



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDOS DE POSGRADO**



---

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

**TESIS**

**CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POSTERIOR  
A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON COLOCACIÓN DE CLIP  
INTRATUMORAL**

**NÚMERO DE REGISTRO: R- 2022-3504-026**

**PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**DRA. MIRIAM JUÁREZ ZÚÑIGA**

**ASESOR:**

**DR. JUAN LUIS ABOITES LUCERO**

**CO ASESORA ASOCIADA:**

**DRA. CLAUDIA MAR MERINOS**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023**



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.

**CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POSTERIOR A  
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON COLOCACIÓN DE CLIP INTRATUMORAL.**

**R- 2022-3504-026**

---

**DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ  
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

---

**DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO  
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD**

---

**DR. JUAN ANTONIO GARCÍA BELLO  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

---

**DR. FABIAN BENJAMIN TOBON OSORNIO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

---

**DR. JUAN LUIS ABOITES LUCERO  
JEFE DE SERVICIO ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA Y ASESOR**

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.**

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE.**

Nombre:	Dr. Juan Luis Aboites Lucero
Área de adscripción:	Jefe de Servicio de Oncología ginecológica. UMAE HGO 3 CMN La Raza, Ciudad de México.
Matricula:	99157749
Domicilio:	Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900, Extensión 23615
Correo electrónico:	<a href="mailto:luis_gyo@hotmail.com">luis_gyo@hotmail.com</a>
Área de Especialidad:	Oncología ginecológica

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS**

Nombre:	Dra. Claudia Mar Merinos
Área de adscripción:	Servicio de Radiodiagnóstico, UMAE HGO 3 CMN La Raza, Ciudad de México.
Matricula:	99363898
Domicilio:	Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900, Extensión 23615
Correo electrónico:	<a href="mailto:Claudia.marm@imss.gob.mx">Claudia.marm@imss.gob.mx</a>
Área de Especialidad:	Imagenología diagnóstica y terapéutica

Nombre: Dra. Miriam Juárez Zúñiga

---

Área de adscripción: Dirección de Educación e Investigación en Salud, UMAE HGO 3 CMN La Raza, Ciudad de México.

---

Matricula: 98389653

---

Domicilio: Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

---

Teléfono: 57245900, Extensión 23615

---

Correo electrónico: [miriam.jzu@gmail.com](mailto:miriam.jzu@gmail.com)

---

Área de Especialidad: Residente 3er año de especialidad de rama de oncología ginecológica.

---

#### **UNIDADES Y DEPARTAMENTO DONDE SE REALIZÓ 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.

---



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 17 CI 09 002 136

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Jueves, 03 de noviembre de 2022

**Dr. ABOITES LUCERO JUAN LUIS**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON COLOCACIÓN DE CLIP INTRATUMORAL** 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3504-026

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 Arce Herrera**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## DEDICATORIA

A mi madre

A mi padre

A mi abuelita

A Alejandro

Por inspirarme y apoyarme a llegar acá

A mi niña interna llena de sueños que no te rindes

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi madre por sostenerme a cada paso, por enseñarme a ser mejor, por enseñarme a luchar y no rendirme; a mi padre por preocuparse por mí, por brindarme apoyo y amor, por enorgullecerse de mi a cada momento; a mi abuelita Rosa por ser otro pilar de amor en mi vida, por siempre estar ahí como una madre, por impulsarme a ser mejor.

Agradezco a Alejandro por llegar a mi vida, por sostenerme estos 3 años, por acompañarme en los peores momentos, por no soltarme ni un minuto, por ayudarme a cumplir mis sueños, por ser parte de ellos.

Agradezco a Capulín por ser la imagen viva del amor incondicional, desinteresado, leal, por darme fuerza, por ser mi almohada peluda para llorar, por ser la representación más pura del amor que he conocido.

Agradezco al HGO 03 CMN La Raza por albergarme estos tres años, por hacerme sentir en casa, no pude llegar a un lugar mejor, me quedo con La Raza en el corazón.

A mi asesor Dr. Aboites, por su apoyo, por sus consejos, enseñanzas y aprendizaje dado estos tres años, Dra. Mar por su apoyo, a todos mis maestros por su confianza y enseñanza, sin ellos no sería lo que soy ahora.

A mis amigos, a toda la gente valiosa que conocí en La Raza, a mis amigos de toda la vida, gracias por estar ahí.

Gracias vida.



# Índice.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.....	3
DEDICATORIA.....	6
AGRADECIMIENTOS.....	7
RESUMEN.....	10
GLOSARIO.....	12
MARCO TEÓRICO.....	13
Generalidades.....	13
Evaluación del tumor.....	16
Evaluación ganglionar.....	17
Elección de la terapia neoadyuvante.....	17
Evaluación y manejo post tratamiento.....	23
Evaluación clínica e indicaciones de imágenes.....	23
Manejo de la axila.....	23
Cirugía de mama.....	25
Evaluación patológica.....	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
Preguntas de investigación.....	27
JUSTIFICACIÓN.....	28
OBJETIVOS.....	29
Objetivos específicos:.....	29
Objetivos Secundarios:.....	29
HIPÓTESIS.....	30
MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
Diseño del estudio.....	31
Cohorte retrospectiva.....	31
Universo de trabajo.....	31
Tiempo.....	31
Criterios de selección.....	31
Criterios de inclusión:.....	31

<b>Criterios de exclusión .....</b>	<b>32</b>
<b>Criterios de eliminación .....</b>	<b>32</b>
<b>Muestreo.....</b>	<b>32</b>
<b>Descripción General del Estudio.....</b>	<b>32</b>
<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>33</b>
<b>Tamaño de muestra.....</b>	<b>34</b>
<b>Definición y operacionalización de las variables.....</b>	<b>34</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>40</b>
<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....</b>	<b>42</b>
<b>Recursos humanos: .....</b>	<b>42</b>
<b>Recursos materiales: .....</b>	<b>42</b>
<b>Infraestructura .....</b>	<b>43</b>
<b>Recursos financieros .....</b>	<b>43</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>53</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>57</b>
<b>CRONOGRAMA.....</b>	<b>58</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>59</b>
<b>Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....</b>	<b>63</b>
<b>Anexo 2. Carta de consentimiento informado.....</b>	<b>64</b>

# CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON COLOCACIÓN DE CLIP INTRATUMORAL.

## RESUMEN

**Antecedentes:** En México el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Los enfoques de tratamiento actual se orientan a procedimientos menos invasivos y radicales sin sacrificar el resultado oncológico, la quimioterapia neoadyuvante es el estándar de tratamiento farmacológico sistémico que permite obtener mejores resultados quirúrgicos, con un resultado cosmético favorable, incluso en pacientes en quienes no se consideraban inicialmente candidatas a conservación de mama. Se deben reunir características clínicas y por imagen para poder considerar a una paciente candidata a cirugía conservadora posterior a QT neoadyuvante tales como la colocación de un radiomarcador como el clip intratumoral.

**Objetivo general:** Determinar la frecuencia de cirugía conservadora después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama con colocación de clip intratumoral y comparar sus características clínicas y patológicas con las de las pacientes sometidas a mastectomía radical.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en el cual se incluyeron todos los expedientes de pacientes femeninas diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con quimioterapia neoadyuvante con colocación de clip intratumoral en el periodo del 1º de mayo del 2021 al 31 de julio del 2022 en la UMAE HGO 3 CMN La Raza tratadas por el servicio de oncología ginecológica. Se midieron variables demográficas, histopatológicas, oncológicas, y de la cirugía. Se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias y proporciones; en el análisis bivariado, se utilizaron prueba  $\chi^2$  o exacta de Fisher y t de Student o U de Mann Whitney. Para el análisis multivariado modelos de regresión logística binaria con programa SPSS V.26 con valor de p significativos  $< 0.05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 37 mujeres con una media edad de 54 años ( $\pm$  12.8), 2 de ellas tuvieron cáncer en ambas mamas. Obteniendo un total de 39 mamas afectadas. El tipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante con una n=35 (89.7%), 29 (74.4%) recibieron antraciclinas más taxanos, el tiempo de inicio de quimioterapia posterior al diagnóstico de cáncer de mama tuvo una mediana de 60 días (RIQ 45, 82), mientras que el intervalo de tiempo entre la finalización del inicio de la quimioterapia y la realización de la cirugía tuvo una media de 50 días ( $\pm$  18), el receptor más frecuente detectado por inmunohistoquímica fue el inmunofenotipo luminal A: RE (+), RP (+), HER2 (-). Se realizaron 6 (15.4) mastectomías posterior a la quimioterapia neoadyuvante, se colocaron 38 (97.4%) clips intratumoral. Se realizaron 30 (76.9%) cirugías conservadoras guiadas por arpón, 16 (41%) biopsias de ganglio centinela; y hubo 22 (56.4%) disecciones radicales de axila. En total se realizaron 32 (84.2%) cirugías conservadoras después de que se le administrara quimioterapia neoadyuvante a las pacientes con cáncer de mama y a quienes se les colocó clip intratumoral. La respuesta patológica de las pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora posterior a quimioterapia neoadyuvante fue completa en 19 (49%) de las pacientes. Una paciente no recibió tratamiento quirúrgico por progresión de la enfermedad.

**Conclusión:** La cirugía conservadora es factible y segura en la mayoría de las pacientes con cáncer de mama que serán sometidas a quimioterapia neoadyuvante.

**Palabras clave:** cáncer de mama, cirugía conservadora, clip intratumoral, quimioterapia neoadyuvante.

## **GLOSARIO**

CaMa	Cáncer de mama
ER	Receptor de estrógeno
HER2	Receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
HT	Hormonoterapia

# CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON COLOCACIÓN CLIP INTRATUMORAL.

## MARCO TEÓRICO

### **Generalidades.**

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en el mundo y una de las principales causas de muerte en mujeres que fallecen por neoplasia maligna, el control y la supervivencia varían de acuerdo con la población y la región donde esta neoplasia se presenta; en países en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años se estima en un 30 a 45%, en contraste con los países desarrollados donde se calcula en 80% (estos valores se ven modificados de acuerdo al acceso a la detección oportuna de cáncer y al tratamiento óptimo) (1).

