



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE RAMA
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

RESPUESTA PATOLOGICA TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS
CON HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No
3 “DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”, CMN LA RAZA.

NÚMERO DE REGISTRO: R-2021-3504-017

PRESENTA:

DR. OSCAR HEBERTO GUZMÁN CORONA

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DR. JOSE LUIS LÓPEZ LÓPEZ

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DRA. KARELLY ORTIZ RODRÍGUEZ

CIUDAD DE MEXICO OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**RESPUESTA PATOLOGICA TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS
CON HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No
3 “DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”, CMN LA RAZA.
NÚMERO DE REGISTRO: R-2021-3504-017**

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz

Director de educación e investigación en salud

Dra. Verónica Quintana Romero

Jefa de división de educación en salud

Dr. Juan Antonio García Bello

Jefe de división de investigación en salud

Dr. Fabián Benjamín Tobón Osornio

Profesor titular del curso

Dr. José Luis López López

Tutor de tesis



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS EP 03 00 000 136
Registro COBIDIPTICA COBIDIPTICA DE COT 000 2018073

FECHA Viernes, 30 de abril de 2021

Dr. LOPEZ LOPEZ JOSE LUIS

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESPUESTA PATOLÓGICA TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ", CMN LA RAZA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O**

Número de Registro Institucional
R-2021-3504-017

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Rosa María Arch Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Registre

IMSS
SEGURIDAD MEDICAMENTARIA

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre:	Dr. José Luis López López
Área de adscripción:	HGO-3 CMN La Raza, Ciudad de México. Oncología ginecológica.
Matricula:	99358301
Domicilio:	Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900, Extensión 23615
Correo electrónico:	lopex_@hotmail.com
Área de Especialidad:	Oncología ginecológica

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Nombre:	Dra. Karelly Ortiz Rodríguez
Área de adscripción:	HGO 3 CMN La Raza, Ciudad de México.
Matricula:	98382712
Domicilio:	Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900, Extensión 23615
Correo electrónico:	karechigym@hotmail.com
Área de Especialidad:	Oncología médica

Nombre:	Dr. Oscar Heberto Guzmán Corona
Área de adscripción:	HGO 3 CMN La Raza, Ciudad de México.
Matricula:	98368728
Domicilio:	Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900, Extensión 23615
Correo electrónico:	dr.oguzmanc@gmail.com
Área de Especialidad:	Residente 3er año de especialidad de rama de oncología ginecológica.

UNIDAD Y DEPARTAMENTO DONDE SE REALIZO EL PROYECTO

Unidad:	UMAE HGO 3 CMN La Raza, Servicio de oncología ginecológica.
Delegación:	D. F. Noroeste.
Dirección:	Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad:	Ciudad de México.

ÍNDICE

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES	4
RESUMEN	8
GLOSARIO	10
MARCO TEÓRICO:	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
JUSTIFICACIÓN.....	22
OBJETIVOS.....	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	23
HIPÓTESIS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	25
DISEÑO DE ESTUDIO	25
UNIVERSO DE TRABAJO	25
<i>Lugar del estudio:</i>	25
<i>Muestra:</i>	25
<i>Población:</i>	25
<i>Tiempo</i>	26
CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
<i>Criterios de inclusión:</i>	26
<i>Criterios se exclusión</i>	27
<i>Criterios de eliminación</i>	27
MUESTREO	27
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	29
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	30
ASPECTOS ÉTICOS	37
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	38
RECURSOS HUMANOS:	38
RECURSOS MATERIALES:.....	38

INFRAESTRUCTURA.....	39
RECURSOS FINANCIEROS	39
CRONOGRAMA	40
RESULTADOS.....	41
DISCUSIÓN	51
CONCLUSIÓN	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	59
ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	65
ANEXO 3. TABLAS	67

RESPUESTA PATOLOGICA TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3 “DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”, CMN LA RAZA.

RESUMEN

Antecedentes: La hormonoterapia adyuvante es la modalidad de tratamiento médico del cáncer de mama más importante y la primera conocida y utilizada. Aproximadamente el 60-70% de los tumores mamarios presentan receptores de estrógenos y/o de progesterona en la superficie de sus células y pueden por tanto responder a esta forma de tratamiento. El *tratamiento hormonal neoadyuvante* es el que se realiza antes del tratamiento local del tumor. Normalmente se indica en aquellos casos en que el tumor es mayor de 5 cm o tiene afectados los ganglios axilares (T3 o N1) y el objetivo suele ser reducir el tamaño tumoral o ganglionar para poder realizar la cirugía con menor agresividad locorregional.

Objetivo: Describir la respuesta patológica tumoral en pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia neoadyuvante en el HGO No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo y observacional en el cual se incluyeron todos los expedientes de pacientes femeninos diagnosticados con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y posteriormente con cirugía en el periodo del 1ro de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza tratadas por el servicio de oncología ginecológica. Se midieron las variables somatométricas, demográficas, ginecológicas, oncológicas y patológicas. Para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, medidas de tendencia central para las cuantitativas, prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó el análisis de los datos recolectados en el paquete estadístico SPSS versión 24.

Resultados: Se obtuvo el 30% de los pacientes con respuesta patológica completa, 40% de respuesta patológica parcial o incompleta y 30% sin respuesta patológica. Se presentaron ligeras diferencias entre las características sociodemográficas de las pacientes, como una menor edad entre las pacientes con RPP. Respecto al IMC, el 50% de las pacientes SRP presentaron sobrepeso y 50% obesidad. El carcinoma ductal se presentó en 85% de las pacientes, así como en el 83.3% (n= 5) de las pacientes con RPC, 75% de las pacientes con RPP y 100% de las pacientes SRP. El letrozol fue el fármaco más utilizado entre los grupos (RPC 83.3% y 75.6% RPP). Se observó una mayor respuesta a mayor tiempo de administración del tratamiento, RPC de 34.8 semanas, y en RPP 28.6 semanas.

Conclusiones: Se concluyó que, si existen diferencias respecto a la respuesta patológica de las pacientes tratadas con hormonoterapia neoadyuvante, como ya se ha reportado en la literatura, no se tiene un consenso final respecto a este tipo de terapia, ya que los resultados de los diferentes artículos consideran variables distintas entre las pacientes. De lograrse homologar esta terapia y proponer un manejo estándar, se podrá estimar una mejor respuesta para las pacientes respecto a estos tratamientos en nuestra unidad.

Palabras clave: Hormonoterapia neoadyuvante, cáncer de mama, respuesta patológica.

GLOSARIO

CaMa	Cáncer de mama
IMC	Índice de masa corporal
ER	Receptor de estrógeno
HER2	Receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2
NET	Terapia endocrina neoadyuvante
TNM	Tumor / Nódulo / Metástasis
CT	Quimioterapia
HT	Hormonoterapia
RPC	Respuesta patológica completa
RPP	Respuesta patológica parcial
SRP	Sin respuesta patológica

MARCO TEÓRICO:

El cáncer de mama (CaMa) es la primera causa de muerte por neoplasias en mujeres. El amplio uso de métodos de tamizaje, con el consiguiente aumento en las tasas de diagnóstico precoz, ha mejorado su pronóstico. (1)

Esta entidad es una enfermedad heterogénea, la cual se basa en terrenos multifactoriales, ya que está genéticamente arraigada y se refleja en características fenotípicas. Los cánceres luminales se caracterizan por la expresión de receptores de estrógeno (ER) y/o receptores de progesterona; mientras que los tumores enriquecidos con factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) carecen de ER y receptores de progesterona y muestran sobreexpresión de la HER2 y/o amplificación del gen inherente. En los cánceres de mama triple negativos, ninguna de las dianas anteriores es identificable o representada adecuadamente para ser explotada con fines terapéuticos. Esta última distinción en subgrupos es de vital importancia debido a las diferencias relevantes en términos de pronóstico y armas terapéuticas en el uso actual. (2)

Múltiples tratamientos han sido propuestos a lo largo del tiempo, sin embargo, la resistencia al tratamiento y recaídas de la enfermedad son frecuentes. (1)

Su tratamiento ha evolucionado de un enfoque quirúrgico primario con un enfoque en el control locorregional, a la gestión multidisciplinaria con énfasis en la terapia sistémica que resulta en una supervivencia significativamente mejorada. (3)

La compleja asociación de la ablación endocrina y el CaMa se descubrió en 1896 cuando Beatson reveló que la ooforectomía en un paciente con cáncer avanzado condujo a una respuesta pronunciada y marcada. El receptor de estrógeno (ER) fue descubierto por primera vez en 1958 por Jensen y estudios posteriores mostraron que el estrógeno está implicado en la patogénesis del CaMa y aumenta la expresión de células cancerosas. El estrógeno modula su actividad a través de sus dos ERs: ER α y ER β . (4)

El tratamiento estándar para el cáncer de mama operable es la cirugía y la principal indicación clínica para el tratamiento endócrino como terapia inicial son los estadios localmente avanzados con la intención de brindar a estos un manejo quirúrgico cuando son previamente inoperables. (5)

La mayoría de los factores de riesgo clínico asociados al desarrollo de CaMa ER+ están asociados a niveles persistentemente altos de estrógenos. Debido a esto la terapia endócrina tiene como objetivo bloquear la función del ER, siendo hasta el momento el tratamiento más efectivo para el CaMa ER+. (1)

Dado que más del 80% de los CaMa expresan ER, los tratamientos destinados a modular su actividad son parte fundamental en su manejo. La terapia endocrina adyuvante logra disminuir la recurrencia de la enfermedad y mejorar la supervivencia global de tumores ER+; parece lógico, por tanto, que la terapia endócrina orientada molecularmente al ER y que ha demostrado beneficio en adyuvancia, se utilice también en el escenario preoperatorio en tumores ER+. (1) (6)

La terapia sistémica para el CaMa en estadio temprano ha contribuido significativamente a mejorar los resultados en las últimas tres décadas. Recientemente, se ha dejado claro que la terapia sistémica primaria (terapia neoadyuvante) es igual a la terapia postoperatoria o adyuvante en términos de supervivencia general y periodo libre de enfermedad. (7)

La terapia sistémica neoadyuvante se utiliza comúnmente para tratar cánceres de mama más grandes y localmente avanzados con el objetivo de disminuir el tamaño y la etapa clínica del tumor y así ser capaz de ofrecer tratamiento quirúrgico conservador en lugar de mastectomía. Aproximadamente el 45 - 50% de los pacientes que requerirían mastectomía inicial se convertirán a cirugías parciales después de este tratamiento. (8) (9)(10)

En la última década, el potencial terapéutico de la terapia endocrina neoadyuvante (NET) se ha ampliado para pacientes con cáncer de mama con ER+. Este tipo de

terapia tiene la capacidad de disminuir el tamaño de los tumores de mama antes de la cirugía. Esto puede significar convertir a un paciente de otra manera inoperable en uno operable, lo que permite la cirugía conservadora en lugar de una mastectomía o bien, reducir la necesidad de reintervención por márgenes positivos. (8) (11)

El patrón de infiltración explica porque el carcinoma lobulillar invasor es a menudo de mayor tamaño y por qué la extensión del tumor puede ser subestimada sustancialmente tanto por el examen físico como por la mamografía. En comparación con los cánceres de mama invasores más comunes (carcinoma ductal invasor), el carcinoma lobulillar invasor, es más probable que sea positivo a receptores hormonales y de grado nuclear inferior. (12)

Debido a que el carcinoma lobulillar invasor es a menudo grande al momento del diagnóstico, hay numerosos informes de la respuesta de estos cánceres a la quimioterapia neoadyuvante. Estos pacientes son significativamente más propensos a tener una respuesta completa patológica que los pacientes con cánceres de otros tipos. (12)

El ER α el cual se expresa predominantemente en tumores de mama, se considera el objetivo más adecuado para la terapia hormonal. En consecuencia, la mayoría de los tratamientos están dirigidos a reducir los niveles de estrógeno o inhibir la señalización mediada por estrógeno. La terapia endocrina ha prevalecido desde el descubrimiento de cánceres endocrinos y es, hasta la fecha, uno de los tratamientos más eficaces en ER-positivo (ER+) del CaMa. (4)

Históricamente, la NET ha sido implementada en mujeres posmenopáusicas con grandes tumores ER+ que pueden ser frágiles o con comorbilidades significativas, haciendo que la cirugía inicial sea menos deseable. Recientemente, debido a su capacidad para identificar la resistencia endocrina temprana, el uso de NET se ha diversificado a una población de cáncer de mama ER+ más general, y más allá de sólo pacientes frágiles. (8)

