero solo 15% de GER para un paciente con GER habitual de 2000 kcal/día. La demanda energética de un tumor, por lo tanto, tiene el potencial de afectar sustancialmente el gasto de energía en ciertos pacientes. (10)

Los cambios en el gasto de energía en reposo (GER) de los pacientes con cáncer varían según el tipo de tumor, el tiempo de tratamiento y el tipo de tratamiento. (7). En un estudio efectuado por Jouinot et al (11), el GER se midió mediante calorimetría indirecta antes del inicio del tratamiento oncológico. Los pacientes se clasificaron como hipometabólicos (<90%), normometabólicos (90-110%) o hipermetabólicos (> 110%). Se estudiaron el índice de masa corporal, la pérdida de peso, estado funcional, albúmina, transtiretina, proteína C reactiva (PCR) y masa muscular (CT-scan). De 277 pacientes, 76% tenía enfermedad metastásica. El 89% recibió quimioterapia y el 11% terapia dirigida. El 29% fueron normometabólicos, el 51% hipermetabólicos y el 20% hipometabólicos. Cincuenta y nueve pacientes (21%) experimentaron una hospitalización no planificada o evento adverso que requirió de la reducción de la dosis de quimioterapia o interrupción del primer ciclo de la misma. La toxicidad se asoció con un metabolismo anormal OR 2,37 [1,13-4.94], ($p=0,023$), el estado funcional (2-3 vs 0-1: OR = 2,04 [1.12-3.74], $p = 0,023$),

albúmina (<35 vs 35 g/l: OR 2,39 [1.03-5.54], $p = 0.048$), y la inflamación (PCR 10 vs <10 mg / l: OR = 2.43 [1.35-4.38], $p = 0.004$). Para predecir la toxicidad, el parámetro más sensible fue el GER (83%). En el análisis multivariado, la PCR elevada fue un predictor independiente de toxicidad ($p = 0,047$).

Los cambios del GER durante el tratamiento con quimiorradioterapia han sido ampliamente estudiados debido a que este sitio de presentación ha demostrado cambios sustanciales en el mismo asociado a prevalencia de desnutrición. Como lo describió García-Peris et al 2005 (1); en un estudio de 18 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, quienes fueron tratados con radioterapia dosis de 70-72Gy en 32-42 fracciones y quimioterapia concomitante con cisplatino a dosis absolutas de 400-1000mg. Se observó que el GER (kcal/24h) cambió significativamente durante el tratamiento, siendo mayor antes del tratamiento. Por otro lado, se observó que la calorimetría indirecta es un método adecuado para medir GER, en contra parte con la fórmula de Harris-Benedict. (15) Por otro lado, un estudio en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, tuvo como objetivo investigar el hipermetabolismo antes de la radioterapia y los cambios en el GER. Se determinó mediante calorimetría indirecta, en 71 pacientes antes de la radioterapia, después de 3 y 6 semanas posteriores al tratamiento y 3 meses después de la RT. Se realizó un análisis de regresión lineal, comparándolo con sujetos sanos de control. Los resultados mostraron que el GER antes de la radioterapia no fue significativamente diferente entre los sujetos control y los pacientes. Se mostró independiente con respecto al estadio tumoral y la cirugía previa. El GER disminuyó 9% durante la RT alrededor de 9% ($p < 0.01$). El GER ajustado a la masa libre de grasa, disminuyó alrededor de 4% en las primeras 3 semanas de tratamiento ($p < 0.001$), e incrementó al final de la RT y volvió disminuir 3 meses después. Concluyendo que en en pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentaban un GER normal previo a la RT, durante la RT la GER disminuyó continuamente con la pérdida de peso en curso, sin embargo la pérdida de peso no es el único factor explicativo, ya que el GER ajustado a masa libre de grasa mostró un curso mucho más divergente, que no se explicaba en dicho estudio. (4)

d) Cáncer de mama y GER

En pacientes con cáncer de mama, no se observaron cambios en el gasto de energía en reposo a lo largo de los ciclos de quimioterapia ($p = 0,78$) o desde el inicio hasta el final del tratamiento ($p = 0,74$). Sin embargo, sí se presenta un aumento en la masa grasa total ($P = 0.04$), mientras que la masa muscular se mantiene igual. Aunque no se observaron cambios en el gasto de energía en reposo, el aumento observado en la masa grasa total es consistente con una disminución en el nivel de actividad física comúnmente reportada con el tratamiento de quimioterapia adyuvante del cáncer de mama, y estos cambios en la composición corporal pueden tener implicaciones importantes para la salud de los sobrevivientes. (3) El pronóstico del cáncer de mama puede verse influido negativamente por la obesidad, la inactividad física y la disfunción metabólica. Las intervenciones destinadas a mejorar los marcadores sustitutos del riesgo de cáncer de mama, pueden mejorar los resultados del cáncer de mama. (6) Se ha descrito que en mujeres con cáncer de mama el GER incrementa sustancialmente, antes de la quimioterapia adyuvante, así mismo también se observó en otros estudios que el GER

de las mujeres con cáncer de mama fue similar al de las mujeres sanas, esta diferencia probablemente se encuentra asociado al estadio tumoral. (8)

e) Tratamiento oncológico del Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tumor más frecuente a nivel mundial y la causa de muerte más común en mujeres que padecen una neoplasia maligna. Alrededor de 1.67 millones de mujeres se diagnostican con esta neoplasia, y cerca de 522,000 fallecen. (20)

Existen un gran número de estudios epidemiológicos que señalan las causas de esta diversidad en el patrón de ocurrencia del cáncer de mama, de entre los cuáles destacan factores reproductivos como la edad de la menarquia, de la menopausia y del primer parto, así como el periodo de lactancia. La exposición a terapia hormonal sustitutiva, obesidad posmenopáusica, ingesta de alcohol, así mismo la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 representa un factor importante para el riesgo de desarrollar esta enfermedad. (22)

Dada la alta incidencia y prevalencia de esta entidad, se han desarrollado estrategias para el diagnóstico y tratamiento oportuno. Dentro de las herramientas diagnósticas se encuentran el tamizaje que comprende la autoexploración de la glándula mamaria de forma mensual a partir de los 18 años (7 días posteriores al término de la menstruación). Examen clínico mamario anual a partir de los 25 años y la mastografía anual de tamizaje en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años. El US mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con patología mamaria, lo anterior según recomendaciones del consenso de mexicano de mama (23)

Los estudios de imagen como la mastografía, el ultrasonido (US), resonancia magnética (RM) y los estudios moleculares permite detectar, caracterizar, evaluar la extensión de las lesiones mamarias. La mastografía toma especial relevancia debido a su accesibilidad y costos económicos, permite realizar un diagnóstico o en su defecto seguimiento. Deberá ser interpretada y emitir la conclusión de acuerdo al sistema BI RADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems, del American College of Radiology) (24)

Tabla 1. Breast Imaging Reporting and Data Systems, BI RADS, ACR(24)

Categoría	Características	Recomendaciones
0	Insuficiente para diagnóstico. Existe 13% de probabilidad de malignidad.	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios (US y RM) así como la comparación con estudios previos.
1	Negativo Ningún hallazgo que reportar	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
2	Hallazgos benignos	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
3	Hallazgos probablemente benignos, Menos de 2% de probabilidad de malignidad	Requiere seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos, de manera semestral por 2 o 3 años.