Existe un gran número de estudios epidemiológicos que señalan las posibles causas de la diversidad de presentación del cáncer de mama en diferentes regiones y países del mundo, se destacan los factores reproductivos como la edad, la herencia, la edad de la menarca, la menopausia, tiempo de lactancia, exposición a terapia hormonal sustitutiva, obesidad, ingesta de alcohol, mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (1).

La mayoría de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama en países desarrollados se encuentran en etapas tempranas y no presentan evidencia de metástasis a distancia, en contraste a pacientes en vías de desarrollo que tienden presentar enfermedad en estadios más avanzados, el enfoque de tratamiento dependerá de la etapa al momento del diagnóstico. El cáncer de mama no metastásico se considera de manera general en dos categorías:

- Etapa temprana: esto incluye a pacientes en etapa I, IIA o un subconjunto de la enfermedad en etapa IIB (T2N1) (1).
- Localmente avanzado: incluye un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio IIB (T3N0) y pacientes con enfermedad en estadio IIIA a IIIC (1).

De manera general las pacientes en estadio temprano de cáncer de mama pueden ser sometidas a cirugía primaria acompañada de radioterapia o sin esta, algunas pacientes serán candidatas a tratamiento adyuvante sistémico con base a las características del tumor primario tales como tamaño, grado histológico, número de ganglios afectados, estado de receptores hormonales, sobreexpresión de HER2 Neu. Pacientes que presenten cáncer de mama triple negativo o sobreexpresión de receptores HER2 pueden ser candidatas a terapia neoadyuvante seguida de tratamiento quirúrgico (1).

El tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado se maneja con una terapia multimodal, siendo la mayoría de las pacientes candidatas a terapia sistémica neoadyuvante cuyo objetivo es inducir una respuesta tumoral previa cirugía y permitir la conservación de la mama, la quimioterapia neoadyuvante otorga también una información sobre la respuesta a la terapia la cual puede proporcionar información en caso de recurrencia, sin embargo la neoadyuvancia ofrecen supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global similares al tratamiento adyuvante (2).

El término quimioterapia neoadyuvante se refiere al tratamiento sistémico en cáncer de mama previo al tratamiento quirúrgico definitivo, habitualmente la neoadyuvancia se otorga en forma de quimioterapia sin embargo existe interés en expandir el uso de terapia endocrina neoadyuvante en grupos seleccionados (3).

La quimioterapia neoadyuvante tiene como propósito la reducción del tamaño tumoral lo que permitirá una cirugía menos extensa en la mama y / o axila, que incluye evitar los riesgos asociados con reconstrucción mamaria en aquellas pacientes que puedan ser sometidas a cirugía conservadora en lugar de mastectomía, presentando mejores resultados estéticos y evitar complicaciones postoperatorias como el linfedema (4).

El tratamiento sistémico tiene como objetivo la reducción de recurrencia a distancia, sin embargo, en el contexto de neoadyuvancia además de los objetivos mencionados permite evaluar la eficacia del tratamiento sistémico siendo un factor pronóstico para el

riesgo de recurrencia, específicamente en cáncer de mama triple negativo y con sobreexpresión de Her2 (4).

La supervivencia global ni el periodo libre de enfermedad se han visto alterados por la quimioterapia neoadyuvante, los ensayos clínicos aleatorizados señalan una mortalidad equivalente para la administración pre o post operatoria de una terapia sistémica. La quimioterapia neoadyuvante se asocia a una mayor frecuencia en terapia conservadora de mama (5).

La AJCC utiliza la letra “Y” para designar el estadio posterior a la quimioterapia neoadyuvante, por lo que el estadio clínico posterior a la terapia sistémica se indica por las letras ycTN y el estadio patológico por ypTN, el tumor se mide como el foco individual más grande de tumor invasivo residual, sin incluir áreas de fibrosis del lecho tumoral. La respuesta patológica completa se define como la ausencia de enfermedad invasiva residual en mama y en ganglios axilares muestreados, determinada con la siguiente terminología: ypT0/is ypN0. La quimioterapia neoadyuvante ha permitido otorgar a las pacientes mejoría de los resultados estéticos al poder realizar cirugía conservadora incluso en etapas localmente avanzadas, así como minimizar la morbimortalidad ante la disección radical axilar, la evaluación de la terapia neoadyuvante permite modificar e influir en la selección de la terapia postoperatoria (6). De manera general se describen las siguientes indicaciones para otorgar el tratamiento sistémico neoadyuvante:

- Cáncer de mama localmente avanzado (tumores T3/T4) sin importar el inmunofenotipo.
- Casos seleccionados de cáncer de mama EC temprana, pacientes con tumores T1c/T2 con inmunofenotipo HER2 o triple negativo se pueden beneficiar de esta modalidad de tratamiento, así como valorar terapia adyuvante en caso de determinar enfermedad residual posterior a la QT neoadyuvante (7).
- Enfermedad clínicamente limitada con ganglios positivos: Otra indicación de tratamiento neoadyuvante independientemente del tamaño tumoral es reducir el estadio



de los ganglios axilares en pacientes con enfermedad limitada a ganglios N1, esto con fin de limitar el número de pacientes sometidas a disección radical de axila, lo cual se asocia a una tasa más alta de morbimortalidad, tales como linfedema, limitación de la movilidad del brazo afectado, sintomatología locorregional axilar, la quimioterapia neoadyuvante a menudo convierte a las pacientes cN1 en cN0, lo cual permite ofrecer biopsia de ganglio centinela con tasas más bajas de complicaciones postoperatorias (7).

- Pacientes no candidatas a tratamiento quirúrgico: aquellos pacientes que presenten una contraindicación médica para someterse a una cirugía en el momento del diagnóstico pero que puedan ser operadas posteriormente, pacientes con diagnóstico de cáncer durante el embarazo y en quienes se requiere algún tipo de terapia con anticoagulación (7).

La evaluación de las características mencionadas previamente tiene como objetivo documentar la extensión de la enfermedad, así como valorar a las mejores candidatas a este tipo de tratamiento.

### **Evaluación del tumor.**

El diagnóstico reciente de cáncer de mama debe estar confirmado mediante histopatología y evaluación del inmunofenotipo previo a inicio del tratamiento, se recomienda la colocación de un clip radiopaco en el momento de la biopsia o previo al inicio de tratamiento neoadyuvante. La colocación del clip intratumoral permitirá la documentación del sitio de la enfermedad para lograr la resección quirúrgica, principalmente en caso de que la terapia sistémica haya logrado reducir significativamente el tamaño del tumor o incluso erradicarlo (8).

Los estudios de imagen son prioritarios previo inicio de quimioterapia neoadyuvante, para documentar la extensión de la enfermedad, la ecografía puede documentar el tamaño tumoral sin embargo la mastografía al igual que la resonancia magnética de la mama permiten evaluar la extensión de la enfermedad, principalmente en enfermedad multifocal o metacéntrica, la resonancia magnética presenta una alta tasa de resultados

falsos positivos que se traduce en mayor tasa de mastectomía en pacientes sometidas a resonancia y no ha demostrado mejoría en los resultados (8)

No se recomiendan los estudios de imagen como TC o PET/CT ante la ausencia de síntomas o hallazgos sospechosos, estos estudios se omiten en etapas clínicas tempranas I o II (9).

### **Evaluación ganglionar.**

Las pacientes con cáncer de mama deberán ser sometidas a evaluación ganglionar, se clasificarán como cN1 a aquellas con adenopatías clínicamente palpables a nivel axilar y aquellas con enfermedad ganglionar detectada por ultrasonido con confirmación patológica, se clasifican como cN2 aquellos conglomerados axilares o ganglios fijos, en ambos casos se debe contar con la confirmación histopatológica, la cual se hará mediante aguja de corte. En aquellas pacientes con corroboración histopatológica de malignidad se prefiere la colocación de un clip radiopaco u otro radio marcador en el ganglio linfático afectado corroborado por biopsia, lo cual permite identificarlo al momento de la biopsia de ganglio centinela, esto reduce la tasa de falsos negativos. No se recomienda realizar biopsia de ganglio centinela previo al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (10).

### **Elección de la terapia neoadyuvante.**

La quimioterapia citotóxica es el estándar de tratamiento en la mayoría de los pacientes, incluidos aquellos con receptores hormonales positivos en etapa clínica localmente avanzada, a pesar de que la terapia endocrina puede ser utilizada de manera neoadyuvante la selección de pacientes es limitada, reservándose a aquellos con comorbilidades importantes que imposibilitan la administración de quimioterapia (11)

### ***Terapia neoadyuvante en Cáncer de mama con receptores hormonales positivos***

La quimioterapia en pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos y HER2 negativo en etapas iniciales es poco claro ya que con poca frecuencia se presenta una respuesta patológica completa, sin embargo, en etapas locamente

avanzadas el tratamiento puede ser suficiente para permitir la conservación de la mama en una paciente que de otro modo habría ameritado mastectomía (12).

La elección del tratamiento neoadyuvante se basa en estudios en el entorno adyuvante que incluyen resultados en supervivencia global (SG), se divide a la población de la siguiente manera:

- Mujeres premenopáusicas: la terapia neoadyuvante está indicada en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, se recomienda en este grupo de pacientes el uso de quimioterapia citotóxica sobre el uso de hormonoterapia neoadyuvante.
- Mujeres postmenopáusicas: la mayoría de las pacientes en quienes se encuentra indicado el tratamiento neoadyuvante reciben quimioterapia, sin embargo en este grupo de pacientes la terapia endocrina se puede ofrecer de manera satisfactoria, la selección de tratamiento dependerá de muchos factores incluidos la edad de la paciente, las comorbilidades, la etapa clínica, las características y dimensiones del tumor, todo esto deberá orientar al oncólogo médico para la selección ideal de la terapia (13).

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).

Existen algunos biomarcadores que predicen qué pacientes tienen más posibilidades de beneficiarse del tratamiento endocrino neoadyuvante, sin embargo, su uso continúa en investigación y no puede recomendarse en la práctica diaria.