Hasta hace poco la terapia neoadyuvante del cáncer de mama consistía predominantemente en quimioterapia con sus efectos citotóxicos. Los estudios que comparan el tratamiento neoadyuvante con la quimioterapia adyuvante han demostrado que si bien, la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de progresión y global no se modifica por el momento del tratamiento, se observan mejores resultados en pacientes que responden a la terapia neoadyuvante. Estos resultados ponen de relieve un beneficio clave de la terapia neoadyuvante, el uso de la respuesta para predecir el resultado a largo plazo. El tratamiento endocrino está emergiendo ahora como una alternativa atractiva en mujeres posmenopáusicas con grandes cánceres de mama con receptores hormonales positivos operables o localmente avanzados, muchos de los cuales no pueden tolerar las toxicidades de la quimioterapia. (13)

La terapia endocrina neoadyuvante se ha empleado para mejorar los resultados quirúrgicos en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Se ha demostrado beneficio al aumentar la tasa de cirugía conservadora. Se ha informado que la tasa de conversión de la mastectomía a la cirugía conservadora es del 44%, 31% y 24% en aquellos que recibieron anastrozol neoadyuvante, tamoxifeno y ambos, respectivamente. (14)

La terapia neoadyuvante con inhibidores de la aromatasa es un enfoque de baja toxicidad que mejora la tasa de cirugía conservadora para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en estadio clínico II o III con ER+. (15)(16)

Durante las últimas dos décadas la mayor parte de la experiencia con el uso de NET se ha utilizado entre tres y cuatro meses, siendo una decisión pragmática respecto a la duración de los tratamientos para prevenir progresión en el tratamiento, y para evitar progresiones en el tratamiento. La literatura emergente sugiere que la respuesta máxima se da cuando se administra la terapia por más de 4 meses, esperando de 6 a 7 meses antes de obtener la mayor disminución de tamaño tumoral. (8)

El tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama ya sea con quimioterapia (CT) o con hormonoterapia (HT) se ha utilizado tradicionalmente para aumentar las tasas de cirugía conservadora. Más recientemente, también se ha utilizado con fines puramente de investigación, ya que permite una evaluación cuantificable de la sensibilidad *in vivo* a los diferentes tipos de tratamiento. (17)

Recientemente, también se ha utilizado como un modelo clínico para investigar rápidamente la eficacia de nuevos fármacos o combinaciones. La gran mayoría de los estudios en este campo se han realizado con CT, proporcionando una gran cantidad de conocimiento sobre esta modalidad de tratamiento. La presencia de receptores hormonales, especialmente ER, es un predictor positivo claro de eficacia de la HT y se ha planteado como un predictor negativo de la eficacia de la CT. (17)

La terapia endocrina se utiliza comúnmente en el entorno neoadyuvante para disminuir el tamaño en grandes tumores primarios y permitir la cirugía. Este ajuste también permite evaluar la respuesta tumoral *in situ* y permite una mayor adaptación de la terapia adyuvante posterior basada en las características biológicas del tumor de manera individualizada. (18)

La terapia endocrina es una intervención terapéutica clave en el CaMa ER+, y la terapia endocrina neoadyuvante es una alternativa a la quimioterapia neoadyuvante para ER+, dado que es fácil de administrar y bien tolerada. Esta terapia se realiza con inhibidores de la aromatasa de tercera generación y ha demostrado ser superior al tamoxifeno en términos de tasas de respuesta y posibilidad de cirugía, con una duración más larga que mejora los números de operatividad. (19)

A pesar de la fuerte racionalidad biológica para el uso de la HT neoadyuvante en pacientes con tumores tipo luminal, este enfoque no ha sido ampliamente estudiado y su uso se ha limitado a pacientes ancianos o frágiles. La tasa de respuesta oscila entre el 35% y el 70%, aunque con tasas bajas de respuesta

patológica completa (RPC) de <5%. Se desconoce el significado biológico de la RPC en pacientes tratados con HT. Los pacientes con receptores ER+ tienen un mejor pronóstico a largo plazo independientemente del estado patológico en la cirugía, lo que invalida a la RPC como un marcador pronóstico en la población con respuesta a la terapia hormonal. (17)

En un ensayo clínico en el cual se comparó el manejo con CT vs HT en pacientes con cáncer de mama no se encontraron diferencias significativas en los resultados de ambos tratamientos a nivel clínico y/o patológico, sin embargo, en dicho estudio no se midió la presencia del receptor HER2 y la tasa de respuesta alcanzada en el grupo de HT fue notablemente más alta de lo que ha sido informado en otros estudios aleatorizados en los cuales se utilizó HT neoadyuvante. (17)

Los tumores de ER+ poseen una gama más amplia de valores en la expresión de genes de proliferación, agrupándolos en dos subpoblaciones: (i) un grupo con un índice de proliferación bajo y un buen pronóstico (presumiblemente el subtipo luminal A) y (ii) un alto índice de proliferación y un pronóstico más pobre (presumiblemente el subtipo luminal B). El grupo ER+ con bajos niveles de expresión de genes de proliferación tiene una supervivencia significativamente más larga, así como un periodo libre de enfermedad mayor en comparación con los otros tres grupos, y se especuló que era el grupo en el que la CT tendría poco o ningún valor. Cabe señalar que estos estudios también sugieren que, a pesar de la importancia de los factores biológicos mencionados, los parámetros estrictamente anatómicos como el tamaño del tumor y el número de ganglios linfáticos axilares positivos siguen teniendo un valor pronóstico. (17)

El letrozol se conoce como el más potente de los inhibidores de la aromatasa y ha demostrado una eficacia superior en el entorno neoadyuvante en comparación con el tamoxifeno en varios ensayos clínicos. En un estudio aleatorizado, doble ciego en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores de estrógeno y progesterona positivos, el letrozol demostró ser significativamente mejor respecto

a la tasa de respuesta objetiva general (55 vs. 36%; $P < 0.001$) en comparación con el tamoxifeno. (12)

También se ha descrito que hasta el 70% de los pacientes con ER+ tumores que reciben 3 meses de letrozol tienen una respuesta parcial o completa, y la tasa de respuesta aumenta al 84% con el tratamiento prolongado con letrozol. El uso de letrozol por más de 3 meses aumenta el porcentaje de mujeres elegibles para cirugía, del 54% a los 3 meses al 72%, lo que demuestra que la ampliación del período de tratamiento con letrozol neoadyuvante logra una mayor reducción del tamaño del tumor. (12)

Estudios realizados en Edimburgo sugirieron el beneficio en el uso de inhibidores de la aromatasa en lugar de tamoxifeno como terapia neoadyuvante en mujeres posmenopáusicas con cánceres ER+. Secundario a esto se desarrolló un ensayo clínico en el cual se comparó el tratamiento de 4 meses con letrozol neoadyuvante vs tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado ER+ que requirieron mastectomía. Los resultados de este estudio demostraron que el letrozol logró una tasa de respuesta clínica significativamente mayor (55% vs 36%) y una mayor frecuencia en la realización de cirugía conservadora de mama (45% vs. 35%). Estudios posteriores realizados con el uso de entre 4 y 6 meses de anastrozol y exemestano antes de la cirugía demostraron que en comparación con el tamoxifeno ambos fármacos aumentaron el número de pacientes que se convierten en elegibles para la cirugía de mama. (9)

Un estudio realizado en el Reino Unido encontró que la tasa de éxito de la cirugía de mama con márgenes libres se obtuvo en 60% en la primera operación, aumentando a 80% con la re-excisión. Es bien conocido que la tasa de afectación del margen después de la cirugía es mayor para los carcinomas lobulillares que para los carcinomas ductales invasores, por lo que la tasa final de cirugía de mama de 80% es aceptable. La tasa de escisión completa exitosa por cirugía sugiere que la evaluación de la respuesta por examen clínico, ultrasonido y

mamografía en cuanto al alcance de la enfermedad fue razonablemente precisa. (12)

En un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 337 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo no candidatas de forma inicial para cirugía (14% se consideraron inoperables) a cuatro meses del uso de letrozol o tamoxifeno, mostraron que el primero tenía una tasa de respuesta significativamente mejor (55% vs. 36%, $p < 0.001$).

El ensayo IMPACT, comparó durante 12 semanas el uso de anastrozol, tamoxifeno o su combinación, no se encontró ninguna diferencia significativa en la respuesta objetiva entre los tres tratamientos (37%, 36% y 39% respectivamente). Sin embargo, hubo unas cirugías significativamente más conservadoras con el tratamiento de anastrozol (46% frente a 22%, $p = 0.03$). (8)

En el estudio PROACT, de manera similar, no hubo diferencia en las respuestas objetivas para el anastrozol y el tamoxifeno (39% frente a 35%; $p = 0.29$). En este estudio se administró quimioterapia neoadyuvante simultánea la cual fue administrada a 137 de los 451 pacientes. En aquellos pacientes no tratados con quimioterapia hubo una mejora significativa en la cirugía de aquellas pacientes tratadas con anastrozol (43% vs. 31%; $p = 0.04$). (8)

La positividad de ER no garantiza la capacidad de respuesta a la terapia endocrina, por lo tanto, se requieren marcadores adicionales de capacidad de respuesta. Se sabe que la terapia endocrina causa una reducción significativa del marcador proliferativo Ki-67, con el grado de supresión de Ki-67 con terapia endócrina neoadyuvante relacionado con el nivel de expresión de ER. Los niveles de Ki-67 después de 2 semanas de terapia endocrina han demostrado ser pronósticos y la integración de Ki-67 en el índice de pronóstico endocrino preoperatorio permite la identificación de pacientes que no pueden obtener ningún beneficio de la quimioterapia. (19) (20)

Un ensayo fase III evaluó a 197 pacientes premenopáusicas con diagnóstico de CaMa ER+, HER2 + en Japón, para recibir anastrozol o tamoxifeno más goserelina durante 24 semanas antes de la cirugía de mama. El punto final primario fue la mejor respuesta tumoral general evaluada con vernier, que fue significativamente mayor en las pacientes tratadas con anastrozol en comparación con el tamoxifeno (70.4% vs 50.5% en la evaluación de los vernieres $p = 0.003$; 58.2% frente al 42.4% en ultrasonido $p = 0.027$) y más pacientes recibieron tratamiento quirúrgico en aquellas bajo tratamiento con anastrozol (86% vs 69%). (2)

El conocimiento sobre la terapia endocrina neoadyuvante ha crecido dramáticamente en los últimos años. Desde un punto de vista clínico, representa una opción de tratamiento factible y eficaz, especialmente en pacientes posmenopáusicos ER+ HER2 negativos, siendo la administración preoperatoria durante 3 - 6 meses el estándar de oro. (2)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de las múltiples estrategias a nivel global, el CaMa continúa siendo un problema de salud pública, ya que representa la neoplasia más frecuente, además de ser una de las principales causas de muerte por cáncer; México no es la excepción, ya que, de acuerdo con los datos del Gobierno de México, para el 2014 se presentó una tasa de incidencia de 22.56 por cada 100,000 habitantes con una tasa de mortalidad de 18 defunciones por cada 100,000 mujeres.

Pese a que se cuenta con información acerca de los tratamientos disponibles, la letalidad por esta enfermedad continúa, por lo que es necesaria la creación de nuevas estrategias para el abordaje terapéutico en estas pacientes. Una de las técnicas menos conocidas y por lo tanto utilizadas es la implementación de terapia hormonal neoadyuvante, lo cual dificulta su aceptabilidad, ya que se cuenta con poca evidencia científica al respecto, sobre todo en lo referente a la duración y el tipo de fármaco a utilizar.

La mayoría de los ensayos clínicos controlados y estudios piloto se han realizado en países desarrollados, sin embargo, se carece de información nacional respecto a esta terapéutica, la cual pudiera diferir a dichos estudios dadas las características sociales, demográficas, culturales y de atención de las pacientes mexicanas respecto a las reportadas en estudios internacionales. Así también, se cuenta con escasa evidencia de los resultados en pacientes premenopáusicas; por lo cual es necesario y factible la realización de un estudio que describa la respuesta a este manejo, así como las diferentes características de estas.

Derivado de lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta patológica tumoral en pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia neoadyuvante en el HGO No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza?