4	Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: 4a. Baja sospecha de malignidad 4b. Sospecha intermedia de malignidad 4c. Hallazgos moderados de sospecha de malignidad pero no clásicos	Requiere biopsia
5	Clásicamente maligno	Requiere biopsia
6	Con diagnóstico histológico de malignidad	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.

La biopsia guiada por imagen aumenta la precisión diagnóstica, incluidos los casos de tumor palpable, para lesiones caracterizadas como BIRADS 4 y 5, sus indicaciones se enlistan a continuación:

1. Tumor o masa.
2. Microcalcificaciones.
3. Asimetría en la densidad mamaria.
4. Neodensidad o cambios en una ya existente, detectada en el seguimiento mastográfico.
5. Distorsión arquitectónica.

Dentro de la clasificación del cáncer de mama, englobamos de manera general cuatro fenotipos moleculares y su aproximación por inmunohistoquímica. Se resumen a continuación. (23)

Tabla 2. Clasificación molecular (23)

Subtipo molecular	Aproximación por inmunohistoquímica
Luminal A	RE+, RP >20%, Ki67 <20% GH 1 ó 2 y HER2 -
Luminal B	RE+, RP <20%, Ki67 <20% GH 3 y HER2 + ò -
HER-2	HER2 +, RE y RP -
Triple negativo	RE-, RP- y HER2 -

Para categorizar con mayor precisión los grupos de riesgo se estadifican las pacientes con la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), en este caso la 7ma edición(25), la cual se presenta a continuación.

Tabla 3. TNM (25)

Tumor primario	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
Tis(CDIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis(CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que No está relacionada con el carcinoma invasor o in situ en el parénquima mamario subyacente.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm, pero menos de ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), lo cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos	
N	Ganglios linfáticos regionales (clínico)
Nx	No se puede evaluar el ganglio linfático regional.
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio(s) axilar(es) homolateral(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilar(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) homolateral(es) o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilar(es) palpable(s) o metástasis a ganglios de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.

N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular(es) homolateral(es) y ganglio(s) axilar(es).
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilar(es) homolateral(es).
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclavicular(es) homolateral(es).
pN	Ganglios linfáticos regionales (patológico)
pNx	No se estudiaron los ganglios regionales.
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares, pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pN0(i-)	Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.
pN0(i+)	Sin metástasis histopatológicas pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores de 0.2 mm.
pN0(mol-)	Sin metástasis por histopatología ni estudios de RT-PCR.
pN0(mol+)	Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR (transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa). La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn).
pN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN1mi	Micrometástasis (mayor de 0.2 mm y no mayor de 2 mm).
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor de 0.2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios

	axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mama interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor de 2 mm o bien metástasis a ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mama interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen).
pN3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.

Metástasis a distancia	
Mx	No evaluable.
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

Tabla 4. Estadificación

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

El estudio de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, deben incluir (21-23)

- Historia clínica completa dirigida. Con especial atención en los antecedentes familiares de cáncer mamario, ovario, páncreas y colon. Factores de riesgo para cáncer mamario; e interrogatorio cuidadoso sobre síntomas que denoten metástasis viscerales u óseas. La exploración física debe incluir el tamaño, localización y las características del tumor. Y los demás características del tumor, así como otros signos mamaros, además de presencia o ausencia de adenomegalias en regiones linfoportadoras. Así como las condiciones de la mama contralateral.
- Estadificación del tumor de acuerdo al sistema TNM y/o pTpNpM.
- Laboratorios clínicos generales.
- Radiografía de tórax
- Mastografía bilateral en proyecciones cefalocaudal y lateral oblicua.
- En una lesión sospechosa se recomienda realizar biopsia preoperatoria antes del tratamiento definitivo, con mínima invasión o por marcaje.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS I Y II

Tratamiento conservador: conlleva resección tridimensional del tumor y tejido sano circundante, con márgenes libres y tratamiento de la región axilar correspondiente. Tiene como objetivo el control local preservando la estética de la mama. (26-28).

Indicaciones:

- Estadios I y II, tumor primario $\leq 3\text{cm}$, que deseen conservar la mama y acepten el tratamiento con radioterapia después de la cirugía.
- Casos seleccionados $> 3\text{-}5\text{cm}$, es posible iniciar tratamiento neoadyuvante para disminuir tamaño del primario y realizar una cirugía conservadora o con patrón oncoplastico de inicio.

Contraindicaciones:

- Imposibilidad de obtener márgenes negativos. Multicentricidad clínica o radiológica.
- Incapacidad de obtener un resultado cosmético adecuado por la relación mama-tumor y localización. Considerar técnicas de cirugía oncoplastica.
- No contar con radioterapia o tener contraindicación para recibirla.
- Rechazo explícito de la paciente.

Tratamiento radical: Mastectomía radical modificada. Considerando estadios tempranos I y II, así como enfermedad localmente avanzada II y III (29-31)

Recomendaciones para mastectomía:

- Preferencia de la paciente, luego de haber recibido información completa respecto a sus opciones quirúrgicas y terapéuticas.
- Enfermedad multicéntrica sin posibilidad de márgenes libres.
- Relación mama-tumor desfavorable.
- Dificultad para seguimiento adecuado.
- Sin posibilidades de recibir radioterapia pos operatoria.

La disección axilar podrá realizarse mediante incisiones separadas. En pacientes con cáncer invasor de mama estadíos I y II, es necesario realizar evaluación histopatológica del estado ganglionar. Por lo cual se recomienda efectuar el mapeo de ganglio centinela y su resección para la etapificación quirúrgica de la axila clínicamente negativa. (32-35) Los estudios aleatorizados han demostrado menor morbilidad tanto en hombro como en la extremidad superior con esta técnica frente a la disección axilar de niveles I y II. (34-38) Además de obtener tasas similares de control sin diferencia estadística, con superioridad del ganglio centinela sobre secuelas y complicaciones (dolor, linfedema y pérdida sensorial). (39-40)

El tratamiento locorregional completo, en el cual se alcanza la exéresis y el control de la enfermedad, se relaciona con una mejor supervivencia. Por lo tanto son fundamentales la cirugía y la radioterapia en este grupo de pacientes. Por otra parte, el tratamiento sistémico neoadyuvante, pretende lograr un mayor número de cirugías conservadoras y de procedimientos quirúrgicos con menor complejidad (23)

Los criterios de no resecabilidad inicial son:

- Tumor mamario fijo a la parrilla costal (T4a).
- Invasión extensa a la piel (T4b).
- Conglomerado ganglionar fijo a la pared o a una estructura irresecable.
- Metástasis supraclaviculares ipsilaterales (N3).
- Carcinoma inflamatorio (T4d).
- Edema del brazo relacionado con un conglomerado ganglionar.
- Aún en tumores técnicamente resecables, no se recomienda con N2 o N3.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN ESTADIOS OPERABLES E INOPERABLES

Esta modalidad de tratamiento, incrementa las posibilidades de cirugía conservadora y permite conocer la respuesta patológica al tratamiento, se asocia a un mejor pronóstico. Si inicia con quimioterapia neoadyuvante, es recomendable realizar marcaje con clip radiopaco del sitio del tumor primario. (41)

Quimioterapia. Terapias blanco y Hormonoterapia neoadyuvante.