**Biomarcadores predictivos:** la expresión génica se ha estudiado en múltiples estudios como predictores de respuesta a terapia endocrina tales como el Oncotype DX Recurrence Score (RS) utilizado de manera similar en contexto adyuvante y neoadyuvante, en este caso un RS bajo se asocia con un menor beneficio de la quimioterapia y mayor beneficio de la terapia endocrina (15).

**Marcadores de respuesta:** Las tasas de respuesta patológica son una medida del resultado estándar de la eficacia de la terapia adyuvante, la quimioterapia genera tasas de respuesta patológica significativamente más completas que la terapia endocrina, sin embargo, se presentan más tasas de cicatrización central con terapia endocrina que con quimioterapia, lo que puede afectar la evolución natural de la enfermedad. El ensayo IMPACT arroja en sus datos que la medición de la proliferación residual después de dos semanas de tratamiento endocrino neoadyuvante, según lo evaluado por Ki67, puede predecir la supervivencia libre de recaídas (HR 2.01, 95% IC 1.4-3.1) (15).

La relación entre Ki67 y los resultados clínicos se está evaluando más a fondo en los ensayos POETIC y ALTERNATE. Los primeros datos de POETIC confirmaron que una baja tasa de proliferación durante el tratamiento (bajo Ki67) era predictor del resultado en comparación de la población con una alta expresión de Ki67 (15).

Las estrategias de tratamientos para pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos incluyen combinaciones con terapia endocrina y quimioterapia, así como terapia dirigida, sin embargo, estas combinaciones se encuentran en fase de investigación y ninguna ha mostrado superioridad sobre la quimioterapia, algunos agentes usados en estas combinaciones son el everolimus, celecoxib, ácido zolendrónico, gefitinib, lapatinib, abemaciclib y palbociclib (16).

### ***Terapia neoadyuvante en Cáncer de mama con receptores hormonales negativos y HER2 positivo***

Las vías de señalización activadas persistentemente en pacientes con cáncer de mama que presentan amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) conduce a una neoplasia maligna biológicamente agresiva con una mayor sensibilidad a la quimioterapia citotóxica, la mayoría de estas pacientes presentan una

tasa de respuesta patológica completa incluso en ausencia de terapia dirigida contra HER2, el uso de terapia dirigida contra HER mejora aún más la quimiosensibilidad de este subtipo de cáncer de mama lo que aumenta la tasa de respuesta patológica (17).

### *Elección del tratamiento*

La terapia estándar para pacientes con enfermedad HER2 positiva consiste en quimioterapia y en terapia dirigida, específicamente trastuzumab con o sin pertuzumab, al igual que en otros inmunofenotipos el objetivo de la terapia neoadyuvante es permitir una cirugía menos extensa con mejores resultados estéticos y menor morbimortalidad (18).

### Quimioterapia

En pacientes que no presentan riesgo de cardiotoxicidad se puede otorgar con seguridad un régimen basado en antraciclinas, sin embargo en pacientes con alto riesgo de toxicidad cardíaca se prefieren esquemas basados en platinos y taxanos ya que el uso de trastuzumab y antraciclinas aumenta el riesgo cardíaco, habitualmente se incorpora pertuzumab en particular en aquellos con enfermedad con ganglios positivos y tumores mayores a 2 cm dada la evidencia que este medicamento mejora las respuestas locorregionales (19).

Algunos de los regímenes usados son: docetaxel y carboplatino cada 3 semanas durante 6 ciclos con trastuzumab concomitante con o sin pertuzumab; paclitaxel con carboplatino cada 3 semanas o semanalmente con trastuzumab concomitante con o sin pertuzumab por 18 semanas; doxorubicina y ciclofosfamida cada 2 o 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel semanal por 12 semanas o docetaxel trisemanal por 4 ciclos aunado a trastuzumab semanalmente por 12 semanas o cada 3 semanas por 4 ciclos, si se agrega pertuzumab debe iniciarse al momento de la administración del taxano y administrarse cada 3 semanas durante cuatro ciclos (19).

En el estudio Z1041 del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), 282 pacientes con cánceres HER2 positivos operables fueron tratados con cuatro ciclos de FEC seguidos de paclitaxel con trastuzumab versus paclitaxel con trastuzumab seguido de FEC con trastuzumab concurrente. La tasa general de pCR, que fue similar entre los dos brazos de tratamiento, fue del 55%, incluido el 48% de los 179 pacientes que tenían ganglios clínicamente positivos al inicio (19, 20).

En el ensayo fase III TRAIN-2 de 438 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadios II a III asignados aleatoriamente a quimioterapia con antraciclinas versus quimioterapia sin antraciclinas con trastuzumab y/o pertuzumab administrados con todos los ciclos de quimioterapia las tasas de respuesta patológica no difirieron entre ambos brazos y se muestra una supervivencia global a tres años similar (21).

### Terapia biológica

Se recomienda la adición de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama Her2 positivos cuando se emplean los regímenes de quimioterapia mencionados previamente.

Trastuzumab: La función de este medicamento está bien fundamentada con estudios aleatorizados y metanálisis que demuestran mejores tasas de respuesta patológica completa y supervivencia global. En el ensayo NOAH fase II la adición de trastuzumab cada tres semanas a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos se asoció con una tasa de respuesta patológica del 38% en comparación con el 19% en quimioterapia sola (22).

Pertuzumab: En 2013 la FDA otorgó la aprobación para el uso de pertuzumab asociado con trastuzumab para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana en tumores de más de 2 cm de diámetro o con ganglios positivos, la adición de este medicamento mejora las respuestas locorregionales. En el ensayo NeoSphere fase II fueron evaluadas 417 pacientes con

HER2 positivo quienes recibieron 12 semanas de terapia neoadyuvante compuesta por cuatro ciclos de docetaxel como agente único con trastuzumab , pertuzumab o ambos, o la combinación de trastuzumab y pertuzumab sin docetaxel concomitante, posteriormente a la cirugía todos los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas y completaron un año con trastuzumab, se concluyó que los pacientes que recibieron trastuzumab y pertuzumab con docetaxel presentaron una tasa de respuesta patológica completa significativamente mayor en comparación con los que recibieron trastuzumab con docetaxel (23).

### ***Terapia neoadyuvante en Cáncer de mama triple negativo***

La quimioterapia sigue siendo el enfoque neoadyuvante estándar en pacientes con enfermedad localmente avanzada, esta se asocia a altas tasas de respuesta clínica en pacientes con cáncer de mama triple negativo, existen puntos clave a considerar en la enfermedad triple negativa.

Adición de carboplatino: en un régimen que contiene antraciclina y taxano para pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadios II a III se sugiere la administración neoadyuvante de carboplatino, en el ensayo doble ciego fase III BrighTNess 634 pacientes en estadio II a III recibieron paclitaxel semanal seguido de doxorubicina y ciclofosfamida, se asignaron a) régimen control, b) adición cada 3 semanas de carboplatino y c) adición de carboplatino y veliparib; la tasa de respuesta patológica completa mejoró con la administración de carboplatino de un 31% a un 58% (24).

En todos los estadios los pacientes asignados a carboplatino tuvieron índices más altos de toxicidad hematológica e interrupción temprana del tratamiento, no se ha demostrado que la adición de otros agentes al estándar de tratamiento con antraciclinas y taxanos proporcione mejoras clínicamente significativas en el resultado del tratamiento neoadyuvante (25).

**Evaluación y manejo post tratamiento.**

Uno de los principales objetivos de la terapia neoadyuvante es mejorar los resultados quirúrgicos, se recomienda proceder con la cirugía definitiva tan pronto como la paciente se haya recuperado de la toxicidad del tratamiento dentro de tres a seis semanas posterior al término de la terapia.

**Evaluación clínica e indicaciones de imágenes.**

Una vez finalizada la terapia se debe realizar un examen físico y estudios de imagen para evaluar la respuesta al tratamiento, los estudios de imagen son de suma importancia para la planificación quirúrgica ya que otorgan información sobre la respuesta al tratamiento, en algunas pacientes se puede omitir la realización de estudios de imagen de control sobre todo en aquellas con enfermedad multicéntrica, calcificaciones extensas o cualquier contraindicación para cirugía conservadora de mama. En pacientes con respuesta clínica completa se recomienda la evaluación por imagen por el alto riesgo de enfermedad invasiva residual siendo mastografía, ultrasonido y resonancia magnética algunas de las modalidades de evaluación aceptadas actualmente, el PET no es suficientemente sensible para la detección de enfermedad residual por lo que no se recomienda de manera rutinaria posterior a la terapia neoadyuvante (26).

**Manejo de la axila.**

Para pacientes que han recibido terapia neoadyuvante el abordaje de la axila depende de la presencia de ganglios sospechosos o confirmados a malignidad previo inicio de la terapia neoadyuvante, se desaconseja la biopsia de ganglio centinela previa neoadyuvancia.

- *Axila clínicamente negativa previa al tratamiento:* Los pacientes sin evidencia de afección ganglionar o aquellas que presentaban ganglios sospechosos y fueron biopsiados con reportes negativos a malignidad son candidatos a biopsia de ganglio centinela. Se respalda esta conducta con un metaanálisis de 16 estudios que incluyeron 1456 pacientes con cáncer de mama con ganglios clínicamente negativos, sometidas a



biopsia de ganglio centinela y disección ganglionar axilar encontrando una tasa de identificación de ganglio centinela del 96% y una tasa de falso negativo del 6% (27).

Si la biopsia de ganglio centinela se reporta negativa no se requiere más tratamiento axilar, si la biopsia de ganglio centinela se reporta positiva se sugiere proceder con disección radical de axila del mismo modo que en aquellos en los que el mapeo ganglionar no fue técnicamente exitoso.

- *Axila positiva previa al tratamiento:* Para pacientes con afección confirmada en axila el manejo implica biopsia de ganglio centinela, disección axilar y/o radiación de axila. En pacientes con afección ganglionar extensa cN2 o cN3 previo al tratamiento se realizará disección radical de axila independientemente de la respuesta clínica al tratamiento, en aquellos con enfermedad clínica N1 confirmada por patología el manejo dependerá de la respuesta a la terapia neoadyuvante:

- Axila clínicamente positiva persistente ycN1 después de la terapia neoadyuvante deberán someterse a disección radical de axila y radioterapia axilar.