JUSTIFICACIÓN

Secundario de la realización de este estudio se pretende obtener evidencia científica que describa los resultados obtenidos con la terapia hormonal neoadyuvante de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el HGO 3 del Centro Médico Nacional La Raza.

Se pretende que derivado de este estudio de tesis se promueva la realización de más estudios de investigación con los cuales se favorezca el uso de la terapia hormonal neoadyuvante a una dosis y por un tiempo estandarizado, con una mejor selección de las pacientes candidatas a este tipo de manejo.

Lo anterior con el fin de mejorar las pautas terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y de forma secundaria ofrecer tratamientos quirúrgicos más conservadores y con mejores resultados postoperatorios, lo cual, tendrá una influencia directa en la calidad de vida de las pacientes, los tiempos de atención, la duración del tratamiento y los costos derivados de esta problemática en salud.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir la respuesta patológica tumoral en pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia neoadyuvante en el HGO No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza.

Objetivos Secundarios:

- Describir las características generales (edad, peso, IMC, edad al momento del diagnóstico) de las pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia neoadyuvante en el HGO No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza.
- Determinar el tiempo promedio de uso de terapia neoadyuvante en las pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia neoadyuvante en el HGO No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza.

HIPÓTESIS

H0: La respuesta patológica tumoral en pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia neoadyuvante en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza será **mayor al 55%**

H1: La respuesta patológica tumoral en pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia neoadyuvante en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza será **menor al 55%**

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Cohorte retrospectiva.

Por la intervención: **Observacional**

Por el tiempo en que se produjo la información: **Retrospectivo**

Por la interpretación de resultados: **Descriptivo**

Por la medición de variables de resultado: **Longitudinal.**

Universo de trabajo: Expedientes de pacientes femeninos diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante por parte del servicio de oncología médica en el Hospital de Ginecoobstetricia 3 del Centro Médico Nacional La Raza.

Lugar del estudio: Hospital de Ginecoobstetricia 3 del Centro Médico Nacional La Raza.

Muestra:

Si la población que deseamos estudiar es **FINITA**, y deseamos saber cuántos individuos del total tendremos que estudiar, la respuesta sería:

Seguridad:	95%
Precisión:	5%
Proporción esperada al 30%:	0.5
Total de la población:	21

Si no tuviéramos ninguna idea de dicha proporción utilizaríamos el valor de $p=0.5$ (50%) que maximiza el tamaño muestral.

Formula:

$$\frac{N * Z^{\alpha^2} * p * q}{d^2 * (N-1) + Z^{\alpha^2} * p * q}$$

Donde:

N=	21	Total de la población	
Z α² =	1.96²	(Ya que la seguridad es del 95%)	
p =	0.5	Proporción esperada, en este caso será:	
q=	0.5	1-p	(En este caso 1-0.5 = 0.5)
d=	0.05	Precisión	

$$n = \frac{21 \cdot 1.96^2 \cdot 0.5 \cdot 0.5}{0,0025 \cdot 4999 + 38,416 \cdot 0,3 \cdot 0,7} =$$

$$n = \frac{21 \cdot 3.8416 \cdot 0.5 \cdot 0.5}{0.0500 + 0.960400} = ?$$

$$n = \frac{20.1684}{1.0104} = \underline{19.96}$$

Tiempo

Se recabó la información del 1º de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2020.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de CaMa
- Expedientes de pacientes manejadas con hormonoterapia neoadyuvante.
- Expedientes de pacientes con realización de cirugía oncológica.

- Expedientes de pacientes con reporte de patología de biopsia (Al momento del diagnóstico)
- Expedientes de pacientes con reporte de patología de la pieza quirúrgica.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes sin reporte de patología en el expediente.
- Expediente en Archivo clínico y/o expediente electrónico con datos necesarios para la realización de este protocolo que estén incompletos.
- Expedientes de pacientes con un cáncer agregado o segundo cáncer primario.
- Expedientes de pacientes con abandono de tratamiento.
- Expedientes de pacientes con abandono durante seguimiento.

Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes con registro de defunción por causas no oncológicas durante el tratamiento oncológico.

Muestreo

Aleatorio simple.

Descripción General del Estudio

Con previa autorización por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación en Salud de la UMAE, para la recolección de datos de este estudio se realizaron los siguientes pasos:

1. El Dr. Oscar Guzmán y la Dra. Karelly Ortiz realizaron la búsqueda de los casos de pacientes con diagnóstico de CaMa tratadas con hormonoterapia neoadyuvante en los censos del servicio de Oncología de las fechas en las cuales se planeó la recolección de la información médica
2. Una vez obtenido el listado de las pacientes candidatas, el Dr. Oscar Guzmán y el Dr. José Luis López seleccionaron aquellas que cumplieron con los criterios de selección.
3. El Dr. Oscar Guzmán acudió al archivo clínico a recabar los expedientes clínicos de las pacientes potenciales para una segunda revisión de los criterios de selección, mismos que verificó también en el expediente clínico electrónico.
4. Una vez obtenidos los expedientes de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión el Dr. Oscar Guzmán buscó las variables incluidas en este estudio para proceder a la recolección de información.
5. El Dr. Oscar Guzmán obtuvo los datos de importancia, mismos que se vaciaron en las hojas de recolección de datos (Ver sección de anexos).
6. Posteriormente el Dr. Oscar Guzmán realizó el vaciado de la información en una hoja de Excel para su posterior análisis en el paquete estadístico SPSS versión 24.
7. Posterior al análisis de la información el Dr. Oscar Guzmán y el Dr. José Luis López realizaron un informe de los resultados obtenidos para su posterior presentación ante el comité evaluador correspondiente y su posterior impresión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

La información obtenida se revisó y validó. Una vez obtenidos los datos se capturarán en una base de datos de Excel. Se realizó el análisis de los datos recolectados en el paquete estadístico SPSS versión 24 en 2 etapas:

1) Análisis descriptivo:

Se utilizaron medidas de frecuencia y proporciones para las variables categóricas.

Para variables numéricas se utilizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación estándar y varianza). Se determinó la distribución de los datos mediante el uso de prueba de Kolmogorov-Smirnoff.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Respuesta patológica	Ausencia de todos los signos de cáncer en muestras de tejido obtenidas durante una cirugía o una biopsia después del tratamiento con radiación o quimioterapia. (22)	Se registró de acuerdo con lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica.	Cualitativa nominal	1. Completa 2. Parcial
Edad actual	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de una persona hasta el momento actual. (21)	Última edad registrada en expediente clínico, se corroboró dicha información con datos de afiliación incluidos en el expediente	Cuantitativa discreta	Edad en años
Peso	Fuerza de gravitación universal que ejerce un cuerpo celeste sobre una masa. (21)	Último peso reportado en expediente clínico	Cuantitativa continua	Peso en kg
Talla	Estatura o altura de las personas. (21)	Talla reportada en expediente clínico	Cuantitativa continua	Talla en m
IMC	Medida que relaciona el peso del cuerpo con la altura. Se usa para medir la cantidad total de tejido graso del cuerpo y comprobar si una persona tiene un peso saludable. (22)	Se realizó tomando en cuenta el peso y talla registrados en el expediente clínico en su última cita	Cualitativa ordinal	1. Peso bajo 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad

Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de una persona hasta el momento del diagnóstico de cáncer de mama.	Se realizó tomando en cuenta la edad registrada al momento del resultado de la biopsia	Cuantitativa continua	Edad en años al momento del diagnóstico
Menopausia	Época en la vida de una mujer cuando los ovarios dejan de producir hormonas y se detienen los períodos menstruales. (22)	Se recabó la información del expediente clínico, tomando en cuenta el estado menopáusico reportado en la nota de inicio de terapia hormonal neoadyuvante	Cualitativa nominal	1. Premenopausia 2. Postmenopausia
Mama afectada	Glándula mamaria en la cual se realizó el diagnóstico de cáncer de mama. (22)	Se recabó del expediente clínico	Cualitativa nominal	1. Derecha 2. Izquierda 3. Bilateral
Tipo histológico	Describe las clases de células que se encuentran en el tejido normal y el tejido canceroso. (22)	Se recabó del resultado de biopsia emitido por servicio de patología	Cualitativa nominal	1. Ductal 2. Lobulillar 3. Otro
T	T se refiere al tumor original (primario). De acuerdo al sistema de estadificación TNM de la American Joint Committee on Cancer y el International Union for Cancer Control (23)	Se recabó del expediente clínico tomando en cuenta lo reportado en la nota de inicio de terapia hormonal neoadyuvante	Cualitativa ordinal	1. T1 2. T2 3. T3 4. T4
N	N se refiere a los ganglios linfáticos (nódulos). Indica la propagación de la neoplasia hacia los ganglios linfáticos cercanos. De acuerdo al sistema de estadificación TNM	Se recabó del expediente clínico tomando en cuenta lo reportado en la nota de inicio de terapia hormonal neoadyuvante	Cualitativa ordinal	1. N0 2. N1 3. N2

	de la American Joint Committee on Cancer y el International Union for Cancer Control. (23)			
M	M se refiere a metástasis. Indica la propagación distal de la neoplasia. De acuerdo al sistema de estadificación TNM de la American Joint Committee on Cancer y el International Union for Cancer Control. (23)	Se recabó del expediente clínico tomando en cuenta lo reportado en la nota de inicio de terapia hormonal neoadyuvante	Cualitativa ordinal	1. M0 2. M1
Estadio clínico	Estadio de limitación de la neoplasia a su sitio primario. El estadio 0 corresponde al cáncer no invasivo que permanece en su ubicación original y el estadio IV al cáncer invasivo que se encuentra en localizaciones a distancia. (22)	Se recabó del expediente clínico tomando en cuenta lo reportado en la nota de inicio de terapia hormonal neoadyuvante	Cualitativa ordinal	1. II B 2. III A 3. III B 4. III C
Grado histológico	Grado de diferenciación celular de una neoplasia, otorgado a través de un estudio histopatológico. (22)	Se recabó del expediente clínico tomando en cuenta lo reportado en la nota de inicio de terapia hormonal neoadyuvante	Cualitativa ordinal	1. 1 2. 2 3. 3

Tipo de fármaco utilizado para la hormonoterapia neoadyuvante	Tipo de medicamento utilizado para la terapia neoadyuvante: tamoxifeno, anastrozol o letrozol	Se recabó del expediente clínico tomando en cuenta lo reportado en la nota de inicio de terapia hormonal neoadyuvante	Cualitativa nominal	1. Anastrozol 2. Letrozol 3. Tamoxifeno
Tiempo de tratamiento con HT (semanas)	Tiempo transcurrido desde la administración de la primera dosis de fármacos para terapia hormonal neoadyuvante hasta el término de la misma.	Se tomó en cuenta lo registrado en el expediente clínico desde la nota de inicio de terapia hormonal neoadyuvante hasta la nota de término de dicha terapia	Cuantitativa discreta	Tiempo en semanas
Respuesta clínica a la terapia neoadyuvante	Ausencia clínica de tumor primario y ganglionar. (22)	Se tomó en cuenta lo registrado en la nota de programación de cirugía	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Intervalo entre diagnóstico y cirugía	Tiempo comprendido desde la emisión del resultado de la biopsia por parte del servicio de patología hasta la realización de la excéresis tumoral.	Se tomó en cuenta el tiempo comprendido entre la emisión del resultado de patología y la fecha reportada en la hoja quirúrgica.	Cuantitativa discreta	Tiempo en semanas
Receptor de estrógeno	Proteína que se encuentra en el interior de las células del tejido reproductor femenino, otros tipos de tejidos y algunas células cancerosas. La hormona estrógeno se une a los receptores dentro de las células y es posible que estimule la multiplicación	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. + 2. -

	celular. (22)			
Receptor de progesterona	Proteína que se encuentra en el interior de las células del tejido reproductor femenino, otros tipos de tejido y algunas células cancerosas. (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. + 2. -
Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Es un gen que produce una proteína que se encuentra en la superficie de todas las células de las mamas. Interviene en el crecimiento normal de las células. (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. + 2. -
Carcinoma ductal	Carcinoma de los conductos galactóforos que se extiende hacia el tejido mamario circundante. (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Carcinoma lobulillar	Carcinoma ubicado en los lobulillos mamarios. (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Bordes quirúrgicos	Relación que guarda la distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada. (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. Libres 2. No libres

Permeación linfovascular	Invasión del tejido linfoide y vascular de la pieza quirúrgica (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. Presente 2. Ausente
Infiltración perineural	Infiltración de células tumorales a través de los nervios, que se extienden por el espacio perineural (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. Presente 2. Ausente
Componente <i>in situ</i>	Descripción de la localización dentro del sitio primario de lesión cancerosa, sin expansión a órganos vecinos o distales (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. Presente 2. Ausente
Macrocalcificaciones	Depósitos de calcio en pieza quirúrgica (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. Presente 2. Ausente
Necrosis	Muerte celular patológica reconocible por los signos morfológicos en pieza quirúrgica (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. Presente 2. Ausente
Proceso inflamatorio peritumoral	Respuesta celular secundaria a un insulto tisular en el territorio aledaño de la lesión tumoral determinado a través de la pieza quirúrgica (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. Presente 2. Ausente
Alteraciones en complejo areola-pezón	Datos anormales en la areola y/o pezón de la pieza quirúrgica (22)	Se tomó en cuenta lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica	Cualitativa nominal	1. Presente 2. Ausente

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como SIN riesgo.

Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta, hacer acudir a las participantes que ya no acuden al hospital a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, propusimos y se autorizó por el Comité de Ética en Investigación y el de investigación en salud permitieran que se llevara a cabo sin consentimiento informado solo para las pacientes que ya no acudían a la consulta. En caso de que no se aprobara la realización del protocolo sin consentimiento informado para las pacientes que ya no acudían a la consulta, el mismo sería solicitado por personal ajeno a la atención médica de la paciente y siempre y cuando hubiera recibido la atención médica motivo de su visita. De igual forma, los testigos no debían ser personas que pudieran ser influenciadas por quien solicitara el consentimiento informado. Los investigadores se comprometieron, para las pacientes que seguían siendo atendidas por el Servicio de Oncología y/o Ginecología, cuyos datos fueron utilizados, SI solicitar consentimiento informado para el uso de la información con fines de investigación (Ver anexo 2).

Las pacientes no obtuvieron ni obtendrán algún beneficio, sin embargo, los resultados nos permiten conocer mejor la enfermedad, dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo revisaron de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

Se eligió a las participantes bajo muestreo aleatorio simple y en todo momento se preservó y preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta expofeso para tal fin.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

- Dr. José Luis López Ginecólogo y subespecialista en el área de Oncología Ginecológica
- Dr. Guzmán Corona Oscar Heberto. Residente 3er año de subespecialidad de ginecología oncológica
- Dra. Karelly Ortiz Rodríguez. Médico internista y subespecialista en Oncología Médica.

El investigador responsable Dr. José Luis López Ginecólogo y subespecialista en el área de Oncología Ginecológica con 9 años de experiencia clínica, profesor adjunto en el área de Ginecología Oncológica, con propedéutico de investigación de 200 horas y autor de 8 tesis de posgrado.

Recursos materiales:

- Expedientes clínicos
- Hojas para la recopilación de datos
- Lápices
- Equipo de cómputo (Word, Excel y SPSS-20)
- Impresora
- Memoria USB
- Libros y revistas

Todos serán provistos con recursos de los investigadores.

Infraestructura

El Hospital de Ginecoobstetricia de concentración de atención de pacientes con características para este estudio. Contamos con archivo clínico y electrónico. Cada año se atienden aproximadamente 30 pacientes con la condición a estudiar.

Recursos financieros

A cargo del investigador responsable. No hubo necesidad de solicitar algún financiamiento.

CRONOGRAMA

RESPUESTA PATOLOGICA TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3 “DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”, CMN LA RAZA.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES										
Actividad	TIEMPO									
	2020		2021							
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAYO	JUN-AGO	SEPT	OCT
Planeación	P/R	P/R	P/R	P/R	R					
Diseño	P/R	P/R	P/R	P/R	R					
Revisión por CEI y CLIS					P	P/R				
Adiestramiento						P/R				
Ejecución						P/R	P/R	P/R		
Recolección de datos						P/R	P/R	P/R		
Resultados								P/R		
Análisis								P/R		
Entrega									P	R

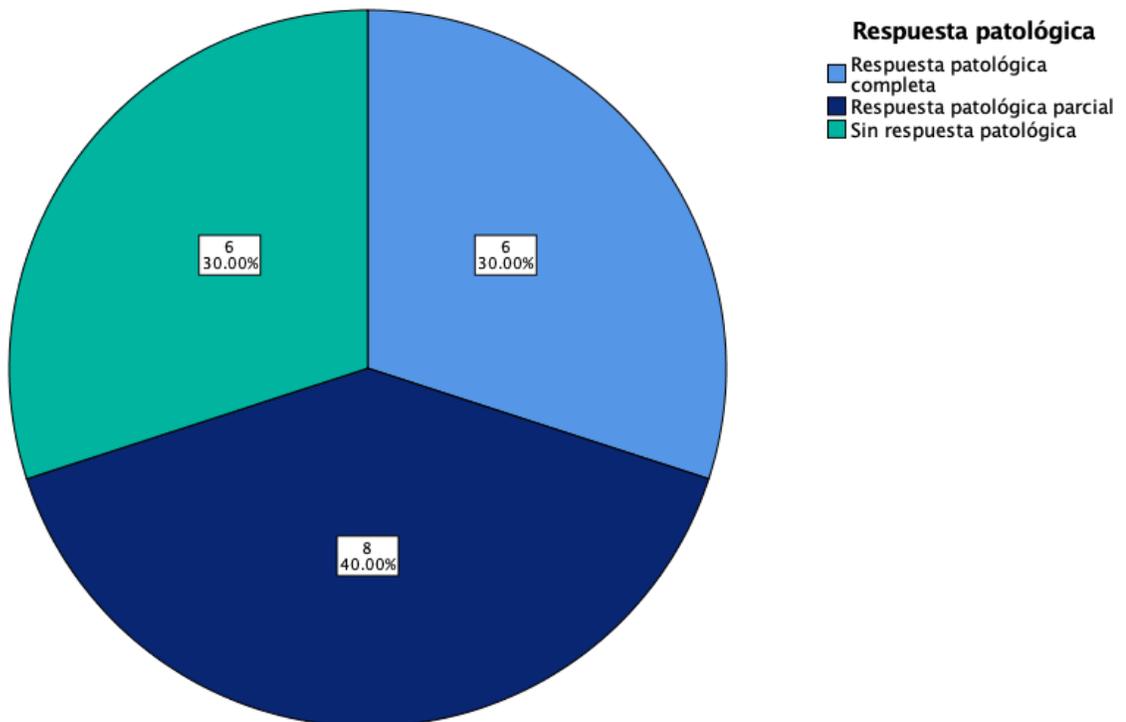
P= PROGRAMADO

R= REALIZADO

RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo y observacional en el cual se incluyeron 20 expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y tratadas posteriormente con cirugía del 1ro de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza tratadas por el servicio de Oncología ginecológica, posteriormente se categorizó por el tipo de respuesta patológica que presentaron (respuesta patológica completa [RPC] 30% (n=6), respuesta patológica parcial o incompleta [RPP] 40% (n=8) y sin respuesta patológica [SRP] 30% (n=6)).(Gráfica 1)

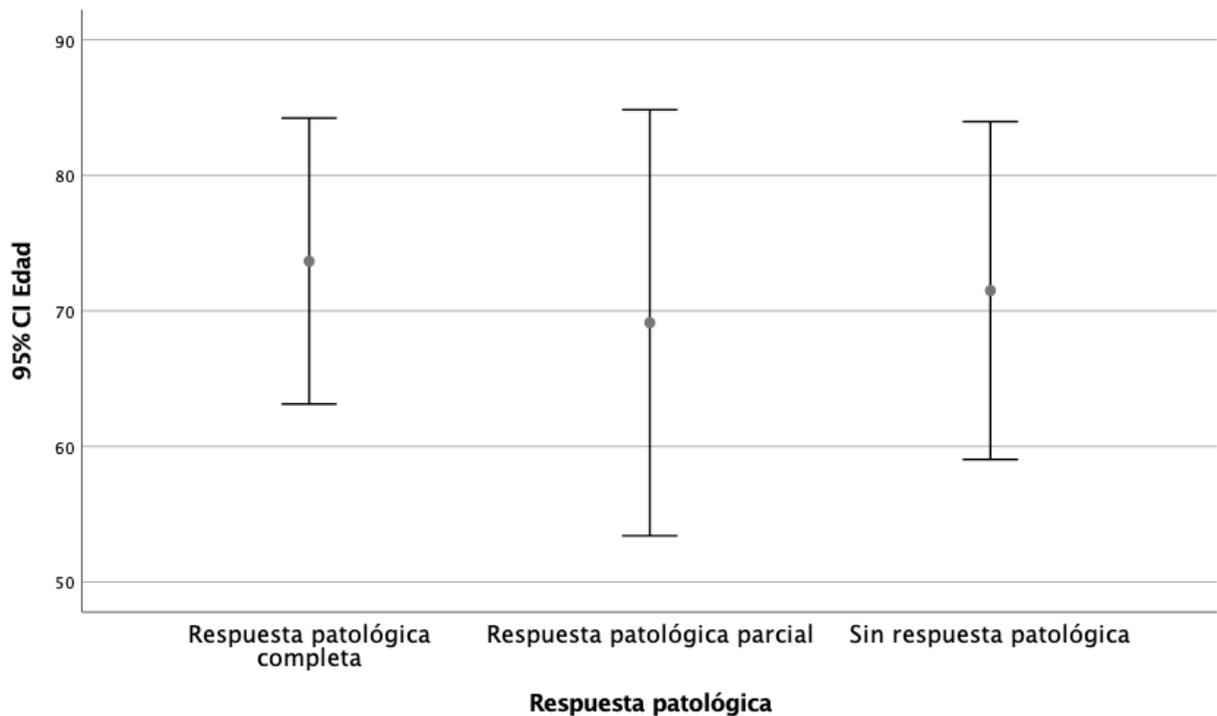
Gráfica 1. Distribución de respuesta patológica



Fuente: Expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y tratadas posteriormente con cirugía del 1ro de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza.

La mediana de edad entre las pacientes fue de 71.2 años con Desviación estándar [DE] 14.1 (mínimo [min] 41, máximo [max] 92 años), en el grupo de RPC la media de edad fueron 73.7 años, DE 10.1 (min 62, max 86 años), la del RPP con media de 69.1, DE 18.8 (min 41, max 92 años) y SRP media de 71.5 años, DE 11.9 (min 41, max 88 años). (Tabla 1, Anexo 3), (Gráfica 2)

Gráfica 2. Distribución de edad por grupos de respuesta patológica



Fuente: Expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y tratadas posteriormente con cirugía del 1ro de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza.