El estándar va de tres a cuatro ciclos con antraciclinas seguidos por tres a cuatro ciclos de taxanos (en pacientes con HER2-neu +, se agrega trastuzumab), debido a una mayor tasa de posibilidades de respuesta completa (42). Las tasas de respuesta varían de acuerdo con el subtipo molecular: HER2 negativo 7%, triple negativo 30% y HER2-positivo 32-67% (43). En pacientes triple negativo la adición de carboplatino al esquema de antraciclinas y taxanos, mejora la tasa de respuesta completa, sin embargo, se asocia a una mayor tasa de toxicidad hematológica y no hematológica. (44-45). Las terapias blanco como trastuzumab se recomiendan concomitante con taxanos, pero no con antraciclinas. (46-48) El doble bloqueo trastuzumab y pertuzumab está vinculado con incremento significativo de la respuesta completa. Otras terapias blanco asociadas a trastuzumab no están indicadas actualmente en tratamiento neoadyuvante. En mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos y etapas II-III, así como pacientes en quienes la toxicidad esperada de la quimioterapia no sea aceptable o múltiples

comorbiidades. Es recomendable el empleo de un inhibidor de la aromatasas (49,50). De obtener un respuesta clínica objetiva, se deberá continuar el tratamiento por al menos 4-6 meses. (51)

De acuerdo a la respuesta y una vez concluida la quimioterapia neoadyuvante, se consideran las siguientes opciones terapéuticas. (23)

- Respuesta clínica completa/parcial: valorar tratamiento quirúrgico conservador.
- Enfermedad estable: Si el tumor es resecable, se recomienda efectuar tratamiento quirúrgico. En caso contrario, se administrará tratamiento con radioterapia a la mama y zonas linfoportadoras. Posteriormente se revalorará tratamiento quirúrgico. O en su defecto segunda línea de quimioterapia sistémica, hormonoterapia o terapias blanco si están indicadas.
- Receptores hormonales positivos, se indicará hormonoterapia por al menos 5 años, y en tumores HER2 neo positivos, se continuará trastuzumab hasta completar 1 año.
- No está indicado continuar con quimioterapia adyuvante si en la neoadyuvancia, la paciente recibió dosis completas de antraciclina y taxanos, independientemente de la respuesta obtenida.

TRATAMIENTO ADYUVANTE DE QUIMIOTERAPIA, HORMONOTERAPIA Y TERAPIAS BLANCO.

Se le llama adyuvancia, a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un manejo quirúrgico; sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, así como aumentar la sobrevida global. (21,52,53) El oncólogo clínico es quien se encarga de determinar la terapia óptima de acuerdo a las características del tumor y la expresión o no de los blancos terapéuticos (receptores hormonales y el HER2 neo). Se valorará de acuerdo a los siguientes criterios(21,23):

- Ganglios positivos: debido al alto riesgo de recurrencia, todas las pacientes con ganglios positivos deberán recibir tratamiento sistémico adyuvante, quimioterapia(QT) ± hormonoterapia(HT) ± trastuzumab (TzM), sin importar el número de ganglios afectados.
- Ganglios negativos: Recibirán adyuvancia sistémica de existir alguna de las siguientes condiciones:
 - Tumor >1cm, receptores hormonales positivos y HER negativo. (HT±QT)
 - Tumor triple negativo >5mm (QT)
 - Tumor >5mm con sobreexpresión del oncogén HER-2 neo (QT+TzM±HT)
 - Oncotype DX con alta puntuación de recurrencia (≥ 31), de estar disponible (QT+HT)
- Considerar también tratamiento sistémico (QT±HT±TzM) si se presentan las siguientes características:
 - Tumor de alto grado
 - Presencia de invasión linfovascular
 - Oncotype DX intermedia 18-30
 - Edad <35 años

El tratamiento sistémico, deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia antes de los 6 meses de realizado el tratamiento quirúrgico. No es recomendable el uso concomitante de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. En caso de indicación de ambas, se iniciará con quimioterapia y al término de esta se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia de forma conjunta; esta última debe comenzar hasta el término de la primera. Mientras que la radioterapia y hormonoterapia pueden administrarse de manera conjunta. (23)

Se recomienda el empleo de esquemas basados en antraciclinas debido al modesto beneficio en supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global versus esquemas previos de ciclofosfamida (21,52,53). Los taxanos, demostraron un beneficio clínico moderado independientemente de la expresión de receptores hormonales, el número de ganglios axilares afectados o el estado menstrual (21,54,55). Las pacientes con tumores triple negativos, se recomienda utilizar los mismos esquemas, no se cuenta con evidencia de otros regímenes para este subgrupo. Los esquemas enlistados, cuentan con la mayor evidencia de beneficio con quimioterapia adyuvante:

- FAC o FEC seguido de paclitaxel semanal (56,57)
- FEC-100 seguido de docetaxel trisemanal (58)
- EC/AC seguido de paclitaxol semanal (59,60)
- TAC (61)
- TC(62)
- Dosis densas de AC, seguidas de dosis densas de paclitaxel (63)
- Dosis densas de AC, seguidas de paclitaxel semanal (63)

Por otro lado, la hormonoterapia se recomienda para pacientes con carcinoma in situ, tamoxifeno (TMX, 20mg/día) por 5 años, como terapia reductora de riesgo de recaída con cirugía conservadora y receptores hormonales positivos. (64-66) Para mujeres posmenopáusicas, considerarse inhibidor de la aromatasa por 5 años. (67-68)

En cuanto al carcinoma invasor, en aquellas pacientes premenopáusicas al diagnóstico se recomienda TMX misma dosis, por 5 a 10 años, con receptores hormonales positivos (65), aquellas que se consideran posmenopáusicas al concluir los primeros 5 años, extender la HT con inhibidores de la aromatasa por 5 años más. Aquellas mujeres que permanecen premenopáusicas después de haber recibido la QT, y con algún factor de alto riesgo (<35 años, tumores mayores de 2cm, ganglios positivos y grado histológico 3) se recomienda tratamiento por 5 años, con inhibidor de aromatasa o TMX más ablación ovárica. (69,70) Por último, en pacientes posmenopáusicas al diagnóstico, la recomendación es con inhibidores de la aromatasa por 5 años, en aquellas con receptores hormonales positivos. Importante considerar, al prescribir HT extendida (por más de 5 años) la expectativa de vida, la presencia de factores clínico patológicos de alto riesgo, la tolerancia previa al tratamiento y las comorbilidades de cada paciente. (23)