- Axila con ganglios clínicamente sospechosos posterior a la terapia neoadyuvante ycN0 deberán ser considerados para biopsia de ganglio centinela y resección del ganglio que inicialmente fue positivo por histopatología el cual debió ser marcado con clip

El ensayo ACOSOG Z1071 evaluó la precisión de la ecografía axilar en 611 pacientes que presentaban enfermedad cN1 o cN2 y se sometieron a ecografía, BGC Y DRA después de quimioterapia neoadyuvante. Los hallazgos principales fueron que los pacientes con ganglios sospechosos en la ecografía posterior a QT neo tenían muchas probabilidades de tener ganglios positivos en la cirugía (72%) y de tener una mayor cantidad de ganglios positivos y metástasis ganglionares más grandes que los pacientes con ganglios de apariencia normal. Limitar la DRA a pacientes con una ecografía normal y seguir la DRA en pacientes con una ecografía anormal redujo la frecuencia de la DRA (cuando se muestrean al menos dos ganglios centinela) del 13 al

10%. Se reconoció que el uso de clips reduce aún más las tasas de falsos negativos (28).

### **Cirugía de mama.**

Si una paciente es elegible para cirugía conservadora deberá ofertarse este tratamiento, las contraindicaciones para realizar cirugía conservadora de mama son similares en terapia neoadyuvante que en ausencia de ésta (29).

### **Evaluación patológica.**

El logro de la respuesta patológica completa en mama y axila se relaciona con mejor supervivencia, se ha demostrado que esta correlación es mayor en cáncer de mama triple negativo seguido de cáncer de mama Her2. Un estudio evaluó la asociación de respuesta patológica completa con la supervivencia libre de enfermedad y de recurrencia a distancia, teniendo como conclusión que independientemente del subtipo histológico, inmunofenotipo o tratamiento otorgado previamente, la respuesta patológica completa implica una reducción del 80% en la tasa de recurrencia (29).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de mama representa la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial con una alta tasa de incidencia, prevalencia y morbimortalidad, las estrategias actuales de tratamiento se centran en enfoques menos radicales que buscan la preservación de la función, la estética y disminución de las complicaciones asociadas a tratamientos innecesarios, todo esto sin sacrificar el resultado oncológico, siempre abordando con un enfoque multidisciplinario que permita brindar la mejor opción terapéutica a la paciente. La cirugía conservadora es el estándar de tratamiento actual en cáncer de mama en los países más desarrollados, la cual consiste en la escisión completa del tumor con márgenes negativos con o sin disección completa de la axila. La mayor parte de los casos debe complementarse con radioterapia postoperatoria. Entre los criterios de selección para la paciente la relación mama tumor se considera fundamental para poder ofrecer este tratamiento a la paciente, actualmente las pacientes con etapas clínicas avanzadas o con mala relación mama tumor inicial pueden ser sometidas a tratamiento sistémico en contexto neoadyuvante con finalidad de reducir el tamaño tumoral y poder ofrecer cirugía conservadora en mama y/ o axila, con la finalidad de evitar riesgos asociados al tratamiento radical, reconstrucción mamaria, así como mejorar resultados estéticos. Las pacientes con inmunofenotipo Her2 o triple negativo con tamaño tumoral desde 1 o 2 cm se benefician de quimioterapia neoadyuvante en términos de supervivencia global cuando se logra respuesta patológica completa; por lo que idealmente se requiere la colocación de clip intratumoral previa administración de terapia sistémica y poder determinar el sitio del tumor en caso de respuesta clínica completa posterior a la quimioterapia neoadyuvante y poder incluir a la paciente como candidata para cirugía conservadora posterior al tratamiento farmacológico, por lo cual es necesario la publicación de estudios en nuestro medio que respalden el uso de esta estrategia de tratamiento , ya que actualmente solo se realiza en pocos casos, siendo todavía el tratamiento convencional la mastectomía radical modificada.

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

**Preguntas de investigación.**

1. ¿Qué tipo y porcentaje de pacientes con cáncer de mama pueden ser sometidas a cirugía conservadora posterior a quimioterapia neoadyuvante?
2. ¿Son significativamente diferentes las características clínicas y patológicas de estas pacientes sometidas a cirugía conservadora de las pacientes sometidas a mastectomía radical con clip intratumoral?

## **JUSTIFICACIÓN.**

En el servicio de Oncología Quirúrgica de la UMAE HGO3 del Centro Médico Nacional La Raza, se realizan anualmente alrededor de 600 cirugías por cáncer de mama, en el 75% de los casos se realiza mastectomía y solo en un 25% de los casos cirugía conservadora de las cuales aproximadamente 40 casos corresponden a pacientes con quimioterapia neoadyuvante.

Secundario de la realización de este estudio se pretende obtener evidencia científica que describa los resultados obtenidos al tratar a pacientes con cirugía conservadora posterior a quimioterapia neoadyuvante.

Se pretende que derivado de este protocolo se promueva la realización de más estudios de seguimiento, que favorezcan el uso de la colocación de clip intratumoral y administración de quimioterapia neoadyuvante a las pacientes candidatas a este tratamiento.

Lo anterior con el fin de mejorar las pautas terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y 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 de salud pública.

## **OBJETIVOS.**

### Objetivo General:

1. Determinar la frecuencia de cirugía conservadora después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama con colocación de clip intratumoral.
2. Comparar las características clínicas y patológicas de estas pacientes sometidas a cirugía conservadora vs las de las pacientes sometidas a mastectomía radical con clip intratumoral.

### Objetivos específicos:

- Describir las características histopatológicas de las pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora posterior a quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la respuesta radiológica de las pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora posterior a quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la respuesta clínica de las pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora posterior a quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la respuesta patológica de las pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora posterior a quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la frecuencia de mastectomía en pacientes con quimioterapia neoadyuvante y colocación de clip intratumoral.

### Objetivos Secundarios:

- Determinar la etapa clínica y patológica de las pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora versus posterior a quimioterapia.
- Determinar el inmunofenotipo de las pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora posterior a quimioterapia.

- Determinar el tiempo que transcurre entre el diagnóstico histopatológico de cáncer de mama e inicio de quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar el tipo de quimioterapia neoadyuvante administrada.
- Determinar el tiempo que transcurre del término de la quimioterapia neoadyuvante a la fecha de la cirugía.
- Determinar la frecuencia de realización de ganglio centinela.
- Determinar la frecuencia de realización de disección radical de axila.
- Determinar la edad de presentación de cáncer de las pacientes tratadas con cirugía conservadora posterior a quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la frecuencia de la mama afectada (derecha, izquierda, bilateral).

## **HIPÓTESIS.**

1. La frecuencia de cirugía conservadora después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama con colocación de clip intratumoral será del 70% de los casos.
2. Las características clínicas y patológicas de las pacientes sometidas a cirugía conservadora NO son significativamente diferentes a las de las pacientes sometidas a mastectomía radical.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Diseño del estudio.

Cohorte retrospectiva.

Por la intervención: Observacional

Por el tiempo en que se produjo la información: retrospectivo

Por la interpretación de resultados: Analítico

Por la medición de variables de resultado: Longitudinal.

### **Universo de trabajo.**

Expedientes de pacientes femeninos diagnosticadas con cáncer de mama, tratadas con quimioterapia neoadyuvante por parte del servicio de oncología médica que fueron sometidas a cirugía conservadora o a mastectomía radical 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.

### **Tiempo.**

Se recabó la información de todas las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante con colocación de clip intratumoral y posteriormente programadas para cirugía conservadora o a mastectomía radical del 1º de mayo de 2021 al 31 de julio del 2022.

### **Criterios de selección.**

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante.
- Con reporte radiológico posterior a quimioterapia neoadyuvante.
- Con colocación de clip intratumoral previa quimioterapia neoadyuvante.



- Con reporte de patología de la pieza quirúrgica.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes sin reporte de patología en el expediente.
- Expediente en archivo clínico y/o expediente electrónico con datos incompletos para la realización de este protocolo.
- Expedientes de pacientes con un cáncer recurrente o segundo cáncer primario.
- Expedientes de pacientes con abandono de tratamiento.

#### Criterios de eliminación

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

#### **Muestreo.**

No aplica.

#### **Descripción General del Estudio.**

Previo autorización por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación en Salud de la UMAE, para la recolección de datos de este protocolo de investigación se realizaron los siguientes pasos:

1. La Dra. Mar Merinos y la Dra. Miriam Juárez realizaron la búsqueda de los casos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante con colocación de clip intratumoral, del 1º de mayo de 2021 al 31 de julio de 2022 de la base de datos de los departamentos clínicos de oncología quirúrgica, oncología médica y radiología.

2. Una vez obtenido el listado de las pacientes, la Dra. Miriam Juárez y la Dra. Mar Merinos, recabaron los datos en la hoja de recolección correspondiente, del expediente clínico y de los archivos electrónicos del departamento de radiología.
3. Posteriormente la Dra. Miriam Juárez realizó el vaciado de la información en una hoja de Excel para su posterior análisis en el paquete estadístico SPSS versión 26.
4. Posterior al análisis de la información el Dr. Luis Aboites y la Dra. Miriam Juárez realizaron un informe de los resultados obtenidos para su posterior presentación ante el comité evaluador correspondiente y su posterior impresión.

### **Análisis estadístico.**

Análisis descriptivo. Las variables cualitativas se resumieron como frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas con distribución normal se resumieron como media y desviación estándar; si presentaban libre distribución como mediana y rango intercuartilar 25,75.

Análisis bivariado. Para las variables cuantitativas con distribución normal, se compararon con prueba de t de Student, para las variables con libre distribución con prueba de U de Mann Whitney. Para las variables cualitativas se utilizó prueba de Chi-cuadrada o exacta de Fisher.

Análisis multivariado. Para evaluar y medir el efecto de las variables significativas del análisis bivariado sobre la probabilidad de realizar cirugía conservadora o mastectomía. Se utilizó regresión logística binaria.

Se utilizó el programa SPSS versión 26. Se determinaron valores de p significativos <0.05.