La media de peso en las pacientes fue de 72.3 Kg, DE 12.1 (min 57, max 112 Kg), para RPC media de 76.8 Kg, DE 120.4 (min 57, max 112 Kg), para RPP media de 70, DE 8 (min 61, max 80 Kg) y SRP mediana de 70.8, DE 4.3 (min 66, max 76 años). (Tabla 1, Anexo 3)

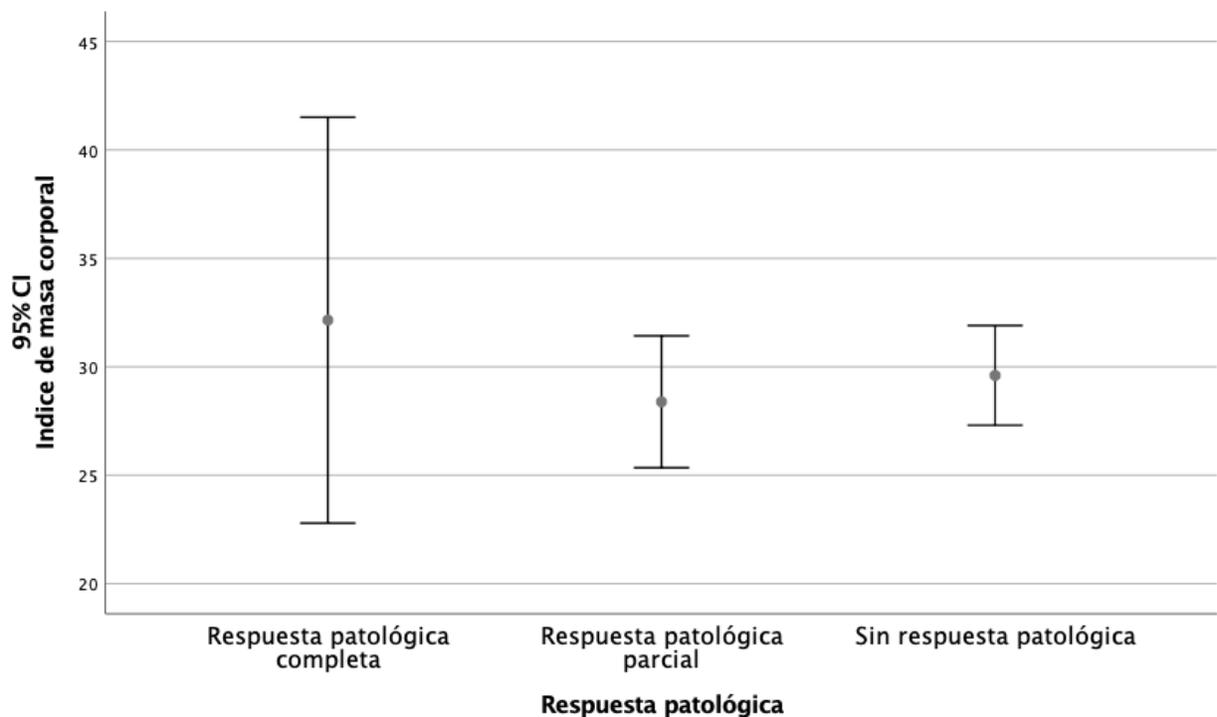
La media de talla en las pacientes fue de 1.55 m, DE 0.1 (min 1.5, max 1.7 m), para RPC media de 1.52m, DE 0.03 (min 1.48, max 1.58 m), para RPP media de 1.57 m, DE

0.07 (min 1.46, max 1.6 m) y SRP mediana de 1.55 m, DE 0.07 (min 1.46, max 1.69 m). (Tabla 1, Anexo 3)

La media del valor de IMC en las pacientes fue de 29.88 Kg/m², DE 5.4 (min 24, max 50 Kg/m²), para RPC media de 32.2 Kg/m², DE 8.9 (min 25, max 50 Kg/m²), para RPP media de 25.4 Kg/m², DE 3.6 (min 25, max 34 Kg/m²) y SRP media de 29.6 Kg/m², DE 2.2 (min 27, max 32 Kg/m²). (Tabla 1, Anexo 3)

La clasificación del IMC en la población general fue de 10% (n=2) normal, 50% (n= 10) sobrepeso y 40% (n= 8) obesidad, para RPC 0% (n= 0) normal, 66.7% (n= 4) sobrepeso y 33.3% (n= 2) obesidad, RPP 25% (n= 2) normal, 37.5% (n= 3) sobrepeso y 37.5% (n= 3) obesidad, finalmente SRP 50% (n= 3) sobrepeso y 50% (n= 3) obesidad. (Tabla 2, Anexo 3), (Gráfica 3).

Gráfica 3. Distribución de valor de IMC por grupos de respuesta patológica

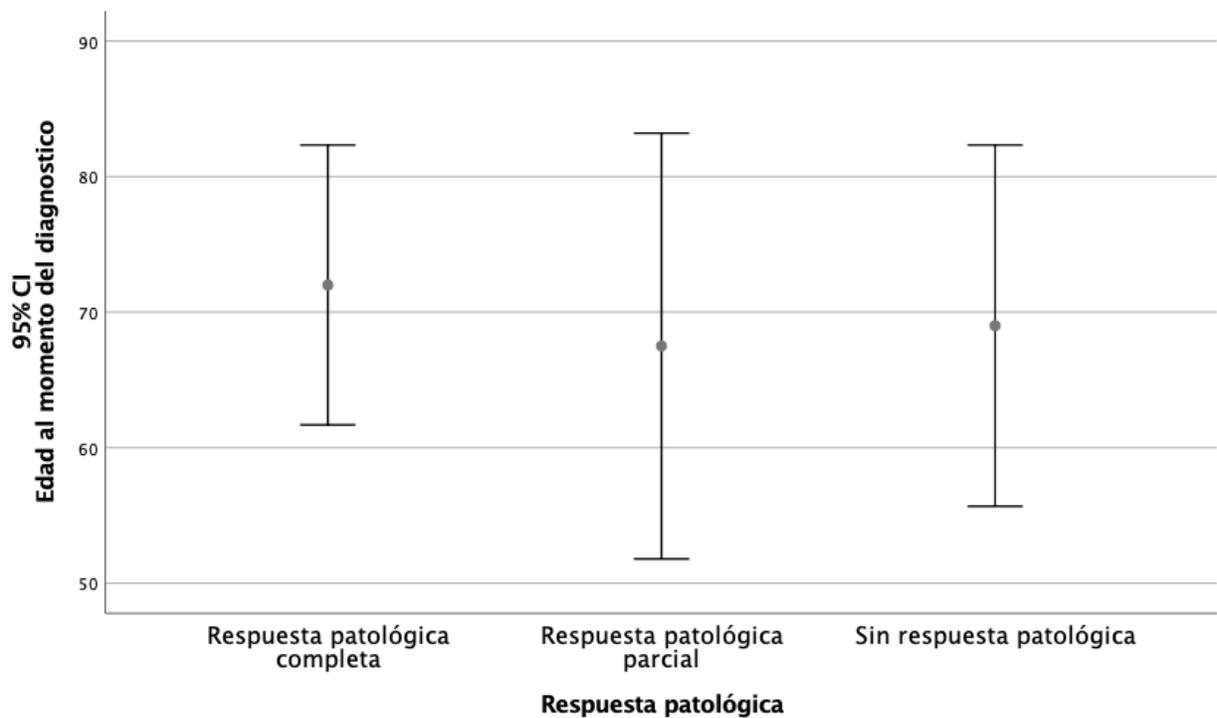


Fuente: Expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y tratadas posteriormente con cirugía del 1ro de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza.

El estado postmenopáusico general fue 80% (n= 16) postmenopáusico, en RCC 87.5% (n= 7) y RCP 75% (n= 9). (Tabla 2, Anexo 3)

La media general de edad de las pacientes al momento del diagnóstico fue de 69.3 años DE 14.2 (min 40, max 91 años), para RPC media de 72 años, DE 9.8 (min 61, max 84 años), para RPP media de 67.5 años, DE 18.8 (min 40, max 91 años) y SRP media de 69 años, DE 12.7 (min 50, max 87 años). (Tabla 1, Anexo 3). (Gráfica 3)

Gráfica 4. Distribución de la edad al momento del diagnóstico por grupos de respuesta patológica



Fuente: expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y tratadas posteriormente con cirugía del 1ro de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza.

El carcinoma ductal se presentó en 85% (n= 17) de las pacientes, así como en el 83.3% (n= 5) de las pacientes con RPC, 75% (n= 6) de los pacientes con RPP y 100% (n=6) de las pacientes SRP. El carcinoma lobulillar se presentó en 15% (n=3) de las pacientes, 16.7% (n= 1) de las pacientes con RPC, 25% (n= 2) de las pacientes con RPP y 0% (n=0) de las pacientes SRP. (Tabla 3, Anexo 3)

La afectación de la mama izquierda se presentó en el 60% (n= 12) de las pacientes en general, en aquellas con RPC fue en el 66.7% (n= 4), 75% (n= 6) con RPP y 33.3% (n= 2) de las pacientes SRP. (Tabla 2, Anexo 3)

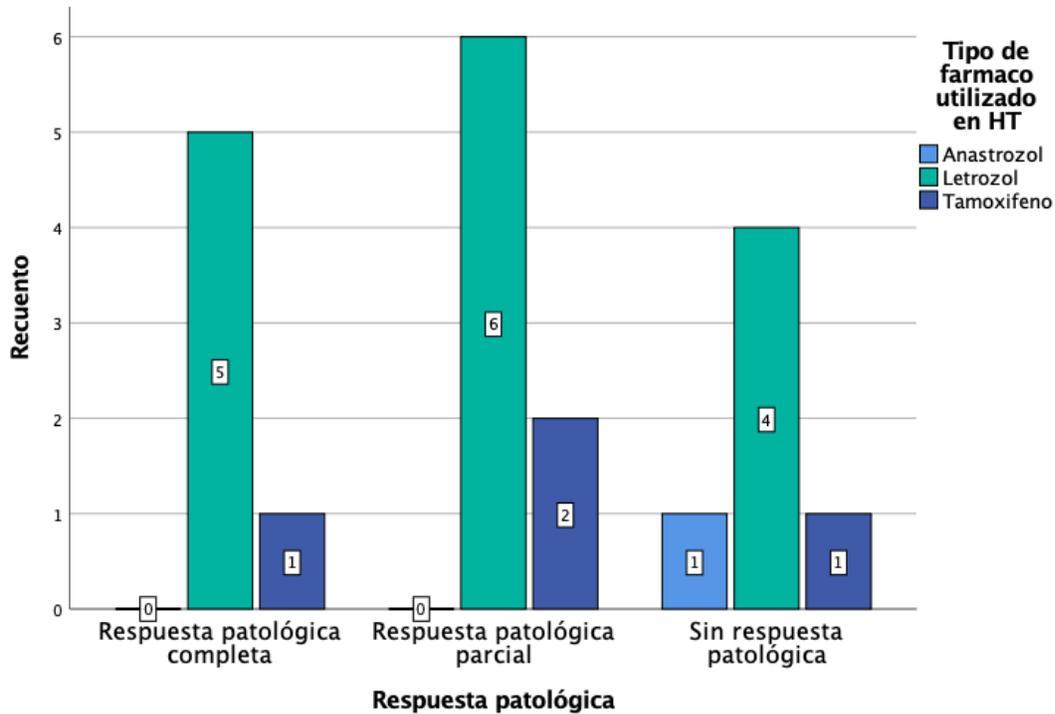
Respecto a la clasificación TNM, el 16% de los pacientes el 80% (n= 16) se encontraron con T3, el 66.7% (n= 4) de aquellas con RPC, 75 (n= 6) de aquellas con RPP y 100% (n=6) de las pacientes SRP. El resto de las categorías solo se presentó una paciente, 5% (n= 1) de la población general. (Tabla 4, Anexo 3)

Para la presencia de ganglios, 15% (n= 3) de la población general se encontraron en N0, 70% (n= 14) N1 y N2 15% (n= 3). En las pacientes con RPC 66.7% (n= 4) N1, 33.3% (n= 2) N2. Pacientes con RPP 37.5% (n= 3) N0, 50% (n= 4) N1 y 12.5% (n= 1), finalmente 100% (n=6) de las pacientes SRP N1. (Tabla 4, Anexo 3)

No se presentaron casos con metástasis. (Tabla 4, Anexo 3)

Respecto al fármaco utilizado para el tratamiento neoadyuvante el Letrozol fue el más utilizado con 75% (n= 15) seguido del Tamoxifeno con 20% (n= 4) y anastrozol con 5% (n= 1). En aquellas con RPC se utilizó letrozol en 83.3% (n= 5) y tamoxifeno en 16.7% (n= 1), en pacientes con RPP 75.6% (n= 6) utilizaron letrozol 25% (n= 2) tamoxifeno y aquellas SRP 16.7% (n=1) anastrozol, 66.7% (n= 4) letrozol 16.7% (n=1) tamoxifeno. (Tabla 5, Anexo 3). (Gráfica 5)

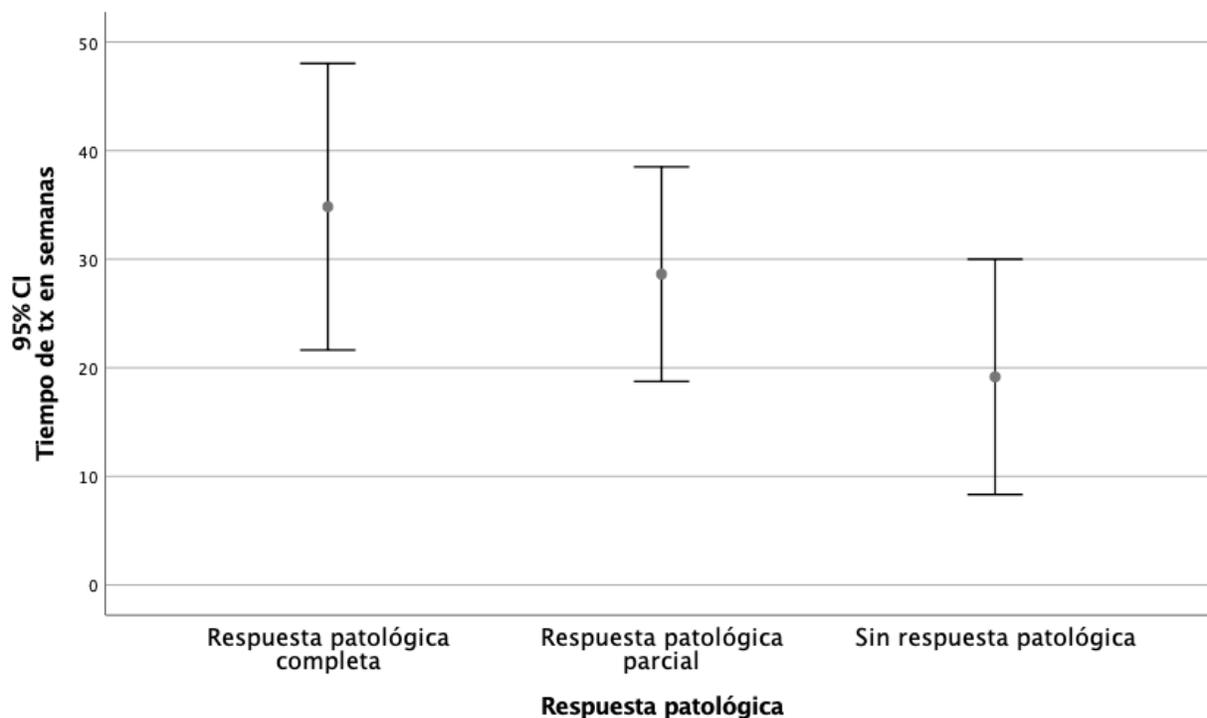
Gráfica 5. Distribución del fármaco neoadyuvante utilizado.



Fuente: Expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y tratadas posteriormente con cirugía del 1ro de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza.

La media de tiempo en semanas de administración de la terapia neoadyuvante en población general fue de 27.65 semanas, DE 12.7 (min 11, max 48 semanas), en las pacientes con RPC 34.8 semanas, DE 12.6 (min 20, max 48 semanas), las pacientes con RPP media de 28.6 semanas, DE 11.8 (min 14, max 43 semanas y aquellas SRP media de 8.3 semanas, DE 10.3 (min 11, max 36 semanas). (Tabla 6, Anexo 3) (Gráfica 6)

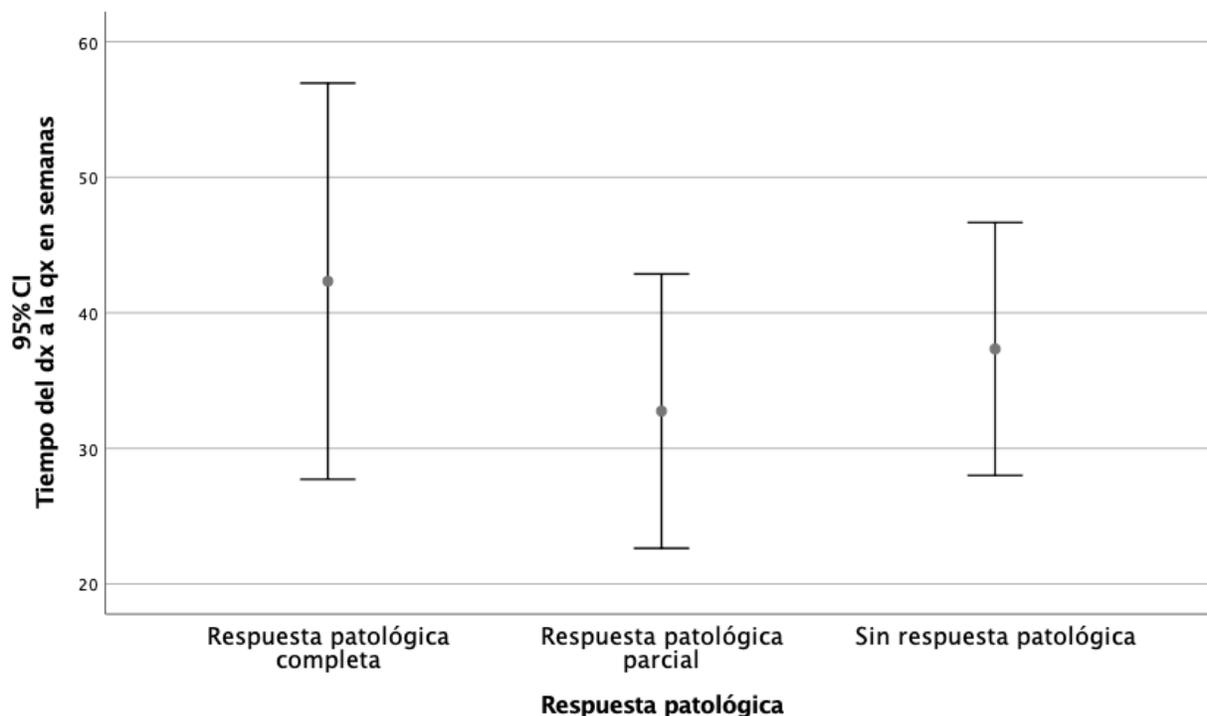
Gráfica 6. Distribución de medias de tiempo de tratamiento semanas por grupos



Fuente: Expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y tratadas posteriormente con cirugía del 1ro de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza.

La media de tiempo del diagnóstico al tiempo de la cirugía en semanas fue de 37 semanas, DE 11.9 (min 16, max 58 semanas), para RPC media de 43.33 semanas, DE 13.9 (min 22, max 58 semanas), la media para pacientes con RPP 32.7 semanas, DE 12.1 (min 16, max 48 sem) y para pacientes SRP media de 37.33 semanas, DE 8.9 (min 23, max 46 sem). (Tabla 6, Anexo 3) (Gráfica 7).

Gráfica 7. Distribución de medias de tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía en semanas por grupos



Fuente: Expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y tratadas posteriormente con cirugía del 1ro de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza.

El estadio clínico de las pacientes fue predominantemente IIIA 85% (n= 17), seguido de IIB en 10% (n= 2) y IIIB 5% (n= 1) de la población general, en pacientes con RPC 100% (n= 6). Para aquellas con RPP 62.5% (n=5) IIIA, 25% (n= 2) IIB y 12.5% (n=1) y para aquellas SRP 100% (n= 6) IIIA. (Tabla 7, Anexo 3)

Dentro de los resultados de patología se determinó el grado histológico del tumor, el cual fue 40% (n= 8) 1, 35% (n= 7) 2 y 25% (n= 5) 3 en población general, en pacientes con RPC 50% (n= 3) estadio 2, 33.3% (n= 2) Estadio 3 1 y 16.7% (n= 1) estadio 1. En pacientes con RPP 50% (n= 4) 1, 37.5% (n= 3) 2 y 12.5% (n= 1) estadio 3, finalmente

en pacientes SRP 50% (n= 3) 1, 33.3% (n= 2) estadio 3 y 16.7% (n= 1) estadio 2. (Tabla 7, Anexo 3)

Los receptores de estrógeno se presentaron en 95% (n= 19) en población general. 100% (n= 8) RPC y RPP, en pacientes SRP 83.3% (n=5). El receptor de progesterona se presentó en el 100% de la población. (Tabla 7, Anexo 3)

El 2 del factor de crecimiento epidérmico en el tumor se presentó en 5% (n= 1) en población general y 16.7% (n= 1) de SRP. La permeación linfovascular se reportó en 60% (n= 12) de las pacientes en general y 83.3% (n= 5) con RPC, 25% (n= 2) de RPP y 83.3% (n= 5) SRP. (Tabla 7, Anexo 3)

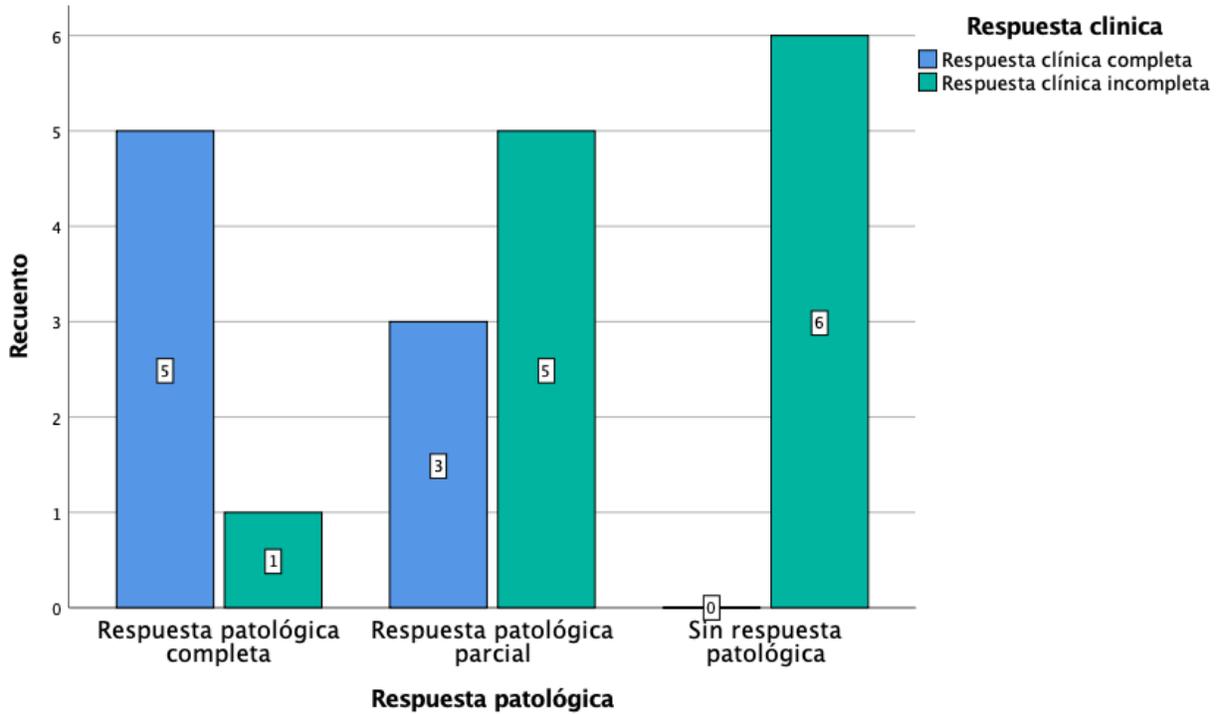
La infiltración perineural se presentó en el 50% (n= 10) de la población con misma distribución en RPC, 37.5% (n= 3) RPP y 66.7% (n= 4) SRP. El componente in situ estuvo en 30% (n= 6) de población general, 33.3% (n= 2) de RCC. 12.5% (n= 1) de RPP y 50% (n= 3) SRP. (Tabla 7, Anexo 3)

Las microcalcificaciones fueron reportadas en 15% (n= 3) de población general y 16.7% (n= 1) de RPC, 12.5% (n= 1) RPP y 16.7% (n=1) SRP. La necrosis se encontró en 35% (n= 7) de población general, 50% (n= 3) de RPC, 12.5% (n= 1) RPP y 50% (n=3) SRP. (Tabla 7, Anexo 3)

El infiltrado inflamatorio peritumoral se observó en 95% (n= 19) de población general, 100% (n= 6) de pacientes con RPC, 87.5% (n= 7) de pacientes con RPP y 100% (n= 6) SRP. Las alteraciones areola-pezones fueron reportadas en 15% (n= 3) de población general, 0% (n= 0) de RPC, 12.5% (n= 1) de RPP y 33.3% (n= 2) SRP. (Tabla 7, Anexo 3)

La respuesta clínica completa se presentó en 40% (n= 8) de población general, de la cual el 83.3% (n= 5) fue RCC y 37.5% (n=3) RCP. (Tabla 7, Anexo 3). (Gráfica 8)

Gráfica 8. Distribución de respuesta clínica por grupos



Fuente: Expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y tratadas posteriormente con cirugía del 1ro de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza.