Las terapias blanco, específicamente el anticuerpo monoclonal trastuzumab (TZM), en pacientes con sobreexpresión HER2 neu +++ por IHQ o FISH+, en combinación con QT adyuvante, ha permitido la obtención de beneficio tanto en la sobrevida libre de recaída (HR 0.62) como en la supervivencia global (HR 0.66) (71-73) Es recomendable iniciar de forma temprana, junto con los taxanos y posteriormente la antraciclina, debido a que esta secuencia muestra los mejores resultados. (74) Antraciclinas y trastuzumab no están

recomendados debido al incremento de cardiotoxicidad. Actualmente se aconseja que la duración del tratamiento adyuvante con TZM sea de 1 año, no se ha evidenciado beneficio posterior a este periodo (75-79) El esquema con paclitaxel semanal + trastuzumab por 12 semanas seguido de trastuzumab cada 3 semanas hasta completar 1 año, puede ser una opción. (80) Este grupo de pacientes debe ser evaluado cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad. Deberá evaluarse la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo antes de iniciar este agente monoclonal, cada 12 semanas y al finalizar. (23)

TRATAMIENTO ADYUVANTE DE RADIOTERAPIA

Las pacientes tratadas con cirugía conservadora deberán recibir radioterapia externa (RT) a la mama con dos campos tangenciales. La dosis recomendada será de 45 a 50.4 Gy en 25 o 28 fracciones. La dosis adicional al lecho tumoral será de 10 a 16 Gy; con fotones, haz de electrones o braquiterapia, de acuerdo a la disponibilidad de los equipos de radioterapia y experiencia del radiooncólogo. (23)

Se prefieren las referencias radiopacas en los márgenes quirúrgicas para facilitar la precisión del tratamiento y la dosis de incremento. (81)

El hipofraccionamiento (dosis mayor por fracción, menor número de fracciones) está indicado en pacientes con cirugía conservadora de mama, ≥ 50 años, tumor pT1-2 N0, márgenes negativos. (82) La RT hipofraccionada no está indicada en pacientes mastectomizadas o a las áreas ganglionares. (83) Este esquema no es inferior al convencional en cuanto al control local, no afecta la cosmesis, y puede disminuir la toxicidad aguda en contraparte. (84)

La irradiación parcial de la mama, es otra alternativa de tratamiento conservador, en etapa T1-2 (<3cm) N0M0. La recomendación es en pacientes posmenopáusicas, sin mutación BRCA 1 y 2, tamaño tumoral T<2cm, margen quirúrgico negativo, receptores hormonales positivos, sin multicentricidad ni multifocalidad, ganglios linfáticos negativos. Es decir, pacientes sin factores de mal pronóstico. (85-87)

Para aquellas pacientes sometidas a cirugía conservadora sin indicación de quimioterapia adyuvante, la RT debe otorgarse en las primeras 8 semanas posteriores al procedimiento quirúrgico. En pacientes con QT neoadyuvante y cirugía, dentro de los 30 días. Luego de la cirugía y QT adyuvante en el primer mes, de modo que no debe retrasarse más de 7 meses a partir de la cirugía (88-90)

Las pacientes con presencia de cuatro o más ganglios deberán recibir tratamiento con RT a las cadenas axilares y supraclavicular, ya sean pos cirugía conservadora o mastectomía. En el grupo de uno a tres ganglios, pos ganglio centinela, sin disección ganglionar, deben irradiarse excepto con micrometástasis o células aisladas. Igualmente, con uno a tres ganglios axilares positivos después de una disección óptima (10 ganglios) en pacientes menores de 40 años y con ruptura capsular. Otras indicaciones, dos o más de los siguientes factores: premenopausia, receptores hormonales negativos, invasión

linfocelular, tumores de alto grado (SBR III) y T inicial ≥ 2 cm. Así mismo, se recomienda la técnica con menor toxicidad a nivel de plexo braquial. (91-96)

La cadena mamaria interna deberá incluirse en el campo de tratamiento en caso de presentar ganglios positivos por clínica o imagen y cáncer inflamatorio. El beneficio es limitado y deberá evaluarse de forma individual por la potencial toxicidad cardíaca (97-99)

En pacientes mastectomizadas, se debe incluir la pared torácica, cicatriz de mastectomía y deben considerarse los orificios de drenaje en el campo de tratamiento. Las indicaciones para irradiar la pared torácica son las siguientes: (100,101)

- Lesión primaria >5 cm (T3)
- Invasión a la piel o la fascia del pectoral (T4)
- Margen quirúrgico positivo
- N2

Para pacientes con enfermedad localmente avanzada, habitualmente se utiliza de forma pos operatoria de acuerdo a las siguientes indicaciones:

- Tumores iniciales T3 o T4
- Márgenes quirúrgicos positivos
- Cuatro o más ganglios axilares positivos (N2)
- Cirugía conservadora pos quimioterapia neoadyuvante.

La dosis recomendada de radioterapia a la pared torácica y las zonas linfoportadoras es de 50Gy. En caso de margen positivo, se recomienda dosis adicional a la pared costal. (94,100,101).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama es un problema de salud pública y la principal causa de cáncer en la mujer en nuestro país. El tratamiento antineoplásico de las pacientes se sabe que se relaciona su tratamiento conllevan a muchas complicaciones clínicas como la anorexia, las alteraciones del gusto y el olfato, el vómito y las náuseas, la pérdida de peso, desnutrición e incluso obesidad, que en casos severos puede conducir a un estado de caquexia, y pueden afectar el éxito de los tratamientos médicos e inducir a la toxicidad. No es claro el panorama del gasto energético de las pacientes con cáncer de mama que suele reportarse con o sin cambios durante los tratamientos antineoplásicos ya que muchos estudios sólo toman poblaciones muy localizadas.

Derivado de las observaciones expuestas sobre el gasto metabólico en reposo y su asociación a mayor toxicidad e impacto en el tratamiento adyuvante, hemos planteado la siguiente cuestionante:

¿Cuál es la relación que existe entre el gasto energético en reposo de pacientes con cáncer de mama durante su tratamiento antineoplásico y su relación con la progresión de la enfermedad?

III. JUSTIFICACIONES

El gasto energético en reposo, se proyecta como un indicador pronóstico en pacientes oncológicos. Se ha observado en múltiples estudios que aquellos pacientes quienes cursan un proceso neoplásico y que presentan un gasto energético en reposo elevado una mayor tasa de complicaciones y toxicidad asociada a los tratamientos adyuvantes. De tal modo, que en algunos pacientes el tratamiento adyuvante a tenido que derivarse, prolongarse o cambiar por esquemas menos tóxicos, que no necesariamente son los de primera opción terapéutica. Por tal motivo, en esta revisión se evaluará el impacto del gasto metabólico en reposo en sobrevida global a dos años en pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario, y que requirieron de tratamiento adyuvante de quimioterapia y radioterapia.

Hipótesis:

El gasto energético en reposo se relaciona significativamente al control local de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia y radioterapia a 2 años de seguimiento.

IV. OBJETIVOS

Determinación del gasto energético en reposo y su relación con el control local de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia y radioterapia a 2 años de seguimiento

Objetivos específicos:

1. Medir el gasto energético en reposo mediante calorimetría indirecta (antes y después del tratamiento antineoplásico).
2. Describir el tratamiento antineoplásico de las pacientes con cáncer de mama.
3. Evaluar el control local del cáncer de mama a 2 años por medio de la terminación del fallo al tratamiento antineoplásico.

V. METODOLOGÍA

Diseño del estudio y población Diana:

Se trató de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo que incluyó en pacientes con cáncer de mama de la consulta del servicio de Oncología, y que por medio de la firma de un consentimiento informado hayan decidido aceptar participar en este proyecto de investigación (ANEXO 1).