### Tamaño de muestra.

Se incluyeron a todas las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante y con colocación de clip intratumoral del 1º de mayo de 2021 al 31 de julio de 2022. Dado que en el HGO 3 se coloca clip intratumoral en pacientes con cáncer de mama y quimioterapia neoadyuvante desde mayo del 2021 se obtuvieron 37 casos con acuerdo a los registros del departamento de radiología.

### Definición y operacionalización de las variables.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>Variable dependiente (de resultado)</b>				
<b>Cirugía conservadora de mama posterior a quimioterapia neoadyuvante</b>	Procedimiento quirúrgico en el cual se realiza extirpación del tejido tumoral con bordes quirúrgicos negativos a tumor, conservando la mama, realizada después de finalizado el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (7)	Cirugía conservadora de mama posterior a quimioterapia neoadyuvante, registrada en la hoja postquirúrgica del expediente clínico.	Cualitativa nominal	0= presente 1= ausente
<b>Variables independientes (predictoras)</b>				

<b>Respuesta patológica</b>	Ausencia parcial o completa de todos los signos de cáncer en muestras de tejido obtenidas durante una cirugía o una biopsia después del tratamiento con radiación o quimioterapia. (1)	Se registró de acuerdo con lo emitido en el reporte de patología de la pieza quirúrgica.	Cualitativa nominal	0= Completa. 1=Parcial
<b>Respuesta radiológica</b>	Ausencia completa o parcial de signos de cáncer en estudios de imagen como mastografía o ultrasonido mamario posterior al tratamiento con quimioterapia (1)	Se registró de acuerdo con lo emitido en el reporte de radiología	Cualitativa nominal	0= Completa 1= Parcial
<b>Respuesta clínica</b>	Ausencia parcial o completa de signos de cáncer a la exploración física posterior al tratamiento con quimioterapia (1)	Se registró de acuerdo con lo emitido en el reporte de radiología	Cualitativa nominal	0= Completa 1= Parcial
<b>Edad al diagnóstico</b>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de una persona hasta el momento del diagnóstico de cáncer de mama. (30)	Se registró la edad reportada en el expediente clínico, al momento del resultado de la biopsia	Cuantitativa continua	Edad en años

<b>Mama afectada</b>	Glándula mamaria en la cual se realizó el diagnóstico de cáncer de mama. (1)	la registrada en el expediente clínico	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Derecha</li> <li>2. Izquierda</li> <li>3. Bilateral</li> </ol>
<b>Tipo histológico</b>	Describe las clases de células que se encuentran en el tejido normal y el tejido canceroso. (1)	El registrado en el resultado de biopsia emitido por servicio de patología	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ductal</li> <li>2. Lobulillar</li> <li>3. Otro</li> </ol>
<b>Etapa clínica</b>	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. (1)	El registrado en el expediente clínico en la nota de inicio de quimioterapia neoadyuvante	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. IA</li> <li>2. IIA</li> <li>3. IIB</li> <li>4. IIIA</li> <li>5. IIIB</li> <li>6. IIIC</li> <li>7. IV</li> </ol>
<b>Etapa patológica</b>	Estadio de la neoplasia primaria posterior al tratamiento sistémico neoadyuvante evaluado en espécimen histopatológico (1)	El registrado en el expediente clínico, posterior a lo reportado en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. IA</li> <li>2. IB</li> <li>3. IIA</li> <li>4. IIB</li> <li>5. IIIA</li> <li>6. IIIB</li> <li>7. IIIC</li> <li>8. Respuesta patológica completa</li> </ol>

<p><b>Esquema de quimioterapia neoadyuvante</b></p>	<p>Tipo de medicamentos utilizados para la terapia neoadyuvante: antraciclinas, taxanos y/o terapia biológica (3)</p>	<p>El reportado en el expediente clínico en la nota de inicio y final de quimioterapia neoadyuvante</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>1.Antraciclinas más taxanos 2.Antraciclinas más taxanos más terapia anti-Her. 3.Antraciclinas sin taxanos. 4.Terapia hormonal. 5. Otro</p>
<p><b>Tiempo de inicio de quimioterapia posterior al diagnóstico de cáncer de mama</b></p>	<p>Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cáncer de mama hasta la administración de la primera dosis de quimioterapia neoadyuvante (3)</p>	<p>Se tomó en cuenta lo registrado en el expediente clínico desde la fecha del reporte histopatológico de cáncer de mama al inicio de quimioterapia neoadyuvante.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Tiempo en días</p>
<p><b>Intervalo de tiempo entre finalización de quimioterapia y cirugía</b></p>	<p>Tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis de fármacos hasta la cirugía (3)</p>	<p>Se tomó en cuenta lo registrado en el expediente clínico desde la nota de inicio de quimioterapia neoadyuvante hasta la fecha de la nota postquirúrgica.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Tiempo en días</p>

<p><b>Inmunohistoquímica</b></p>	<p>Procedimiento que tiene como objetivo detectar, amplificar y hacer visible un antígeno específico que generalmente es una proteína de membrana (1)</p>	<p>El registrado en el expediente clínico, tomado del reporte de inmunohistoquímica emitido por el servicio de patología.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>1. RE positivo, RP positivo, HER 2 negativo  2. RE negativo, RP negativo, HER2 positivo  3. RE negativo, RP negativo, HER2 negativo  4. RE positivo, RP positivo, HER2 positivo</p>
<p><b>Mastectomía posterior a quimioterapia neoadyuvante</b></p>	<p>Procedimiento quirúrgico que consiste en la extirpación de la glándula mamaria (1)</p>	<p>Mastectomía posterior a quimioterapia neoadyuvante, registrada en la hoja postquirúrgica del expediente clínico</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>0=presente  1= ausente</p>

<b>Colocación de clip intratumoral</b>	Procedimiento en el cual se coloca un clip metálico dentro del tumor con la finalidad de contar con el mapeo radiológico (1)	Se registraron los casos de colocación de clip intratumoral, tomado del expediente clínico y base de datos del servicio de radiología.	Cualitativa nominal	0=Presente 1=Ausente
<b>Cirugía conservadora guiada por arpón</b>	Procedimiento quirúrgico conservador en el cual se realiza tumorectomía asistida por un radioguía (1)	Se registraron los casos de cirugía conservadora guiada por arpón tomado del expediente clínico y base de datos del servicio de radiología	Cualitativa nominal	0=Presente 1=Ausente
<b>Biopsia de ganglio centinela</b>	Procedimiento quirúrgico en el cual se identifica, reseca y examina el o los ganglios primarios marcados con colorante o radioisótopo (1)	Se registraron los casos de ganglio centinela tomados de la hoja postquirúrgica y del reporte de patología	Cualitativa nominal	0=Presente 1= Ausente
<b>Disección radical de axila</b>	Cirugía en la que se extirpa todo el tejido linfático que se encuentran en la región axilar, generalmente lateral, posterior y medial al musculo pectoral menor. (1)	Se registraron los casos de disección radical de axila, tomados de la hoja postquirúrgica y del reporte de patología	Cualitativa nominal	0= Presente 1= 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 de pacientes dadas de alta definitiva 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 Comité Local de Investigación en Salud que se llevara a cabo sin consentimiento informado solo para las pacientes que ya no acuden a la consulta (artículo 32, Declaración de Helsinki, Actualización 2013, se agrega la Solicitud de excepción para estas pacientes), mientras que a las que aún acudían a atención médica por el servicio SI se les solicitó el mismo (Anexo 1). En caso de que no se aprobara la realización del protocolo sin consentimiento informado para las pacientes que ya no acuden a la consulta, al igual que a las pacientes que SI se les solicitó, el mismo fue solicitado por personal ajeno a la atención médica de la paciente, y solo una vez que hubieran recibido la atención motivo de su consulta. De igual forma, los testigos no debían ser personas que pudieran ser influenciadas por quien solicitara el consentimiento informado.

Las pacientes no obtuvieron ni obtendrán algún beneficio, sin embargo, los resultados nos permiten conocer mejor la enfermedad y la aplicación de estrategias terapéuticas de primer nivel. Dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

Se eligió a las participantes de la base de datos de los departamentos de oncología quirúrgica, oncología médica y radiología, Se incluyó a todas las

pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante con colocación de clip intratumoral del 1º de mayo de 2021 al 31 de julio de 2022.

En todo momento se ha preservado y se 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 expreso para tal fin.

Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

### **Recursos humanos:**

- Dr. Juan Luis Aboites Lucero Ginecólogo y subespecialista en el área de Oncología Ginecológica, jefe de servicio de Oncología quirúrgica.
- Dra. Miriam Juárez Zúñiga Residente 3er año de subespecialidad de ginecología oncológica
- Dra. Claudia Mar Merinos. Médico especialista en Imagenología diagnóstica y terapéutica, jefe de servicio de Radiología

El investigador responsable Dr. Juan Luis Aboites Lucero, Ginecólogo y subespecialista en el área de Oncología Ginecológica con 15 años de experiencia clínica, profesor adjunto de la especialidad de rama: Ginecología Oncológica. Cuenta además con maestría en Ciencias de la Salud, autor de 7 tesis de posgrado, de artículos y capítulos de libro en el área de ginecología oncológica. La Dra. Mar Merinos, investigador asociado es médico especialista en Radiología e Imagen con certificación agregada en imagen de la mama, cuenta con 14 años de experiencia en el área clínica, apoyo en trabajo de tesis del curso de ginecología oncológica, es profesora adjunta del curso de imagen de mama y ginecología de la especialidad de imagenología diagnóstica y terapéutica.

### **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 fueron 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.

### **Recursos financieros**

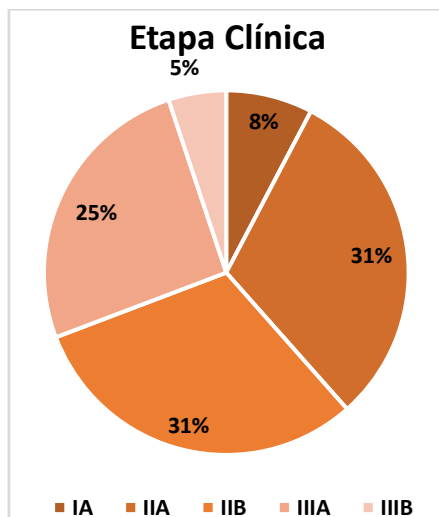
A cargo del investigador responsable. No se necesitó solicitar algún financiamiento.

