



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

INCIDENCIA MOLECULAR DE CANCER DE MAMA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUBESPECIALIDAD

EN ONCOLOGÍA MÉDICA.

ALUMNO

DR. NELSON ENRIQUE PADILLA REYES

TUTOR

DR. MARIO ESCOBAR GÓMEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. MARIO ESCOBAR GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2019



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.

DEDICATORIA

A mi madre Clarisa Reyes, a mi padre Ignacio de Jesús Padilla y mis hermanos Mariela, Ignacio, Esmeralda, Marling, lilliam, Tatiana por su apoyo incondicional en mis proyectos profesionales.

A mi hija Xochilt Narai Padilla Poveda por este tiempo que me perdí de verla crecer, la amo con todo mi corazón.

A mi esposa Josefa Del socorro Poveda Miranda, mi ayuda idónea, el amor de mi vida y mi mejor amiga, gracias por ayudarme a crecer y ser el motivo de mi inspiración.

A mis seres queridos que ya no están conmigo físicamente en especial a mi abuela Petronila del Carmen Reyes la cual siempre confió en mí.

AGRADECIMIENTOS

A la nación de México por abrirme sus puertas para realizar mis estudios en oncología Médica.

Al Hospital General de México -Dr. Eduardo Liceaga por permitirme desarrollarme como Residente de oncología médica.

A mis maestros y amigos, grandes oncólogos médicos, por transmitirme las perlas de la Oncología.

A mis pacientes por hacerme más humana en mi profesión y enseñarme que siempre habrá algo que hacer y ofrecerle al enfermo oncológico.

Este trabajo de investigación fue realizado con una beca de excelencia otorgada Por el gobierno de México a través de la secretaría de relaciones exteriores.

Muchas gracias por su apoyo a todos.

INDICE PÁGINA

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 07 |
| 2. MARCO TEÓRICO..... | 09 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 18 |
| 4. JUSTIFICACIÓN..... | 18 |
| 5. HIPÓTESIS..... | 19 |
| 6. OBJETIVOS..... | 20 |
| 6.1 Objetivo general..... | 20 |
| 6.2 Objetivos específicos..... | 20 |
| 7. METODOLOGÍA..... | 21 |
| 7.1 Diseño de la investigación y tipo de estudio..... | 21 |
| 7.2 Población de estudio..... | 21 |
| 7.3 Método de muestreo..... | 21 |
| 7.4 Criterios de inclusión..... | 22 |
| 7.5 Criterios de exclusión..... | 22 |
| 7.6 Operacionalización de las variables..... | 23 |
| 8. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN..... | 27 |
| 9.RESULTADOS..... | 28 |
| 10. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS..... | 30 |
| 11. CONCLUSIONES..... | 33 |
| 12. RECOMENDACIONES..... | 34 |
| 13. BIBLIOGRAFÍA..... | 35 |
| 17. ANEXOS..... | 40 |

INCIDENCIA MOLECULAR DE CANCER DE MAMA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

Introducción: A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia y principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres, lo que representa el 25% de los casos y el 15% de mortalidad por cáncer, se ha demostrado que el uso de antraciclinas, taxanos y trastuzumab en tumores HER-2 positivo de forma neoadyuvante aumenta las tasas de respuesta patológicas completas.

Justificación: En el servicio de Oncología Médica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se encontró un total de 630 expedientes con diagnóstico de cáncer de mama etapas localmente avanzadas del 1ero de enero 2013 al 31 de diciembre de 2017, hasta el momento, no se ha realizado un análisis estadístico de los biomarcadores biológicos y subtipos moleculares, que podrían tener mayor utilidad que la clasificación histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, con ello la ventaja considerable de reducir los costos y toxicidades de este subgrupo de población.

Objetivo: Determinar incidencia molecular de cáncer de mama en etapas localmente avanzada tratada en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Metodología: es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico.

Resultados: Entre enero del 2013 y diciembre del 2017 se registraron en el servicio de oncología médica del hospital general de México 626 casos de cáncer de mama localmente avanzado de los cuales 77 pacientes fueran elegibles para nuestro estudio en tiempo total de meses de 60 meses. La frecuencia de casos se vio entre los 35 a 45 años de un 48.1% (tabla 1), El tipo histológico de mayor predominio fue el ductal para un 84.4% de los casos (tabla 2), La etapa clínica al momento del diagnóstico de mayor predominio fue la IIB para un 48.1% de los casos (Tabla 3), En relación a la quimioterapia neoadyuvante el 67.5% de las pacientes recibieron esquema en tiempos requeridos sin inconveniente (Tabla 4), las respuesta patológicas el 44.2% de las pacientes presento respuesta parcial, y un 24.7% de

las pacientes presento respuesta completa. (Tabla 5), el subtipo molecular de mayor predominancia fue el luminal B con 33.8%, seguido del luminal A con 28.6%, y el triple negativo con 22.1% y HER 2 con 15.6%. (Tabla 6), la cirugía conservadora solo fue posible en 15.6% contra un 84.4% de las pacientes que fueron sometidas a mastectomía total. (Tabla 7), En relación a las etapas localmente avanzadas sometidas a quimioterapia neoadyuvante, no se demostró relación con la respuesta patológica obtenida con valor de P: 0.762 para las diferentes etapas clínicas y un valor de p: 0.001 para la neoadyuvancia. (Tabla 8), Independiente del subtipo molecular tumoral sometido a neoadyuvancia se encontró que la respuesta patológica sea parcial o completa tiene una P: 0.049. (Tabla 9).

Conclusiones: la mayor incidencia se presentó entre 35 a 45 años de edad para un 48.1%, lo cual demuestra que en nuestra población se presenta de manera más temprana en relación a lo esperado a nivel mundial, la incidencia molecular en cáncer de mama se encontró que la de mayor predominio son los receptores hormonales positivos 62.4% (compuestos por los luminal A y B), seguido de triple negativo en 22.1% y HER 2 en un 15.6% lo cual coincide con los reportes esperados a nivel mundial, las etapas clínicas de mayor predominio al momento del diagnóstico fueron las etapas IIB para un 48.1 % de los casos, lo cual entra menor es la etapa menor es el tamaño tumoral y esto se sabe se asocia a mayores tasas de respuesta patológicas lo cual se asocia a menores tasas de recurrencia lo cual impacta en sobrevida global, el 100% de las pacientes en etapa localmente avanzada recibieron quimioterapia neoadyuvante, sin embargo el 67.5 % de las pacientes analizadas lo cumplió como se planteó de manera inicial lo cual pudo influir en las tasas de respuestas patológicas reportadas, la quimioterapia neoadyuvante logro tasas de respuestas patológicas de 68.9 % de las pacientes en etapas localmente avanzada lo cual concuerda con los reportes esperados a nivel mundial, Se encontró que independiente del subtipo molecular la quimioterapia neoadyuvante en etapas localmente avanzada tiene significancia estadística al ser sometida a esta terapia médica (0.049), la cirugía conservadoras del 15,6 % las cuales están por debajo de los reportes a nivel mundial, El subtipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante en 84.4 % el cual se corresponde a los reportes a nivel internacional.

1. INTRODUCCION

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia y principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres, lo que representa el 25% de los casos y el 15% de mortalidad por cáncer. En México la incidencia es de 27,283 nuevos casos y 6.884 fallecen por esta causa (1).