Finalmente, el reporte de bordes libres se presentó en 95% (n= 19) de las pacientes, siendo 100% (n= 8) de RPP y 83.3% (n= 5) en pacientes SRP. Así también se reportó 70% (n= 14) de tumor residual en población general, y 100% (n= 8 y 6) en pacientes con RPP y SRP respectivamente. (Tabla 8, Anexo 3).

DISCUSIÓN

Dada la importante trascendencia que tiene el diagnóstico de cáncer de mama la OMS ha enfocado esfuerzos para que se pueda combatir de la mejor manera, al tratarse de una enfermedad que cuenta con un buen método de tamizaje, siempre con el objetivo de identificar a las pacientes en etapas tempranas.

Secundario a lo anterior se ha tenido una importante evolución respecto a los tratamientos, se ha pasado de un enfoque quirúrgico primario con el objetivo del control locorregional, a la gestión multidisciplinaria con énfasis en la terapia sistémica que incrementa la supervivencia de las pacientes. (3)

En nuestro estudio se realizó la trazabilidad del manejo de pacientes con cáncer de mama a quienes se administró hormonoterapia neoadyuvante, para poder mejorar los resultados del tratamiento estándar (cirugía). (5) Observamos que solo el 30% de la población obtuvo una RPC, Lo anterior tiene un resultado similar a lo propuesto por Alva y col. Quienes mencionan que la tasa de respuesta con HT oscila entre el 35% y el 70%, aunque con tasas bajas de RPC de <5%.(17)

La edad, la edad al momento del diagnóstico y la lateralidad del tumor no presentaron diferencias grandes entre los grupos, sin embargo, la clasificación del IMC tuvo un incremento gradual respecto a la respuesta patológica (RPC 66.7% sobrepeso y 33.3% obesidad, RPP 37.5% sobrepeso y 37.5% obesidad, SRP 50% (n= 3) sobrepeso y 50% (n= 3) obesidad).

El estado menopáusico también presentó un gradiente respecto a la respuesta patológica, ya que se observó una mayor proporción de pacientes premenopáusicas con menor respuesta.

Debido a que el carcinoma lobulillar invasor es a menudo grande al momento del diagnóstico, hay numerosos informes de la respuesta de este tipo de cáncer a la terapia neoadyuvante. Estos pacientes son significativamente más propensos a tener una

respuesta patológica completa que los pacientes con otros tipos. (12) Esto resulta consistente con nuestros resultados, ya que la presencia de carcinoma lobulillar se presentó en los grupos con RPC y RPP.

La estirpe del tumor más frecuente correspondió al ductal, el cual correspondió al 100% de las pacientes SRP.

Acevedo y cols. Mencionan que la mayoría de los factores de riesgo clínico asociados al desarrollo de CaMa RE+ están asociados a niveles persistentemente altos de estrógenos. Pudimos observar que el 95% de las pacientes incluidas en el estudio, presentaban este tipo de receptores, solo unas pacientes que pertenecía al grupo de RPP no contaba con este tipo de receptores. (1)

Otro tipo de receptores que se presentaron con frecuencia alta fueron los de progesterona (100%), a diferencia del HER 2 que se presentó únicamente en 16.1% de las pacientes SRP. Otro dato relevante resalta que el 16.1% de las pacientes SRP presentaron receptores estrogénicos negativos a diferencia de los otros grupos en los cuales se presentó dicho receptor.

La clasificación TNM más frecuente en todos los grupos correspondió al T3, N1, M0, es decir estadio clínico el IIIA y grado histológico 1.

Durante las últimas dos décadas la mayor parte de la experiencia con el uso de NET se ha utilizado entre tres y cuatro meses, siendo una decisión pragmática respecto a la duración de los tratamientos para prevenir progresión en el tratamiento, y para evitar progresiones en el tratamiento. La literatura emergente sugiere que la respuesta máxima se da cuando se administra la terapia por más de 4 meses, esperando de 6 a 7 meses antes de obtener la mayor disminución de tamaño tumoral. (8)

La RPC se observó en pacientes que tuvieron un promedio mayor de tratamiento (RPC 40.8 semanas), con un decremento proporcional respecto a los pronósticos más pobres,

así como del tiempo entre el diagnóstico de la paciente y el momento de la cirugía (RPC 42.3 semanas vs ≤ 37.3 semanas en RPP y SRP).

No se cuenta con la información del motivo por el cual se decidió uno u otro tratamiento en nuestro estudio, sin embargo, el más utilizado correspondió al letrozol (75%), con resultados consistentes respecto a una mayor frecuencia de RPC 83.5%. Esto concuerda con los resultados propuestos de Dixon y cols. quienes mencionan que el letrozol ha demostrado una eficacia superior en el entorno neoadyuvante en comparación con el tamoxifeno en varios ensayos clínicos. (12)

Los resultados previos a nuestro estudio no resultan congruentes con lo reportado en el ensayo IMPACT, el cual comparó el uso de anastrozol, tamoxifeno o su combinación, y no encontró diferencia significativa en la respuesta entre los tres tratamientos (37%, 36% y 39% respectivamente). (8)

En el estudio PROACT, de manera similar, no presentó diferencia en las respuestas objetivas para el anastrozol y el tamoxifeno (39% frente a 35%; $p = 0.29$). En aquellos pacientes no tratados con quimioterapia hubo una mejora significativa en la cirugía de aquellas pacientes tratadas con anastrozol. (8) Resulta complicado comparar los resultados obtenidos con este estudio, ya que únicamente se presentó la administración de anastrozol en una paciente y que, además, se identificó SRP.

Thomas y cols. han sugerido el beneficio en el uso de inhibidores de la aromatasa en lugar de tamoxifeno como terapia neoadyuvante, aunque solo se presentaron 4 casos con uso de tamoxifeno, solo el 16.5% de las pacientes SRP tuvieron el antecedente de la administración de este fármaco. Lo cual resulta congruente, ya que en un estudio que mencionan, el anastrozol y exemestano incrementaron el número de pacientes que se convierten en elegibles para la cirugía de mama a diferencia del tamoxifeno. (9)

El reporte de márgenes libres de enfermedad en nuestro estudio se reportó en 95% de las pacientes, un porcentaje mucho mayor que en lo reportado por Dixon y cols.

Quienes reportaron márgenes libres en 60% de sus pacientes en la primera operación.
(12)

A pesar de nuestro resultado previo, el 70% de las pacientes presentaron tumor residual en aquellas categorizadas como RPP y SRP.

Las características como permeación linfovascular, necrosis, calcificaciones, componente in situ, e infiltrado peritumoral, se presentaron con mayor frecuencia en aquellas con RPC y SRP.

El resto de las variables estudiadas no presentó una variación notable dentro de sus rubros o por grupo de tipo de respuesta.

Dentro del presente estudio se cuentan con algunas debilidades, la más notable resulta el tamaño de la muestra, ya que aun cuando se incluyeron a la totalidad de las pacientes disponibles para el estudio, el número de pacientes es escaso como para poder considerar validez externa del presente, o para sustentar estadísticamente nuestros hallazgos.

Por otro lado, se cuenta con las fortalezas de contar con las fuentes primarias de información para la recolección de los datos de las pacientes, así como el enfoque multidisciplinario que otorga el contar con los reportes histopatológicos y el control del tratamiento por parte del servicio de oncología médica.

Se sugiere continuar con la línea de investigación, ya que a pesar de haber encontrado resultados consistentes con la literatura, aun no se cuenta con un consenso respecto a la utilización de este tratamiento en pacientes con cáncer de mama en la unidad, así también, la información respecto a este tema es escasa a nivel nacional y a nivel institucional, por lo que este proyecto abre la posibilidad en la creación de hipótesis que aporten mayor evidencia científica respecto al uso y terapéutica con este tipo de fármacos para la mejora de los pronósticos en pacientes con cáncer de mama.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que, si parece haber diferencias respecto a la respuesta patológica de las pacientes tratadas con hormonoterapia neoadyuvante, como ya se ha reportado en la literatura, no se tiene un consenso final respecto a este tipo de terapia, ya que los resultados de los diferentes artículos consideran variables distintas entre las pacientes y el diseño de este estudio no permite establecerlo de manera contundente.

Resulta muy relevante continuar la investigación de este tipo de terapias ya que tienen mejor aceptación y son más sencillas de administrar y parecen otorgar un mejor pronóstico postoperatorio en las pacientes con cáncer de mama.

De lograrse homologar esta terapia y proponer un manejo estándar, se podrá estimar una mejor respuesta respecto a estos tratamientos en nuestra unidad, con las ventajas mencionadas, queda mucho por realizar respecto al manejo de este grupo de pacientes

Pero gracias a la investigación realizada se concluye que se tiene una mayor frecuencia de respuesta patológica completa a mayor tiempo de utilización de los fármacos hormonales como terapia neoadyuvante, aunque no fue posible demostrarlo estadísticamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acevedo F, Herrera M, Madrid J, Sánchez C. Terapia endócrina neoadyuvante en cáncer de mama, una alternativa de tratamiento e investigación. *Rev Med Chile*. 2013;142 (3):367–74.
2. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, Pizzuti L, Marinelli D, Capomolla E, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: Current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):1–23.
3. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(3):505–23.
4. Rani A, Stebbing J, Giamas G, Murphy J. Endocrine Resistance in Hormone Receptor Positive Breast Cancer-From Mechanism to Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 May 24;10:245.
5. Hille U, Soergel P, Länger F, Schippert C, Makowski L, Hillemanns P. Aromatase inhibitors as solely treatment in postmenopausal breast cancer patients. *Breast J*. 2012;18(2):145–50.
6. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer a systematic review and meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1477–86.
7. Bear HD, Wan W, Robidoux A, Rubin P, Limentani S, White RL, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol*. 2017;115(8):917–23.
8. Yeo B, Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: Patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast*. 2015;24:S78–83.
9. Thomas JS., Julian HS, Green R V., Cameron DA, Dixon MJ. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: A common

association between letrozole therapy and central scarring. *Histopathology*. 2007;51(2):219–26.

10. Madigan LI, Dinh P, Graham JD. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: Determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women-a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):1–13.
11. Charehbili A, Fontein DBY, Kroep JR, Liefers GJ, Mieog JSD, Nortier JWR, et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):86–92.
12. Dixon JM, Renshaw L, Dixon J, Thomas J. Invasive lobular carcinoma: Response to neoadjuvant letrozole therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):871–7.
13. Dixon JM, Renshaw L, MacAskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(1):145–51.
14. Ueno T, Saji S, Masuda N, Iwata H, Kuroi K, Sato N, et al. Changes in Recurrence Score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication. *ESMO Open*. 2019;4(1):1–7.
15. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: Clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based int. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2342–9.
16. Allevi G, Strina C, Andreis D, Zanoni V, Bazzola L, Bonardi S, 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(8):1587–92.

17. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: Results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3069–74.
18. Kuter I, Gee JMW, Hegg R, Singer CF, Badwe RA, Lowe ES, et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: Results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(1):237–46.
19. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, Kim SB, Ahn SH, Beresford M, et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(3):581–90.
20. Toi M, Saji S, Masuda N, Kuroi K, Sato N, Takei H, et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. *Cancer Sci*. 2011;102(4):858–65.
21. <https://dle.rae.es/diccionario>
22. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
23. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Hortobagyi GN. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer 8th edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 8;67(4):290-303.



ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

RESPUESTA PATOLOGICA TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3 “DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”, CMN LA RAZA

Ciudad de México a _____

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS: _____

Por medio del presente, se está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

Este estudio tiene como propósito conocer la respuesta patológica tumoral en pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía, en el HGO No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, CMN La Raza, con la finalidad de arrojar datos que apoyen el estandarizar este tratamiento en nuestra unidad como una opción en pacientes que no sean candidatas a quimioterapia neoadyuvante. Usted ha sido invitada a participar en este estudio por que cumple los requisitos del estudio necesarios para el mismo. Al igual que a usted se va a invitar a otras 18 pacientes que hayan sido atendidas en esta unidad del 1º de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2020, a las que se les haya diagnosticado cáncer infiltrante de mama y hayan recibido dicho tratamiento previo a su cirugía.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Para llevar a cabo el estudio se tomará la siguiente información de los registros clínicos de su expediente: edad actual, edad al momento del diagnóstico, peso, talla, índice de masa corporal, estado menopaúsico, mama afectada, tamaño del tumor, estadio clínico, medicamento utilizado, tiempo del tratamiento, así como características histológicas del tumor posterior a la cirugía e inmunohistoquímica del tumor. Esta información será totalmente confidencial, esto es, será conservada de forma tal que usted no pueda ser identificada.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio, y su participación no implicará ningún gasto extra para usted. Los resultados del presente estudio contribuirán a conocer la respuesta patológica final del tratamiento con hormonoterapia adyuvante y nos permitirá contar con información en la unidad que apoye el estandarizar este tratamiento en nuestra unidad como una opción en pacientes que no sean candidatas a quimioterapia neoadyuvante para un posterior tratamiento quirúrgico con buenos resultados.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS.

Dado que únicamente vamos a revisar expedientes y a que nos comprometemos a guardar de manera estricta la información no se prevé algún riesgo por su participación en el estudio. El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le planteé acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento, en caso de que el proyecto modificara o interfiriera con el tratamiento habitual.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

La decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a

la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que el derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número de folio que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse las 24 horas todos los días de la semana:

Nombre: Dr. José Luis López López. Área de adscripción Departamento de Ginecológica Oncológica UMAE HGO 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Correo Electrónico: lopex@hotmail.com Matrícula: 99358301

Domicilio Av. Vallejo s/n Esq. Antonio Valeriano, Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. Teléfono: 57245900, Extensión 23615

Nombre: Dra. Karelly Ortiz Rodríguez. Área de adscripción Departamento de Oncología médica. UMAE HGO 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Correo Electrónico: karechigym@hotmail.com Matrícula: 98382712 Domicilio Av. Vallejo s/n Esq. Antonio Valeriano, Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México Teléfono: 57245900, Extensión 23615

Nombre: Dr. Oscar Heberto Guzmán Corona. Residente de tercer año de la especialidad de rama Ginecología Oncológica. Área de adscripción Departamento de Ginecológica Oncológica UMAE HGO 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Correo Electrónico: dr.oguzmanc@gmail.com. Matrícula 98368728. Domicilio: Av. Vallejo s/n Esq. Antonio Valeriano, Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. Teléfono: 57245900, Extensión 23615

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, en horario de 07:00 a 13:30 horas o al correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE.

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el Consentimiento Informado

FIRMA DEL TESTIGO

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1

Firma

Nombre, dirección, relación

Testigo 2

Firma

Nombre, dirección, relación

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

RESPUESTA PATOLOGICA TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3 "DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ", CMN LA RAZA

Folio: _____

Edad actual: _____ años. Edad al momento del diagnóstico: _____ años.

Peso: _____ Kg. Talla: _____ m. IMC: _____ kg/m²

Estado menopáusico: Premenopausia _____. Postmenopausia _____.

Mama afectada: Derecha _____. Izquierda _____. Bilateral _____.

T: T1 _____. T2 _____. T3 _____. T4 _____.

N: N0 _____. N1 _____. N2 _____.

M: M0 _____. M1 _____.

Estadio clínico: IIB _____. IIIA _____. IIIB _____. IIIC _____.

Grado histológico: 1 _____. 2 _____. 3 _____.

Tipo de fármaco utilizado para la hormonoterapia neoadyuvante:

Anastrozol _____. Letrozol _____. Tamoxifeno _____.

Tiempo de tratamiento con HT: _____ semanas

Respuesta clínica completa a la terapia neoadyuvante: Si _____. No _____.

Intervalo entre diagnóstico y cirugía: _____ semanas

Receptor de estrógeno: Positivo _____. Negativo _____.

Receptor de progesterona: Positivo _____. Negativo _____.

Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano:

Positivo _____. Negativo _____.

Carcinoma ductal: Si _____. No _____.

Carcinoma lobulillar: Si _____. No _____.

Bordes quirúrgicos: Libres _____. No libres _____.

Tumor residual: Si _____. No _____.

RCB 0_____ 1 ____ 2 ____ 3 _____.

Permeación vascular: Presente _____. Ausente _____.

Infiltración perineural: Presente _____. Ausente _____.

Componente *in situ*: Presente _____. Ausente _____.

Microcalcificaciones: Presente _____. Ausente _____.

Necrosis: Presente _____. Ausente _____.

Proceso inflamatorio peritumoral: Presente _____. Ausente _____.

Alteraciones en complejo areola-pezones: Presente _____. Ausente _____.

Dr. Guzmán Corona Oscar Heberto. Residente 3er año de subespecialidad de ginecología oncológica

Firma: _____ Fecha: _____

ANEXO 3. TABLAS

Tabla 1. Características somatométricas y sociales generales y por grupos

	Variable	Media	DE	Min	Max
	General	71.2	14.1	41	92
Edad	Respuesta patológica completa	73.7	10.1	62	86
	Respuesta patológica parcial	69.1	18.8	41	92
	Sin respuesta patológica	71.5	11.9	53	88
	General	69.3	14.2	40	91
Edad al momento del diagnostico	Respuesta patológica completa	72.0	9.8	61	84
	Respuesta patológica parcial	67.5	18.8	40	91
	Sin respuesta patológica	69.0	12.7	50	87
	General	72.3	12.1	57	112
Peso de la paciente	Respuesta patológica completa	76.8	20.4	57	112

	Respuesta patológica parcial	70.0	8.0	61	80
	Sin respuesta patológica	70.8	4.3	66	76
	General	1.55	0.06	1.46	1.69
	Respuesta patológica completa	1.52	0.03	1.48	1.58
Talla de la paciente	Respuesta patológica parcial	1.57	0.07	1.46	1.69
	Sin respuesta patológica	1.55	0.05	1.46	1.60
	General	29.9	5.4	24	50
	Respuesta patológica completa	32.2	8.9	25	50
Índice de masa corporal	Respuesta patológica parcial	25.4	3.6	24	34
	Sin respuesta patológica	29.6	2.2	27	32

DE: desviación estándar, Min: mínimo, Max: máximo.

Tabla 2. Características somatométricas y lateralización del tumor general y por grupos

Variable	General % (n= 20)	Respuesta patológica completa % (n= 6)	Respuesta patológica parcial % (n= 8)	Sin respuesta patológica % (n= 6)
Clasificación del IMC				
Normal	10 (2)	0 (0)	25 (2)	0 (0)
Sobrepeso	50 (10)	66.7 (4)	37.5 (3)	50 (3)
Obesidad	40 (8)	33.3 (2)	37.5 (3)	50 (3)
Estado menopaúsico				
Premenopausia	20 (4)	0 (0)	25 (2)	33.3 (2)
Postmenopausia	80 (16)	100 (6)	75 (6)	66.7 (4)
Mama afectada				
Derecha	40 (8)	33.3 (2)	25 (2)	66.7 (4)
Izquierda	60 (12)	66.7 (4)	75 (6)	33.3 (2)

n: frecuencia, %: porcentaje

Tabla 3. Tipo de tumor, general y por grupos

Variable	General	Respuesta patológica completa	Respuesta patológica parcial	Sin respuesta patológica
Carcinoma ductal				
Si	85 (17)	83.3 (5)	75 (6)	100 (6)
No	15 (3)	16.7 (1)	25 (2)	0 (0)
Carcinoma lobulillar				
Si	15 (3)	16.7 (1)	25 (2)	0 (0)
No	85 (17)	83.3 (5)	75 (6)	100 (6)

n: frecuencia, %: porcentaje

Tabla 4. Clasificación TNM general y por grupos

Variable	General	Respuesta patológica completa	Respuesta patológica parcial	Sin respuesta patológica
	% (n= 20)	% (n= 6)	% (n= 8)	% (n= 6)
Tumor				
T1	5 (1)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)
T2	5 (1)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
T3	80 (16)	66.7 (4)	75 (6)	100 (6)
T4	5 (1)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
T0	5 (1)	16.7 (1)	0	0 (0)
Ganglios Positivos				
N0	15 (3)	0 (0)	37.5 (3)	0 (0)
N1	70 (14)	66.7 (4)	50 (4)	100 (6)
N2	15 (3)	33.3 (2)	12.5 (1)	0 (0)
Metástasis				
M0	100 (20)	100 (6)	100 (8)	100 (6)

n: frecuencia, %: porcentaje

Tabla 5. Tipo de fármaco utilizado general y por grupos

Variable	General % (n= 20)	Respuesta patológica completa % (n= 6)	Respuesta patológica parcial % (n= 8)	Sin respuesta patológica % (n= 6)
Tipo de fármaco utilizado en HT				
Anastrozol	5 (1)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
Letrozol	75 (15)	83.3 (5)	75 (6)	66.7(4)
Tamoxifeno	20 (4)	16.7 (1)	25 (2)	16.7 (1)

n: frecuencia, %: porcentaje

Tabla 6. Tiempo de tratamiento y tiempo del diagnóstico a la cirugía, general y por grupos

Variable	Media	DE	Min	Max	
General	27.65	12.7	11	48	
Tiempo de tx en semanas	Respuesta patológica completa	40.80	12.6	20	48
	Respuesta patológica parcial	28.60	11.8	14	43
	Sin respuesta patológica	8.33	10.3	11	36
	General	37.00	11.9	16	58
Tiempo del dx a la qx en semanas	Respuesta patológica completa	42.33	13.9	22	58
	Respuesta patológica parcial	32.70	12.1	16	48
	Sin respuesta patológica	37.33	8.9	23	46

DE: desviación estándar, Min: mínimo, Max: máximo.

Tabla 7. Características histopatológicas general y por grupos

Variable	General % (n= 20)	Respuesta patológica completa % (n= 6)	Respuesta patológica parcial % (n= 8)	Sin respuesta patológica % (n= 6)
Estadio Clínico				
IIB	10 (2)	0 (0)	25 (2)	0 (0)
IIIA	85 (17)	100 (6)	62.5 (5)	100 (6)
IIIB	5 (1)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
Grado histológico del tumor				
1	40 (8)	16.7 (1)	50 (4)	50 (3)
2	35 (7)	50 (3)	37.5 (3)	16.7 (1)
3	25 (5)	33.3 (2)	12.5 (1)	33.3 (2)
Receptor de estrógeno en el tumor				
Positivo	95 (19)	100 (6)	100 (8)	83.3 (5)
Negativo	5 (1)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
Receptor de progesterona en el tumor				
Positivo	100 (20)	100 (6)	100 (8)	100 (6)

Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico en el tumor

Positivo	5 (1)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
Negativo	95 (19)	100 (6)	100 (8)	83.3 (5)

Permeación linfovascular

Si	60 (12)	83.3 (5)	25 (2)	83.3 (5)
No	40 (8)	16.7 (1)	75 (6)	16.7 (1)

Infiltración perineural

Si	50 (10)	50 (3)	37.5 (3)	66.7 (4)
No	50 (10)	50 (3)	62.5 (5)	33.3 (2)

Componente insitu

Si	30 (6)	33.3 (2)	12.5 (1)	50 (3)
No	70 (14)	66.7 (6)	87.5 (7)	50 (3)

Microcalcificaciones

Si	15 (3)	16.7 (1)	12.5 (1)	16.7 (1)
No	85 (17)	83.3 (5)	87.5 (7)	83.3 (5)

Necrosis

Si	35 (7)	50 (3)	12.5 (1)	50 (3)
----	--------	--------	----------	--------

No	65 (13)	50 (3)	87.5 (7)	50 (3)
Infiltrado inflamatorio peritumoral				
Si	95 (19)	100 (6)	87.5 (7)	100 (6)
No	5 (1)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
Alteración del complejo areola-pezones				
Si	15 (3)	0 (0)	12.5 (1)	33.3 (2)
No	85 (17)	100 (6)	87.5 (7)	66.7 (4)
Respuesta clínica				
Completa	40 (8)	83.3 (5)	37.5 (3)	0 (0)
Parcial	60 (12)	16.7 (1)	62.5 (5)	100 (6)

n: frecuencia, %: porcentaje

Tabla 8. Bordes quirúrgicos y tumor residual general y por grupos

Variable	General	Respuesta patológica completa	Respuesta patológica parcial	Sin respuesta patológica
Bordes quirúrgicos				
Libres	95 (19)	100 (6)	100 (8)	83.3 (5)
No libres	5 (1)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
Tumor residual				
Si	70 (14)	0 (0)	100 (8)	100 (6)
No	30 (6)	100 (6)	0 (0)	0 (0)

n: frecuencia, %: porcentaje