En el servicio de Oncología Quirúrgica de la UMAE HGO3 del Centro Médico Nacional La Raza, se realizan anualmente alrededor de 600 cirugías por cáncer de mama, en el 75% de los casos se realiza mastectomía y solo en un 25% de los casos cirugía conservadora de las cuales aproximadamente 40-50 casos corresponden a quimioterapia neoadyuvante con colocación de clip intratumoral.

## **RESULTADOS.**

En la Tabla I, se muestran las características basales de la población estudiada. Incluimos 37 mujeres con una media de edad de 54 años ( $\pm 12.8$ ), 2 de ellas presentaron cáncer sincrónico en ambas mamas. Obteniendo un total de 39 mamas afectadas, el 54% de los casos correspondieron a cáncer en la mama derecha, 41% mama izquierda y 5% bilateral.

El tipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante con 35 casos que corresponde al 89.7%. En cuanto a la etapa clínica; las etapas IIA y IIB, fueron las más frecuentes, representando el 61.6 % del total de los casos, solo el 7.7% de los casos se encontró en etapa I, mientras que, en etapas localmente avanzadas, el 25% correspondieron a etapa IIIA y solo 5% etapa IIIB. (Gráfico I)



**Gráfico I. Etapa clínica**

El inmunofenotipo más frecuente detectado por inmunohistoquímica fue el luminal A: RE (+), RP (+), HER2 (-), con el 38.5 % de los casos, el HER2 puro se encontró en un 36%, mientras que el triple negativo en 18%, el inmunofenotipo triple positivo solo en un 7.7% de los casos.

**Tabla I. Características clínicas y patológicas basales de la población.**

**N= 37 pacientes con cáncer de mama / n=39 mamas afectas**

<b>*Edad al diagnóstico, años, media (DS)</b>	54 (12.8)
<b>**Mama afectada, n (%)</b>	
Derecha	20(54.05)
Izquierda	15 (40.54)
Bilateral	2 (5.40)
<b>**Tipo histológico, n (%)</b>	
Ductal	35 (89.7)
Lobulillar	3 (7.7)
Otro	1 (2.6)
<b>**Etapa clínica, n (%)</b>	
IA	3 (7.7)
IIA	12 (30.8)
IIB	12 (30.8)
IIIA	10 (25.6)
IIIB	2 (5.1)
<b>**Inmunohistoquímica, n (%)</b>	
RE+, RP+, HER2-	15 (38.5)
RE-, RP-, HER2+	14 (35.9)
RE-, RP-, HER2-	7 (17.9)
RE+, RP+, HER2+	3 (7.7)

\*= Variable con distribución normal, se reporta media (DE).

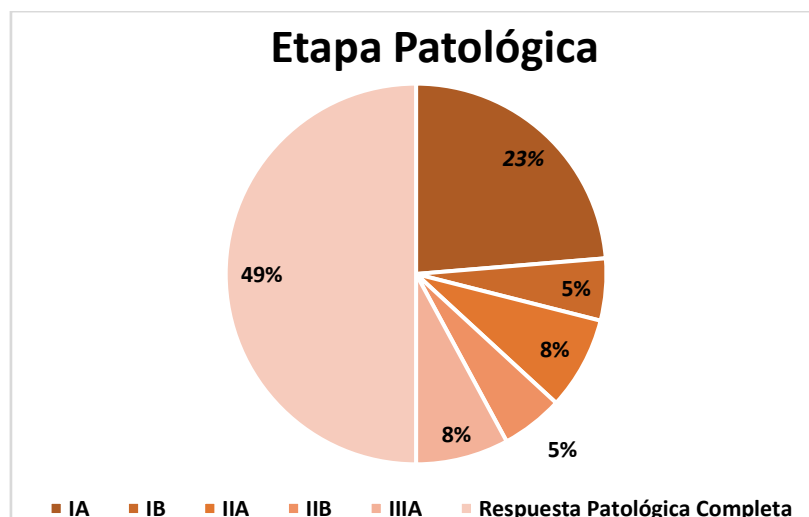
\*\*=Variables cualitativas se reportan frecuencias y proporciones.

En la tabla II, se muestran las características clínico-patológicas de la población después de tratamiento con quimioterapia y cirugía.

En cuanto al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, 29 (74.4%) recibieron antraciclinas más taxanos y el 25.6% de los casos recibieron quimioterapia mas terapia antiHer.

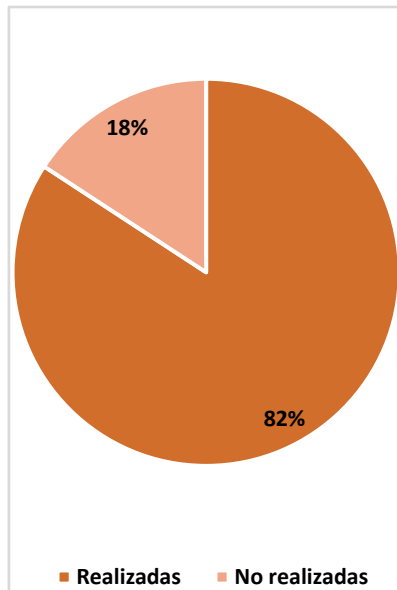
El tiempo de inicio de quimioterapia posterior al diagnóstico de cáncer de mama tuvo una mediana de 60 días (RIQ 45, 82), mientras que el intervalo de tiempo entre la finalización del inicio de la quimioterapia y la realización de la cirugía se encontró una media de 50 días ( $\pm 18$ ).

En cuanto a la respuesta que presentaron las pacientes después del tratamiento con quimioterapia, el 77% de los casos (n=30) presentaron respuesta clínica completa, el 20.5% de los casos respuesta clínica parcial, mientras que una paciente (2.6% de los casos) presentó progresión de la enfermedad durante la quimioterapia. La respuesta radiológica completa se presentó en 21 casos (53.8%), respuesta radiológica parcial en 17 casos (43.6%). La respuesta patológica completa se alcanzó en 19 casos correspondiendo al 48.7% de los casos, lo que significa que casi la mitad de los casos alcanzaron una respuesta patológica completa, que es uno de los hallazgos más importantes de nuestro estudio y solo se encontró etapa patológica avanzada IIIA en 3 casos (7.7%). (Gráfico II).



**Gráfico II. Etapa Patológica**

Se realizaron un total de 32 (82%) cirugías conservadoras después de que se les administrara quimioterapia neoadyuvante a las pacientes con cáncer de mama y quienes se les colocó clip intratumoral, mientras que la mastectomía solo se realizo en 6 casos (15 %), una paciente (2.5%) no se operó por progresion de la enfermedad (Gráfico III).



**Gráfico III. Cirugía conservadora**

A 38 pacientes (97.4%) se les pudo colocar clip intratumoral, solo a una paciente no se le colocó, que fue la que presentó progresión tumoral durante la quimioterapia y ya no fue candidata a cirugía. 30 casos (76.9%) fueron cirugías conservadoras guiadas por arpón, que corresponde a los casos de respuesta clínica completa, donde ya no se palpaba tumor.

En cuanto al manejo de la axila, se realizaron 16 (41%) biopsias de ganglio centinela; y hubo y 22 casos (56.4%) de disección radical de axila.



**Tabla II. Características clínico-patológicas de la población después de tratamiento con quimioterapia y cirugía.**

<b>**Esquema de quimioterapia neoadyuvante, n (%)</b>	
Antraciclinas + taxanos	29 (74.4)
Antraciclinas + taxanos + terapia anti-Her	10 (25.6)
<b>**Respuesta clínica, n (%)</b>	
Completa	30 (76.9)
Parcial	8(20.5)
Progresión	1(2.6)
<b>**Respuesta radiológica, n (%)</b>	
Completa	21(53.8)
Parcial	17(43.6)
Progresión	1(2.6)
<b>**Etapa patológica, n (%)</b>	
IA	9 (23.1)
IB	2 (5.1)
IIA	3 (7.7)
IIB	2 (5.1)
IIIA	3 (7.7)
<b>**Respuesta patológica completa, n (%)</b>	19 (48.7)
<b>¥ Tiempo de inicio de quimioterapia posterior al diagnóstico de cáncer de mama, días, mediana (p25, p75)</b>	60 (45, 82)
<b>*Intervalo de tiempo entre finalización de quimioterapia y cirugía, días, media (DS)</b>	50 (18)

<b>**Cirugía conservadora de mama posterior a quimioterapia neoadyuvante, n (%)</b>	32 (82)
<b>**Mastectomía posterior a quimioterapia neoadyuvante, n (%)</b>	6 (15.4)
<b>**Colocación de clip intratumoral, n (%)</b>	38 (97.4)
<b>**Cirugía conservadora guiada por arpón, n (%)</b>	30 (76.9)
<b>**Biopsia de ganglio centinela, n (%)</b>	16 (41)
<b>**Dissección radical de axila, n (%)</b>	22 (56.4)

\*= Variable con distribución normal, se reporta media (DE).

\*\*=Variables cualitativas se reportan frecuencias y proporciones

≠= Variables con libre distribución, se reportan medianas (rango IC).

En la tabla III, se muestra la comparación de las características clínicas y patológicas de las pacientes intervenidas con cirugía conservadora versus mastectomía. Solo se encontró significancia estadística en la respuesta clínica completa, la cual fue más frecuente en las pacientes con cirugía conservadora (87.5 % vs. 33.3%,  $p=0.012$ ) y en la respuesta patológica completa (68.8% vs. 16.7%,  $p=0.027$ ). La respuesta radiológica completa, aunque fue más frecuente en el grupo de cirugía conservadora (62.5% vs. 16.7%) no alcanzó significancia estadística  $p=0.071$ . No hubo diferencias en relación con los demás factores, como edad, tipo histológico, inmunohistoquímica, esquema de quimioterapia, etapa clínica y etapa patológica.