Múltiples factores de riesgo están asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, pero la mayoría de estos factores transmiten un aumento de leve a moderado en el riesgo para cualquier mujer en particular. Al menos la mitad de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tiene un factor identificable más allá de la edad y sexo femenino. (4)

El uso del análisis del genoma completo ha transformado la comprensión de cáncer de mama mediante la identificación de subtipos moleculares, cada uno con expresiones genéticas específicas y características clínicas. Además de ser un pronóstico para la recurrencia de la enfermedad sistémica, actualmente los subtipos moleculares se establecen como indicadores de pronósticos en términos de recurrencia de la enfermedad local después de la conservación de la mama o mastectomía. (5,6)

En general, los subtipos luminales incluyen los receptores hormonales positivos, principalmente el luminal A que es el subtipo más común, con una incidencia de aproximadamente 67% (7). El subtipo luminal A expresa más genes relacionados con receptores de estrógenos (RE), a menudo son de bajo grado, se asocia con el mejor pronóstico en términos de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y recurrencia locorregional. (7)

Los subtipos luminales B expresan más proliferación y genes relacionados con HER2 y menos genes relacionados con receptores hormonales, en comparación con los luminales A, los subtipos luminal B son a menudo de mayor grado y tienen un pronóstico general menos favorable que el luminal A. (8)

La sobreexpresión de la proteína HER2 es una consecuencia de la amplificación génica, que ocurre en aproximadamente el 20% de todos los cánceres de mama. El estado de HER2 es un factor predictivo fuerte para respuesta a la terapia dirigida a HER2 con anticuerpos monoclonales. (9)

No solo los subtipos moleculares individuales están asociados con el pronóstico, también proporcionan información predictiva sobre la eficacia de terapias específicas. Los subtipos triples negativos a menudo son más sensibles a los agentes quimioterapéuticos, también se asocian con mayor probabilidad de lograr respuestas patológicas completas después de la quimioterapia neoadyuvante, mientras que el luminal A, a menudo se tratan de manera efectiva con terapia endocrina sola. Los luminal B a menudo se benefician de la adición de quimioterapia al tratamiento endocrino. (10)

El cáncer de mama con receptores hormonales positivos tiene una tendencia a un aumento más lento de riesgo de recurrencia y una disminución gradual, con solo la mitad de las recaídas que se producen dentro de los primeros 5 años después del diagnóstico. (11)

Las recurrencias sistémicas tardías (más de 10 años después del diagnóstico) pueden ocurrir en pacientes con receptores hormonales positivos a pesar de la terapia óptima. (11)

El Ki 67 es un antígeno que se utiliza como marcador de proliferación celular, una proliferación incrementada se correlaciona con indicadores de pronóstico adverso, como el tamaño del tumor, afección ganglionar y grado histológico. (12,13). La relación entre el Ki 67 y el pronóstico en el cáncer de mama temprano ha sido ampliamente estudiado, sin embargo, su uso como marcador pronóstico en la atención clínica es muy controvertido debido a la heterogeneidad e inconsistencia de algunos estudios. (13)

2. MARCO TEÓRICO

Antecedentes. A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia y principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres, lo que representa el 25% de los casos y el 15% de mortalidad por cáncer (1). Los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, la sobreexpresión de la proteína Her 2 y el factor de proliferación Ki 67 son factores pronósticos y predictivos indispensables para el cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse de manera rutinaria para el manejo terapéutico adecuado. (2, 3).

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama

Son los siguientes:

A) Biológicos:

- Sexo femenino.
- Envejecimiento: a mayor edad mayor riesgo.
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, Hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar in situ por biopsia.
- Vida menstrual mayor de 40 años (menarquía antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador de los genes BRCA1 o BRCA2.

B) Iatrógenos o ambientales:

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento (in útero, en la adolescencia).
- Radioterapia en el tórax.

C) Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:

- Nuligesta.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.

- Terapia hormonal en la peri menopausia o posmenopausia por más de 5 años.

D) Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida:

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans.
- Obesidad
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor de 15 g/día.
- Tabaquismo.

El factor de riesgo más importante relacionado con el estilo de vida es la obesidad y dado que en nuestro país esta condición está presente en un porcentaje muy elevado de la población, representa un serio problema de salud pública. La obesidad y el cáncer de mama constituyen dos patologías de extrema prevalencia en la actualidad y con un alto impacto en la sociedad. Las mujeres obesas poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama después de la menopausia en comparación con las no obesas. Esto parece tener su explicación en los altos niveles de estrógenos circulantes. Asimismo, las mujeres con antecedente de cáncer mamario que desarrollan obesidad tienen mayor riesgo de una recaída tumoral o de un segundo primario. Existen reportes acerca de que una circunferencia de cintura mayor de 80cm incrementa considerablemente el riesgo de cáncer de mama; por otro lado, una edad de menarquía temprana asociada a estados de obesidad mórbida es otro de los factores de importancia en la génesis temprana de esta enfermedad. La atención de la paciente obesa debe incluir una dieta basada en vegetales, promoción de actividad física, componentes de cambio de comportamiento y seguimiento a largo plazo. Por otra parte, la bibliografía científica avala que el ejercicio físico es una actividad efectiva para disminuir el riesgo de padecer cáncer de mama (11).

ANATOMIA PATOLOGICA

Desde el punto de vista histológico los tumores infiltrantes son heterogéneos y casi todos son adenocarcinomas que se originan de los conductos terminales. El carcinoma ductal infiltrante (CDI) representa el 85% de las lesiones invasoras y le sigue el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) que representa del 5 al 10%.
Parámetros microscópicos:

Tipo histológico: el diagnóstico del tipo histológico debe apegarse a los criterios de la 4ª edición de la Clasificación de los Tumores de la Mama según la OMS. En caso de observar diferentes patrones, especificar el porcentaje de cada uno de ellos.

Grado histológico: el carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes, con excepción del carcinoma medular, deberán graduarse con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) descrito a continuación:

- Formación de túbulos:
 - Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 2: de 10 a 75% del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 3: menos de 10% del tumor compuesto por túbulos.
- Grado nuclear:
 - Calificación de 1: núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
 - Calificación de 2: núcleo con moderada variación en tamaño y forma; puede observarse nucléolo poco aparente.
 - Calificación de 3: núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, 2 o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.
- Número de mitosis:
 - Calificación de 1: igual o menor a 3 mitosis por mm².
 - Calificación de 2: 4 a 7 mitosis por mm².
 - Calificación de 3: igual o mayor a 8 mitosis por mm².
- Se deberán reportar por separado los tres parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:
 - Grado I: 3 a 5 puntos.
 - Grado II: 6 a 7 puntos.

– Grado III: 8 a 9 puntos.

El carcinoma lobulillar debe evaluarse con la escala de SBR modificada (11).

Estatificación

Al clasificar la patología mamaria por etapas se obtiene información acerca de pronóstico y orienta el tratamiento. En las pacientes de cáncer de mama los estudios de extensión estarán en relación al estadio clínico inicial. Para la adecuada clasificación se usa el TNM que agrupa los siguientes estadios:

(13).

| Estatificación | | | |
|-----------------------|--------------------|-------------|----------|
| 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 |

Factores pronósticos y predictivos

Entre los factores pronóstico se reconocen el estado de los ganglios, subtipo histológico, el grado de Permeación Vasculolinfática, el estadio del diagnóstico, grado histológico o nuclear, el estatus de los receptores hormonales, sobre expresión del HER-2, al igual que edad de presentación y estado de posmenopausia.

Las pacientes con ganglios negativos y el tamaño tumoral representan el factor más importante de supervivencia y recurrencia locales, loco regionales y a distancias.

El pronóstico se asocia de manera desfavorable con tumores mayores a 3 cm en histologías consideradas de buen pronóstico.

El estado ganglionar es el principal factor pronóstico y guarda relación directa con el número de ganglios afectados, carga de metastásica y la extensión extra capsular (14 y 15).

El estudio del grado nuclear histológico facilita información adecuada sobre el pronóstico, en base a la escala de Scarff –Bloom-Richardson (SBR) entre más elevada la escala está asociada a peor pronóstico.

En relación a la edad se ha demostrado en diferentes estudios de seguimientos que las mujeres menores de 35 años presentan un riesgo relativo (RR) de muerte de 1.7 a 1.8 en relación a mujeres mayores de con un RR de 1(14,15).

La expresión de receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) se consideran los factores pronósticos y predictivos de mayor importancia, a los 5 años de diagnósticos se ha demostrado en diferentes estudios que hay mejores tasas de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de recurrencia (SLR), entre un 8 a 10% (16).