Criterios de selección de la muestra

Se seleccionó a pacientes mayores de 18 años con recién diagnóstico de cáncer de mama que fueran a recibieron tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, que llevaran su control externo en el Hospital General de México, y que firmaron su consentimiento informado para participar en el estudio. No se incluyó a pacientes que hayan recibido tratamientos previos fuera de la unidad de Oncología, con antecedente de cáncer en otros sitio o dobles diagnósticos primarios. Se excluyeron a las pacientes que no toleraron la prueba de la calorimetría indirecta por 10 min y aquellas que hayan decidido retirar su consentimiento informado, o que perdieran seguimiento a 2 citas consecutivas.

Recolección de la muestra

Se hizo un corte de la muestra de las pacientes con cáncer de mama considerando datos de pacientes de enero 2015 a diciembre 2017. Sin embargo, el cálculo de la muestra esperado es de al menos 65 pacientes, con base a diferencia de medias de grupos independientes mediante la siguiente formula:

$$n_c = n_e = \frac{2 * S^2}{D^2} * (Z_{\alpha/2} * Z_{\beta})^2$$

n_c = tamaño de muestra del grupo de referencia.

n_e = tamaño de muestra para el grupo con una intervención alternativa.

d = promedio de las diferencias individuales entre los valores basales y posteriores.

S^2 = varianza de ambas distribuciones.

$Z_{\alpha/2}$ = valor del eje de las abscisas de la función normal en dónde se acumula la probabilidad de $(1-\alpha)$ para contraste de hipótesis bilateral.

Z_{β} = valor del eje de las abscisas de la función normal estándar en dónde se acumula la probabilidad de $(1-\beta)$.

Según lo anterior se deberían analizar 59 pacientes pero ajustando el tamaño muestral a las pérdidas se incluirán 65 pacientes para cada grupo.

Muestra ajustada a las pérdidas = $59 \left(\frac{1}{1-10\%} \right) = 65$.

Procedimiento.

Una vez seleccionando al paciente se procedió a la firma de la carta de consentimiento informado y autorización para participar en el estudio, además se colectaron los siguientes datos en una hoja de registro (Anexo 2) : el peso antes de iniciar el tratamiento (PI) y al final (PF), la talla y se calculó el índice de masa corporal (IMC) a partir de la fórmula: $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$, y se clasificará según los criterios de la OMS.

Al mismo tiempo previo al tratamiento médico se realizó la primera medición del GER en la cual el paciente se presentó en ayuno de 2 horas, en reposo, es decir sin haber realizado alguna actividad física durante al menos 30 minutos. El GER se midió mediante el calorímetro indirecto REEVUE modelo 8100, que midió la cantidad de oxígeno aspirado (VO₂) y estimó el REE usando la ecuación de Weir con un valor asumido RQ=0.83. REE=6.925 * VO₂.

Se le colocó una boquilla o mascarilla al paciente en la boca, creando un sello hermético con los labios del paciente alrededor de la boquilla para asegurar que todo el aire de exhalación pasa a través del tubo, después cuando el paciente se sintió cómodo se colocó una pinza nasal sobre las aletas de la nariz; esta pinza se utilizó para bloquear el paso del aire a través de las ventanas de la nariz y asegura que el REEVUE analizara todo el aire exhalado. El mismo procedimiento se realizó al finalizar el tratamiento con quimio y/o radioterapia según el caso de la paciente.

Se realizó un seguimiento a 2 años por medio de la valoración de tomografías o ultrasonidos registrados en el expediente clínico electrónico y físico en el cual se determinó el éxito o no de la enfermedad por medio de la determinación del fracaso clínico con actividad tumoral en 2 años posteriores a la realización del primer esquema de tratamiento médico.

Aspectos éticos y de bioseguridad.

El presente estudio cumple con los principios estipulados en la declaración de Helsinki y el código de Nuremberg, así como a la ley general de salud en materia de investigación para la salud, debido a que se cuenta con un proyecto de investigación previamente autorizado por el comité de Ética e Investigación del Hospital General de México (Anexo 3)

La presente investigación representa un riesgo mínimo para los participantes, ya que es de tipo observacional (102)

Relevancia y expectativas.

Esta investigación será de uso para el área de oncología y nutrición, ya que de esta manera podremos establecer la relación con la determinación de la calorimetría indirecta como factor pronóstico de la progresión de la enfermedad lo que podría ayudar a mejorar los esquemas de tratamiento, así como la calidad de vida de las pacientes durante estos.

Análisis estadístico

La base de datos se hará en el programa microsoft excel 2016 y se analizarán los datos en el programa SPSS versión 22.

Se utilizará estadística descriptiva con todos los datos y posteriormente se compararán las variables cualitativas nominales por medio de la prueba Chi-cuadrada. Se utilizará para las variables cuantitativas la pruebas T de student para muestras independientes o su equivalente la prueba U de Mann Whitney o para agrupaciones de datos mayores de 3 clasificaciones la prueba Kruskall Wallis debido a la población obtenida.

VI. RESULTADOS

Se analizaron un total de 65 casos, de los cuales 34 cumplieron con los criterios de selección. El promedio de edad fue 50.65 años (rango 31-68 años). El peso promedio para este grupo fue de 65.3kg (rango 48-109kg). El estado nutricional de acuerdo al IMC previo al inicio del tratamiento adyuvante fue de 27.52kg/m² con un rango de 19.7-47.17kg/m², y posterior al mismo apenas mostró un incremento para una media de 27.66kg/m². La mayoría de las pacientes no presentaron comorbilidades, sin embargo 12 de ellas presentaron algún tipo de morbilidad, 8.8% diabetes mellitus, 11.8% hipertensión arterial sistémica, 11.8% ambas y obesidad clase III en una paciente. En cuanto a las características oncológicas, etapas tempranas, es decir IA, IB, y las etapas IIA y IIB, se presentaron en un 38.2%, mientras que las etapas localmente avanzadas (IIIA, IIIB, IIIC) en un 58.8%, y una paciente con etapa IV oligometastásica. Las pacientes presentaron un subtipo molecular luminal A en un 41.2%, luminal B 29.4%, siendo los grupos de mayor representación, mientras que el triple negativo se presentó en el 23.5% y el Her2 en un 5.9%. La estirpe histológica fue predominante el ductal infiltrante con un 88.2%, mientras que el lobulillar infiltrante se mostró en un 2.9% y el lobulillar in situ en 5.9% y una paciente con histología mixta.

EN cuanto al tratamiento oncológico, 64.7% de las pacientes se llevaron a quimioterapia neoadyuvante, mientras que el tratamiento quirúrgico de mayor casuística fue la mastectomía con un 64.7%. La gran mayoría de las pacientes recibieron tratamiento con Radioterapia adyuvante, 97%. La dosis promedio de radioterapia en sus diferentes modalidades y fraccionamientos fue de 42.2Gy. mientras que la hormonoterapia adyuvante fue requerida en el 70.5% de las pacientes.

Tabla 5. Características de la población

Edad	Media 50.65 años (31-68 años)
Comorbilidades	
DM	3 (8.8%)
HAS	4(11.8%)
Obesidad clase III	1(2.9%)
DM/HAS	4(11.8%)
Otras	1(2.9%)
Ninguna	21(61.8%)
Etapas clínicas	
IA	1(2.9%)
IB	2(5.9%)
IIA	2(5.9%)
IIB	8(23.5%)
IIIA	15(44.1%)
IIIB	4(11.8%)
IIIC	1(2.9%)
IV	1(2.9%)
Subtipo molecular	

Luminal A	14(41.2%)
Luminal B	10(29.4%)
Triple negativo	8(23.5%)
Her2	2(5.9%)
Histología	
Ductal infiltrante	30(88.2%)
Lobulillar in situ	2(5.9%)
Lobulillar infiltrante	1(2.9%)
Mixto	1(2.9%)
Cirugía	
Conservadora	12 (35.2%)
Mastectomía	22 (64.7%)
Dosis RT (Gy)	
Si recibieron	33(97%)
No recibieron	1(2.9%)
Quimioterapia	
Neoadyuvante	22(64.7%)
Adyuvante	8(23.5%)
No recibieron	2(5.9%)
Hormonoterapia	
Si recibieron	24(70.5%)
No recibieron	10(29.41%)

Se observó la media del gasto energético en reposo, inicial y final, registrando una media inicial de 1045.71 kcal para el luminal A, 1325kcal para el luminal B, mientras que para el triple negativo se registró en 1403kcal, y el de mayor GER se evidenció para el HER2 con una media 1678kcal. El GER final disminuyó sustancialmente como muestra la tabla 6.

Tabla 6. Gasto energético en reposo, inicial y final por subtipo molecular

		GERi (kcal)	DE, IC 95%	GERf (kcal)	DE, IC 95%
Luminal A	14	1045.71	± 395, (817.76-1273.67)	871.00	± 553.31, (536.64-1205.36)
Luminal B	10	1325.40	± 539, (939.8-1710.91)	1049.20	± 517.4, (679.0-1419.38)
Triple negativo	8	1403.38	± 339,(1120.0-1686.78)	780.13	± 671.2, (219-1341.2)
Her2	2	1678.00	± 153,(305.73-3050.27)	929.00	± 91.9, (103.1-1755)

No hubo diferencias significativas cuando se aplicaron las pruebas entre los subtipos moleculares tomando en cuenta GER inicial y GER final. Presentando $p = 0.11$ para el inicial y $p = 0.779$ para el final.

Tabla 7. Diferencias entre Gasto energético en reposo inicial y final

		Dif GER (kcal)	DE, IC 95%
Luminal A	14	145.46	± 675, (-262.54-553.46)
Luminal B	10	276.2	± 452, (-47.6-600)
Triple negativo	8	623.25	± 707,(31.36-1215)
Her2	2	749.00	± 244,(-1449-2947)

La prueba de Levene, mostró significancia estadística entre las diferencias del GER inicial versus final, reportando una $p = 0.003$.

Tabla 9. Correlación del GER inicial y final. (Kruskall wallis)

		Dif GER (kcal)	DE, IC 95%	Significancia
GERi-GERf	34	297.12	± 586.7, (85.58-508.66)	P= 0.007

La correlación de la diferencia entre GER inicial y el final, también se mostró con significancia al reportar $p=0.007$.

En cuanto al seguimiento del control local, se reportaron los siguientes controles de acuerdo a las siguientes tablas

Tabla 10. Control local a los 6 meses.

	N	%
BIRADS 2	15	44.1
BIRADS 3	3	8.8
Clínico	13	38.2
Recurrencia	2	5.9
Muerte	1	2.9

Observando una tasa de control local a 6 meses del 91.17%(31 pacientes).

Tabla 11. Control local a los 12 meses.

	N	%
BIRADS 2	17	50
BIRADS 3	5	14.7
Clínico	9	26.4
Recurrencia	2	5.9
Muerte	1	2.9

A los 12 meses, las 31 (91,17%) sobrevivientes mostraron adecuado control local de acuerdo al seguimiento efectuado.

Tabla 12. Control local a 18 meses.

	N	%
BIRADS 2	18	52.9
BIRADS 3	5	14.7
Clínico	8	23.5
Recurrencia	2	5.9
Muerte	1	2.9

Tabla 13. Control local a 24 meses.

	N	%
BIRADS 2	16	47.1
BIRADS 3	4	11.8
Clínico	10	29.4
Recurrencia	3	8.8
Muerte	1	2.9

A los 24 meses de seguimiento, la tasa de control local se reflejó favorable en un 88% de las pacientes. La sobrevida global a 2 años se reflejó en un 97% mientras que la falla al tratamiento se representó en un 11.8%.

VII. DISCUSIÓN

Los resultados mostrados reflejaron una descripción similar reportada en la literatura para el comportamiento oncológico en este grupo de pacientes. El GER inicial se mostró con diferencia significativa con respecto al del final, sin embargo esto no se relacionó con el control local a dos años, reflejado por una significancia limítrofe, sin embargo en el aspecto clínico, este descenso del GER posterior al tratamiento adyuvante podría presentar un factor pronóstico favorable en el impacto de control local.

En cuanto al tratamiento oncológico, se observó un apego adecuado a las recomendaciones internacionales y nacionales para el tratamiento oncológico del cáncer de mama, con resultados excelentes a dos años en cuanto a supervivencia global y control local. Sin embargo, es necesario efectuar un seguimiento más estricto de acuerdo a las guías internacionales y nacionales, en cuanto a los estudios de control por imagen.

Por otro lado, no existe en la literatura reporte alguno que trate sobre el impacto del gasto energético en reposo como un factor pronóstico. Lo reflejado en el presente estudio no descarta ni confirma el GER como un valor predictivo, a decir de los resultados clínicos, hay una significancia que debería profundizarse más en estudios posteriores. De acuerdo a la literatura citada, no hay un consenso que asuma rotundamente que el GER en el cáncer de mama presente una elevación al diagnóstico. Sin embargo en esta revisión se documentó una elevación del mismo, como ya se ha documentado en revisiones previas, el gasto energético puede verse incrementado por el tamaño del tumor o la etapa clínica, incluso por un tratamiento quirúrgico previo. En esta revisión se refleja una alta tasa de tratamientos quirúrgicos, valdría la pena categorizarlos y efectuar mediciones del GER en los diferentes puntos clave del tratamiento oncológico. El cáncer de mama mantiene un tratamiento multidisciplinario y sería prudente determinar el gasto energético en las diferentes modalidades de tratamiento.

VIII. CONCLUSIONES

De acuerdo a esta revisión el gasto energético en reposo no mostró una significancia contundente como factor pronóstico o predictivo en el control local a dos años de pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, tampoco lo descarta. Es necesario efectuar estudios prospectivos controlados.

IX. RECOMENDACIONES

El gasto energético en reposo, podría tener un factor predictivo en el impacto del tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de mama. Para ello es necesario realizar un ensayo prospectivo en el cual se incluyan mediciones del GER en los diferentes puntos clave del tratamiento oncológico y efectuar un seguimiento en apego a las recomendaciones nacionales e internacionales.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. P. García-Peris et al. Prospective study of resting energy expenditure changes in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy measured by indirect calorimetry. *Nutrition* 21 (2005) 1107–1112
2. M. M. Reeves et al. Resting energy expenditure in patients with solid tumors undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 22 (2006) 609–615
3. K.L Campbell et al. Resting Energy Expenditure and Body Mass Changes in Women During Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Cancer Nursing*, Vol. 30, No. 2, 2007, 95-100
4. J.A.E. Langius et al. Resting energy expenditure in head and neck cancer patients before and during radiotherapy. *Clinical Nutrition* 31 (2012) 549-554
5. Katsuhisa Omagari et al. The Relationship between Energy Expenditure and Type or Stage of Cancer. *ACTA MEDICA NAGASAKIENSIA* 57 (2012) 33-40
6. Guinan et al. The presentation of metabolic dysfunction and the relationship with energy output in breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Nutrition Journal* 2013, 12:99
7. P.C. Galati et al (2016). Variation of resting energy expenditure after the first chemotherapy cycle in acute leukemia patients, *Nutrition and Cancer*, 68:1, 86-93
8. C. P. Zuconi et al. Energy expenditure in women with breast cancer. *Nutrition* 31 (2015) 556–559
9. Nguyen, T., Batterham, M. J. & Edwards, C. (2016). Comparison of resting energy expenditure between cancer subjects and healthy controls: a meta-analysis. *Nutrition and Cancer: an international journal*, 68 (3), 374-387
10. SA Purcell, SA Elliott, VE Baracos, QSC Chu and CM Prado. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *European Journal of Clinical Nutrition* (2016), 1–9
11. Jouinot A, et al. Resting energy expenditure in the risk assessment of anticancer treatments, *Clinical Nutrition* (2017) 1-8
12. M.T. Pires de Souza et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with head and neck cancer: An observational study leading to a new predictive equation. *Nutrition* (2018)
13. Cao, D.X., et al., Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr*, 2010. 29(1): p. 72-7.
14. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2005;23(7): 1370-1378.
15. Micheline Tereza Pires de Souza, Pierre Singer, Gislaine Aparecida Ozorio, Vitor Modesto Rosa, Maria Manuela Ferreira Alves, Rossana Verónica Mendoza López, Dan L. Waitzberg, Resting energy expenditure and body composition in patients with head and neck cancer: An observational study leading to a new predictive equation, *Nutrition* (2018)
16. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029–1033.
17. Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2: 27-35, 2011

18. D.-x. Cao et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clinical Nutrition* 29 (2010) 72–77
19. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015 Jan 1;33(1):90e9.
20. WHO. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Agosto 06. 2018
21. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. (Version 1.2018). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf. Accessed July 31, 2018.
22. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical Guideline Published: 25 June 2013. nice.org.uk/guidance/cg164.
23. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Séptima revisión. Colima 2017. Masson Doyma. México 2017.
24. Breast Imaging Reporting and Data Systems, American College of Radiology, Mammography, 5th ed., 2013
25. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, (editors). AJCC cancer staging manual, 7th edition. France: Springer; 2010 [cited 2014 Jun 12]
26. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048-1053.
27. Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am* 2003;83:885-899.
28. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 2010;251:632-639.
29. Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R, et al. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139:148-150.
30. Alm El-Din MA, Taghian AG. Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:229-235.
31. Sabel MS. Surgical considerations in early-stage breast cancer: lessons learned and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:10-19.
32. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720.
33. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8:67S-70S.
34. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary-lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-933.
35. Kuehn, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:252-259.
36. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Eng J Med* 2003;349:546-553.

37. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
38. Kargožaran H, Shah M, Li Y, et al. Concordance of peritumoral technetium 99m colloid and subareolar blue dye injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Res* 2007;143:126-129.
39. Meyer-Rochow GY, Martin RC, Harman CR. Sentinel node biopsy in breast cancer: validation study and comparison of blue dye alone with triple modality localization. *ANZ J Surg* 2003;73:815-818.
40. Krikanova M, Biggar M, Moss D, et al. Accuracy of sentinel node biopsy for breast cancer using blue dye alone. *Breast J* 2010;16:384-388.
41. Donker M, Straver ME, Rutgers EJ, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) in breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *EJSO* 2012;38(12):1218-1224
42. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508-1516.
43. Von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:145-156.
44. Sikov WM, Berry DA, Perou C, et al. Impact of the addition of carboplatin and or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple negative breast cancer: CALBG 4063 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:13-21.
45. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin with triple negative and HER2- positive early breast cancer (GeparSixto GBG66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747- 756.
46. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2- positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014;15:640-647.
47. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011;29:3351-3357.
48. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomised trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676- 3685.
49. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozol versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone-

- receptor positive breast cancer: the pre-operative "Arimidex" compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-2103.
50. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedth J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-1532.
 51. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br. J Cancer* 2013;108:1587-1592
 52. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
 53. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
 54. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD004421.
 55. De Laurentiis M, Cancellato G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44-53.
 56. Assikis V, Buzdar A, Yang Y, et al. A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 2003;97(11):2716-2723.
 57. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805-814.
 58. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671.
 59. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2353-2360.
 60. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-1671.
 61. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.
 62. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183.
 63. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.

64. Cuzick J, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12(1):21-29.
65. Wapnir IL, et al. Long term-outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-27 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-488.
66. Fisher B, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662.
67. Margolese RG, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women in ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSAB B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387:849-856.
68. Forbes J, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:866-873.
69. Pagani O, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *NEJM* 2014;371:107-118.
70. Francis PA, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436-446. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
71. Zardavas D, Tryfonidis K, Goulioti T, Piccart M. Targeted adjuvant therapy in breast cancer. *Exp Rev Anticancer Ther* 2016;16(12):1263-1275.
72. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008;13:620-630.
73. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236-244.
74. Pérez EA, Romond E, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744-3752.
75. Lambertini M, Pondé NF, Solinas C; de Azambuja E. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Exp Rev Anticancer Ther* 2017;17(1):61-74. doi: 10.1080/14737140.2017.1264876.
76. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2015; abstract S5-04*.
77. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4491-4497.
78. Jackisch C, Piccart MJ, Gelber RD, et al. HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer – Final analysis. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2015; abstract PD5-01*.

79. Pivot X, Romieu G, Debled M. et al 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(8):741-748.
80. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134-141.
81. Kirova YM. Radiation therapy (RT) after breast-conserving surgery (BCS) in 2015- the year of radiation therapy advances. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(4):437-440.
82. Shaitelman SF, Sclemback PJ, Arzu I, et al. Acute and short term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole breast irradiation: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015;1:931-941.
83. Budach W, Bölke E, Matuschek C. Hypofractionated Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer. A Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Breast Care (Basel)* 2015;10:240- 245.
84. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162(3):409-417. doi: 10.1007/s10549-017-4118-7
85. Polgár C, Ott O, Hildebrandt G, et al. Late side effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole breast irradiation after breast conserving surgery for low risk invasive and in situ carcinoma of the female breast: 5 years results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):259-268.
86. Vicini F, Shah CH, Tendulkar R, et al. Accelerated partial breast irradiation: an update on published level I evidence. *Brachytherapy* 2016;15(5):607-615.
87. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(2):73-79. doi: 10.1016/j.prro.2016.09.007.
88. Flores-Balcázar CH, Flores-Luna L, Villarreal-Garza CM, et al. Long Waiting Lists for Initiation of Adjuvant Radiation Therapy Adversely Affects Survival in Breast Cancer Patients: A thing to Consider in Overcrowded Radiation Therapy Facilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016, 96(2): E409.
89. Rodin D, Longo J, Sherertz T, et al. Mobilising Expertise and Resources to Close the Radiotherapy Gap in Cancer Care. *Clin Oncol* 2017;29:135-140.
90. Chan S, Rowbottom L, McDonald R, et al G.A. Does the Time of Radiotherapy Affect Treatment Outcomes? A Review of the Literature. *Clin Oncol* 2017;29(4):231-238. doi 10.1016/j.clon.2016.12.005.
91. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacemi Y, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S139-S146.
92. Speers C, Pierce LJ. Postoperative Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: A review. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1075-1082
93. Ponzzone R, Ruatta F, Gatti M, et al. Omission of axillary dissection after a positive sentinel lymph-node: Implications in the multidisciplinary treatment of operable breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;48:1-7.

94. Swanick CW, Smith BD. Indications for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a review of the evidence and recommendations for clinical practice. *Chin Clin Oncol* 2016;5(3):38-51.
95. Budach W, Bölke E, Kammers K, et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 2015;10:258
96. Wong JS, Warren LEG, Bellon JR. Management of the Regional Lymph Nodes in Early-Stage Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:37-44
97. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. MA20 Study Investigators. Regional nodal irradiation in early- stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):307-316.
98. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, et al. Role of Internal Mammary Node Radiation as a Part of Modern Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review. *Int J Radiat Biol Phys* 2016;95(2):617-631.
99. Poortmans PM Collete S, Kirove C, Et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:317-327.
100. Bazan JG, White JR. The role of Postmastectomy Radiation Therapy in Patients with Breast Cancer Responding to Neoadjuvant Chemotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:51-58.
101. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Ann Surg Oncol* 2017;24:38-51.
102. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación: 02.04.2014

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
“EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO SOBRE EL GASTO
ENERGÉTICO EN REPOSO, CONSUMO DE ALIMENTOS Y CALIDAD DE VIDA”

Fecha: _____

No. del Paciente: _____

Nombre del investigador responsable: _____

Usted está siendo invitado(a) a participar en este estudio; su participación será para nosotros de gran importancia, pero no es obligatoria, tiene derecho a retirar este consentimiento en cualquier momento que lo desee, sin que esto afecte la atención y cuidados brindados. Firmando esta carta declara estar de acuerdo en participar en el estudio “Efecto del tratamiento antineoplásico sobre el gasto energético en reposo, consumo de alimentos y calidad de vida”.

Debido a que el cáncer es una enfermedad que afecta a muchas personas y los diferentes tratamientos provocan muchas complicaciones, se decidió realizar esta investigación con la finalidad de conocer si es posible disminuir dichas complicaciones y mejorar la calidad de vida cuando a los pacientes se les mide el gasto energético en reposo antes de iniciar su tratamiento y después del tratamiento, esto se medirá por medio de su respiración.

El gasto energético en reposo es la cantidad mínima de energía que necesita para llevar a cabo las funciones vitales del organismo como mantener la temperatura corporal, el trabajo de los órganos principales como el corazón, los pulmones, el hígado, los riñones y el cerebro.

Antes de iniciar y después del tratamiento de la radioterapia y/o quimioterapia se medirá el gasto energético en reposo mediante un calorímetro indirecto, se usará una mascarilla la cual se le colocará aproximadamente durante 10 minutos y usted tendrá que respirar por ahí, esta evaluación no representa ningún riesgo para usted, esto nos ayudará a un mejor seguimiento del efecto que tiene el gasto energético en la calidad de vida, así que es muy importante que usted asista a todas las consultas.

Nos comprometemos a aclararle cualquier duda que surja con respecto al procedimiento del estudio en cualquier momento, así como también brindarle la información que vayamos obteniendo del mismo, al igual que respetar el anonimato si así lo desea.

Debemos aclarar que los procedimientos a realizar incluidos en este estudio, no representarán ningún costo adicional para usted, ya que los gastos serán cubiertos completamente por el Hospital General de México.

Si se cuenta con alguna información que pueda influir en la voluntad del paciente para proseguir en el estudio se le será comunicado lo antes posible. Representantes del Comité Ético de Investigación Clínica del HGM o las Autoridades Sanitarias Nacionales o de otro país pueden examinar los documentos médicos para verificar la información recogida.

1/2

“EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO SOBRE EL GASTO
ENERGÉTICO EN REPOSO, CONSUMO DE ALIMENTOS Y CALIDAD DE VIDA”

Para cualquier duda relacionada con su participación en este estudio puede acudir con la presidenta de la comisión de ética la Dra. Estela García Elvira, al teléfono 27892000 ext. 1330.

Cualquier pregunta sobre el protocolo podrá comunicarse con Silvia Andrea Soto al 0445523402792 las 24 horas del día.

Nombre del paciente:

Dirección:

Teléfono: _____

Firma: _____

Nombre del testigo:

Dirección:

Teléfono: _____

Firma: _____

Nombre del testigo:

Dirección:

Teléfono: _____

Firma: _____

Nombre del investigador:

Dirección:

Teléfono: _____

Firma: _____

ANEXO 2
HOJA DE REGISTRO DE DATOS

Fecha: _____.

Expediente Clínico Único: _____ Expediente de Oncología: _____

Nombre

Edad: _____

Dirección:

Teléfono: _____

Diagnóstico: _____ **Estadio:** _____

Tratamiento Oncológico:

TIPO Y DOSIS

(_____) QUIMIOTERAPIA: _____

— DOSIS

(_____) RADIOTERAPIA: _____

(_____) TIPO Y DOSIS QUIMIOTERAPIA DOSIS Y
RADIOTERAPIA: _____

Datos Antropométricos:

Peso habitual: _____

Indicador/N. de medición	Primera medición	Segunda medición
Peso (Kg)		
Talla (m)		
IMC (Kg/m ²)		

Datos para el protocolo de investigación:

Número de paciente: _____

	Primera medición	Segunda medición
VO ₂		
GER		
RQ		

Glucosa sérica		
Colesterol sérico		
Triglicéridos séricos		
Proteínas totales		
Albúmina		

Anexo 3. Carta de aceptación de protocolo.



DI/03/012/034


México, D. F., a 28 de enero de 2013

DRA. VANESSA FUCHS TARLOVSKY
Servicio de Oncología
Presente.

Por este conducto hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado "EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO SOBRE EL GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO, CONSUMO DE ALIMENTOS Y CALIDAD DE VIDA", con clave de registro DI/13/111/04/005, así como la carta de consentimiento informado fueron presentados a las Comisiones de Ética e Investigación quienes dictaminaron su **A P R O B A C I O N**. Le informo que el apoyo de los recursos para su proyecto, dependerán de la disponibilidad del presupuesto asignado a la Dirección de Investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente
Director de Investigación


DR. JUAN CARLOS LOPEZ ALVARENGA

c.c.p.- Lic. Félix M. Morales Sánchez.- Jefe del Depto. De Administración. Para su atención.
JCLA/YRT/cvc"