**Tabla III. Características clínicas y patológicas de las pacientes intervenidas con Cirugía Conservadora vs Mastectomía Radical.**

	<b>Cirugía conservadora n=32</b>	<b>Mastectomía radical n=6</b>	<b>Valor de p</b>
<b>*Edad al diagnóstico, años, media (DS)</b>	55.8 (11.4)	47.5 (18.2)	0.147
<b>**Mama afectada, n (%)</b>			0.378
<b>Derecha</b>	19 (59.4)	2 (33.3)	
<b>Izquierda</b>	13(40.6)	4 (66.7)	
<b>**Tipo histológico, n (%)</b>			0.412
<b>Ductal</b>	30 (93.8)	5 (83.3)	
<b>Lobulillar</b>	2 (6.3)	1 (16.7)	
<b>**Inmunohistoquímica</b>			0.180
<b>RE(+) RP(+) Her2(-)</b>	10 (31.3)	4(66.7)	
<b>RE(-) RP(-) Her2(+)</b>	13 (40.6)	1(16.7)	
<b>RE(-) RP(-) Her2(-)</b>	6 (18.8)	1(16.7)	
<b>RE(+) RP(+) Her2(+)</b>	3 (9.4)	0	
<b>**Etapa clínica, n (%)</b>			0.127
<b>IA</b>	3 (9.4)	0	
<b>IIA</b>	10 (31.3)	2 (33.3)	
<b>IIB</b>	11 (34.4)	0	
<b>IIIA</b>	7 (21.9)	3 (50)	
<b>IIIB</b>	1 (3.1)	1 (16.7)	

<b>**Esquema de quimioterapia neoadyuvante, n (%)</b>			1.000
<b>Antracilcinas + taxanos</b>	23 (71.9)	5(83.3)	
<b>Antraciclinas + taxanos + terapia antiHer</b>	9 (28.1)	1(16.7)	
<b>**Respuesta clínica</b>			<b>0.012</b>
<b>Completa</b>	28 (87.5)	2(33.3)	
<b>Parcial</b>	4 (12.5)	4(66.7)	
<b>**Respuesta radiológica</b>			0.071
<b>completa</b>	20 (62.5)	1(16.7)	
<b>parcial</b>	12(37.5)	5(83.3)	
<b>**Respuesta patológica</b>			<b>0.027</b>
<b>completa</b>	22 (68.8)	1(16.7)	
<b>parcial</b>	10 (31.3)	5(83.3)	
<b>**Etapa patológica, n (%) <sup>x</sup></b>			0.651
<b>IA</b>	9 (28.1)	0	
<b>IB</b>	2 (6.3)	0	
<b>IIA</b>	1 (3.1)	2 (33.3)	
<b>IIB</b>	1 (3.1)	1 (16.7)	
<b>IIIA</b>	1 (3.1)	2 (33.3)	
<b>**Respuesta patológica completa</b>	18(56.3)	1 (16.7)	

\*= Variable con distribución normal, se reporta media (DE), se compara con t de Student. \*\*= Variables cualitativas se reportan frecuencias y proporciones y se compara con  $\chi^2$  de tendencia lineal o exacta de Fisher. Se consideran significativos valores de  $p < 0.05$

**Tabla IV. Regresión logística de la probabilidad de realizar mastectomía, ajustado por la respuesta clínica y patológica después de quimioterapia neoadyuvante.**

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>Valor de p</i>
<b>Respuesta clínica parcial</b>	2.09	8.16	0.93-71.40	0.058
<b>Respuesta radiológica parcial</b>	1.28	3.60	0.28-45.05	0.319

**R<sup>2</sup>=34.2%**

Al realizar el modelo de regresión logística (tabla IV.) para la probabilidad de realizar mastectomía en las pacientes estudiadas, el cual se ajustó por el factor que fue significativo en el modelo bivariado, que fue la respuesta clínica parcial y se agregó la respuesta radiológica parcial, que aunque esta última no resultó significativa en el modelo bivariado ( $p=0.071$ ), si se consideró de relevancia clínica para probabilidad de mastectomía; sin embargo, en el modelo de regresión ninguno de los dos factores fue significativo, con una  $R^2$  de 34.2%.

## **DISCUSIÓN.**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva con el objetivo de determinar la frecuencia de cirugía conservadora después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama con colocación de clip intratumoral; lográndose la cirugía conservadora de mama en el 82%, cifra comparada con la bibliografía internacional actual.

En el panorama oncológico actual se busca realizar procedimientos quirúrgicos menos radicales con menos complicaciones y morbimortalidad asociada sin sacrificar los resultados oncológicos.

De acuerdo con la bibliografía que ha evaluado a lo largo de los años el escenario actual, se sabe que la cirugía conservadora en cáncer de mama es igualmente segura en pacientes que cumplen los criterios adecuados (31).

El tratamiento del cáncer de mama invasor en etapa temprana con cirugía conservadora más radioterapia (RT) produce resultados generales de supervivencia equivalentes a los obtenidos con la mastectomía. Además, la cirugía de conservación de la mama está respaldada por múltiples guías internacionales para el tratamiento del cáncer de mama como la National Comprehensive Cancer Network respaldada por la evidencia de más alto nivel de categoría 1. Los avances en la evaluación patológica, el manejo de múltiples tumores, las técnicas de lumpectomía oncoplástica, la quimioterapia neoadyuvante y la RT hipofraccionada pueden ampliar el grupo de pacientes elegibles para la cirugía de conservación de la mama, tal y como se observó en este estudio al poder ofertar dicho tratamiento en el 82% de la población (32). La mastectomía radical solo se realizó en 6 pacientes que corresponde al 15% del total de los casos analizados. Una paciente no se operó por presentar progresión tumoral y metástasis a distancia durante la quimioterapia neoadyuvante.

Mientras que los tumores positivos para receptores hormonales y HER2 negativos tienen menos probabilidades de tener tasas de respuesta patológica completa, la tasa de cirugía conservadora versus mastectomía como resultado de la terapia

neoadyuvante sigue siendo superior al 50 por ciento. Si se indica la quimioterapia, el tratamiento neoadyuvante aún puede permitir la cirugía conservadora tal y como se observó en este estudio donde el inmunofenotipo mayormente observado fue Luminal A en un 38.5% de la población, sin embargo el 36% de los casos mostró inmunofenotipo HER 2 puro, grupo poblacional en el cual se ha descrito de manera tradicional ser el que presenta mejor respuesta al poder otorgar no solo terapia sistémica citotóxica si no también terapia anti HER como se observó en nuestro estudio donde hasta el 26% de la población se vio beneficiada de dicho tratamiento (33). A pesar de que no todas las pacientes Her2 positivo recibieron terapia antiHer, la mayoría de estas pacientes presentaron respuesta patológica completa. Sin embargo, esto nos habla de que la terapia antiHer en nuestro medio no siempre está disponible para todas las pacientes, por lo que este estudio nos ayuda de forma secundaria a que debemos promover que todas estas pacientes se beneficien de la terapia blanco. Se encontró un mayor porcentaje de pacientes Her2 positivo a lo reportado en la literatura, esto puede ser porque estas pacientes fueron a las que mas intencionadamente se les indico la quimioterapia neoadyuvante.

La respuesta patológica completa se alcanzó en 19 casos correspondiendo al 48.7% de los casos, lo que significa que casi la mitad de las pacientes alcanzaron una respuesta patológica completa, y actualmente se sabe que la respuesta patológica completa juega un papel muy importante en el pronóstico de la paciente, ya que está bien establecido que las pacientes con respuesta patológica completa tienen aumento en la supervivencia global. (34).

La respuesta clínica completa en nuestro estudio resultó significativa como factor para realizar cirugía conservadora al compararse con las pacientes que se les realizo mastectomía, esto puede deberse que tanto la paciente como el cirujano o equipo médico les es más factible realizar la conservación mamaria al no palpar tumor residual. Estos factores no fueron analizados en el presente estudio por ser retrospectivo. A su vez, también la respuesta radiológica completa se presentó con mayor frecuencia en las pacientes con cirugía conservadora versus las pacientes con mastectomía, aunque no

alcanzo significancia estadística probablemente por el tamaño de la población analizada. Tanto la respuesta clínica parcial como la respuesta radiológica parcial se incluyeron en el modelo de regresión logística al ser los factores de mayor peso encontrados para mastectomía; sin embargo, en el modelo de regresión no fueron significativos, lo que nos indica que pueden influir otros factores para realizar mastectomía.

Respecto a la lateralidad y tipo histológico no se observó significancia estadística al comparar las pacientes con cirugía conservadora versus mastectomía; en cuanto a la media de edad de las pacientes, fue mayor en pacientes con cirugía conservadora que en pacientes con mastectomía, esto puede estar asociado a los factores de mal pronóstico que se observan en edades menores de presentación del cáncer de mama, sin embargo, no mostró significancia estadística. Otros factores como el inmunofenotipo, la etapa clínica y el esquema de quimioterapia no tuvieron significancia estadística al compararse las pacientes con cirugía conservadora versus mastectomía.

A todas las pacientes con respuesta clínica completa y cirugía conservadora de mama, se les realizó la cirugía guiada por marcaje con arpón metálico. Por lo que es fundamental contar con la infraestructura necesaria y médicos radiólogos capacitados para poder ofertar este tipo de cirugía.

A ninguna de las pacientes se les realizó marcaje axilar con clip metálico o algún otro marcador axilar, por lo que la mayoría de las pacientes fueron sometidas a disección radical de axila, sin embargo pudo realizarse biopsia de ganglio centinela hasta en un 41%, considerando que de manera histórica posterior a quimioterapia neoadyuvante todas las pacientes eran sometidas a disección radical axilar, esto se considera un beneficio clínico a la paciente ya que se disminuye la morbilidad asociada al procedimiento quirúrgico de linfadenectomía. Actualmente hay varios métodos para el marcaje de ganglios axilares previo a la quimioterapia neoadyuvante (35), sin embargo, en nuestra unidad apenas se empieza a generar la experiencia en el marcaje de ganglios axilares. Se debe de promover contar con los insumos necesarios para realizar



el marcaje de los ganglios axilares positivos a metástasis previo a la quimioterapia neoadyuvante y posteriormente en la cirugía realizar mapeo linfático de ganglio centinela con doble técnica con colorante y radiomarcador, como lo indican las guías internacionales actuales, y así disminuir cada vez más la necesidad de disección radical de axila, disminuyendo la morbilidad asociada como el linfedema crónico.