El índice de proliferación celular KI67, es un marcador de gran importancia en las características biológicas del cáncer, ya que esto está en relación al equilibrio entre crecimiento y muerte celular, siendo útil como marcador pronóstico en relación a las respuestas a quimioterapia (17).

La sobre expresión del HER-2/neu está presente aproximadamente en un 20% de las neoplasias de mama, lo cual se asocia a un predictor de respuesta de quimioterapias a base antraciclinas y sobre todo a taxanos asociadas a trastuzumab, pertuzumab (18, 19,20).

Tratamiento de cáncer de mama en etapas localmente avanzadas.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer mamario en etapas II y III incluyendo el localmente avanzado.

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). Este grupo comprende los carcinomas mamarios en estadio III. No obstante, para fines de tratamiento se agregan también ciertos casos en etapas II A/B, T2-3 N0 M0, y T1-2 N1 M0 (21).

El estudio inicial de estas pacientes deberá incluir una biopsia del tumor primario con aguja de corte o una quirúrgica abierta, abarcando un segmento de piel cuando se considere útil. Se requiere un estudio histológico completo que incluya receptores hormonales y HER2-neu, además de una evaluación clínica y de imagen del tumor primario y de los sitios potencialmente metastásicos más comunes mediante una telerradiografía o TAC de tórax, ultrasonido o TAC de abdomen, así como un rastreo óseo (este último para pacientes con etapas III).

Tratamiento neoadyuvante en pacientes con estadios operables e inoperables

Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en estadios localmente avanzados, en el presente esta modalidad de tratamiento se utiliza también en

pacientes con tumores considerados inicialmente operables, mayores de 2 cm y/o con ganglios positivos. Las ventajas del tratamiento neoadyuvante son:

1. Incrementar las posibilidades de cirugía conservadora.
2. Conocer la respuesta patológica (RPC ypT0/is, ypN0) al tratamiento ya que esta terapia se asocia con mejor pronóstico.

Si la paciente inicia con quimioterapia neoadyuvante se recomienda marcaje con clip radiopaco del sitio del tumor primario para una adecuada valoración quirúrgica (22).

Quimioterapia neoadyuvante

Se considera que el estándar de quimioterapia es de tres a cuatro ciclos con antraciclinas seguidos por tres a cuatro ciclos de taxanos (más trastuzumab en tumores HER2-neu positivos) antes de la cirugía, ya que se asocia con mayores posibilidades de (Respuesta Patológica Completa) RPC (23).

Por otra parte, es importante conocer que la posibilidad de obtener una RPC posterior a una terapia neoadyuvante óptima varía de acuerdo con el subgrupo: hormono-sensible/HER2 negativo 7%, triple negativo 30% y HER2- positivo 32% a 67% (24).

La adición de carboplatino al esquema de antraciclinas y taxanos en las mujeres con tumores triple negativos mejora la tasa de RPC, por lo que se considera una opción en este subgrupo de pacientes; sin embargo, este esquema se ha relacionado con mayor toxicidad hematológica y no hematológica (25,26).

Terapias blanco en la neoadyuvancia

La adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante en enfermedad HER2-neu positiva aumenta la RPC, con rangos de 32% a 67%. Por lo tanto, en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo se recomienda la administración concomitante de trastuzumab neoadyuvante con taxanos, pero no con antraciclinas (27, 28,29).

Respecto al doble bloqueo anti-Her2, no se recomienda la terapia con doble bloqueo HER2 con lapatinib, neratinib o TDM-1(30, 31,32).

Sin embargo, el doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab está vinculado con incremento significativo en RPC, por lo que se aconseja su uso con los siguientes esquemas: FEC-THP, TCH-P, AC-THP (33,34).

Bevacizumab no tiene una indicación actual en el tratamiento neoadyuvante (35).

Hormonoterapia neoadyuvante

La hormonoterapia neoadyuvante está recomendada en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos y etapas II-III o en pacientes en quienes la toxicidad de la quimioterapia no sea aceptable o que padecen múltiples comorbilidades.

El objetivo es incrementar la posibilidad de resección del tumor y/o de cirugía conservadora. Se recomienda el empleo de un inhibidor de aromatasa (IA). Tras iniciar la hormonoterapia, si se obtiene respuesta objetiva se recomienda continuar el tratamiento por al menos 4 a 6 meses, seguido del tratamiento quirúrgico local. Se valorará continuar con hormonoterapia o quimioterapia adyuvante conforme a la respuesta patológica y las condiciones de la paciente (36, 37,38).

Tratamiento posterior a neoadyuvancia

De acuerdo con la respuesta y una vez concluida la quimioterapia neoadyuvante, se podrá recurrir a una de las siguientes opciones:

1. Respuesta clínica completa/parcial: se evaluará la posibilidad de tratamiento conservador; los lineamientos para cirugía conservadora son similares a los casos con tratamiento quirúrgico primario. Si no es elegible o deseado por la paciente, se realizará mastectomía radical modificada.

2. En caso de enfermedad estable, si el tumor es resecable deberá efectuarse tratamiento quirúrgico; en caso contrario, se administrará radioterapia a la mama y las áreas linfoportadoras. Dependiendo de la respuesta se valorará tratamiento quirúrgico posterior a la radioterapia o continuar manejo sistémico de segunda línea, incluida hormonoterapia o terapias blanco si están indicadas.
3. En pacientes con receptores hormonales positivos se indicará hormonoterapia por al menos 5 años y en tumores HER2 neu positivos se continuará el trastuzumab hasta completar 1 año.
4. No está indicado continuar con quimioterapia adyuvante si en la neoadyuvancia la paciente recibió las dosis completas de antraciclinas y taxanos independientemente de la respuesta obtenida. En lo que respecta a la radioterapia, se recomienda que todas las pacientes con enfermedad localmente avanzada la reciban.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el cáncer de mama ocupa el primer lugar de incidencia y mortalidad en las mujeres. En las diferentes series publicadas de la literatura nacional existe una discordancia de las tasas de respuesta patológica posterior a quimioterapia neoadyuvante en los diferentes subtipos moleculares como factores predictivos de respuesta a tratamiento sistémico, sin embargo, en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, no se cuenta con una base de datos de estas características que influyen en la sobrevida global y libre de enfermedad de las pacientes en etapas localmente avanzada.

4. JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Oncología Médica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se encontró un total de 630 expedientes con diagnóstico de cáncer de mama etapas localmente avanzadas del 1ero de enero 2013 al 31 de diciembre de 2017, hasta el momento, no se ha realizado un análisis estadístico de los biomarcadores biológicos y subtipos moleculares, que podrían tener mayor utilidad que la clasificación histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, con ello la ventaja considerable de reducir los costos y toxicidades de este subgrupo de población.

5. HIPOTÉISIS

Las incidencia molecular del cáncer de mama en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, son similares a los reportados por estudios nacionales e internacionales.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

- Determinar incidencia molecular de cáncer de mama en etapas localmente avanzada tratada en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

6.2 Objetivos específicos

- Establecer las etapas clínicas de presentación al diagnóstico.
- Determinar el número de pacientes que recibieron terapia neoadyuvante
- Evaluar respuesta patológica después de neoadyuvancia.
- Evaluar el perfil molecular de cáncer de mama como predictor de respuesta a tratamiento en etapas localmente avanzada IIB, IIIA, IIIB Y IIIC.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico, utilizando como fuente primaria de información el expediente clínico, de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, tratadas en el Servicio de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, entre el periodo comprendido del 1° de enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2017, con la intención de analizar las características clínicas, moleculares, tasas de respuesta de la población atendida en nuestra institución, los resultados serán calculados mediante frecuencias simples.

7.2 Población

El grupo de estudio está constituido por expedientes de pacientes tratadas en el Servicio de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en un período de 5 años. Las variables que serán sujetas al análisis, serán obtenidas únicamente a través de la revisión de los expedientes clínicos de casos diagnosticados.

7.3 Método de muestreo

Se documentó 626 casos de cáncer localmente avanzada atendidas en el periodo de enero del 2013 a diciembre 2017, donde se excluyeron 490 pacientes por no contar con inmunohistoquímica completa, y 34 pacientes por no haber completado neoadyuvancia con quimioterapia de manera completa y 25 operadas fuera de la unidad, logrando obtener una muestra definitiva de 77 pacientes.

7.4 Criterios de inclusión

- Expedientes clínicos con información completa de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.
- Pacientes con determinación de receptores hormonales, Her-2, Ki-67 por método de inmunohistoquímica
- Pacientes con cáncer de mama etapa localmente avanzada

7.5 Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico definitivo de patología mamaria benigna
- Paciente sin perfil de inmunohistoquímica.
- Información incompleta de las variables a estudiar en el expediente clínico.
- Pacientes sin confirmación histopatológica de cáncer de mama por pérdida de seguimiento antes del diagnóstico definitivo.
- Pacientes con etapa localmente avanzada operada fuera de la unidad.
- Pacientes que no completaron los ciclos completos de quimioterapia neoadyuvante previo al tratamiento quirúrgico.

7.6 Operacionalización de las variables

| Variable | Definición | Unidad de Medición | Tipo de variable | Escala |
|-------------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------|---|
| Edad | Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio. | Años cumplido al momento del estudio | Cuantitativa continuas | 20-34 35-49 50-65 > 65 |
| Tipo de tumor | Clasificación del tumor de acuerdo a las características histológicas | | Cualitativa discreta | Otro (mucinoso, papilar, micro papilar sarcoma) Invasivo ductal Invasivo lobular |
| Tamaño tumoral inicial clínico (mm) | Tamaño y extensión tumoral principal documentado por estudios de imagen (mastografía, ultrasonido) o a la exploración física (Vernier) | Milímetros | Cuantitativa continua | Tx no se pueden valorar el tumor primario T0 no existe prueba de tumor primario Tis (carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ) Enf Paget: No está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma in situ en el parénquima mamario subyacente) T1 <20 mm T2: >20<50mm T3: > 50 mm T4a: extensión a la pared torácica T4b: ulceración de la piel o nódulo satélite y/ o edema T4c: T4a+T4b |

| | | | | |
|--------------------------------|---|------------|-----------------------|---|
| | | | | T4d: carcinoma inflamatorio |
| Tamaño ganglionar inicial (mm) | Se refiere a la extensión de cáncer que se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos | Milímetros | Cuantitativa continua | Nx: no se puedo evaluar el ganglio linfático regional N0 Sin ganglios linfáticos regionales palpables N1: metástasis palpable a 1 o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles N2a: metástasis ganglionares axilares fijos entre sí o a otras estructuras N2b: metástasis ganglionares clínicamente aparente en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares N3a metástasis a ganglios infraclaviculares homolaterales y ganglios axilares N3b metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna o axilares homolaterales N3c metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales |

| | | | | |
|-------------------------------|---|--|--------------------------|---------------------------------------|
| Etapa clínica | Nomenclatura utilizada para determinar el estadio del tumor por medio de la valoración de características clínicas e imanenológicas | TNN | Cualitativa ordinal | IIB IIIA IIIB IIIC |
| Diagnóstico anatomopatológico | Tipo Histológico del tumor según su morfología | OMS | Cualitativa | Ductal Lobulillar Mixto Otro |
| RE | Receptor (proteína) celular activado por la hormona denominada 17β-estradiol o estrógeno. | Porcentaje | Cuantitativa Continua | Positivo Negativo Indeterminado |
| RP | Receptor (proteína) intracelular activada por la hormona esteroidea progesterona. | Porcentaje | Cuantitativa Continua | Positivo Negativo Indeterminado |
| HER2 | Molécula de membrana celular perteneciente al factor de crecimiento epidérmico. | Cruces | Cuantitativa Ordinal | Positivo Negativo dudoso |
| Ki67 | Proteína (antígeno) nuclear asociado a proliferación celular. | Porcentaje | Cuantitativa Continua | <20% >20% |
| SBR (Scarf Bloom Richardson) | Graduación histológica de malignidad en carcinoma ductal infiltrante, en base a la formación de túbulos, grado nuclear y número de mitosis. | Grado 1(3 a 5 puntos)bajo Grado 2(6-7 puntos) intermedio Grado 3 (8-9 puntos) alto | Cualitativa ordinal | Bajo Intermedio alto |
| Tipo Luminal A | Tipo molecular de tumor con presencia de estrógenos positivo, progesterona positivo > 20%, Her 2 negativo, Ki <20%, Grado histológico 1 o 2. Her 2 negativo. | Porcentaje | Cualitativa Nominal | Inmunohistoquímica |
| Tipo Luminal B | Tipo molecular de tumor con presencia de receptores estrógenos positivos y progesterona positivos <20%, Ki 67 >20%, Grado 3. | Porcentaje | Cualitativa Nominal | Inmunohistoquímica |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|--|
| | Her 2 positivo Her 2 negativo | | | |
| Tipo Her 2 sobreexpresado. | Her 2 positivo Receptores hormonales negativos | Porcentaje | Cualitativa Nominal | Inmunohistoquímica |
| Triple negativo | Receptores hormonales negativos Her 2 negativo | Porcentaje | Cualitativa Nominal | |
| Cirugía de mama | Operación quirúrgica para extirpar el cáncer | | Cualitativa Nominal | Cirugía conservadora Mastectomía total |
| Tratamiento sistémico | Uso de medicamentos dirigidos contra el cáncer a través de la vía intravenosa u oral | Cálculo en relación a peso y talla | Ordinal | Neoadyuvante Adyuvante |
| Quimioterapia Neoadyuvante | Terapia sistémica para el cáncer de mama ante de la tratamiento quirúrgico definitivo | Respuesta patológica Completa Parcial Sin respuesta | Cualitativa ordinal | Sí No |
| Adyuvancia | A todo tratamiento antineoplásico administrado después de manejo quirúrgico sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémica y prolongar la supervivencia global | Quimioterapia Hormonoterapia Radioterapia | Cualitativa ordinal | Sí No |
| Tipo de tratamiento neoadyuvante | Terapia sistémica o local utilizada para el cáncer de mama ante de la tratamiento quirúrgico definitivo | Quimioterapia Hormonoterapia Radioterapia | Cualitativa Ordinal | Sí No |
| Respuesta patológica | Ausencia de todos los signos de cáncer en muestra de tejido obtenido durante una cirugía o una biopsia, después del tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia | Completa Parcial | Cualitativa Nominal: Dicotómica | Sí No |

8. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

La información recolectada se capturo en hoja del programa Excel (Microsoft Excel 2010), para establecer una base de datos, en la cual, se clasificarán los resultados entre las diferentes variables y se realizó un análisis de los datos obtenidos usando el programa SPSS 21 para estadísticas descriptiva y ANCOVA en el caso analítico.

9. RESULTADOS

Entre enero del 2013 y diciembre del 2017 se registraron en el servicio de oncología médica del hospital general de México 626 casos de cáncer de mama localmente avanzado de los cuales 77 pacientes fueran elegibles para nuestro estudio en tiempo total de meses de 60 meses.

La frecuencia de casos se vio entre los 35 a 45 años de un 48.1% y la de menor porcentaje fue de 21 a 34 años de 5.2%. (tabla 1)

El tipo histológico de mayor predominio fue el ductal para un 84.4% de los casos, seguido del lobulillar de un 11.7%, y en otros tipos fue del 3.9%. (tabla 2)

La etapa clínica al momento del diagnóstico de mayor predominio fue la IIB para un 48.1% de los casos, seguida por la etapa IIIA para un 37.7% y luego la etapa IIIB para un 13% y la IIIC para un 1.3% respectivamente. (Tabla 3)

En relación a la quimioterapia neoadyuvante el 67.5% de las pacientes recibieron esquema en tiempos requeridos sin inconveniente y el 32.5% sufrió algún grado de retraso en la terapia. (Tabla 4)

Con respecto a las respuesta patológicas el 44.2% de las pacientes presento respuesta parcial, seguida de 31.2% sin respuesta patológica y un 24.7% de las pacientes presento respuesta completa. (Tabla 5)

El subtipo molecular de mayor predominancia fue el luminal B con 33.8%, seguido del luminal A con 28.6%, y el triple negativo con 22.1% y finalmente el HER 2 con 15.6% de los casos respectivamente. (Tabla 6)

La tasa de cirugía conservadora solo fue posible en 15.6% contra un 84.4% de las pacientes que fueron sometidas a mastectomía total. (Tabla 7)

En relación a las etapas localmente avanzadas sometidas a quimioterapia neoadyuvante, no se demostró relación con la respuesta patológica obtenida con valor de P: 0.762 para las diferentes etapas clínicas y un valor de p: 0.001 para la neoadyuvancia. (Tabla 8)

Independiente del subtipo molecular tumoral sometido a neoadyuvancia se encontró que la respuesta patológica sea parcial o completa tiene una P: 0.049. (Tabla 9)

10. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

De manera general nuestro estudio trato de identificar la incidencia del perfil molecular y este cómo influye en la respuesta a quimioterapia neoadyuvante y a su vez en las tasas de respuesta patológicas, porque de esta dependen las tasas de recurrencia local, regional y a distancia, que al final repercuten en sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama.

El cáncer de mama es la principal causa de muerte oncológica a nivel mundial, a pesar de los avances de las terapias médicas en países desarrollados sigue ocupando el primer lugar, por el tipo de evolución de la enfermedad, su mayor incidencia se ha visto en mujeres entre la quinta y sexta década de la vida, sin embargo en nuestro estudio la mayor frecuencia de casos se encontró entre los 35 a 45 años para el 48.1% de los casos, siendo la edad un factor de riesgo para desarrollo de cáncer de mama, y a su vez asociado a mayor tasas de respuesta patológicas al ser sometidas a neoadyuvancia.

En relación a las etapas de mayor predominio al momento del diagnóstico según la literatura internacional son las etapas localmente avanzadas y metastásica, ocupando las etapas III Y IV aproximadamente el 45% de los casos, e identificando factores pronósticos de recurrencia como es el estado ganglionar, este a su vez se asocia a mayor riesgo de ruptura capsular los cuales se asocian a mayor tasas de recurrencia, lo cual coincide con nuestro análisis identificando las etapas III con un 52% de los casos, los cuales en base al tamaño tumoral inicial en estas etapas son de mayor predominio del T1-T3 y estos entre más temprana es la etapa hay mayor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante cuando se compara con los T4, cuyas tasas de respuesta según la literatura internacional son de 2 a 3 veces menores.

Se ha demostrado desde el punto de vista histológicos que los tumores infiltrantes son muy heterogéneos, y de estos los adenocarcinomas se originan en conductos terminales, donde el 85% lo conforma el carcinoma ductal infiltrante, y de un 5 a 10% el lobulillar infiltrante, lo cual coincide con el reporte histopatológico de nuestro estudio donde el 84.4 % del reporte fue el ductal infiltrante y el 11.7% fue el lobulillar, esto demuestra que nuestra población tiene un comportamiento similar al de otras poblaciones estudiadas.

Con respecto a la neoadyuvancia se ha convertido en el pilar de la terapia sistémica en etapas localmente avanzadas y esta modalidad de tratamiento se ha empleado en tumores T3 ganglios negativos o bien en Tumores T1 con ganglios positivos, lo cual sin tener impacto en sobrevida global sin embargo estos tumores se asocian a mayor tasas de respuesta patológicas completas de un 5 al 30%, lo cual facilita mayor tasas de cirugía conservadora que oscilan entre un 30 hasta un 90%, sin embargo en nuestro estudios solo el 67.5 de los pacientes cumplió el esquema de neoadyuvancia de manera satisfactoria, lo cual pudo haber influido en las tasas de respuestas completas de un 24.7 % de los casos analizados sin en el rango mínimo esperado según la literatura internacional, y con tasas elevadas de respuesta patológicas parciales del 44.2 %, sin embargo esto pudo influir en el abordaje quirúrgico reportado en nuestro estudio con tasas de cirugía conservadora del 15.6 % en comparación con la mastectomía total que fue del 84.4%.

Con respecto a la relación de tasas de respuestas patológicas completas tomando en cuenta la etapa clínica inicial no se demostró significancia estadística con una P de 0.762, donde lo esperado es que entre menos sea el tamaño tumoral mayores tasas de respuesta, pero consideramos que también puede estar influenciado por el tamaño pequeño de la muestra de nuestro estudio, sin embargo se encontró que independiente del subtipo molecular expresado por los tumores, la quimioterapia neoadyuvante cuenta con una P de 0.049 lo cual tiene significancia estadísticas, sin embargo al no ser heterogéneos los tumores cada uno de estos puede tener tasas de respuesta diferente, como en el caso de los HER 2 que complementando la

quimioterapia con terapia de anticuerpo a base de trastuzumab estas tasas aumentan hasta 74.17% como lo demostrado en el estudio TECHNO y NOAH, y en caso de los luminales bajar a tasas del 21% como lo demostrado en los estudios NSABP-18 y el EORTC.

11. CONCLUSIONES

- 1- El mayor reporte de casos se encontró entre los 35 a 45 años de edad para un 48.1%, lo cual demuestra que en nuestra población se presenta de manera más temprana en relación a lo esperado a nivel mundial.
- 2- En base a la incidencia molecular en cáncer de mama se encontró que la de mayor predominio son los receptores hormonales positivos 62.4% (compuestos por los luminal A y B), seguido de triple negativo en 22.1% y HER 2 en un 15.6% lo cual coincide con los reportes esperados a nivel mundial,
- 3- Las etapas clínicas de mayor predominio al momento del diagnóstico fueron las etapas IIB para un 48.1 % de los casos, lo cual entra menor es la etapa menor es el tamaño tumoral y esto se sabe se asocia a mayores tasas de respuesta patológicas lo cual se asocia a menores tasas de recurrencia lo cual impacta en sobrevida global.
- 4- El 100% de las pacientes en etapa localmente avanzada recibieron quimioterapia neoadyuvante, sin embargo el 67.5 % de las pacientes analizadas lo cumplió como se plantió de manera inicial lo cual pudo influir en las tasas de respuestas patológicas reportadas.
- 5- La quimioterapia neoadyuvante logro tasas de respuestas patológicas de 68.9 % de las pacientes en etapas localmente avanzada lo cual concuerda con los reportes esperados a nivel mundial.
- 6- Se encontró que independiente del subtipo molecular la quimioterapia neoadyuvante en etapas localmente avanzada tiene significancia estadística al ser sometida a esta terapia médica (0.049)
- 7- Se identificaron tasas de cirugía conservadoras del 15,6 % las cuales están por debajo de los reportes a nivel mundial.
- 8- El subtipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante en 84.4 % el cual se corresponde a los reportes a nivel internacional.

12. RECOMENDACIONES

Finalmente al ser un estudio con una muestra pequeña y el diseño retrospectivo lo cual le da bajo poder estadísticos para establecer asociaciones, consideramos que los resultados deben ser analizados de manera crítica considerando el aporte de al conocimiento de las características clínico patológicas de las pacientes analizadas

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancer in 185 countries.
2. De vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, De Vita, Vincent T, 1935-; Lawrence, Theodore S; Rosenberg, Steven A.11 edición, 2019.
3. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy, J Clin Oncol. 2011;29:3885-3891.
4. Voduck KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol 2010;28:1684-1691.
5. Gatti R, Perlman S. Ataxia-telangiectasia. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Gene Reviews. Seattle University of Washington; 1993-2017.
6. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Gene Reviews. Seattle University of Washington; 1993-2017.
7. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007;13:4429-4434.
8. Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU et al. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. Breast Cancer Res Treat. 2003; 78:105-118.
9. Kurian et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. JCO June 27, 2017.

10. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol .2007; 61:153-261. Epub 2006 Oct 24.
11. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Séptima Revisión. Colima 2017:05.
12. Ruvalcaba Limón Eva, Barreda Zelaya Lilian Elizabeth, et. al. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama. Gaceta Médica de México. 2014; 150 Suppl 2: 161-70.
13. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010;17:1471-1474.
14. O'Reilly SM, Compton RS, Millis RR. Proliferative activity, histological grade and benefit from adjuvant chemotherapy in node positive breast cancer. Eur J cancer 1990;26:1035-1038.
15. Davis BW, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials for adjuvant therapy for breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:1474.
16. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. J Clin Oncol 2003;21:1973.
17. Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). Breast Cancer 2004;11:339-342.

18. Anonymous .Tamoxifen for early breast cancer:an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (see comments).Lancet 1998;351:1441-1451.
19. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER 2 Status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2008; 100: 14-20. PMID: 18159072.
20. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. HER 2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. N Engl J Med. 2007; 357: 1496-1506. PMID: 17928597.
21. Lobi S, Denkert C, von Minckwitz, Neoadjuvant treatment of breast cancer- Clinical and research perspective. Breast 2015;24(Suppl 2):S73-S77.
22. 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
23. 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.
24. Von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, et al. Impact characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. Breast Cancer Res Treat 2011;125:145-156.
25. 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 4013 (Alliance). J Clin Oncol 2015;33:13-21.

26. 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.
27. Gianni L, Elermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant 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.
28. 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.
29. Buzdar AU, Suman VJ, Meric –Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised , controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1317-1325.
30. Robidoux A, Tang G, Ratogi P, et al. Lapatinib as component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open –label, randomised trial.Lancet Oncol 2013;14:1183-1192.
31. Hanusch C, Schneeweiss A, Loibl S, et al . Dual with Afatinib and trastuzumab as Neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemotherapy – DAFNE(GBG-70). Clin Cancer Res 2015;21:2924-2931.

32. Huvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Pathologic complete response (Pcr) rates after neoadjuvant trastuzumab emtansine (TDM-1 K+pertuzumab (p) vs docetaxel +carboplatin + trastuzumab + p (TCHP) treatment in patients with HER2-positive (HER2+) early breast cancer (EBC) (KRISTINE) J Clin Oncol 2016; 34(15 suppl):500-500.
33. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeodSphere): a multicentre, open-label. Phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2016;17:791-800.
34. Schneeweiss A, Chia S, Hicksh T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline –free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013;24:2278-2284.
35. Bear DH, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2012; 366: 310-320.
36. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole 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.
37. Eiemann 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.
38. 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.

14. Anexos

Tablas

Cuadro 1: Rangos de edad en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital General “Dr. Eduardo Liceaga”.

| Edad | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------|------------|------------|
| 21-34 | 4 | 5.2 |
| 35-49 | 37 | 48.1 |
| Válidos 50-65 | 24 | 31.2 |
| >65 | 12 | 15.6 |
| Total | 77 | 100.0 |

Fuente: Expedientes clínicos.

Cuadro 2: Tipo histológico en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital General “Dr. Eduardo Liceaga”.

| Tipo histológico | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|------------|------------|
| Lobulillar | 9 | 11.7 |
| ductal | 65 | 84.4 |
| otros | 3 | 3.9 |
| Total | 77 | 100.0 |

Fuente: Expedientes clínicos.

Cuadro 3: Etapa clínica al diagnóstico de los pacientes con cancer de mama atendidos en el Hospital General “Dr. Eduardo Liceaga”.

| Etapa clínica | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------|------------|------------|
| IIB | 37 | 48.1 |
| IIIA | 29 | 37.7 |
| Válidos IIIB | 10 | 13.0 |
| IIIC | 1 | 1.3 |
| Total | 77 | 100.0 |

Fuente: Expedientes clínicos.

Cuadro 4: Terapia neoadyuvante en pacientes con cancer de mama atendidos en el Hospital General “Dr. Eduardo Liceaga”.

| Terapia Neoadyuvante | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|------------|------------|
| No | 25 | 32.5 |
| Válidos Si | 52 | 67.5 |
| Total | 77 | 100.0 |

Fuente: Expedientes clínicos.

Cuadro 5: Respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital General “Dr Eduardo Liceaga”.

| Respuesta Patológica | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|------------|------------|
| Sin respuesta | 24 | 31.2 |
| Válidos Parcial | 34 | 44.2 |
| Completa | 19 | 24.7 |
| Total | 77 | 100.0 |

Fuente: Expedientes clínicos.

Cuadro 6: Subtipos moleculares en paciente con cáncer de mama atendidas en el Hospital General “Dr. Eduardo Liceaga”.

| Subtipos moleculares | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|------------|------------|
| Luminal A | 22 | 28.6 |
| luminal B | 26 | 33.8 |
| Válidos Her 2 | 12 | 15.6 |
| Triple Negativo | 17 | 22.1 |
| Total | 77 | 100.0 |

Fuente: Expedientes clínicos

Cuadro 7: Tipo de cirugía realizada en pacientes con cancer de mama atendidas en el Hospital General “Dr. Eduardo Liceaga”.

| Tipo de cirugía | | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|-------|------------|------------|
| Conservadora | | 12 | 15.6 |
| Válidos | Total | 65 | 84.4 |
| Total | | 77 | 100.0 |

Fuente: Expedientes clínicos.

Cuadro 8: Respuesta clínica según terapia neoadyuvante y etapa clínica en pacientes con cancer de mama atendidas en el Hospital General “Dr. Eduardo Liceaga”.

| | | Respuesta patológica | | | Total | p-valor |
|----------------------|------|----------------------|---------|----------|-------|---------|
| | | Sin respuesta | Parcial | Completo | | |
| Terapia neoadyuvante | Si | 2 | 32 | 18 | 52 | 0.001* |
| | No | 23 | 2 | 23 | 25 | |
| Etapa clínica | IIB | 23 | 11 | 2 | 36 | 0.762* |
| | IIIA | 2 | 14 | 14 | 30 | |
| | IIIB | 0 | 8 | 2 | 10 | |
| | IIIC | 0 | 1 | 0 | 1 | |

Fuente: Expediente clínico. *ANCOVA

Cuadro 9: Patrón molecular como predictor de respuesta patológica en pacientes con cancer de mama atendidas en el Hospital General “Dr. Eduardo Liceaga”.

| | | Respuesta patológica | | | Total | p-valor |
|------------------|-----------------|----------------------|---------|----------|-------|---------|
| | | Sin respuesta | Parcial | Completa | | |
| Patrón molecular | Luminal A | 8 | 12 | 2 | 22 | 0.049* |
| | Luminal B | 8 | 12 | 6 | 26 | |
| | Her 2 | 5 | 4 | 3 | 3 | |
| | Triple negativo | 3 | 7 | 7 | 7 | |

Fuente: Expediente clínico. *ANCOVA

GRAFICOS

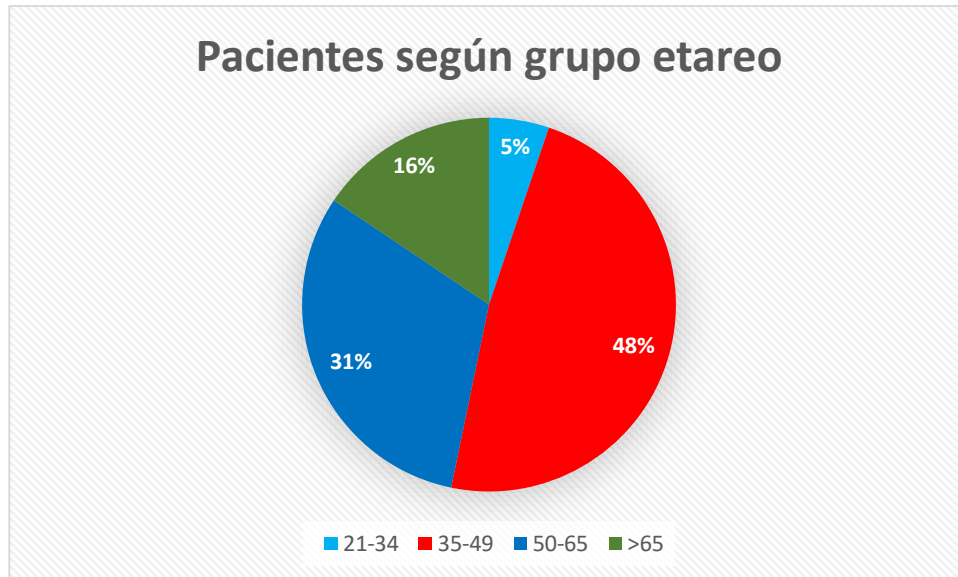


Gráfico 1: Rangos de edad en pacientes con cáncer de mama.

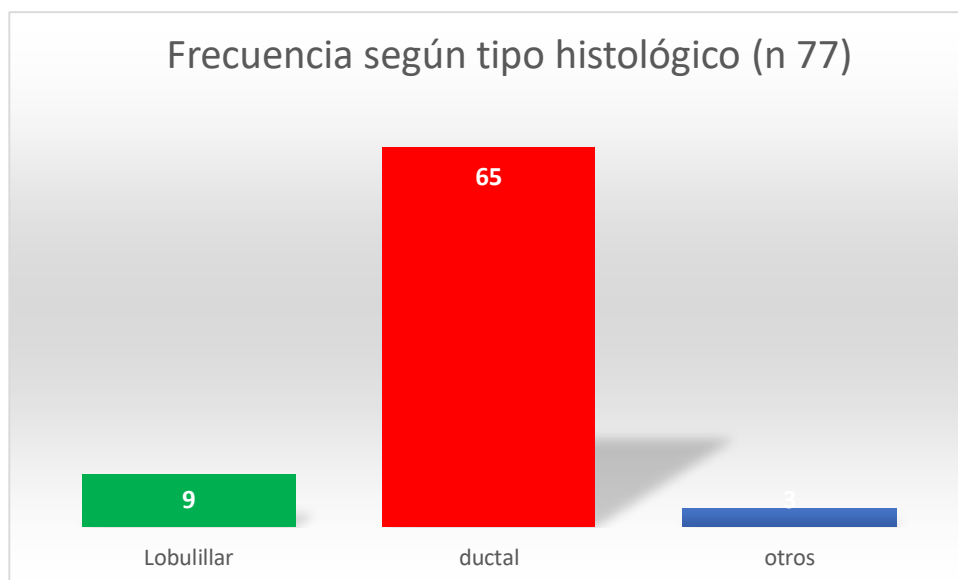


Gráfico 2: Tipo histológico en las pacientes con cáncer de mama.

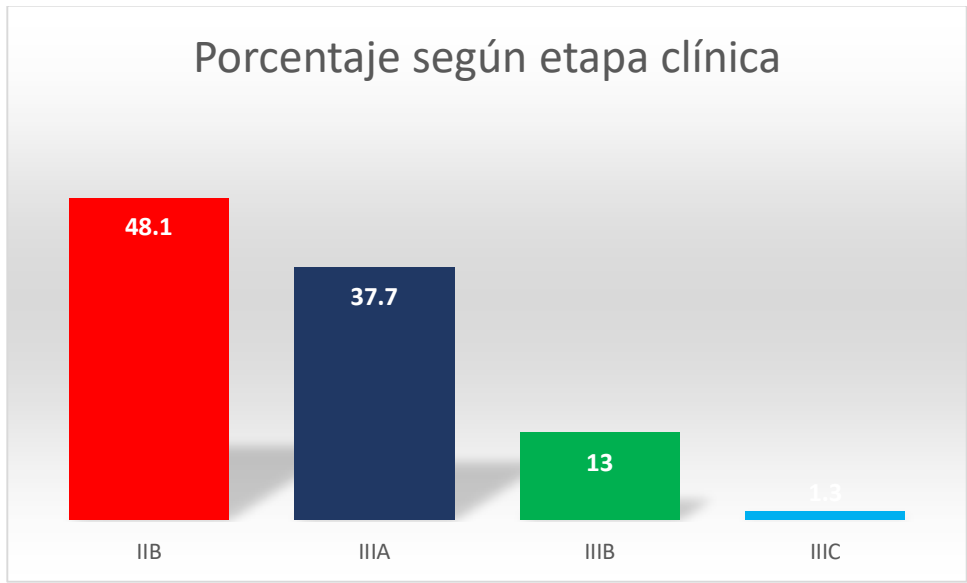


Gráfico 3: Etapa clínica al diagnóstico de los pacientes con cáncer de mama.

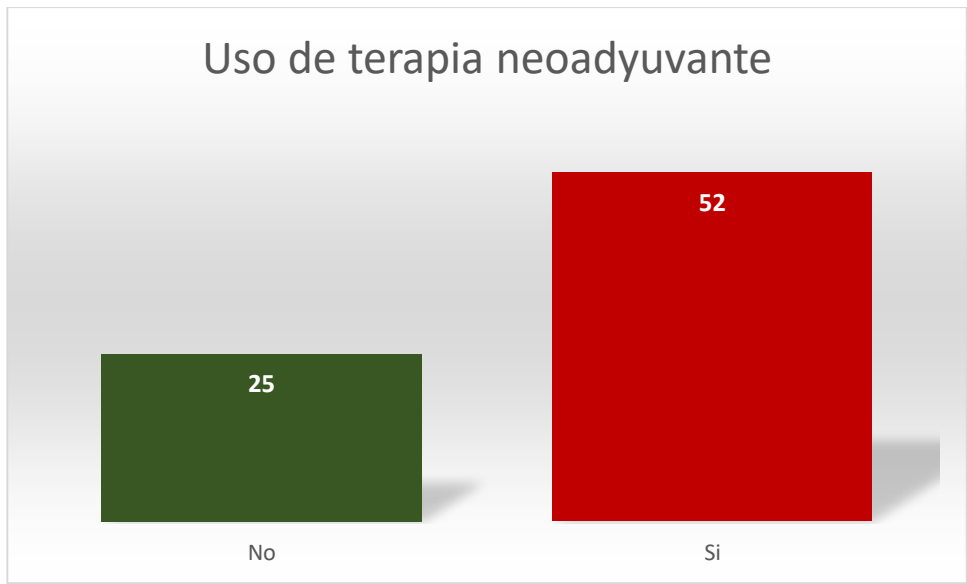


Gráfico 4: Terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama.

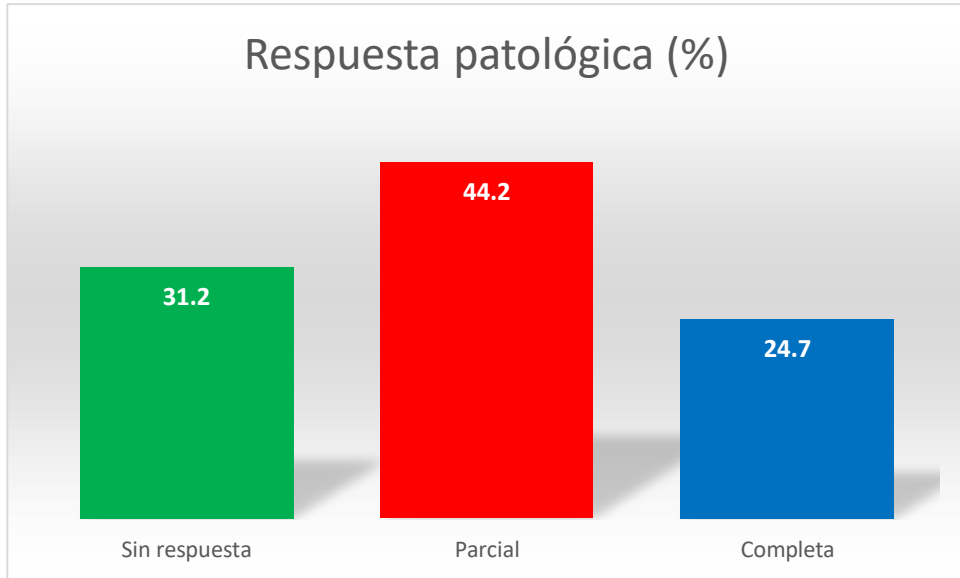


Gráfico 5: Respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama.

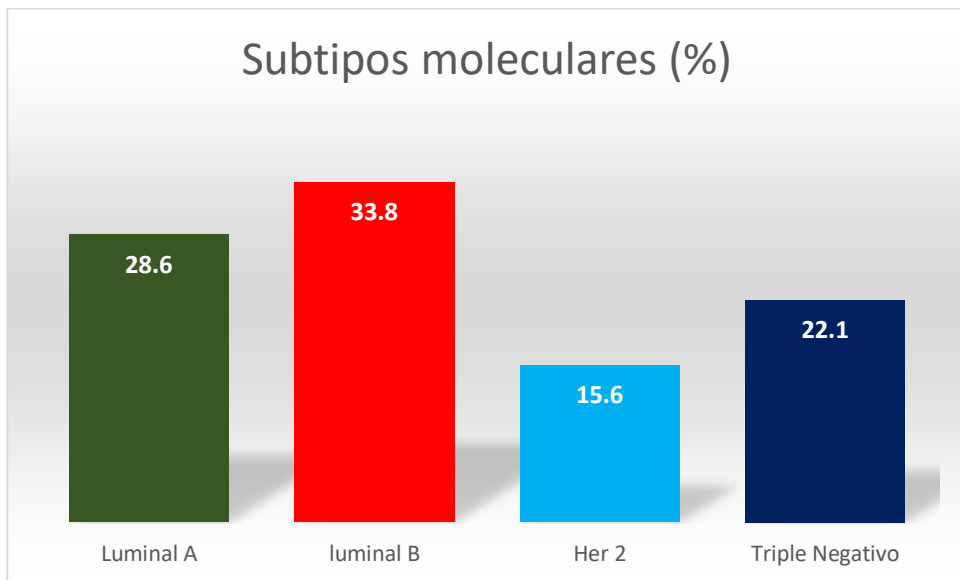


Gráfico 6: Subtipos moleculares en paciente con cáncer de mama.

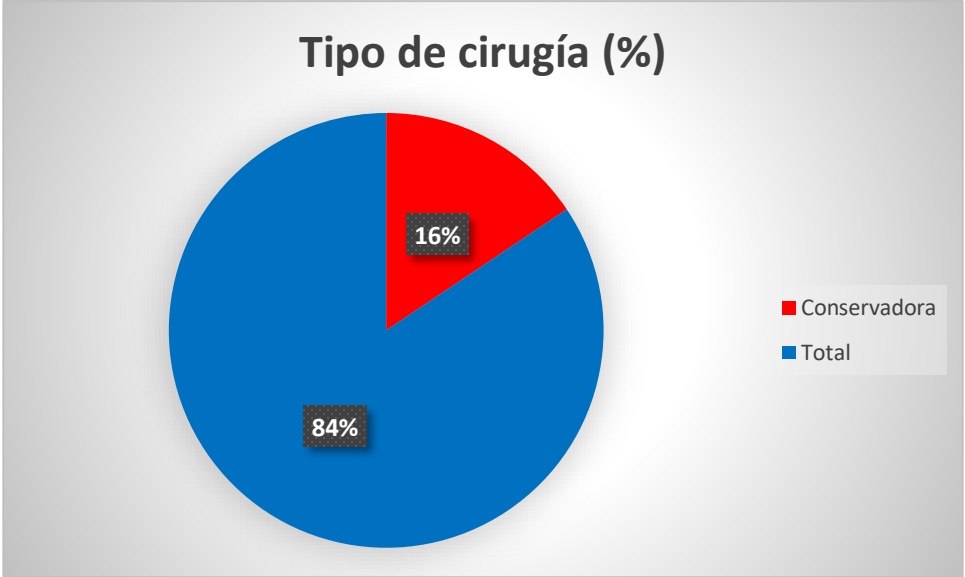


Gráfico 7: Tipo de cirugía realizada en pacientes con cancer de mama.

| Variable | Escala | Variable | Escala | Variable | Escala | variable | Immunoquímica |
|--------------------------------------|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------|
| Fecha de diagnóstico histopatológico | < 25 | Fecha de diagnóstico histopatológico | No aplica | Etapa clínica | 10 | Tipo Luminal A | Immunoquímica |
| | 26-35 | Fecha de primer tratamiento | No aplica | | | Tipo Luminal B | Immunoquímica |
| Edad | 36-45 | Tamaño tumoral inicial clínico (mm) | Tx | Etapa clínica | IA | Tipo Her 2 sobreexpresado. | Immunoquímica |
| | 46-55. | | T0 | | | Triple negativo | |
| | > 56 | | T1s | | | Cirugía de mama | Cirugía conservadora |
| | | | T1 | | | Fecha de cirugía | Mastectomía total |
| | | | T2 | | | | Día/mes/año |
| Peso | <50 kg | T3: | T2 | Etapa Patológica | IIB | Tratamiento sistémico | Neoadyuvante |
| | 50-100 kg | T4a: | T3: | | | Adyuvante | |
| | >100 kg | T4b | T4: | | | Paliativo | |
| Talla | <160 cm | T4c | T4b | Etapa Patológica | p0 | Quimioterapia | Si |
| | >160 cm | T4d: | T4c | | | Neoadyuvante | No |
| IMC | Normal | Nx: | Nx: | SBR (Scarff Bloom Richardson) | Grado 1 Grado 2 Grado 3 | Adyuvancia | Si |
| | 16.5-24.9 | N0 | N0 | | | Neoadyuvante | No |
| | Sobrepeso | N1: | N1: | | | | |
| | 25-30 | N2a: | N2a: | | | Tratamiento paliativo | Si |
| | Obesidad | N2b | N2b | | | | No |
| | | N3a | N3a | | | Esquemas de quimioterapia | Si |
| | >30 | N3b | N3b | | | | No |
| | N3c | N3c | | | | | |
| comorbilidades | Si no | Metástasis | Viscerales No viscerales ambas | | | | |



| | | | | | | | |
|------------------------|--|--|-------|----------------------------------|---------------|---|---------------|
| Superficie convocal | <1.5 m2/SC | Tamaño tumoral patológico | Tx | Diagnóstico anatomopatológico | Ductal | Tipo de tratamiento neoadyuvante | Sí |
| | | | | | Lobulillar | | |
| | >2 m2/SC | (P) | T0 | | Otro | | No |
| | Sin enseñanza educacional | | Tis | | Positivo | Respuesta patológica | Sí |
| | Enseñanza básica incompleta | | T1mic | RE | Negativo | | No |
| Escolaridad | Enseñanza básica completa | | T1a | | Indeterminado | | <12 meses |
| | Media completa | | T1b | | Positivo | Supervivencia libre enfermedad | 12 a 24 meses |
| | Media incompleta | | T1C | RP | Negativo | | >24 meses |
| | Enseñanza superior | | T2 | | Indeterminado | | < 12 meses |
| | Ciudad de México | | T3: | | Positivo | Supervivencia libre de recurrencia | 12 a 24 meses |
| | Estado de México | | T4a: | HER2 | Negativo | | >24 meses |
| | Interior de la República Mexicana | | T4c: | | Dudoso | Sitio de recurrencia | Sí |
| | | | T4d: | | No realizado | | No |
| | | | | K67 | >20% | Fecha de última consulta | No aplica |
| Estado civil | Soltero Casado Unión libre | Número de ganglios histopatológicos | | | <20% | Fecha de última consulta | No aplica |