La mediana entre el diagnóstico de cáncer de mama y el inicio de la quimioterapia neoadyuvante fue de 60 días, lo que condiciona un retraso significativo para su tratamiento primario, esto debido al proceso de referencia de las pacientes de su primer nivel de atención al tercer nivel, se debe puntualizar en este parámetro ya que puede ser un factor que modifique las oportunidades de tratamiento, del mismo modo el tiempo de espera entre el último ciclo de quimioterapia y la cirugía tuvo una media de 50 días (7 semanas) excediendo las recomendaciones internacionales de 6 semanas.

Las limitaciones de este estudio es que es retrospectivo y por tanto falto analizar otros aspectos importantes como la preferencia de la paciente por tipo de cirugía, la preferencia del cirujano o equipo médico y las dificultades para valorar cirugía conservadora en las pacientes con respuesta clínica o radiológica parcial.

## **CONCLUSIONES.**

De los 39 casos estudiados de pacientes con cáncer de mama sometidas a colocación de clip intratumoral y quimioterapia neoadyuvante en el HGO 03 CMN La Raza, la prevalencia de pacientes sometidas a cirugía conservadora fue de 82%, todas ellas con colocación de clip intratumoral, con inmunofenotipos predominantemente Luminal A y HER2 puro, solo el 15% fueron sometidas a mastectomía, encontrando que las pacientes a quienes se otorgó este procedimiento presentaron menores tasas de respuestas clínicas, patológicas y radiológicas completas.

Por lo tanto, concluimos que la cirugía conservadora es factible y segura en la mayoría de las pacientes con cáncer de mama que serán sometidas a quimioterapia neoadyuvante.

Se proponen futuras investigaciones, así como seguimiento a estas pacientes y facilitar los recursos para poder completar los protocolos prequirúrgicos en las pacientes con esta patología, ya que el HGO 03 CMN La Raza es referente de diagnóstico y tratamiento en cáncer de mama en México.

## CRONOGRAMA.

### CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON COLOCACIÓN DE CLIP INTRATUMORAL

ACTIVIDAD	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES							
	2022						2023	
	FEBRERO	MARZO	ABRIL - JULIO	AGOSTO	OCTUBRE - NOVIEMBRE	NOVIEMBRE - DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
PLANEACIÓN	P / R	P / R						
DISEÑO			P / R					
REVISION CEI Y CLIS				P / R	P / R			
RECOLECCIÓN DE DATOS					P / R	P / R		
RESULTADOS						P / R		
ANÁLISIS							P / R	
ENTREGA								P / R

P= PROGRAMADO

R= REALIZADO

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Novena revisión. *Gac Mex Oncol*. 2021;20(Suppl 2):1-105
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(1):7-33.
3. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: Current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 16;21(10):3528.
4. Woeste MR, Bhutiani N, Donaldson M, Mc Masters KM, Ajkay N. Evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes after breast conserving surgery. *J Surg Oncol* 2021;123(2):439-445.
5. Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3467-3474.
6. Gradiashar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(6):691-722.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19(1):27-39.
8. Kawai M, Kataoka M, Kanao S, et al. The Value of Lesion Size as an Adjunct to the BI-RADS-MRI 2013 Descriptors in the Diagnosis of Solitary Breast Masses. *Magn Reson Med Sci*. 2018; 17(3):203-210.
9. Esserman LE, Cura MA, DaCosta D. Recognizing pitfalls in early and late migration of clip markers after imaging-guided directional vacuum-assisted biopsy. *Radiographics* 2004; 24(1):147-56.
10. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016; 1;34(10):1072-8.

11. Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer? *J Clin Oncol* 2012; 20;30(12):1260-3.
12. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39(13):1485-1505.
13. Ueno T, Saji S, Masuda N, et al. Changes in Recurrence Score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication. *ESMO Open*. 2019; 27;4(1): e000476.
14. Smith I, Dowset M, Ebbs S, et al. Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Breast Cancer With Anastrozole, Tamoxifen, or Both in Combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial, *J Clin Oncol* 2005; 1;23(22):5108-16.
15. Robertson JFR, Dowsett M, Bliss JM, et al. Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting longterm outcome in early breast cancer – The POETIC\* Trial (CRUK/07/015). *Cancer Res* 2017; 78 (4): Abstract GS1-03
16. Ma CX, Gao F, Luo J, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23 (15): 4055-4065.
17. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 10;36(20):2105-2122.
18. Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2(6):751-760.
19. Ramshorts VMS, Voort AVD, Werkhoven EDV, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(12):1630-1640.
20. 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(13):1317-25

21. Ramshorts VMS, Voort AVD, Werkhoven EDV, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(12):1630-1640.

22. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014; 15(6):640-7.

23. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1):25-32.

24. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(4):497-509

25. Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018; 29(12):2341-2347.

26. Vriens BE, de Vries B, Lobbes MB, et al. Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging in predicting tumour size post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer* 2016; 52:67-76.

27. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(9): e0162605.

28. Morency D, Dumitra S, Parvez E, et al. Axillary Lymph Node Ultrasound Following Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: Results from the SN FNAC Study. *Ann Surg Oncol* 2019; 26 (13):4337-4345.

29. IYee D, DeMichele AM, Yau C, et al. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(9):1355-1362.
30. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española 2014; 23.
31. Pfof A, Heil J, Breast and axillary surgery after neoadjuvant systemic treatment - A review of clinical routine recommendations and the latest clinical research. *Breast*. 2022;62 Suppl 1(Suppl 1):S7-S11
32. Newman LA, Decision Making in the Surgical Management of Invasive Breast Cancer-Part 2: Expanded Applications for Breast-Conserving Surgery. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(5):415
33. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al; Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis., *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1477-1486.
34. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72
35. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, et al. El problema de la estadificación axilar en el cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante. Papel de la disección axilar dirigida y tipos de marcadores ganglionares. *CIR ESP*.2020;98(9):510–515

## Anexo 1. Hoja de recolección de datos

### CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON COLOCACIÓN DE CLIP INTRATUMORAL

Número de caso: \_\_\_\_\_

Cirugía conservadora de mama posterior a quimioterapia neoadyuvante: \_\_\_\_\_

Respuesta patológica: \_\_\_\_\_

Respuesta radiológica: \_\_\_\_\_

Respuesta clínica: \_\_\_\_\_

#### Características clínicas del cáncer de mama

Edad de diagnóstico: \_\_\_\_\_ Mama Afectada: \_\_\_\_\_

Tipo histológico: \_\_\_\_\_ Etapa clínica: \_\_\_\_\_

Etapa patológica: \_\_\_\_\_

#### Características del tratamiento:

Esquema de quimioterapia neoadyuvante: \_\_\_\_\_

Tiempo de inicio de quimioterapia posterior al diagnóstico de cáncer de mama: \_\_\_\_\_

Intervalo de tiempo entre finalización de quimioterapia y cirugía: \_\_\_\_\_

Inmunohistoquímica: \_\_\_\_\_

Mastectomía posterior a quimioterapia neoadyuvante: \_\_\_\_\_

Colocación de clip intratumoral: \_\_\_\_\_

Cirugía conservadora guiada por arpón: \_\_\_\_\_

Biopsia de ganglio centinela: \_\_\_\_\_

Dissección radical de axila: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

RECABÓ: DRA. MIRIAM JUÁREZ ZÚÑIGA FIRMA: \_\_\_\_\_



## Anexo 2. Carta de consentimiento informado.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN  
CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE  
CON COLOCACION DE CLIP INTRATUMORAL**

Nombre del estudio:	<b>CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON COLOCACION DE CLIP INTRATUMORAL</b>
Lugar y fecha:	Ciudad de México a ____ de _____ del 2022.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>En el servicio de Oncología Quirúrgica de la UMAE HGO3 del Centro Médico Nacional La Raza, se realizan anualmente alrededor de 600 cirugías por cáncer de mama, en el 75% de los casos se realiza mastectomía y solo en un 25% de los casos cirugía conservadora, de las cuales aproximadamente 40 casos corresponden a quimioterapia neoadyuvante.</p> <p>Se tiene como objetivo evaluar el tipo pacientes que pueden ser sometidas a cirugía conservadora de mama posterior a quimioterapia neoadyuvante.</p>
Procedimientos:	Solo se recolectarán del expediente clínico los datos de la paciente que fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante con colocación de clip intratumoral. De ninguna forma se alterará el tipo de tratamiento programado por parte de sus médicos tratantes.
Posibles riesgos y molestias:	Para fines de este protocolo de investigación solo se recolectarán datos del expediente clínico. Dado que se va a conservar la confidencialidad de sus datos de manera muy estricta no se prevé por la realización de este estudio de investigación.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Las pacientes no obtendrán compensación alguna; sin embargo, se espera que los resultados nos ayuden a mejorar el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Las pacientes podrán tener información de los resultados del estudio en el momento que lo requieran.

Participación o retiro:

Su 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 derechohabiente recibe 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 que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Beneficios al término del estudio:

Se espera que los resultados nos permitan brindar un mejor tratamiento en las pacientes con cáncer de mama.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Juan Luis Aboites Lucero. Jefe de Servicio, Oncología quirúrgica, HGO 03 CMN La Raza  
Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.  
57245900, Extensión 23726, de lunes a viernes 9:00-14:00 p.m.  
[luis\\_gyo@hotmail.com](mailto:luis_gyo@hotmail.com)

Colaboradores:

Dra. Claudia Mar Merinos, Jefa de Servicio de Radiología, HGO 03 CMN La Raza  
Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.  
57245900, Extensión 23615, de lunes a viernes 9:00-14:00 p.m.  
[claudia.marm@imss.gob.mx](mailto:claudia.marm@imss.gob.mx)

Dra. Miriam Juárez Zúñiga, Residente de Tercer Año Ginecología Oncológica, HGO 03 CMN La Raza  
Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.  
57245900, Extensión 23615, de lunes a viernes 9:00-14:00 p.m.  
[miriam.jzu@gmail.com](mailto:miriam.jzu@gmail.com)

**En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:**

Comité de Ética en Investigación: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, de lunes a viernes en horario de 7:00 a 13:30 horas o al correo electrónico: [efreen.montano@imss.gob.mx](mailto: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, 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 y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma