UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3

“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”

DEL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

TESIS:

TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO TRATADO CON RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE BASADO EN PLATINO EN MUJERES ADSCRITAS AL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO 3, DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA” EN EL PERÍODO 2017 A 2021.

No. DE REGISTRO R 2024-3504-005

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. CAROLINA RODRÍGUEZ BAUTISTA

INVESTIGADOR RESPONSABLE (TUTOR):

DR. CHRISTIAN MOCTEZUMA MEZA

INVESTIGADOR (ES) ASOCIADO(S):

DR. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2024

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Tasa de respuesta patológica completa en cáncer de mama triple negativo tratado con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino en mujeres adscritas al Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, del Centro Médico Nacional "La Raza" en el período 2017 a 2021.

No. DE REGISTRO R 2024-3504-005

_____

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud

_____

Dra. Patricia Alanís López
Jefa de la División de Educación en Salud

_____

Dra. Abril Adriana Arellano Llamas
Jefa de la División de Investigación en Salud

_____

Dr. Christian Moctezuma Meza
Investigadora Responsable

Identificación de los investigadores:

Investigador responsable:

Nombre:	Dr. Christian Moctezuma Meza
Área de adscripción:	Servicio de Ginecología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza
Domicilio:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900 Extensión 23719
Correo electrónico:	mocte26@hotmail.com
Matrícula IMSS	99366300

Investigadores asociados:

1.- Nombre:	Dra. Carolina Rodríguez Bautista
Área de adscripción:	Residente en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza.
Domicilio:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900 extensión 23766
Correo electrónico:	qarolinne@gmail.com
Matrícula IMSS	98328762

2.- Nombre:	Dr. Enrique Isay Talamantes Gómez
Área de adscripción:	Servicio de Oncología médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza.
Domicilio:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900 extensión 23766
Correo electrónico:	Enrique.talamantes@imss.gob.mx
Matrícula IMSS	99367309

Unidades y departamentos donde se realizó el proyecto:

Servicio	Ginecología Oncológica.
Unidad:	UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN “La Raza” IMSS. Ciudad de México
Delegación:	2 Norte DF
Dirección:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad:	Ciudad de México
Teléfono	55-57-24-59-00

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

Salud

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 **Lunes, 29 de enero de 2024**

Doctor (a) CHRISTIAN MOCTEZUMA MEZA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO TRATADO CON RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE BASADO EN PLATINO EN MUJERES ADSCRITAS AL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO 3, DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" EN EL PERÍODO 2017 A 2022.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2024-3504-005

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

Doctor (a) Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dedicatoria:

Este día especial quiero agradecer antes que, a nadie al creador de la vida, a Dios amoroso y poderoso, por llenar mi camino de bendiciones, permitir cumplir mis sueños, confiando siempre en su providencia y consciente de que solo a Él pertenezco.

Agradezco infinitamente a mi familia, por enseñarme que las cosas verdaderamente valiosas van más allá de la materia, por formarme con valores auténticos, por enseñarme en cada cosa el amor a los demás, sobre todo a los más necesitados y sencillos.

Siempre mi madre Angelina Bautista ha sido la inspiración más grande, sus raíces de una cultura indígena me hacen sentir orgullosa, siempre me ha hecho pensar que podemos superarnos, podemos aprender cosas nuevas, abrir nuestra mente y lograr grandes cosas a pesar de todo tipo de adversidades, con los pies bien puestos en la realidad, gracias por enseñarme a ser la persona que soy y continúo buscando mejorar.

Agradezco a mi hermano Víctor Hugo, por apoyarme y hacer feliz desde que éramos niños, por siempre estar dispuesto a enseñarme, admiro su inteligencia y cada uno de sus talentos.

A mis maestros que a lo largo de la vida me han formado, y me han enseñado desde las cosas más básicas hasta lo ms complejo, los recuerdo con cariño y gratitud.

A mis amigos que a lo largo de este camino han estado a mi lado, sobre todo en esta etapa de la residencia, Pandy, Normita, Pao, Anel, logrando convertir esta etapa de la vida en momentos agradables y divertidos, haciendo que las lágrimas se sequen y el enojo se vaya rápido. Deseo las mejores cosas en cada una de sus vidas, no tengo dudas que lograran todas sus metas.

A todos ellos dedico este trabajo y agradezco, sin ustedes nada sería posible.

Dra. Carolina Rodriguez Bautista

Índice

Resumen.	8
Marco teórico.	12
Planteamiento del problema y pregunta de investigación	24
Justificación.	25
Objetivos.	26
Material y métodos.	28
Descripción del estudio	30
Aspectos estadísticos	31
Definición y descripción de variables.	32
Aspectos éticos.	38
Recursos, financiamiento y factibilidad.	40
Cronograma	41
Resultados.	42
Discusión.	49
Conclusión.	55
Referencias bibliográficas.	57
Anexos.	65

Resumen:

Tasa de respuesta patológica completa en cáncer de mama triple negativo tratado con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino en mujeres adscritas al Hospital De Gineco Obstetricia No 3, Del Centro Médico Nacional "La Raza" en el período 2017 a 2021.

Autores: Moctezuma-Meza C1, Rodríguez-Bautista C2, Dr. Enrique Isay Talamantes Gómez3

1. Servicio de Ginecología del Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza".
2. Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia del Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza".
3. Jefe del servicio de Oncología médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN "La Raza".

INTRODUCCIÓN: El cáncer de mama triple negativo representa aproximadamente 15-20% de los subtipos de cáncer de mama y está asociado a un comportamiento agresivo. No presentan un factor oncogénico específico debido a la falta de expresión tanto de receptores hormonales como de HER 2, la quimioterapia neoadyuvante es reconocida como el tratamiento de primera elección, su uso permite obtener información pronóstica, según los resultados histopatológicos obtenidos. La relación entre el cáncer de mama triple negativo con mutaciones en los genes BRCA1/2 es bien conocida, un aproximado de 15-25% de estas pacientes presentan mutaciones que les produce susceptibilidad ante compuestos que dañan el ADN, como los medicamentos derivados del platino.

OBJETIVO*:* Comparar la tasa de respuesta patológica completa de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo con régimen de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante basada en platino en comparación con mujeres tratadas con régimen de quimioterapia no basada en platino, administrada en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, del Centro Médico Nacional "La Raza" en el período enero de 2017 a diciembre 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, analítico-comparativo y transversal con la participación de todas las pacientes en rango de edad de 25 a 75 años con diagnóstico de cáncer de mama del subtipo triple negativo, que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el servicio de

Oncológica médica del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional "La Raza" durante el periodo de estudio enero 2017 a diciembre 2021. Las variables a que se midieron fueron: quimioterapia neoadyuvante, edad, supervivencia global, respuesta patológica completa, supervivencia libre de enfermedad, recurrencia, infiltración linfocitaria, ki67. Para la estadística descriptiva se usó; en las variables cualitativas frecuencias simples y proporciones y para las variables cuantitativas medidas de tendencia central con desviación estándar. Los datos obtenidos se analizaron con la prueba de normalidad *Kolmogorov-Smirnov.* Para el análisis bivariado se usó la prueba paramétrica *t.student* o la prueba no paramétrica *U de Mann Whitney* para comparar las variables cuantitativas en ambos grupos, según la distribución de datos; Xi^2 o escala de *Fisher* para comparar las variables cualitativas. Para correlacionar las variables cuantitativas se usó las pruebas *r de Pearson* o *Rho de Spearman* según la distribución. Para comparar las curvas de supervivencia entre los grupos se utilizó la prueba *Logrank.* Para realizar el análisis estadístico se utilizó el Programa Estadístico de Ciencias Sociales (SPSS, por sus siglas en inglés) versión 27.0 para Windows. Los valores ($p < 0.05$) de los parámetros de evaluación, fueron considerados estadísticamente significativos**.**

RESULTADOS: Se analizaron 445 expedientes, la edad media fue 55 ± 13 años. Hubo expresión de ki67>20% en 60.7% (n=270); infiltrado linfocitario 70.3% (n=313) y afección ganglionar presente en 52.8% (n=235) . Los estadios tumorales: estadio I 4.4% (n=19), II 37% (n=165), III 52.8% (n=235) y IV 5.8% (n=26), los estadios tempranos representan 41.3% y tardíos 58.6% .La. Hubo respuesta patológica completa en 44.5% (n=198), parcial 18.2% (n=81) e incompleta del 37.3% (n=166).La supervivencia libre de enfermedad fue 28 ± 20 meses. La supervivencia global fue de 35 ± 16 meses. Se estratificó según el régimen de quimioterapia neoadyuvante: Grupo A 52.5% (n=234): AC/T (Ciclofosfamida/ doxorrubicina seguido de paclitaxel) y grupo B 47.5% (n=211): AC/TCpb (ciclofosfamida/do-xorrubicina seguido de paclitaxel/carboplatino), por grupos:la expresión ki67 <20% fue: 56.9% (n=133) vs 65% (n=137) p=0.081; el infiltrado linfocitario 70.5% (n=165) vs 70.1 (n=148), p=0.507 y). La afección ganglionar 56.4% (n=102) vs 49.3% (n=103) p=0.066 El estadio tumoral fue diferente entre los grupos p=0.001: estadio I 1.3%(n=3) vs 7.5% (n=16), II 30.8%

(n=72) vs 44% (n= 93), III 60.6% (n=142) vs 44% (n=93) y IV 7.3% (n=17) vs 4.5% (n=9), la frecuencia de estadios tempranos 32.1% A (n=75) vs B 51.5% (n=109), en estadios tardíos A 67.9% (n=159) vs 48.5% (n=102), p= 0.001. La supervivencia libre de enfermedad fue 24 ± 20 vs 32 ± 19 (p=0.001). La supervivencia global fue 31 ± 17 vs 39 ± 14 meses (p=0.001). La respuesta patológica fue diferente entre los grupos (p=0.001): completa 24.3% (n=57) vs 66.8% (n=141), parcial 23.9% (n=56) vs 11.8% (n=25), incompleta 51.8% (n=121) vs 21.4% (n=45). Es más probable alcanzar respuesta patológica completa con esquema B que con esquema A (OR= 0.376, IC al 95%= 0.297, 0.475, p=0.001.

CONCLUSIONES: En grupos similares por expresión de Ki 67, infiltrado linfocitario y afección ganglionar, la tasa de respuesta patológica completa de pacientes tratadas con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino fue 37% mayor que el régimen de quimioterapia neoadyuvante sin platino. En esta instancia hospitalaria los oncólogos médicos eligen más frecuentemente el régimen con platinos en los estadios tempranos que en los tardíos: 51.5% vs 48.5%. Los estadios tempranos tratados con platinos tuvieron hasta el 83.4% de respuesta patológica completa, en cambio los estadios tardíos se observaron solo en el 49%. Sin embargo se observó mayor sobrevida libre de enfermedad en estadios tardíos tratados con platinos,

PALABRAS CLAVE: Tasa, respuesta patológica completa, cáncer de mama triple negativo, quimioterapia neoadyuvante, platino.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama (CM) es un complejo heterogéneo de enfermedades, un espectro configurado por subtipos moleculares, con un perfil de comportamiento biológico ampliamente diverso que define, en última instancia, a las diferencias en los patrones de presentación clínica, a la respuesta a las modalidades de tratamiento y consecuentemente a los resultados clínicos y pronósticos. (1-2)

A nivel mundial, el CM se reporta como la segunda causa de muerte en mujeres después del cáncer de pulmón, afectando a 1 de cada 12 mujeres a lo largo de su vida. Se estiman 2.2 millones de casos y 685 mil fallecimientos durante el 2020. De acuerdo con el último comunicado del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), durante el año 2019 se registraron 15 286 casos nuevos de CM en población de 20 años y más. La tasa de incidencia a nivel nacional es de 18.55 casos nuevos por cada 100 mil habitantes mayores de 20 años. (3-5)

Además, recientes estudios indican que las tasas de incidencia de CM son más altas en América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y Europa occidental y septentrional, por el contrario, Asia y África Subsahariana resultan tener las tasas más bajas, demostrando que estas diferencias están relacionadas con cambios sociales, resultado de la industrialización. (6)

Clasificación molecular del CM

En virtud de la heterogeneidad del CM, la información pronostica del paciente se basa en el análisis de marcadores biológicos en el tumor primario, incluyendo: receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y de la proteína de proliferación celular Ki67; en conjunto con la edad en el momento del diagnóstico, grado histológico y compromiso ganglionar. Sin embargo, el resultado clínico varía a pesar de tener perfiles idénticos de biomarcadores y estadios. (2)

Se ha evidenciado que esta diversidad es el resultado de distintas alteraciones genéticas, epigenéticas y transcriptómicas. A pesar de que la morfología se asocia a menudo al patrón de aberraciones moleculares en los cánceres de mama, también

está claro que los tumores del mismo tipo histológico muestran un comportamiento clínico notablemente diferente. (7)

El método de micro-arreglos de ADN complementario (ADNc) es actualmente la forma más utilizada para determinar la expresión génica del CM. En este contexto, los autores Perou y col. (8) identifican cuatro grupos relacionados con características diferentes de los tumores de mama. El primer grupo corresponde a los tipos luminales, con expresión de RE; el segundo grupo corresponde a los tipos basales, con expresión de citoqueratinas 5/6; el tercer grupo incluye a los HER2+ y finalmente, el cuarto grupo a tejido normal, siendo confirmados en estudios posteriores con mayor número de muestras. Investigaciones basadas en estos sistemas de expresión genética han demostrado que proporcionan información más útil debido a que muestran ser altamente coherentes con la expresión genética y confieren gran valor pronóstico y predictivo. (1, 2, 9)

La clasificación actual de acuerdo al Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario 2023, destaca la importancia y utilidad de la clasificación por subtipos moleculares y su aproximación con la inmunohistoquímica de esta forma: (10 -12)

Luminales:

Luminal A**:**

- Receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona > 20%, Ki 67 < 20%, Grado histológico 1 o 2 y HER 2 negativo.

Luminal B:

- Receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona < 20% o Ki 67 > 20%, Grado histológico 3 y HER 2 negativo.
- Receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona y Ki 67 en cualquier valorar, HER 2 positivo.

Son los subtipos más comunes de CM y constituyen la mayoría de los CM positivos a RE. El nombre “Luminal” se deriva de la similitud en la expresión génica entre los tumores y el epitelio luminal de la mama. Típicamente expresan citoqueratinas 8 y 18.

HER2 +: Receptores de estrógenos y progestágenos negativos, HER2 positivo. Constituye aproximadamente el 10-15% de los CM y se caracterizan por una elevada expresión de HER2 y grupos de genes de proliferación, así como una baja expresión de los grupos de genes luminales y basales.

Basales o Triple negativo: Receptores de estrógenos y progestágenos negativos, HER2 negativos. Estos tumores se caracterizan por la ausencia tanto de receptores hormonales como de receptores para HER2, representan entre el 10 a 20% de los canceres invasivos. (13)

Es importante mencionar que en la población mexicana la frecuencia de los subtipos definidos por los marcadores de acuerdo a Robles (14) se establecen de la siguiente forma: Receptores hormonales positivos 60%, HER 2 positivos 20.3 %, triples negativos 23.1%. (14 -15) Destacamos una frecuencia importante para el cáncer triple negativo y dadas sus características que comentaremos a continuación, su relevancia en el diagnostico e intervenciones oportunas.

Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN)

El CMTN se asocia a un alto índice mitótico y un alto grado histológico, lo que le confiere un comportamiento agresivo. Representa alrededor de 10-20% de los CM invasivos de nuevo diagnóstico, de acuerdo a la literatura internacional. Suele diagnosticarse a edades más tempranas, con respecto a otros subtipos de CM y es más frecuente en mujeres afroamericanas e hispanas. (16 - 17)

Los factores de riesgo específicos para el CMTN de acuerdo con Rauh et son: mujeres jóvenes por lo general menores de 42 años, estado de perimenopausia, etnia afroamericana hasta el 39%. (13) Dentro de los factores genéticos se ha relacionado con síndromes hereditarios de cáncer de mama y ovario con un riesgo de 50 -80%. (18) La mayoría relacionados con mutación de BRCA 1 hasta en un 80%. (19-20). La multiparidad y la edad materna temprana en el primer embarazo apuntan como factores de riesgo sin embargo la lactancia materna y su duración al igual que en los demás subtipos, reducen el riesgo de desarrollar CMTN. (13) La obesidad como factor de riesgo parece estar relacionado con niveles elevados de insulina y los factores de

crecimiento, además de que la resistencia a la insulina reduce los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales, aumentando así los estrógenos y andrógenos libres y mayor proliferación de células epiteliales mamarias, aumentado el riesgo específicamente para CMTN similar al basal. (21-22)

Histológicamente, suelen ser tumores de alto grado y de tipo carcinoma ductal invasivo no específico. Se diagnostican frecuentemente con un mayor tamaño y hasta el 80% de los CMTN se presentan en estadios localizados (I–II), el 16% en estadios III y solo el 5% debutan con enfermedad metastásica. (17)

Dentro de las características principales CMTN a diferencia de los otros subtipos mencionados se destacan las siguientes: (13, 23)

- Se observan comúnmente en mujeres jóvenes menores de 50 años.
- Mas frecuentes en mujeres afroamericanas.
- Se presentan repetidamente como canceres de intervalo.
- Tienen alta quimio sensibilidad.
- Muestran una asociación débil entre el tamaño del tumor y la metástasis en los ganglios linfáticos.
- La diseminación principal es por vía hematógena, siendo los lugares más frecuentes de metástasis cerebro y pulmones. (24)

Indicamos anteriormente la clasificación molecular del CMTN (RE -RP- y HER 2-). Sin embargo, es importante mencionar que también se subclasifican de acuerdo a la genética. Encontrando así tumores de tipo basal, llamados de esta forma debido a que sus células expresan genes que generalmente se encuentran en las células basales /mioepiteliales normales de la mama y expresan citoqueratinas basales y receptor del crecimiento epidérmico (EGFR). (25-27)

El 49 al 71% del cáncer de mama triple negativo son de fenotipo basal y solo el 77% del fenotipo basal corresponde a tumores TN. Otros subtipos de CMTN son los tumores con baja expresión de claudina que representan solo el 5%. (13) En conclusión y solo para el conocimiento se subclasifican de la siguiente forma: (25,28)

a) HER2 enriquecido, fenotipo basal, bajos en claudina.
b) Basal 1, basal 2, mesenquimal, mesenquimal de células madre, inmunomodulador, tipo luminal asociado a andrógenos.

Por las características ya comentadas del CMTN, su patrón de diseminación y recurrencia particular, se relacionan con una menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) en contraste con los tumores luminales (68% vs 77-85% a los 5 años, respectivamente) además, presenta mayor tendencia a desarrollar metástasis a distancia con mayor frecuencia a pulmón (40% vs 20%, respectivamente). Por otro lado, la mediana de sobrevida global (SG) del CMTN avanzado es de 13 meses con una tasa de supervivencia a 5 años <30%. (17, 29 – 30)

En contraste con los tumores que expresan receptores hormonales o HER2, el CMTN no presenta un factor oncogénico específico, por este motivo, la quimioterapia (QT) se ha reconocido como tratamiento de primera elección, y sigue siendo la más aplicada y eficiente. La obtención de respuesta patológica completa (RPC), definida como la desaparición del tumor invasivo en la pieza quirúrgica post QT neoadyuvante, se ha asociado con un aumento en la SG, lo que permite utilizarla como un marcador sustituto de la SG. (13)

Se han estudiado ciertos factores pronósticos, que podrían ayudar a predecir una mejor respuesta al tratamiento y/o menor recurrencia, y entre ellos se ha visto que las variables usadas en otros tipos tumorales como son: grado del tumor al momento del diagnóstico, estado de los ganglios y tamaño tumoral son cuestionables para CMTN y se ha observado no son dependientes. (13) Por lo tanto nos enfocamos en algunos que si parecen tener relevancia y valdrá la pena ser objeto de estudio.

El infiltrado linfocitario. Se define como los linfocitos que infiltran los carcinomas, localizándose en el área que separa los bordes del tumor del tejido huésped, en extensión de 1 milímetro. Al parecer la puntuación de la cantidad de linfocitos infiltrantes de tumores tiene un fuerte valor pronostico en CMTN. (31) La presencia de tejido linfoide en el tumor se ha relacionado con una mayor tasa de RPC a la QT neoadyuvante, así como supervivencia libre de enfermedad. (32) El infiltrado linfocitario parece predecir el beneficio del uso de inhibidores de puntos de control

inmunológico de tipo PD-1/ PD -L1 y quimioterapia, sin embargo, aún se encuentran en ensayo clínico fase 3. (33) En conclusión este factor pronóstico está avalado por la clasificación de tumores de mama de la OMS (34) pero no debe usarse de forma aislada, si no en el contexto completo de la paciente.

Ki 67 es un marcador de proliferación celular usando técnicas de inmunohistoquímica, cuya expresión en tumores mamarios se ha relacionado con peor pronóstico y buena respuesta al tratamiento. (35) Es una proteína que ha demostrado regular el ciclo celular, encontrándose ausente en células sin replicación. (36) Específicamente el CMTN se asocia a una mayor expresión de ki67 y p53, con negatividad de la expresión del receptor hormonal. Existe controversia respecto al valor de cohorte, en algunos estudios la expresión >10% se ha asociado significativamente con metástasis ganglionar. (37) Sin embargo de acuerdo al estudio Fasching et al. el factor pronostico y predictivo de ki67 en pacientes que recibieron QT neoadyuvante, utilizando un valor de cohorte de 13%, se encontró que era un predictor independiente de respuesta patológica completa (OR 3-5) y de supervivencia general. Los valores de ki67 fueron más altos en pacientes que se obtuvo RPC de hasta un 50.6% en comparación con los que no se obtuvo RPC de hasta 26.7%. (38)

El uso de QT neoadyuvante, actualmente, permite no solo obtener información pronostica, sino también abrir una ventana terapéutica en la adyuvancia, según los resultados obtenidos en la biopsia quirúrgica. (39 -40)

Con respecto al CMTN en etapas tempranas, la QT neoadyuvante ha sido la opción de tratamiento estándar, debido a que tienen tasas más altas de RPC en comparación con los subtipos que expresan receptores hormonales positivos. Adicionalmente, estudios previos han demostrado que la RPC en la QT neoadyuvante se asocia con mejores resultados a largo plazo y menor índice de recidivas. (41-43)

Cáncer triple negativo y mutaciones en BRCA

La relación entre el CMTN con mutaciones en los genes BRCA1/2 es bien conocida y se ha estudiado con anterioridad. Estas están implicadas en los mecanismos de reparación del daño del ADN de doble cadena por reparación homóloga; este daño

provoca una interrupción en la continuidad en las moléculas de ADN, que no pueden ser reparadas por los mecanismos habituales. En contraste, es necesaria la reparación basada en recombinación homóloga, mediante la cual BRCA 1 es reclutada al lugar de daño junto con otras enzimas de reparación, y donde participa en la resección de los bordes del ADN y creación de una molécula de ADN de una cadena única, finalmente, es necesario la formación de un macrocomplejo por BRCA1, BRCA2, PALB2 y RAD51 para reparar el daño. Por consiguiente, las células con mutaciones en BRCA 1/2 tienen una deficiencia en la reparación de los daños de doble cadena del ADN, y como consecuencia, se crean mecanismos alternativos potencialmente mutagénicos. (40, 44-45)

Las deficiencias en la reparación del daño del ADN de doble cadena condicionan una especial sensibilidad a los agentes que inducen daño en el ADN como las sales de platino o los inhibidores de la poly(ADP-ribose) polimerasa (PARP). Esta enzima está implicada en la reparación del daño de la cadena simple del ADN, y su disfunción deriva en roturas de doble cadena, que en presencia de deficiencias asociadas en la reparación homóloga inducirán la muerte celular. (40, 44, 46)

Aproximadamente un 15-25% de los pacientes con CMTN albergan mutaciones del gen BRCA, dicho suceso les produce susceptibilidad ante compuestos que dañan el ADN, como medicamentos derivados del platino. El mecanismo de los agentes de platino radica en su unión covalente con el ADN que conduce al daño en este mismo. A medida que el daño del ADN se acumula y la carga excede al límite de reparación, la célula cancerígena no puede mantener su mitosis normal, y en última instancia, sufre apoptosis. (45, 47-48)

El CM es una enfermedad sistémica, e incluso en estadios tempranos I–III resecados, hasta el 30.6% de pacientes podrían presentar micro metástasis, con una incidencia directamente proporcional al tamaño tumoral, afectación ganglionar o fenotipo TN. Como consecuencia, una cantidad significativa de tumores diagnosticados en estadios localizados van a requerir un tratamiento con QT complementario al tratamiento local, con el fin de intentar reducir las recidivas a distancia. En este sentido, el tratamiento con QT neoadyuvante ha cobrado relevancia en el CMTN al demostrar resultados

equivalentes al tratamiento adyuvante en términos de SLE, supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) y SG; sin embargo, el principal valor de la QT neoadyuvante reside en su valor pronóstico. (41, 49)

Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante anteriormente se empleó como tratamiento de tumores en estadios localmente avanzados, sin embargo, en la actualidad se utiliza en tumores operables >2cm y/o con ganglios positivos, permitiendo de esta forma realizar cirugía conservadora, especialmente en los subtipos HER2 positivo o triple negativo. (50)

De acuerdo al consenso mexicano de Cáncer de mama 2023 algunos de los beneficios de recibir quimioterapia neoadyuvante son: (51-53)

- Permite desescalar el manejo quirúrgico locorregional de mama y axila.
- Evaluar la quimiosensibilidad in vivo.
- Evaluar nuevos esquemas de tratamiento o incorporación de nuevos medicamentos.
- Evaluar la respuesta patológica.
- Permite individualizar el tratamiento adyuvante basado en la respuesta inicial a la QT.

Algunos autores han analizado la tasa de RPC con la QT neoadyuvante tradicional utilizando medicamentos citotóxicos como antraciclina, y regímenes de taxanos como paclitaxel; con una tasa aproximada de 27.7%, por otra parte, investigadores han dedicado estudios para mejorar el pronóstico de pacientes con CMTN a través del desarrollo de diferentes enfoques de tratamientos. Terapias como la QT basada en platino han demostrado mejoría hasta en un 40% en RPC. (4, 41, 54-55)

Además, ciertos estudios han demostrado que el CMTN podría beneficiarse de tratamiento con QT neoadyuvante a base de platino. *GeparSixto* (56) evaluó la eficacia de agregar carboplatino al régimen basado en antraciclinas y taxanos. En el subgrupo de CMTN, la tasa de RPC del grupo de carboplatino alcanzó el 53% y fue significativamente más alta que la del grupo control (37%). Más tarde, el estudio *CALGB 40603* (57) validó los resultados de *GeparSixto*, en el ensayo participaron 443

pacientes con CMTN donde adoptaron un régimen de QT neoadyuvante estándar con paclitaxel semanal seguido de una dosis densa de doxorrubicina más ciclofosfamida con la adición de carboplatino y/o bevacizumab. El grupo que recibió carboplatino alcanzó una tasa de RPC de hasta 54% en comparación con el grupo de control (41%). Ambos estudios muestran mejora global respecto a la aplicación clínica del platino en CMTN.

En el CMTN metastásico, la QT citotóxica sistémica ha demostrado ser el pilar del tratamiento; aunque estudios previos sugieren que los pacientes con CMTN metastásico muestran mayores tasas de RPC después de la QT neoadyuvante, un número significativo de pacientes muestra un alto riesgo de recaída local y metástasis a distancia durante los primeros 3-5 años después del tratamiento. (48, 58-59)

Por su parte Poggio y col. (60) realizaron un metaanálisis que incluyó 9 ensayos controlados aleatorizados (N= 2109 pacientes) y reportó que la QT neoadyuvante basada en platino aumentó de forma estadísticamente significativa la tasa de RPC del 37.0% al 52.1% con un *Odds Ratio (OR)* 1.96 con un *IC* del 95% y una $p<0.001$ en pacientes con CMTN. Otros estudios como el de Yu y col. (61) realizaron un estudio aleatorio fase 3 en el cual incluyeron 647 pacientes con CMTN operable, las cuales fueron divididas en un grupo que recibió el régimen estándar CEF-T (ciclofosfamida, epirubicina y fluorouracilo seguido por docetaxel) y un segundo grupo que recibió el régimen PCb (paclitaxel más carboplatino); en este estudio, SLE a 5 años fue mayor en el grupo PCb (86.5%) en comparación con el grupo CEF-T (80.3%) con significancias de $p=0.03$ y resultados similares fueron encontrados para SLE a distancia y supervivencia libre de recaídas.

Por otro lado, Bian y col. (62) realizaron un metaanálisis con ensayos controlados aleatorizados donde compararon regímenes de QT adyuvante/neoadyuvante basado o no en platino, en pacientes con CMTN (N= 2027) en estadios tempranos. Los resultados obtenidos para el grupo que recibió QT basado en platino, son una mejora significativa de la SLE y la SG en comparación con el grupo que no recibió platino. Finalmente, Pandy y col. (54) realizaron un metaanálisis (N= 2946 pacientes) donde evaluaron la respuesta de la QT basada en platino sobre la RPC después del

tratamiento neoadyuvante en CMTN temprano y la SLE en CMTN metastásico, la QT basada en platino mostró un beneficio de RPC de 40% vs 27% con *OR* 1.75, y significancia estadística *p<0.0001* en el entorno neoadyuvante.

La neoadyuvancia con esquemas clásicos, combinación de antraciclina y taxanos suele ser aún el estándar en muchos centros de tratamiento para el CMTN, el uso de taxanos y esquemas de dosis densas se han asociado a un incremento significativo en la tasa de RPC, sin embargo, la evidencia reporta que el CMTN podría tener una resistencia intrínseca a las antraciclinas. (63)

Además, la elevada toxicidad de los esquemas de poliquimioterapia ha orillado a la exploración de combinación de sales de platino sin antraciclinas, y en especial, esquemas con carboplatino y taxanos (docetaxel o paclitaxel), con tasas de RPC de hasta 50-60%. (64)

Los agentes de QTN con platinos son actualmente ampliamente utilizados por su eficacia, mecanismo de acción y reducidos efectos secundarios como anemia, trombocitopenia, neutropenia, alopecia, eritro disestesia palmar-plantar, neuropatía periférica, etcétera; por destacar los más frecuentes reportados en la literatura internacional. Sin embargo, la evidencia disponible sobre el beneficio de la QTN a base de platino en la supervivencia de CMTN es aún limitado y el beneficio a largo plazo de la adición de carboplatino a los regímenes de QT estándar sigue sin demostrarse claramente. (48, 65-66)

Los esquemas propuestos de QT neoadyuvante en el último consenso mexicano de cáncer de mama 2023 específicamente para el CMTN son: (67-68)

Inicialmente 6 a 8 ciclos se asocian a mayores posibilidades de RPC.

- Dosis densas de adriamicina ciclofosfamida × 4-dosis densas de paclitaxel × 4.
- Dosis densas de adriamicina ciclofosfamida ×4- paclitaxel semanal×12 + carboplatino.
- Adramicina ciclofosfamida ×3-4-Docetaxel × 3- 4 + carboplatino.
- Dosis densas de adriamicina ciclofosfamida x 4 ciclos + pembrolizumab seguido de paclitaxel/carboplatino×12+pembrolizumab.

Evaluación de la respuesta patológica completa:

La remisión patológica en el tumor primario parece ser un fiel reflejo de la respuesta de las posibles micro metástasis a distancia. La RP a la QT neoadyuvante tanto del tumor primario como de las metástasis ganglionares, se correlaciona como ya se mencionó con la supervivencia libre de enfermedad y la recidiva, así como la evaluación del tratamiento, sin embargo, para definir la RPC existen por lo menos 11 clasificaciones, desde el año 1993 hasta el 2007. Las clasificaciones más utilizadas son Miller y Payne (MyP) y la de la carga tumoral residual. (69)

La clasificación MyP consta de una escala de 5 categorías que tienen en cuenta el porcentaje de reducción de celularidad tumoral. Valora tanto respuesta local en la lesión principal como en los ganglios linfáticos. El grado 1 corresponde a la ausencia de respuesta y el grado 5 a la RPC, en la que puede haber carcinoma in situ. (69)

Se clasifica de la siguiente forma:

- G1 mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva.
- G2 disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, inferior al 30% de la masa tumoral.
- G3 disminución significativa de la celularidad tumoral invasiva, entre el 30% y 90% de la masa tumoral.
- G4 marcada disminución en la masa tumoral mayor del 90%, con persistencia exclusiva de focos microscópicos.
- G5 ausencia de células tumorales invasivas o respuesta patológica completa.

De acuerdo al último consenso mexicano de cáncer de mama 2023 se recomienda que la medición de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante sea con el índice de carga residual tumoral (RCB), el cual se calcula a partir de la fórmula matemática que se encuentra en www.mdanderson.org/breastcancer_RCB. A partir del cálculo se pueden determinar en cuatro categorías: (70)

- RCB 0: Respuesta patológica completa.
- RCB 1 Respuesta parcial, enfermedad mínima residual.
- RCB 2 Respuesta parcial enfermedad residual moderada.
- RCB 3 Quimiorresistente, respuesta mínima por ausencia de respuesta.

Sin embargo, para este estudio emplearemos la escala de Miller y Payne ya que es la forma en el que el servicio de patología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza realiza la medición y reporte de la respuesta patológica de las piezas quirúrgicas previamente tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Se podrá considerar la actualización esta medición de acuerdo a lo ya comentado y de esta forma homogenizar los reportes para futuros estudios.

Cabe destacar que existen pocos estudios respecto a la respuesta patológica completa, aplicando regímenes con QT neoadyuvante en el CMTN y su relación con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en mujeres mexicanas. El objetivo fue investigar la respuesta patológica completa del cáncer de mama triple negativo tratado con régimen de QT neoadyuvante basado en platino en mujeres atendidas en el hospital de Gineco Obstetricia no. 3, Centro Médico Nacional “La Raza”.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CM por sí solo representa un grave problema de salud, social y económico para el país, además de ser una enfermedad oncológica de alta prevalencia a nivel global. Por su parte el CMTN es un subtipo agresivo y de mal pronóstico, para el cual se requiere comúnmente el uso de QT neoadyuvante.

En la actualidad, el grado de respuesta a la QT neoadyuvante es utilizado como objetivo principal en ensayos clínicos, con la ventaja de obtención de resultados en un plazo de corto tiempo; en este contexto, la determinación de la RPC, relacionada directamente con la SLE y la SG, se obtiene mediante el estudio de piezas quirúrgica de CM posterior a la QT neoadyuvante.

Gracias a la relevancia epidemiológica del CM a nivel global y nacional, considerándose como una entidad de interés público, se han realizado numerosos estudios relacionados con la respuesta a diferentes regímenes de QT neoadyuvantes/adyuvantes y su SG. Sin embargo, en nuestro país aún no existe clara evidencia de la respuesta del CMTN en relación con los regímenes de QT neoadyuvante en el abordaje inicial.

En consecuencia, es necesario investigar el abordaje terapéutico que se ha implementado en estas pacientes, especialmente a las tratadas con un régimen neoadyuvante basado en sales de platino, con el fin de poder determinar su tasa de respuesta patológica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La tasa de respuesta patológica de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo es significativamente mayor con régimen de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante basada en platino en comparación con mujeres tratadas con régimen de quimioterapia no basada en platino?

JUSTIFICACIÓN

El CMTN, por su implicación epidemiológica y por sus características histológicas y moleculares, representa una de las enfermedades más importantes y costosas para el sistema de salud en México, además de sus implicaciones sociales para la mujer mexicana. Especialmente por su curso agresivo y su mal pronóstico a largo plazo, el CMTN constituye un serio problema de salud pública.

Este mal pronóstico reside a diferencia de los otros subtipos moleculares, en que el CMTN no tiene receptores específicos a los que los fármacos puedan dirigirse como terapia blanca, por lo que en este aspecto la quimioterapia es el único tratamiento sistémico recomendado para mejorar el pronóstico y sobrevida de la enfermedad.

Actualmente es relevante el estudio de los esquemas de QT neoadyuvante que reciben las pacientes en sus centros de atención de oncología ya que actualmente es uno de los tratamientos que han logrado altas tasas de RPC y por lo tanto un marcador de SG.

Gracias a los avances en investigaciones respecto a los regímenes estándar y los nuevos regímenes basados en sales de platino, cada vez existen más trabajos internacionales que comparan dichos tratamientos y muestran, en su mayoría un aumento en la tasa RPC con aumento en la SG y mejor pronóstico, en pacientes que reciben tratamiento con QT basada en sales de platino.

Por estos motivos es imprescindible lograr una evidencia clara de la medición de la tasa de respuesta patológica completa en pacientes mexicanas con diagnostico histopatológico de CMTN, con el fin de implementar este régimen de QT neoadyuvante en los servicios de ginecología oncológica del país.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Comparar la tasa de respuesta patológica completa de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo con régimen de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante basada en platino en comparación con mujeres tratadas con régimen de quimioterapia no basada en platino, administrada en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, del Centro Médico Nacional “La Raza” en el período enero de 2017 a diciembre 2021.

Objetivos específicos:

1. Comparar la tasa de respuesta patológica completa de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo tratadas con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino versus régimen de quimioterapia neoadyuvante no basada en platino administrado en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, del Centro Médico Nacional “La Raza” en el período enero de 2017 a diciembre 2021.

Objetivos secundarios:

1. Determinar si la presencia del marcador de proliferación celular ki67 mayor al 20% se encuentra relacionado con la respuesta patológica completa en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, del Centro Médico Nacional “La Raza” en el período enero de 2017 a diciembre 2021.

2. Determinar si la presencia de infiltrado linfocitario en el tumor triple negativo, tiene un valor pronóstico para la respuesta patológica completa en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, del Centro Médico Nacional “La Raza” en el período enero de 2017 a diciembre 2021.

3. Medir Supervivencia Libre de Enfermedad de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo tratadas con quimioterapia neoadyuvante basado en platino administrado en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, del Centro Médico Nacional “La Raza” en el período enero de 2017 a diciembre 2021 durante al menos dos años.

4. Reconocer la relación que tiene el estadio tumoral clínico al momento del diagnóstico, con la respuesta patológica, el periodo libre de la enfermedad y la supervivencia globa, de las pacientes con cáncer de mama triple negativo tratadas con quimioterapia neoadyuvante administrado en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, del Centro Médico Nacional “La Raza” en el período enero de 2017 a diciembre 2021.

HIPOTESIS

La tasa de respuesta patológica completa de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo es mayor con régimen de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante basada en platino (86.5%) en comparación con mujeres tratadas con régimen de quimioterapia neoadyuvante no basada en platino (80.3%).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico-comparativo y transversal.

Lugar donde se realizó el estudio: Servicio de Oncología Ginecológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza.

Período del estudio: 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021.

Universo de trabajo: Mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social de 25 a 75 años, diagnosticadas con Cáncer de Mama Triple Negativo, que hayan sido tratadas con quimioterapia neoadyuvante con platino y con esquema diferente a platino administrado en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Población de estudio: Mujeres diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo que recibieron quimioterapia neoadyuvante y posterior tratamiento quirúrgico para su tratamiento, las cuales tengan registro de histopatología posterior al tratamiento y en seguimiento por parte del servicio de Oncología Ginecológica del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Mujeres, de 25 a 75 años, adscritas al Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional “La Raza” con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo reportado por el servicio de patología (biopsia o revisión de laminillas)

en el periodo de 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021, en cualquier estadio de la enfermedad, con o sin afección ganglionar.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo a quienes se administró quimioterapia neoadyuvante con platinos o con esquema distinto a platinos en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional "La Raza".
- Pacientes que cuenten con expediente completo (diagnostico confirmado por patología, registro de quimioterapia neoadyuvante, nota posterior a cirugía terapéutica, resultado de patología postquirúrgica).
- Pacientes con cáncer de mama triple negativo que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con o sin platinos y posterior tratamiento quirúrgico, continuando en seguimiento en el servicio de oncología en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional "La Raza" en por lo menos dos años.

Criterios de exclusión

- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que no recibieron quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que recibieron quimioterapia neoadyuvante con o sin platinos fuera del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional "La Raza" en por lo menos dos años.

Forma de selección de los participantes: El estudio incluirá a cierto número de pacientes que cumplan con los criterios de selección en el periodo de tiempo definido.

Descripción general del estudio:

Posterior a la autorización y obtención de número de registro por el SIRELCIS. El Dr. Christian Moctezuma Meza (CMM), el Dr. Enrique Isaí Talamantes (EIT) y la Dra.

Carolina Rodríguez Bautista (CRB), acudieron a los censos del servicio de oncología ginecológica para identificar los casos de Cáncer de Mama Triple Negativo.

Una vez elaborado el listado, CMM, EIT y CRB acudieron al archivo clínico a solicitar los expedientes. CRB buscó en los expedientes clínicos los reportes diagnósticos del servicio de patología y los reportes de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante que recibieron las pacientes, también se buscó los reportes de patología postquirúrgicos.

CRB elaboró los instrumentos de recolección de datos y posteriormente transcribió estos datos a una hoja Excel exprofeso creada para tal fin.

CMM, EIT y CRB elaboraron y transcribieron los datos creados en Excel al Programa Estadístico de Ciencias Sociales (SPSS, por sus siglas en inglés) y llevaron a cabo el análisis estadístico.

Finalmente, CRB redactó el informe final y el manuscrito para la publicación de los resultados.

Análisis de datos y aspectos estadísticos:

Procesamiento de datos:

Para la estadística descriptiva se usó; en las variables cualitativas frecuencias simples y proporciones y para las variables cuantitativas medias de tendencia central con desviación estándar.

Los datos obtenidos se analizaron con la prueba de normalidad *Kolmogorov-Smirnov*. Para el análisis bivariado se usará la prueba paramétrica *t.student* o la prueba no paramétrica *U de Mann Whitney* para comparar las variables cuantitativas en ambos grupos, según la distribución de datos; Xi^2 o escala de *Fisher* para comparar las variables cualitativas. Para correlacionar las variables ordinales se usó las pruebas *r de Pearson* o *Rho de Spearman* según la distribución. Para comparar las curvas de supervivencia entre los grupos se utilizó la prueba *Logrank.* Para realizar el análisis estadístico se utilizó el Programa Estadístico de Ciencias Sociales (SPSS, por sus

siglas en inglés) versión 27.0 para Windows. Los valores ($p < 0.05$) de los parámetros de evaluación, fueron considerados estadísticamente significativos

Tamaño de muestra: Usando una fórmula de tamaño de muestra por diferencia de proporciones, donde *p1* equivale a la proporción del primer grupo vs *p2* que equivale a la proporción del segundo grupo, (*p1-p2*) es la diferencia de proporciones entre ambos grupos, $Z\frac{\propto}{2}$ es el valor de las abscisas de la función normal estándar en donde se acumula la probabilidad de $(1-\propto)$ para un contraste de hipótesis bilateral y Z_{β} es el valor del eje de las abscisas de la función normal estándar; siendo n_c = 445. (71)

$$n_c = n_e = \frac{p1(1-p1)+p2(1-p2)}{(p1-p2)} * \left(Z\frac{\propto}{2} + Z\beta\right))^2 = 445$$

Muestreo: Aleatorio simple, se seleccionaron al azar el número de expedientes de pacientes que cumplían con los criterios de selección establecidos.

Operacionalización de variables

Variable independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Quimioterapia Neoadyuvante	Tratamiento farmacológico que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento	Quimioterapia con régimen basado o no en fármacos derivados del platino, previa a la cirugía en pacientes con cáncer de mama triple	Cualitativa Nominal	Grupo A. AC/T: Ciclofosfamida/do-xorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel cada 3 semanas por 4 ciclos. Grupo B. AC/TCpb: (ciclofosfamida/do-xorrubicina (AC) cada 3	Recibió régimen de quimioterapia: A= 0 B= 1

	principal que generalmente consiste en cirugía. (72)	negativo. Adquirido de la nota de la consulta externa de Oncología Médica.		semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel/carboplatino cada 3 semanas por 4 ciclos.	

Variables dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Respuesta patológica completa	Desaparición del tumor invasivo en la biopsia quirúrgica posterior a la quimioterapia neoadyuvante. (13)	Tipo de respuesta histológica en la pieza quirúrgica, posterior a quimioterapia neoadyuvante según escala de Miller y Payne. Adquirido del reporte de patología en el expediente de la paciente seleccionada.	Cualitativa Nominal	G1 (mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva). G2 (disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, inferior al 30% de la masa tumoral). G3 (disminución significativa de la celularidad tumoral invasiva, entre el 30% y 90% de la masa tumoral). G4 (marcada disminución en la	RPC (G5) =0 Respuesta patológica parcial (G3, G4) =1 Respuesta patológica incompleta (G2, G1) =2

				masa tumoral mayor del 90%, con persistencia exclusiva de focos microscópicos). G5 (ausencia de células tumorales invasivas o respuesta patológica completa).	
Supervivencia libre de enfermedad	Periodo que transcurre después de terminar un tratamiento primario durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas de la enfermedad. (72)	Tiempo en el cual las pacientes sometidas a tratamiento por Cáncer de Mama Triple Negativo sobreviven libre de enfermedad en el seguimiento de al menos 24 meses.	Cuantitativa Razón		Meses
Supervivencia global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el	Meses en la que la paciente se mantiene libre de enfermedad desde que se administró tratamiento en	Cuantitativo Razón		Meses.

	fallecimiento del paciente. (72)	UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, hasta último control médico o hasta el fallecimiento.			
Recurrencia	Detección tumoral en alguna zona específica después del tratamiento, y después de un período en el que no se pudo detectar. (72)	Detección tumoral por clínica, estudios radiológicos o patológicos de cáncer de mama posterior al tratamiento primario después de un periodo de al menos 2 años en el que no se evidencia tumor.	Cualitativo Nominal		0. No existe 1. Presente

Variables descriptoras

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando	Número de años vividos desde del nacimiento hasta el	Cuantitativa	Discreta	Años

	desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico.	momento del diagnóstico referido en su expediente.			
Ki 67	Proteína del núcleo celular, la cual se encuentra asociada a proliferación celular cuya expresión en tumores mamarios se ha relacionado con peor pronóstico y buena respuesta al tratamiento. (35)	Expresión de la proteína celular ki67 por inmunohistoquímica >20% en el reporte de patología de las pacientes con CMTN tratadas en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3	Cualitativa Nominal		0 = Ki 67 < 20% 1 = Ki 67 > 20%
Infiltrado linfocitario	Presencia de linfocitos que infiltran el carcinoma, que tiene relación con el pronóstico y la RPC con quimioterapia	Presencia de tejido linfoide en el tumor de las pacientes con CMTN en el reporte de patología de la UMAE Hospital de Gineco	Cualitativa Nominal		0 = Con infiltrado linfocitario 1 = Sin infiltrado linfocitario.

	neoadyuvante. (31)	Obstetricia No. 3			
Estadio tumoral	Descripción de la extensión del tumor de cáncer de mama, determinado por el tamaño del tumor, diseminación a ganglios linfáticos y/o a otras partes del organismo. (73)	Etapa clínica en la que se encuentra la paciente con CMTN reportado en su expediente clínico, previo a iniciar quimioterapia neoadyuvante en UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3	Cualitativa Nominal	Estadio 0: in situ Estadio I: T1, N0, M0 o T2, N0, M0. Estadio IIA: T1, N1, M0 oT2, N0, M0 Estadio IIB: T2, N1, M0 o T3, N0, M0 Estadio IIIA: T1, N2, M0 o T2 N2 M0 o T3, N1-N2, M0. Estadio IIIB: T4, N0 – N2, M0. Estadio IIIC: Cualquier T, N3, M0 Estadio IV: Cualquier T, cualquier N, M1.	0 = Estadio 0 1 = Estadio I 2 = Estadio II (IIA, IIB) 3 = Estadio III (IIIA, IIIB, IIIC) 4 = estadio IV

- Las variables tamaño tumoral, estado ganglionar y metástasis se incluyen en el rubro estadio tumoral de acuerdo a la clasificación de TNM para tumores de mama.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como nulo y no se realizó en una población vulnerable.

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 algunas pacientes ya dadas de alta en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta debido a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto (artículo 32, Declaración de Helsinki, Actualización 2013), proponemos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado para estas pacientes en específico (se agrega carta de solicitud). Para las pacientes que aún acuden a atención médica al hospital y que sean atendidas por los investigadores, nos comprometemos a solicitar Consentimiento informado. Formato de consentimiento informado y carta de solicitud de No consentimiento informado en ANEXOS. En caso de que el Comité de Ética en Investigación no apruebe la realización del protocolo sin consentimiento informado, se intentará localizar a las pacientes y el mismo será solicitado por personal ajeno a la atención médica, siempre después de que el paciente haya recibido la atención médica motivo de su asistencia si fuera el caso. De igual forma, los testigos no deberán ser personas que pudieran ser influenciadas por quien solicite el consentimiento informado. El mismo procedimiento se aplicará para las pacientes que aún acudan a atención médica por los investigadores.

No se identifican beneficios para los participantes, sin embargo, como beneficio al conocimiento médico se espera que los resultados nos permitan un mayor conocimiento de los regímenes de quimioterapia neoadyuvante que confieran a las

pacientes diagnosticadas con Cáncer de Mama Triple Negativo mayor tasa de respuesta patológica completa. 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.

En todo momento se preservó la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán 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 exprofeso para tal fin.

La muestra estará conformada por todos los pacientes que cumplan los criterios de selección.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Según la normativa institucional:

Recursos Humanos

Asesor Metodológico: Dr. Christian Moctezuma Meza, médico especialista en Ginecología y Obstetricia con subespecialidad en Ginecología Oncológica con 8 años de experiencia clínica, 9 tesis dirigida y 9 publicaciones científicas. Responsable de la evaluación de la elaboración del protocolo de investigación.

Dr. Enrique Isaí Talamantes Gómez, médico especialista en Oncología médica con 8 años de experiencia clínica, 5 tesis dirigida y 3 publicaciones científicas. Colaborador activo en la elaboración del protocolo de investigación.

Médico Residente de Gineco Obstetricia: Fue el encargado de la ubicación de los participantes en el estudio, verifico que estos cumplan los criterios de inclusión, el uso de sus datos para la información requerida y la aplicación del instrumento de medición.

La información se analizó y se utilizaron las herramientas estadísticas para su interpretación, obteniendo los resultados esperados que fueron plasmados en esta investigación.

Recursos físicos: Para este estudio se utilizaron únicamente material de papelería y equipo de cómputo. Dichos gastos, así como el paquete estadístico utilizado para este estudio corrió a cargo de los investigadores.

Financiamiento: Aportados por los investigadores y los propios recursos de la unidad médica. No requirió la necesidad de solicitar algún tipo de financiamiento.

Factibilidad: El trabajo de investigación fue factible ya que se contó con los recursos humanos, los recursos de la unidad médica donde se llevó a cabo el estudio y el financiamiento propio de los investigadores. Destacando que cada año se atienden aproximadamente 180 pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo.

CRONOGRAMA

Tasa de respuesta patológica completa en cáncer de mama triple negativo tratado con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino en mujeres adscritas al Hospital De Gineco Obstetricia No 3, Del Centro Médico Nacional "La Raza" en el período 2017 a 2021.

ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADO	FECHAS REALIZADO
Elaboración protocolo:	Octubre 2022 – a enero 2024	Octubre 2022 – enero 2024
Registro protocolo:	Enero 2024	Enero 2024
Selección de los pacientes:	Febrero 2024	Febrero 2024
Colección Información:	Febrero 2024	Febrero 2024
Captura de datos:	Febrero 2024	Febrero 2024
Análisis de datos:	Febrero 2024	Marzo 2024
Interpretación resultados:	Febrero 2024	Abril 2024
Formulación reporte:	Marzo 2024	Abril 2024

Resultados

Se analizaron 445 expedientes de mujeres diagnosticadas con Cáncer de Mama Triple Negativo que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante con platino y con esquema diferente a platino administrado en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional "La Raza", del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021. Las características generales de la población de estudio de describen a continuación. La media de edad fue de 55 ± 13 años.

Analizando los determinantes que se estudiaron en los tumores triple negativos: iniciando por los aspectos bioquímicos la frecuencia de la expresión de la proteína celular ki67 por inmunohistoquímica <20% fue del 39.3% (n=175) y Ki67 >20% fue del 60.7% (n=270). La presencia de infiltrado linfocitario fue reportada en un 70.3% (n=313) y el 29.7% (n=132) sin presencia de linfocitos. Se determinó el estadio tumoral en el cual la frecuencia de estadio I fue del 4.4% (n=19), 37% en estadio II (n=165), 52.8% estadio III (n=235) y estadio IV el 5.8% (n=26) por lo que se determinó de esta forma que el 41.4% se diagnosticó en estadio tempranos y el 58.6 % en estadios avanzados. La presencia de afección ganglionar fue del 52.8% (n=235). Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio. *

Variable	Descripción
n	445
Edad, año. Media ± DE	55 ± 13
Variables bioquímicas	
Proteína Ki67	
Ki67<20%	175 (39.3)
Ki67>20%	270 (60.7)
Infiltrado linfocitario	
Presente, n (%)	313 (70.3)
Ausente, n (%)	132 (29.7)
Variables clínicas	

Estadio tumoral	
Estadio I, n (%)	19 (4.4)
Estadio II, n (%)	165 (37)
Estadio III, n (%)	235 (52.8)
Estadio IV, n (%)	26 (5.8)
Ganglios	
Presente, n (%)	235 (52.8)
Ausente, n (%)	210 (47.2)

*La variable edad se describe como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas se describen como frecuencia (porcentaje).

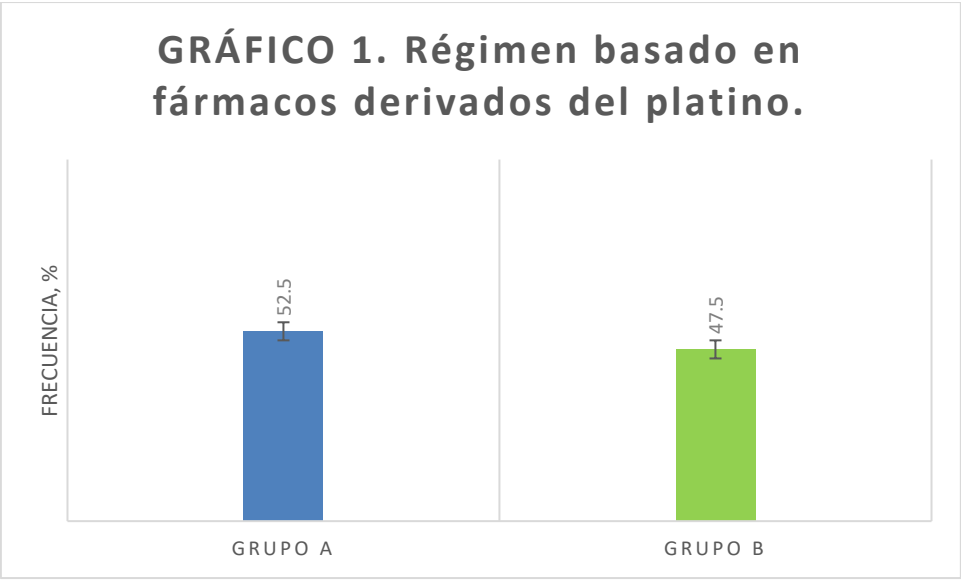
Características del tratamiento farmacológico

Se estratifico el estudio en dos grupos dependiendo del régimen basado en fármacos derivados del platino. Grupo A) AC/T: Ciclofosfamida/do-xorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel cada 3 semanas por 4 ciclos y grupo B) AC/TCpb: (ciclofosfamida/do-xorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel/carboplatino cada 3 semanas por 4 ciclos. La frecuencia de pacientes asignados en el grupo A fue 52.5% (n=234) y en el grupo B 47.5% (n=211). [Tabla 2 y gráfico 1].

Tabla 2. Quimioterapia con régimen basado o no en fármacos derivados del platino. *

	Frecuencia (%)
Grupo A, n (%)	234 (52.5)
Grupo B, n (%)	211 (47.5)

*Las variables se muestran como frecuencias (porcentaje).
Grupo A) AC/T: Ciclofosfamida/do-xorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel cada 3 semanas por 4 ciclos.
Grupo B) AC/TCpb: (ciclofosfamida/do-xorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel/carboplatino cada 3 semanas por 4 ciclos.



La respuesta patológica completa al tratamiento (G5 de Miller y Payne) fue del 44.5% (n=198), respuesta parcial (G3 o 4 de Miller y Payne) del 18.2% (n=81) e incompleta (G1 o 2 de Miller y Payne) del 37.3% (n=166). La media de supervivencia libre de enfermedad fue de 28 ± 20 meses. La media de supervivencia global fue de 35 ± 16 meses. Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 3. Frecuencia de respuesta patológica, supervivencia libre de enfermedad y Supervivencia global de las participantes del estudio. *

	Descripción
Respuesta patológica completa	
Completa (G5), n (%)	198 (44.5)
Parcial (G3 o 4), n (%)	81 (18.2)
Incompleta (G1 o 2), n (%)	166 (37.3)
Supervivencia libre de enfermedad, meses. n (%)	28 ± 20
Supervivencia global, meses. n (%)	35 ± 16

*Las variables continuas se describe como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas se describen como frecuencia (porcentaje).

Características generales de las participantes estratificadas por grupo de intervención

Se estratificaron las características generales por grupos de intervención. A continuación, se describen los resultados.

La media de edad entre los grupos fue la misma (55 ± 13 años). Los descriptores estudiados iniciando por características bioquímicas, la frecuencia de la expresión de la proteína celular ki67 por inmunohistoquímica <20% en el grupo A fue de del 43.1% (n=101) vs 35% (n=74) del grupo B (p= 0.081). La frecuencia de ki67>20% en el grupo A fue 56.9% (n=133) vs grupo B del 65% (n=137), los resultados mostraron tendencia a la significancia estadística (p=0.081).

La presencia de infiltrado linfocitario en el grupo A fue del 70.5% (n=165) vs grupo B referido en un 70.1 (n=148, p=0.507). La presencia de afección ganglionar en el grupo A fue reportada en un 56.4% (n=102) vs 49.3% (n=103) en el grupo B (p=0.066).

Se determinó el estadio tumoral, la frecuencia de estadio I en el grupo A fue del 1.3%(n=3) vs grupo B del 7.5% (n=16), para el estadio II la frecuencia en el grupo A fue del 30.8% (n=72) vs 44% (n= 93) del grupo B, estadio III en el grupo A fue del 60.6% (n=142) vs grupo B 44% (n=93) y la frecuencia de estadio IV en el grupo A fue del 7.3% (n=17) vs 4.5% (n=9) del grupo B, la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa (p=0.001).Los resultados se muestran en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Características generales de la población de estudio.

Variable	Grupo A	Grupo B	p*
n	234	211	
Edad, años. Media ± DE	55 ± 13	55 ± 13	0.921
Variable bioquímica			
Proteína Ki67			

Ki67<20%. n (%)	101(43.1)	74 (35)	0.081
Ki67>20%. n (%)	133 (56.9)	137 (65)	
Infiltrado linfocitario			
Presente. n (%)	165 (70.5)	148 (70.1)	0.507
Ausente. n (%)	69 (29.5)	63 (29.9)	
Variable clínica			
Estadio tumoral			
Estadio I, n (%)	3 (1.3)	16 (7.5)	**0.001**
Estadio II, n (%)	72 (30.8)	93 (44)	
Estadio III, n (%)	142 (60.6)	93(44)	
Estadio IV, n (%)	17 (7.3)	9 (4.5)	
Afección ganglionar]			
Presente, n (%)	132 (56.4)	103 (49.3)	0.066
Ausente, n (%)	102 (43.6)	107 (50.7)	

*La variable edad se describe como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas se describen como frecuencia (porcentaje). *Chi cuadrada y t de student.
Grupo A) AC/T: Ciclofosfamida/do-xorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel cada 3 semanas por 4 ciclos.
Grupo B) AC/TCpb: (ciclofosfamida/do-xorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel/carboplatino cada 3 semanas por 4 ciclos.

La media de supervivencia libre de enfermedad fue mayor en el grupo de intervención B de 32 ± 19 meses vs el grupo A con 24 ± 20 meses (p=0.001). La media de supervivencia global fue mayor en el grupo de intervención B vs Grupo A (B= 39 ± 14 meses vs A= 31 ± 17 meses, p=0.001). Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 5. Frecuencia de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de las participantes del estudio, estratificadas por grupo de intervencion.*

	Grupo A	Grupo B	p**
n	234	211	
Supervivencia libre de enfermedad, meses. n (%)	24 ± 20	32 ± 19	**0.001**

Supervivencia global, meses. n (%)	31 ± 17	39 ± 14	**0.001**

*La variable edad se describe como media ± desviación estándar. ** Prueba T para muestras independientes. **Grupo A) AC/T:** Ciclofosfamida/doxorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel cada 3 semanas por 4 ciclos.
Grupo B) AC/TCpb: (ciclofosfamida/doxorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel/carboplatino cada 3 semanas por 4 ciclos.

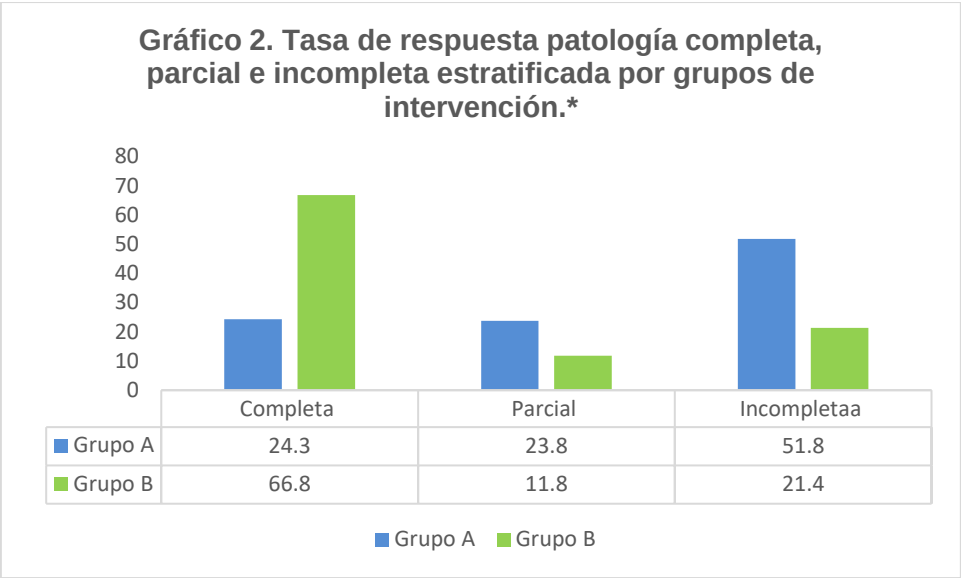
Tasa de respuesta patológica completa, parcial e incompleta.

La tasa de respuesta patológica completa de pacientes tratadas con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino (Grupo B) fue del 66.8% (n=141) vs régimen de quimioterapia neoadyuvante no basada en platino (Grupo A) con 24.3% (n=57). La tasa de respuesta patológica parcial en el grupo A fue del 23.9% (n=56) vs 11.8 (n=25) en el grupo B. La respuesta patológica incompleta en el grupo A fue 51.8% (n=121) vs 21.4% (n=45) del grupo de intervención B. Los resultados fueron diferentes entre los grupos estadísticamente, se muestran en la tabla 6 y gráfico 2 a continuación.

Tabla 6. Tasa de respuesta patología completa, parcial e incompleta estratificada por grupos de intervención. *

	Grupo A	Grupo B	p**
n	234	211	
Completa, n (%)	57 (24.3)	141 (66.8)	
Parcial, n (%)	56 (23.9)	25 (11.8)	**0.001**
Incompleta, n (%)	121(51.8)	45 (21.4)	

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje). **Análisis de Chi-Cuadrada.



La respuesta patológica completa de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo tratadas con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino fue del 37% mayor versus el régimen de quimioterapia neoadyuvante no basada en platino *(OR*= 0.376, *IC al 95%*= 0.297, 0.475, p=0.001). [Tabla 7]

Tabla 7. Respuesta patológica completa con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino. *

	OR	IC al 95%	p
Respuesta patológica completa	0.376	0.297, 0.475	**0.001**

*Regresión logística.

Relación de los descriptores con la respuesta patológica completa.

Como objetivo secundario se planteó determinar si la presencia del marcador de proliferación celular ki67 mayor al 20% se encuentra relacionado con la respuesta patológica completa en tumores de mama triple negativos, en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante independientemente del esquema usado.

En mujeres con respuesta patológica completa la presencia del marcador de proliferación celular ki67 mayor al 20% fue relacionado en un 8% (*OR*=1.008*, IC al 95%*= 0.815, 1.245, p=0.944). estos resultados no fueron significativos estadísticamente. [Tabla 8]

Tabla 8. Presencia del marcador de proliferación celular ki67 mayor al 20% relacionado con la respuesta patológica completa.

	OR	IC al 95%	p
Marcador de proliferación celular ki67 >20%	1.008	0.815, 1.245	0.944

*Regresión logística.

La presencia de infiltrado linfocitario en el tumor triple negativo, tiene un valor pronóstico del 52% para la respuesta patológica completa (OR=0.520, IC al 95%= 0.406, 0.666, p=0.001) independientemente del tipo de esquema de quimioterapia neoadyuvante recibido. Podríamos describir que el infiltrado linfocitario actúa como un factor protector para obtener una respuesta patológica completa, lo cual fue estadísticamente significativo. [Tabla 9]

Tabla 9. Presencia de infiltrado linfocitario en el tumor triple negativo como valor pronóstico para la respuesta patológica completa. *

	OR	IC al 95%	p
Infiltrado linfocitario	0.520	0.406, 0.666	0.001

*Regresión logística.

.

Resultados estratificados por estadio clínico, temprano y tardío

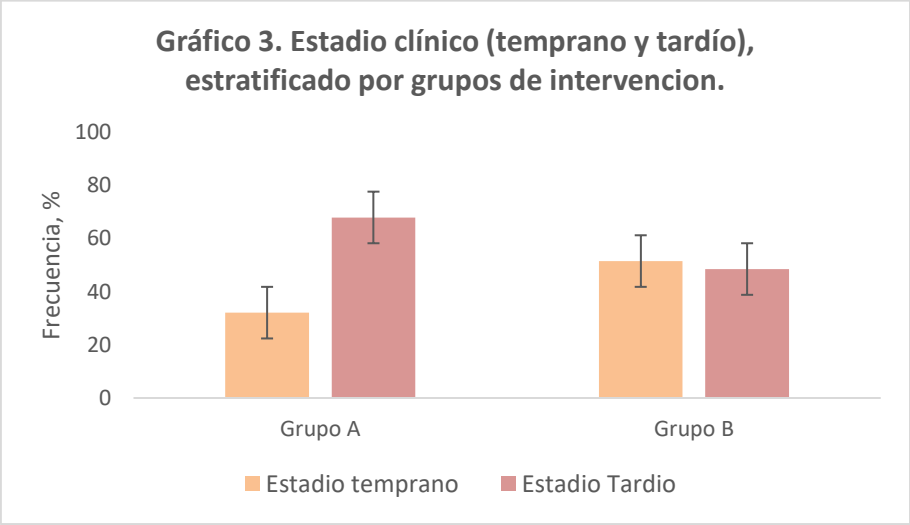
De acuerdo al consenso mexicano de mama 2023 se pueden clasificar los estadios clínicos como tempranos y tardíos, los estadios tempranos se determinan hasta el estadio IIB. En nuestro estudio se observó para el grupo de tratamiento A la frecuencia de pacientes en estadio clínico temprano fue del 32.1% (n=75) vs grupo B con 51.5% (n=109). En etapas tardías de la enfermedad, la frecuencia de pacientes en el grupo A

fue de 67.9% (n=159) vs grupo B con el 48.5% (n=102). Las diferencias entre la etapa clínica y el tratamiento asignado fueron estadísticamente diferentes. [Tabla 10, gráfico 3]

Tabla 10. Frecuencia de estadio clínico (temprano y tardío), estratificado por grupos de intervención. *

Estadio	Grupo A	Grupo B	p
Temprano. n (%)	75 (32.1)	109 (51.5)	0.003
Tardío n (%)	159 (67.9)	102 (48.5)	

*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).



*Las variables se describen como frecuencia (porcentaje).

Tasa de respuesta patológica completa, parcial e incompleta estratificados por estadio clínico (temprano y tardío).

Al comparar la tasa de respuesta patológica completa, parcial e incompleta estratificados por estadio clínico (temprano y tardío) encontramos lo siguiente.

Respecto a la **etapa clínica temprana**, la respuesta completa en el grupo A fue del 40.1% (n=30) vs el grupo B con 83.4% (n=91). Para la respuesta parcial, el grupo A fue del 46.6% (n=35) vs 13.8% (n=15) el grupo B. La respuesta incompleta fue mayor

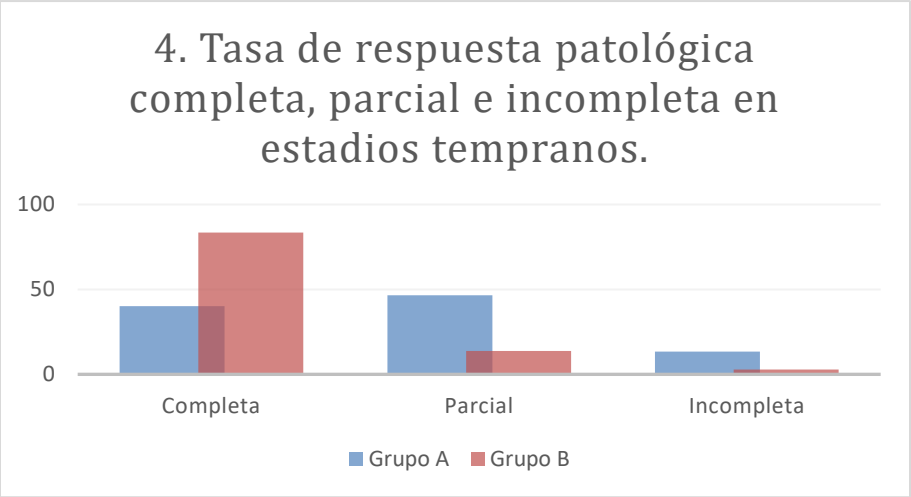
en el grupo A con 13.3% (n=10) vs 2.8% (n=3) en el grupo B. Estas diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas (p=0.001).

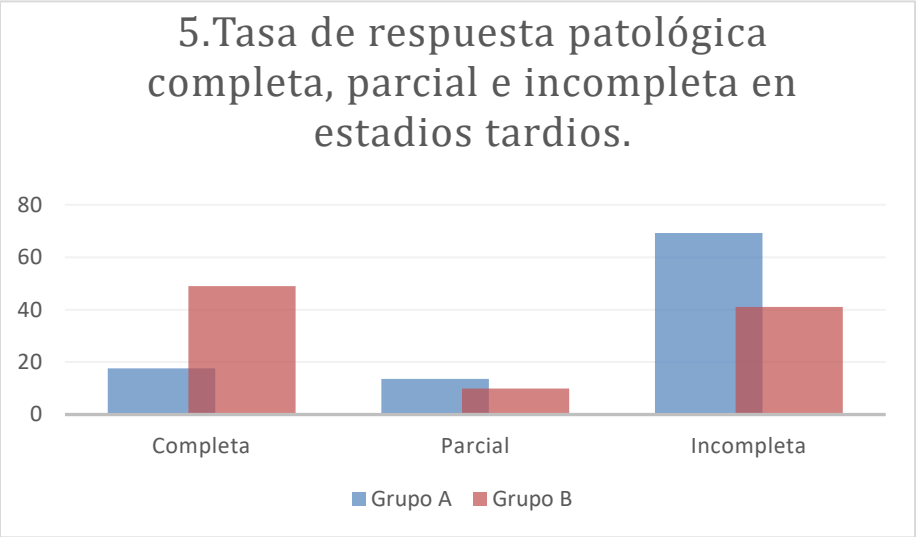
Con relación a la **etapa clínica tardía**, la respuesta completa en el grupo A fue del 17.6% (n=28) vs el grupo B con 49% (n=50). Para la respuesta parcial, el grupo A fue del 13.6% (n=21) vs 9.9% (n=10) el grupo B. La respuesta incompleta fue mayor en el grupo A con 69.2% (n=110) vs 41.1% (n=42) en el grupo B. Estas diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas (p=0.001).

Los resultados se muestran en la tabla 11 a continuación, gráfico 4 -5.

Tabla 11. Tasa de respuesta patológica completa, parcial e incompleta estratificados por estadio clínico (temprano y tardío). *

	Temprano			Tardío		
	Grupo A	Grupo B	p	Grupo A	Grupo B	p
n	75	109		159	102	
Completa n (%)	30 (40.1)	91 (83.4)	0.001	28 (17.6)	50 (49)	0.001
Parcial n (%)	35 (46.6)	15 (13.8)	0.001	21 (13.2)	10 (9.9)	0.001
Incompleta n (%)	10 (13.3)	3 (2.8)	0.001	110 (69.2)	42 (41.1)	0.001





Respecto a la supervivencia libre de la enfermedad.

La supervivencia libre de enfermedad es 19% mayor en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante basado en platino para cáncer de mama triple negativo. (*OR*=0.191, *IC al 95%*= 0.266, 0.423, *p*=0.001) [Tabla 11]

Tabla 12. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante basado en platino.

	OR	IC al 95%	p
Supervivencia libre de enfermedad	0.191	0.266, 0.423	0.001

*Regresión logística.

A menor estadio tumoral clínico al momento del diagnóstico se asocia un 43% como factor protector para un periodo libre de la enfermedad más prolongado (*OR*= -0.434, *IC al 95%*= -2.910, -3.103, *p*= 0.001), así como para la supervivencia global en un 39% (*OR*= -0.393, *IC al 95%*= -3.030, -3.302, *p*= 0.001) de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo tratadas con quimioterapia neoadyuvante administrado en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, del Centro Médico Nacional “La Raza” en el período enero de 2017 a diciembre 2021 durante al menos dos años. [Tabla 13]

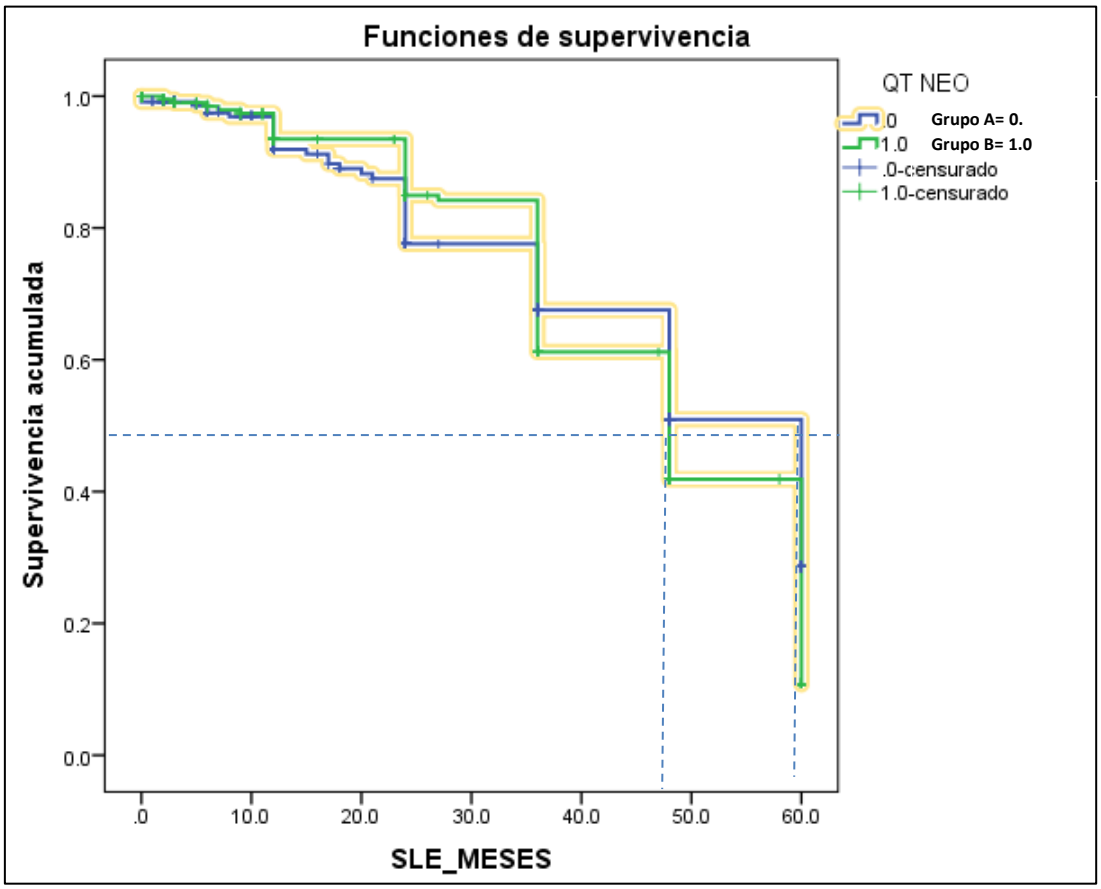
Tabla 13. Estadio tumoral clínico y supervivencia global con quimioterapia neoadyuvante

	OR	IC al 95%	p
Periodo libre de la enfermedad	-0.434	-2.910, -3.103	0.001
Supervivencia global	-0.393	-3.030, -3.302	0.001

Supervivencia libre de enfermedad en estadios tempranos, estratificado por grupos de intervención (quimioterapia), expresión de proteína celular ki67, presencia de ganglios e Infiltrado linfocitario.

A. Grupos de intervención.

En la siguiente gráfica se muestra en color azul el grupo de tratamiento A y en color verde el grupo B, la supervivencia acumulada de semanas libres de enfermedad en meses, en estadios tempranos de la enfermedad. (Gráfica 6)



Gráfica 6. Supervivencia libre de enfermedad en estadios tempranos de la enfermedad, estratificado por grupos de intervención. Grupo A=0, Grupo B=1.

14. Supervivencia libre de enfermedad en estadios tempranos, estratificado por grupos de intervención. *			
	Chi cuadrada	IC al 95%	P
Grupo A vs B	2.27	-43.1, 47.9	0.132

* Log Rank (mantel-Cox)

B. Expresión de la proteína Ki67.

Comparando la supervivencia libre de enfermedad en meses, para los estadios tempranos en relación a la expresión de la proteína celular ki67 por inmunohistoquímica >20% o < 20% en el reporte de patología. En color azul el grupo 0 = Ki 67 < 20% y grupo 1 = Ki 67 > 20%.

15. Supervivencia libre de enfermedad en estadios tempranos, estratificado por proteína celular ki67 por inmunohistoquímica >20%. *			
	Chi cuadrada	IC al 95%	P
Ki 67 < 20% vs > 20%	0.147	-44.2, 49.9	0.702

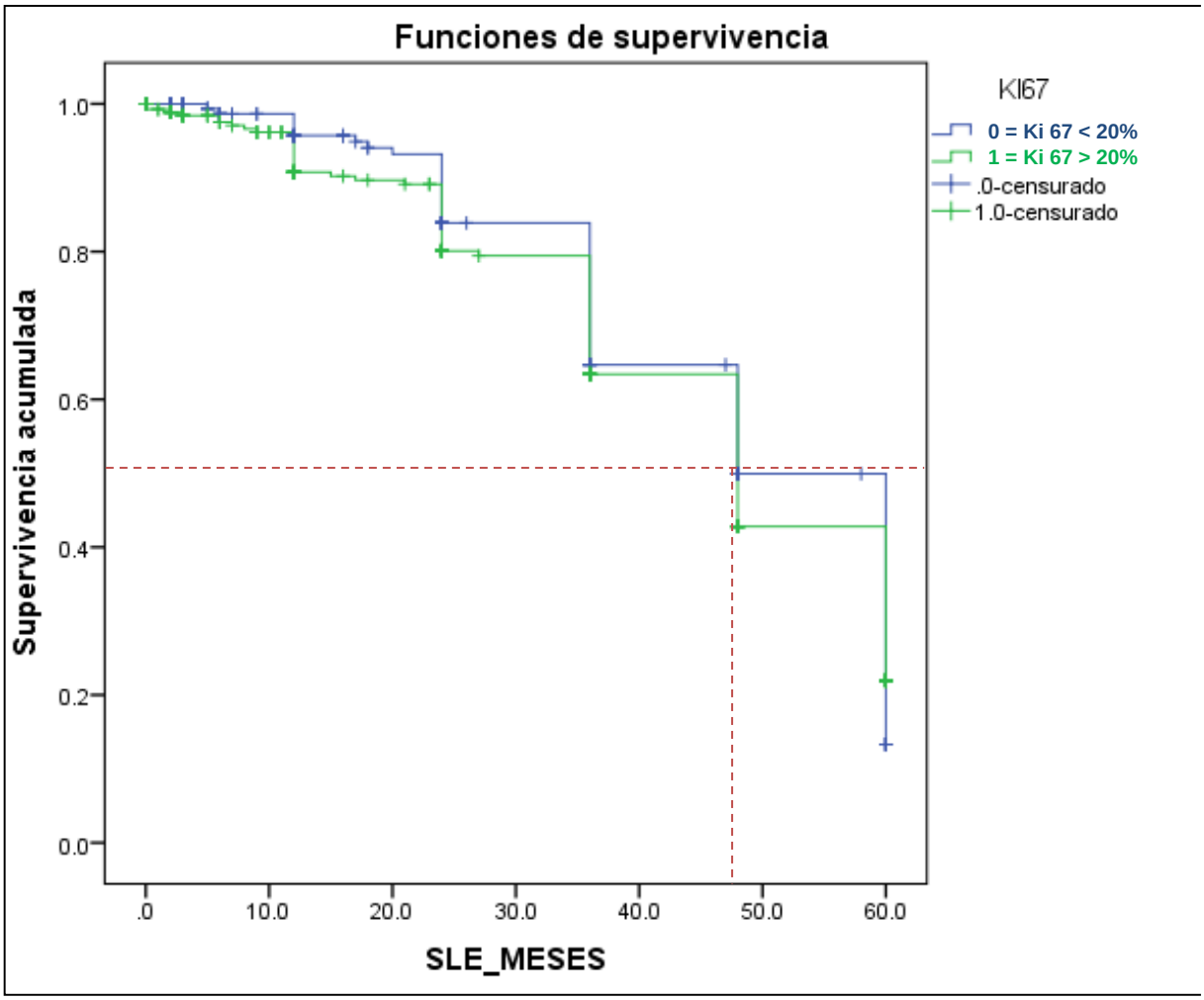


Gráfico 7: supervivencia libre de enfermedad en estadios tempranos, estratificado por proteína celular ki67 por inmunohistoquímica >20% o < 20%.

C. Infiltrado linfocitario.

Sobre la supervivencia acumulada de semanas libres de enfermedad en meses, en estadios tempranos de la enfermedad respecto al infiltrado linfocitario.

0 = Con infiltrado linfocitario (azul)
1 = Sin infiltrado linfocitario (verde)

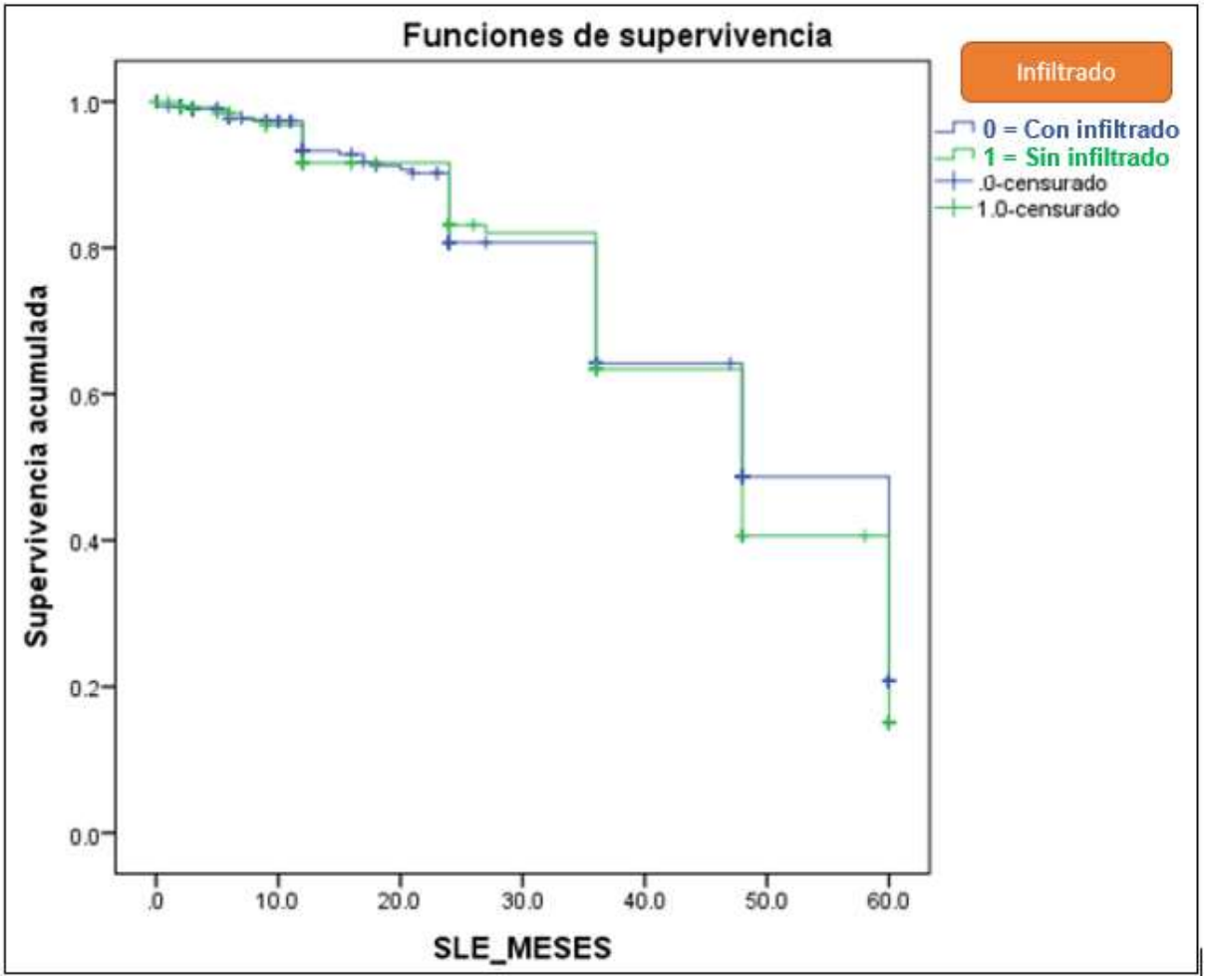


Gráfico 8: Supervivencia libre de enfermedad en estadios tempranos, estratificado por la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario.

16.Supervivencia libre de enfermedad en estadios tempranos, estratificado por la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario. *			
	Chi cuadrada	IC al 95%	P
infiltrado linfocitario	0.702	-43.6, 48.2	0.402

*Log Rank (mantel-Cox)

D. Afección ganglionar.

Ganglios (Azul= sin afección, Verde = con afección) sobre la supervivencia acumulada de semanas libres de enfermedad en meses, en estadios tempranos de la enfermedad.

17.Supervivencia libre de enfermedad en estadios tempranos, estratificado por la presencia o ausencia de ganglios. *			
	Chi cuadrada	IC al 95%	P

Ganglios presentes vs ausentes	0.028	-44.05, 48.01	0.867

*Log Rank (mantel-Cox)

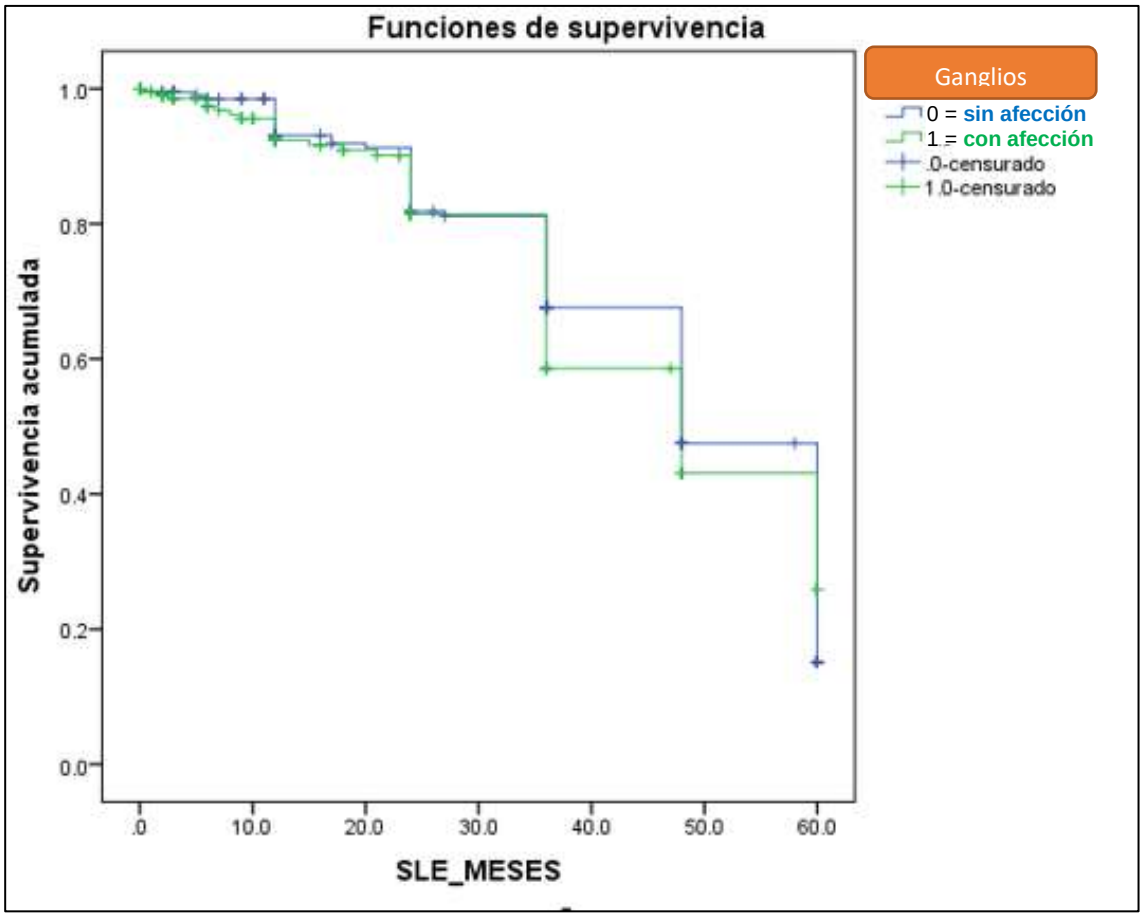


Gráfico 9: Supervivencia libre de enfermedad en estadios tempranos, estratificado por la presencia o ausencia de afección ganglionar*

Supervivencia libre de enfermedad en estadios tardíos, estratificado por grupos de intervención (quimioterapia), expresión de proteína celular ki67, presencia de ganglios e Infiltrado linfocitario.

A. Grupos de intervención.

A continuación, la analizamos la supervivencia acumulada de semanas libres de enfermedad en meses, en estadios tardíos de la enfermedad de acuerdo al grupo de intervención, Grupo A (sin platinos) en color azul, Grupo B (con platinos) en color verde.

18.Supervivencia libre de enfermedad en estadios tardíos, estratificado por grupos de intervención. *			
	Chi cuadrada	IC al 95%	P
Grupo A vs B	22.7	27.9, 34.3	0.001

*Log Rank (mantel-Cox)

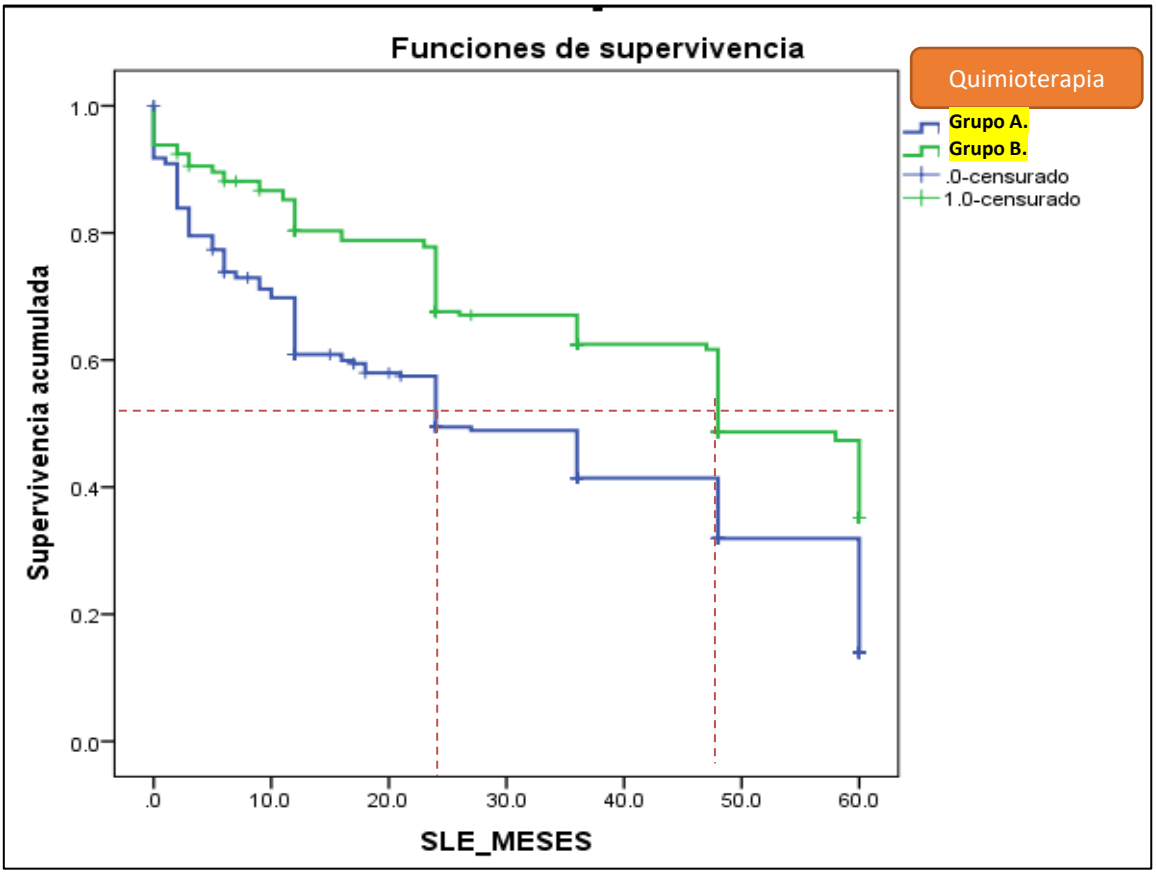


Gráfico 10: Supervivencia libre de enfermedad en estadios tardíos de la enfermedad, estratificado por grupos de intervención.

B. Expresión de la proteína Ki67.

Comparando la supervivencia libre de enfermedad en meses, para los estadios tardíos en relación a la expresión de la proteína celular ki67 por inmunohistoquímica >20% o < 20% en el reporte de patología. En color azul el grupo 0 = Ki 67 < 20% y grupo 1 = Ki 67 > 20%.

19.Supervivencia libre de enfermedad en estadios tardíos, estratificado por proteína celular ki67 por inmunohistoquímica >20%. *			
	Chi cuadrada	IC al 95%	P

Ki 67 < 20% vs > 20%	0.968	-33.3, 40.4	0.325

Log Rank (mantel-Cox)

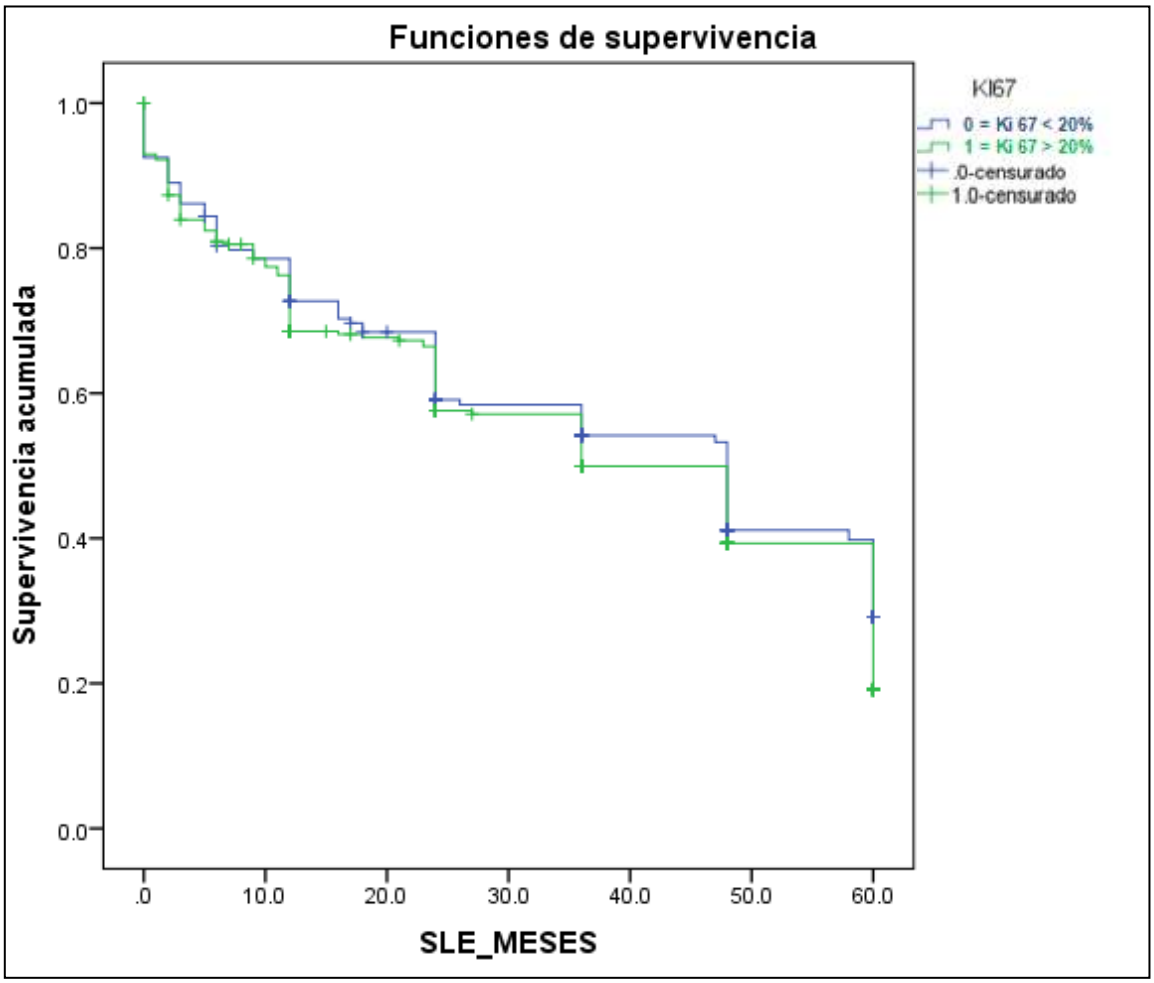


Gráfico 11: Supervivencia libre de enfermedad en estadios tardíos, estratificado por proteína celular ki67 por inmunohistoquímica >20%. *

C. Infiltrado linfocitario.

Sobre la supervivencia acumulada de semanas libres de enfermedad en meses, en estadios tardíos de la enfermedad respecto al infiltrado linfocitario.

0 = Con infiltrado linfocitario (azul)
1 = Sin infiltrado linfocitario (verde)

20.Supervivencia libre de enfermedad en estadios tardíos, estratificado por la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario. *			
	Chi cuadrada	IC al 95%	P

Infiltrado linfocitario	19.106	30.1- 35.5	0.001

*Log Rank (mantel-Cox)

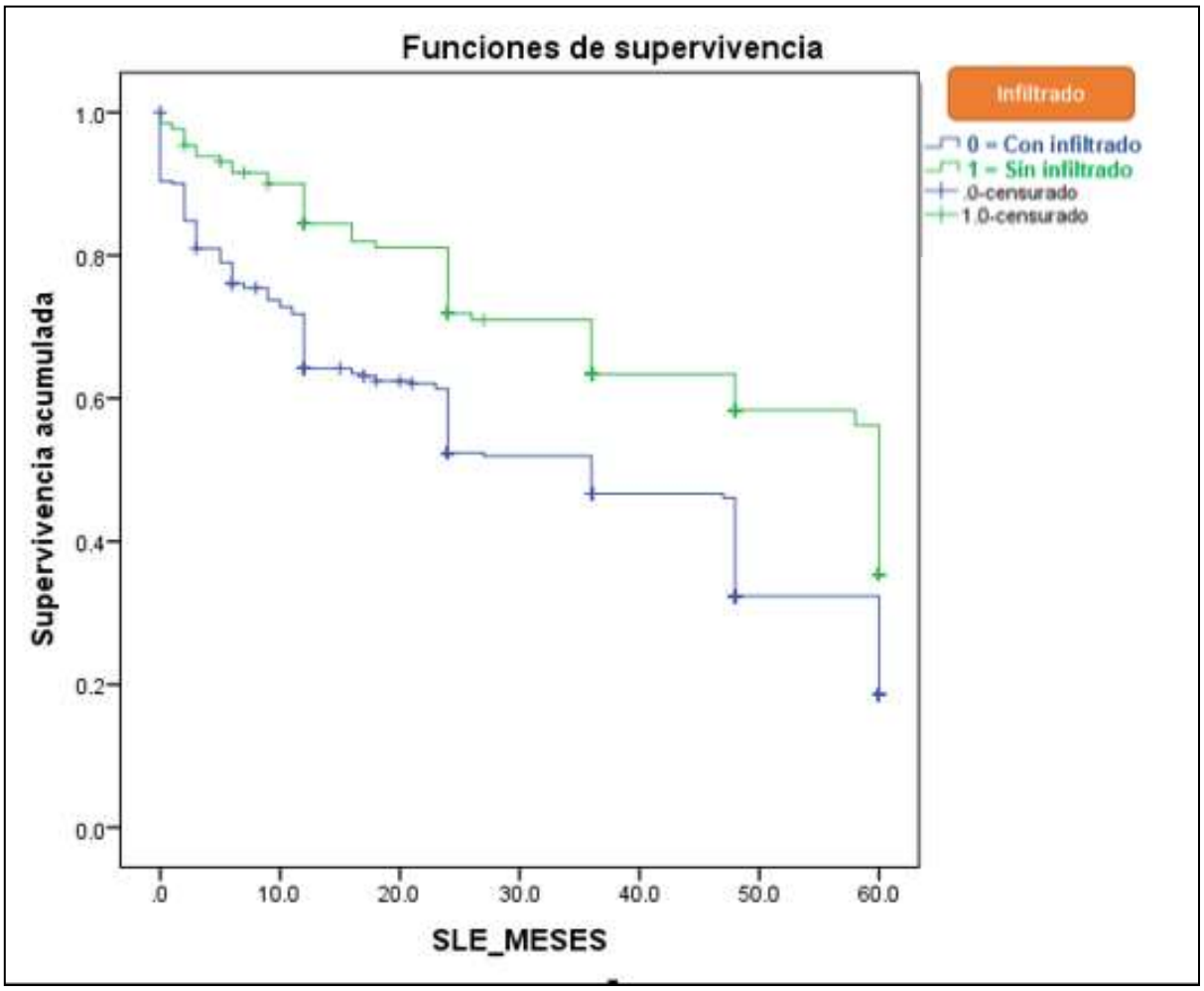


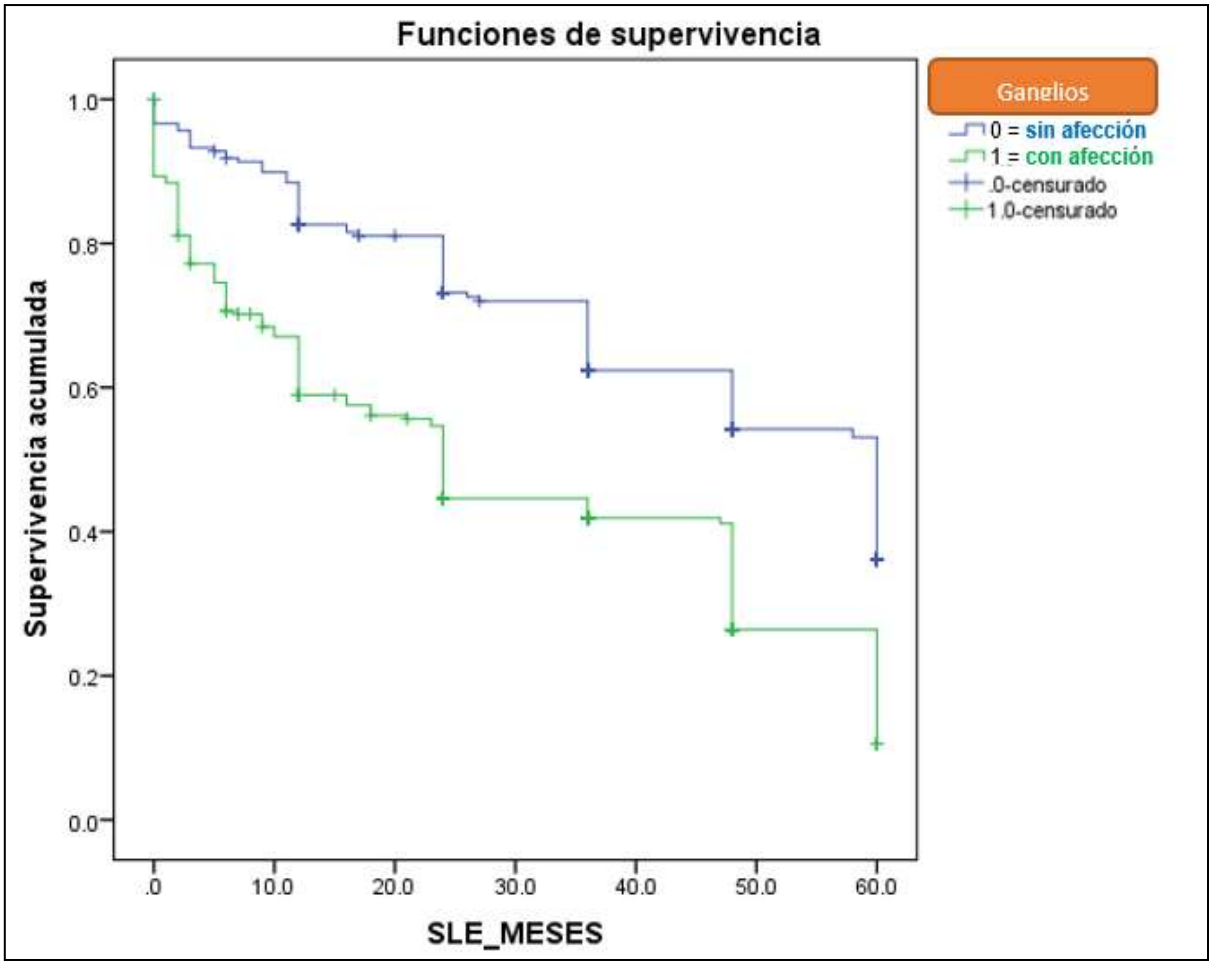
Gráfico 12. Supervivencia libre de enfermedad en estadios tardíos, estratificado por la presencia o ausencia de infiltrado linfocitario. *

D. Afección ganglionar.

Ganglios (Azul = sin afección, Verde = con afección) sobre la supervivencia acumulada de semanas libres de enfermedad en meses, en estadios tardíos de la enfermedad.

21.Supervivencia libre de enfermedad en estadios tardíos, estratificado por la afección ganglionar. *			
	Chi cuadrada	IC al 95%	P
Ganglios	40.7	40.5, 46.4	0.001

*Log Rank (mantel-Cox)



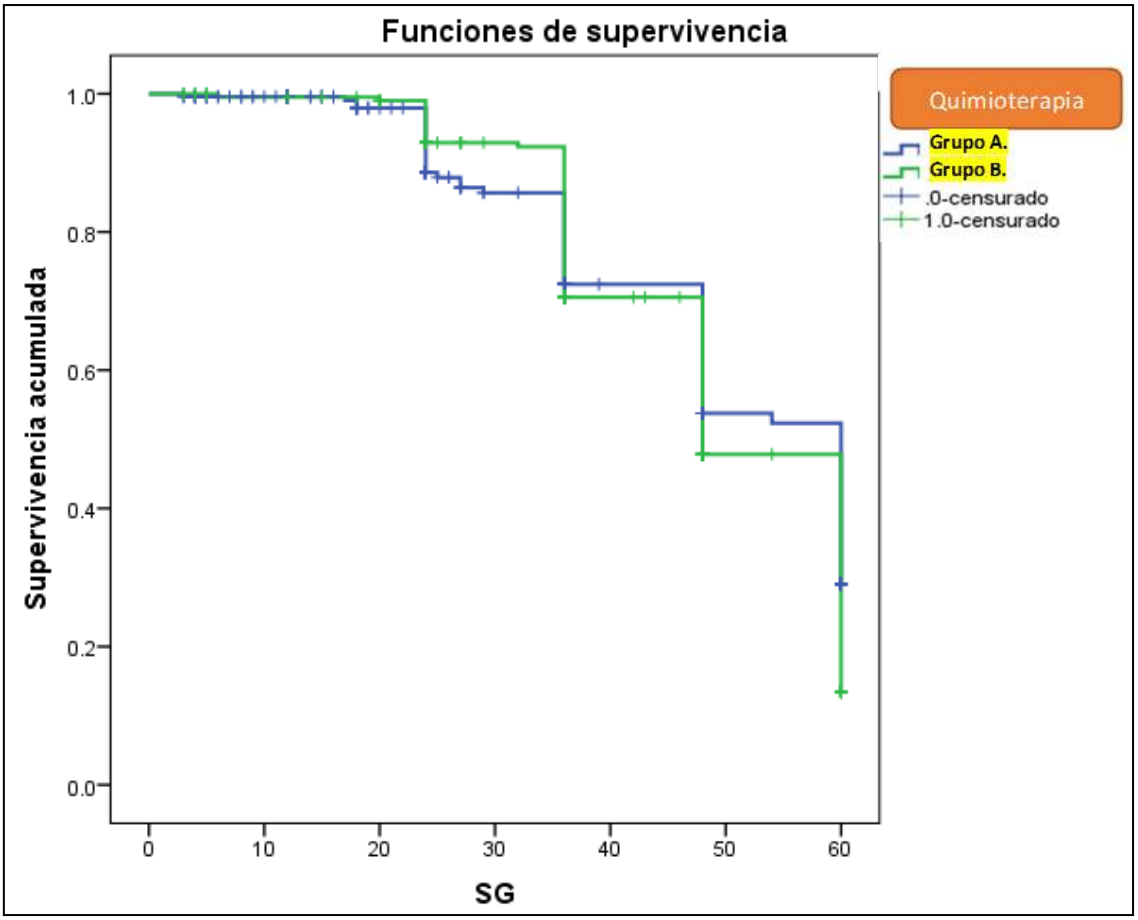
Grupo 13: Supervivencia libre de enfermedad en estadios tardíos, estratificado por la presencia o ausencia de ganglios. *

Supervivencia global de enfermedad en estadios tempranos y tardíos de la enfermedad, estratificado por grupos de intervención.

Se muestra a continuación en color azul el grupo de tratamiento A y color verde grupo B la supervivencia global en meses, en estadios tempranos de la enfermedad. (Gráfica 6)

22. Supervivencia global en estadios tempranos, estratificado por grupos de intervención. *			
	Chi cuadrada	IC al 95%	P
Grupo A vs B	1.228	-46.9, 51.4	0.268

* Log Rank (mantel-Cox)

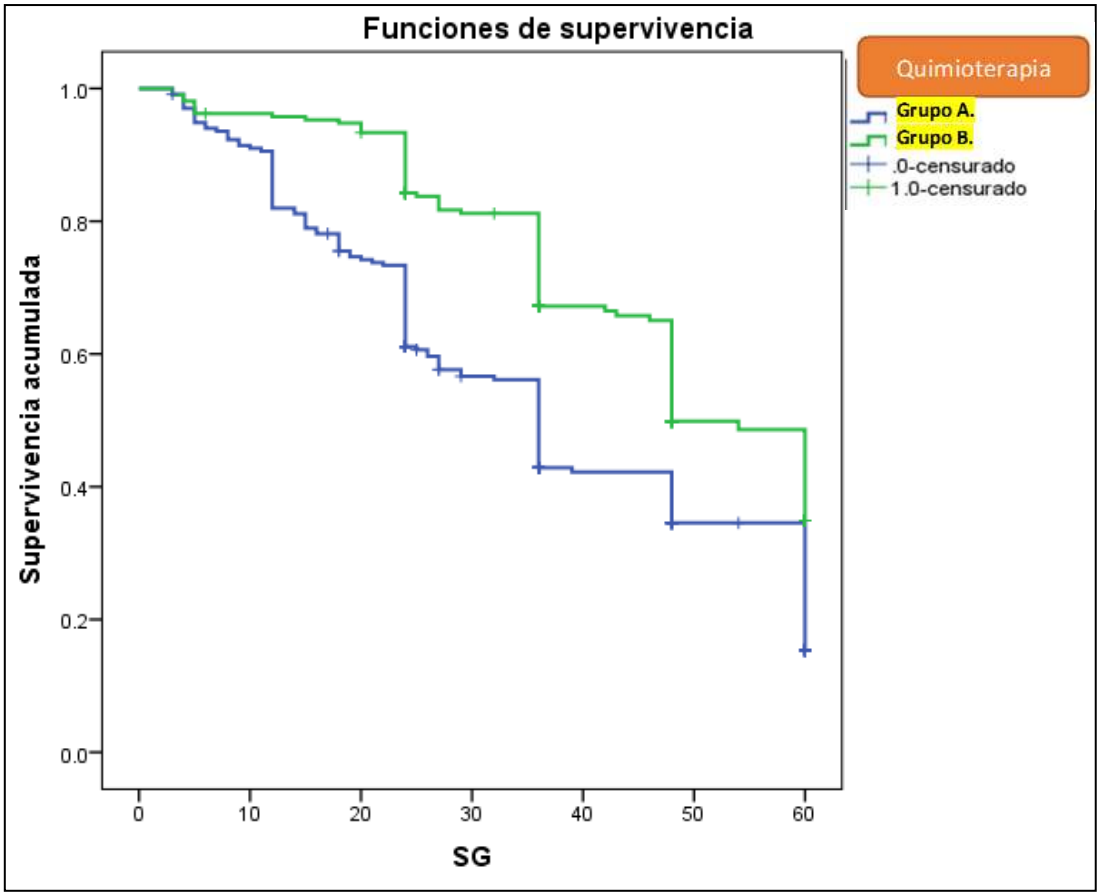


Gráfica 14. Supervivencia global de enfermedad en estadios tempranos de la enfermedad, estratificado por grupos de intervención. Grupo A=0, Grupo B=1.

En la gráfica, se muestra a continuación en color azul el grupo de tratamiento A y color verde grupo B la supervivencia global en meses, en estadios tardíos de la enfermedad.

23. Supervivencia global en estadios tardíos, estratificado por grupos de intervención. *			
	Chi cuadrada	IC al 95%	P
Grupo A vs B	28.1	34.2, 39.4	0.001

*Log Rank (mantel-Cox)



Gráfica 15. Supervivencia global de enfermedad en estadios tardíos de la enfermedad, estratificado por grupos de intervención. Grupo A=0, Grupo B=1.

Discusión de resultados

El cáncer de mama (CM) es un complejo heterogéneo de enfermedades, un espectro configurado por subtipos moleculares, con un perfil de comportamiento biológico ampliamente diverso, en estas diferencias radican los patrones de presentación clínica y la respuesta a las modalidades de tratamiento y consecuentemente a los resultados clínicos y pronósticos. (1-2)

A nivel mundial, el CM se reporta como la segunda causa de muerte en mujeres después del cáncer de pulmón, afectando a 1 de cada 12 mujeres a lo largo de su vida. La tasa de incidencia a nivel nacional es de 18.55 casos nuevos por cada 100 mil habitantes mayores de 20 años. (3-5)

Nuestro objetivo fue comparar la tasa de respuesta patológica completa de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo con régimen de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante basada en platino en comparación con mujeres tratadas con régimen de quimioterapia diferente a platinos, administrada en el Hospital de Gineco Obstetricia No 3, del Centro Médico Nacional "La Raza" en el período enero de 2017 a diciembre 2021.

Respecto a los tumores de cáncer de mama triple negativo se ha estudiado que ciertos factores pronósticos que para otros subtipos moleculares ayudan a predecir la respuesta al tratamiento y/o menor recurrencia como son: **estadio tumoral al momento del diagnóstico, afección ganglionar y tamaño tumoral** son cuestionables para el subtipo en estudio (TN) y se ha observado no son dependientes. (13) Por lo que nos enfocamos en algunos que si parecen tener relevancia los cuales son: **el infiltrado linfocitario** y **Ki 67** como marcador de proliferación celular, tomando el punto de corte de acuerdo al último consenso mexicano de mama 2023 en 20%.

La QT neoadyuvante, permite no solo obtener información pronostica, sino también abrir una ventana terapéutica en la adyuvancia, según los resultados obtenidos en la biopsia quirúrgica. (39 -40).

La neoadyuvancia con esquemas clásicos, combinación de antraciclina y taxanos suele ser aún el estándar en muchos centros de tratamiento para el CMTN sin embargo se ha demostrado elevada toxicidad, por lo que es importante la exploración de los resultados de la quimioterapia con sales de platino con los cuales presentan menores reacciones adversas, y valorar su relación con la tasa de respuesta patológica, con lo cual se ha determinado mayor SLE y SG. (64)

En nuestro estudio se analizaron 445 expedientes, la media de edad fue de 55 ± 13 años. Se estratifico el estudio en dos grupos según el régimen de quimioterapia neoadyuvante usado. Siendo el **grupo A** el régimen sin platinos (AC/T) y grupo **B** el régimen con platinos (AC/TCpb). De las 445 pacientes estudiadas el 52.5% (n=234) pertenecieron al **grupo A** y 47.5% (n=211) a**l grupo B,** observando que en esta unidad

hospitalaria se administran ambos esquemas de quimioterapia neoadyuvante de forma similar.

El objetivo principal de esta tesis fue determinar la tasa de respuesta patológica completa en ambos grupos de estudio. En general se obtuvo respuesta patológica completa en el 44.5% (M y P 5), parcial en el 18.2% (M y P 3,4) e incompleta el 37.3% (M y P 1,2). Al analizarlo por grupos observamos diferencias significativas (p=0.001): la tasa de respuesta patológica completa fue del 24.3% en el grupo A y del 66.8% en el grupo B, la respuesta parcial fue del 23.9% en el grupo A y del 11.8% en el grupo B, y la respuesta incompleta fue del 51.8% en el grupo A y del 21.4% en el grupo B. **Parece 37% más probable lograr una respuesta patológica completa con el esquema de quimioterapia neoadyuvante asociado a sales de platino (p=0.001).**

Sin embargo, es importante estudiar si la respuesta obtenida fue resultado del esquema de quimioterapia con sales de platino o si se debe a las características expresadas en el tumor, por lo que a continuación analizamos los descriptores.

En el estudio de Fasching, se observó que a mayor expresión de Ki67, la tasa de respuesta patológica completa (RPC) aumentaba hasta un 50.6%. Al analizar a nuestras pacientes con expresión de Ki67 por encima del 20%: en el Grupo A con RPC: 56.9%, en el Grupo B con RPC: 65%. Sin embargo, al considerar a todas las pacientes con cáncer de mama triple negativo, la expresión de Ki67 por encima del 20% solo se relacionó con un 8% de casos (OR=1.008, IC al 95% = 0.815-1.245, p=0.944). Por lo tanto, no parece representar un factor pronóstico significativo para la RPC independiente del tipo de quimioterapia usado. En futuros estudios, podría explorarse un punto de corte menor como en otros artículos (por ejemplo, 13% o 10%) para un análisis más detallado.

El infiltrado linfocitario estuvo presente en el 70.3% del total de las pacientes, en el grupo A fue del 70.5% vs grupo B referido en un 70.1%, siendo esta distribución no estadísticamente significativa para la respuesta obtenida p=0.507, no hay evidencia suficiente para afirmar que la distribución del infiltrado linfocitario difiere significativamente entre los grupos A y B, por lo que no se asume que la mayor respuesta patológica en el grupo B sea adjudicado a esta característica. Sin embargo

encontramos que es un factor pronostico hasta en el 52% para obtener RPC en tumores triple negativo independiente del esquema de quimioterapia administrado (OR=0.520), pudiendo describirlo como un factor protector significativo para obtener dicha respuesta.

La presencia de afección ganglionar estuvo presente en el 52.8% de las pacientes, En el grupo A, el 56.4% de los pacientes presentaron afección ganglionar, mientras que en el grupo B, este porcentaje fue del 49.3%. La diferencia entre los grupos no resultó ser estadísticamente significativa, con un valor de p de 0.066. Por lo tanto, no parece determinar una característica por lo que en el grupo B se haya obtenido mayor respuesta patológica, ni determina un factor pronóstico para la respuesta patológica, coincidiendo con lo que otros estudios ya comentaban (13).

De acuerdo a Kumar, el estadio tumoral es un factor pronostico cuestionable en el cáncer de mama triple negativo, por lo que estudiamos la relación de la respuesta patológica con los estadios clínicos al momento del diagnóstico. Encontramos al 4.4 % de las pacientes en Estadio 1, 37% en estadios II, 52.8 estadios III y 5.8% en estadio IV. Al parecer la distribución fue diferente entre ambos grupos de estudio (p=0.001): estadio I 1.3% vs 7.5%, II 30.8% vs 44%, III 60.6% vs B 44% y IV 7.3% vs 4.5%. De acuerdo al último consenso de mama 2023, clasificamos a las pacientes en dos estadios (tempranos y tardíos) siendo el corte de los mismos el estadio clínico IIB y partiendo de esto encontramos 41.3.% en estadios tempranos y 58.6% en tardíos.

La comparación de la frecuencia de estadios tempranos entre los grupos A y B mostró un 32.1% en el grupo A y un 51.5% en el grupo B, respectivamente. En cuanto a los estadios tardíos, representaron un 67.9% en el grupo B y un 48.5% en el grupo A. Estos hallazgos sugieren una preferencia aparente por administrar esquemas asociados a sales de platino en estadios tempranos en esta unidad en comparación con los estadios tardíos. Sin embargo, según la literatura, ambos esquemas de tratamiento se proponen para estadios tempranos, dejando la elección al criterio del oncólogo clínico.

De lo anterior se desprende la importancia de comparar la respuesta patológica en ambos grupos de intervención (A vs. B) tanto en estadios tempranos como en estadios

tardíos. Esto nos permite determinar si la respuesta patológica completa se debió al uso de platinos o si se relaciona con el diagnóstico temprano. La respuesta patológica completa se obtuvo en mayor porcentaje en ambos estadios clínicos en el grupo de pacientes en quien se usó quimioterapia basado platinos, en estadios tempranos encontramos respuesta significativamente mayor en el grupo B (83.4%) en comparación con el grupo A (40.1%), con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.001). En etapas tardías también fue mayor en el grupo B (49%) en comparación con el grupo A (17.6%), con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.001). Estos resultados parecen indicar la influencia del tratamiento con sales de platino con la respuesta patológica completa, y no solo la influencia del estadio clínico.

Por otra parte, la respuesta patológica a la quimioterapia se correlaciona estrechamente con la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia (29-32), por lo que es crucial analizar la SLE y SG. Encontramos en este estudio que la media de SLE fue de 28 ± 20 meses en el total de las pacientes, siendo mayor en el grupo B con 32 ± 19 meses vs grupo A, que registró 24 ± 20 meses, estadísticamente significativo (p=0.001). Esto sugiere que el uso de platino puede prolongar en un 19% más el período durante el cual las pacientes permanecen libres de enfermedad (OR=0.191, P=0.001), concordando con el estudio de Yu y col. en el que se encontró para el grupo PCb (86.5%) en comparación con el grupo CEF-T (80.3%) (*p=0.03).*

Cabe destacar que también encontramos que a menor estadio tumoral al momento del diagnóstico se asoció como un factor protector hasta en el 43% para permanecer en un periodo libre de enfermedad (*OR*= -0.434, *IC al 95%*= -2.910, -3.103, *p*= 0.001). Por lo que también parece relevante estudiar ahora la sobrevida por estadios, de lo cual se analiza lo siguiente.

En estadios tempranos la supervivencia libre de la enfermedad (meses) no parece tener diferencia significativa entre los grupos de intervención A y B (p=0.132), ni con la presencia de Ki 67 < 20%, ni con la presencia de infiltrado linfocitario, ni con la ausencia de afección a nivel ganglionar. Sin embargo, en estadios tardíos la SLE fue mayor en el grupo de intervención B, con una media de semanas libres de enfermedad de hasta 50 meses, comparado con el grupo A con una media menor de 20 meses,

esto estadísticamente significativo con ($\chi 2$= 22.7, IC95% de 27.9 a 34.3,p de 0.001), por lo que al parecer el usar platinos en estadios tardíos ofrece en resultado superior. Sin embargo, también observamos que, en estadios tardíos, la supervivencia fue mayor en las pacientes que no presentaron infiltrado linfocitario (χ^2= 19.1, IC95% de 30.1 a 35.5, p=0.001) o que no mostraron afectación a nivel ganglionar (χ^2= 40.7, IC95% de 40.5-46.4, p=0.001). Esto podría deberse a que la afectación ganglionar y el infiltrado linfocitario son más frecuentes en estadios tardíos, por lo que su ausencia podría determinar una mayor supervivencia. Sin embargo, este hallazgo podría ser objeto de estudio en el futuro.

Por lo tanto determinamos en este estudio que el uso del esquema AC/TCpb sobre todo en etapas tardías resultó beneficioso para las pacientes en términos de la supervivencia acumulada de semanas libres de enfermedad en meses, en comparación con la terapia convencional sin tratamiento a base de platino. Nuestros hallazgos fueron consistentes con los reportados por Bian y col. (62).

Por último, la media de supervivencia global fue de 35 ± 16 meses presentando diferente comportamiento en ambos grupos siendo mayor en el grupo de intervención B de 32 ± 19 meses vs el grupo A con 24 ± 20 meses (p=0.001), por lo tanto, al obtener una RPC con platinos, parece mejorar la supervivencia global. Al igual que la SLE la SG fue mayor en las pacientes en las que se usó quimioterapia neoadyuvante con platinos (χ^2= 28.1, IC95% de 34.2, 39.4 p=0.001), lo cual esta de acuerdo al estudio de Pandy y col. (54)

En general se logró determinar que la respuesta patológica completa con quimioterapia neoadyuvante basada en platinos fue mayor y se correlacionó favorablemente con la supervivencia libre de enfermedad, la ausencia de recidiva y la supervivencia global.

CONCLUSIONES

La población estudiada con cáncer de mama triple negativo en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, del Centro Médico Nacional “La Raza”, durante el período de enero de 2017 a diciembre de 2021, mostró características similares en cuanto a la expresión

de Ki67, el infiltrado linfocitario y la afección ganglionar. Se observó una tasa de respuesta patológica completa del 37% mayor en los regímenes de quimioterapia con platinos vs sin platinos (OR=0.376, IC al 95% = 0.297-0.475, p=0.001).

La presencia de infiltrado linfocitario parece determinar un factor pronóstico hasta en el 52% para lograr una respuesta patológica completa independiente al esquema de quimioterapia usado.

En esta instancia hospitalaria, los oncólogos médicos tienden a utilizar el régimen de platinos con mayor frecuencia en estadios tempranos que en los tardíos. Se observó una tasa de respuesta patológica completa más alta en estadios tempranos tratados con platinos (83.4%). Sin embargo, también se observó un porcentaje más alto en estadios tardíos (49%) en comparación con otro esquema diferente a los platinos (17.6%).

Al parecer, los estadios tardíos tratados con platinos muestran una mayor duración en semanas libres de enfermedad, con una media de hasta 50 meses en comparación con los 20 meses de otros esquemas. Este resultado también se refleja en la supervivencia global. Por lo tanto, el uso de quimioterapia neoadyuvante con platinos demostró ser efectivo en mejorar tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global. Por lo tanto, se recomienda tener en cuenta esta opción terapéutica al momento de planificar el tratamiento.

La detección temprana de tumores se ha asoció con un 43% de reducción en el riesgo de recaída de la enfermedad y la mejora de la supervivencia global. Por lo que sigue siendo fundamental resaltar la importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

REFRENCIAS

1. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol. 2014;5(3):412-24.
2. Tapia MJ, Pesci FA, López TV, et al. Características clínico patológicas del Cáncer de Mama Triple Negativo. Revisión de cinco años. Rev Venez Oncol. 2019;31(3):582-93.
3. World Health Organization. WHO report on the global breast cancer, 2020. Breast Cancer [Internet]. Revisado de https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer. [acceso en Octubre 2022]
4. Kaya V, Yildirim M, Yazici G, Gunduz S, Bozcuk H, Paydas S. Effectiveness of Platinum-Based Treatment for Triple Negative Metastatic Breast Cancer: a Meta-Analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(5):1169-73.
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI): Comunicado de Prensa 571/21. Estadística a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre), 2021. INEGI [Internet]. Revisado de https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHACANCER2021. [acceso en octubre 2022]
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.
7. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(4):649-56.
8. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-52.
9. Lips EH, Benard-Slagter A, Opdam M, et al. BRCAness digitalMLPA profiling predicts benefit of intensified platinum-based chemotherapy in triple-negative and luminal-type breast cancer. Breast Cancer Res. 2020;22(1):79.
10. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus of the primary therapy of early breast cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24(9):2206-23.

11. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breastcancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus of the primary therapy of early breast cancer 2015. Ann Oncol. 2015;26(8):1533-46.
12. Senkus E, Kyriades S. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2015;26(supp5):8-30.
13. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2015 Sep 4;293(2):247–69.
14. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz-Aziz A, et al. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. Ginecol Obstet Mex. 2011;79(8):482-8.
15. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients. High prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mas index and parity. Cancer. 2011; 117:3658-69.
16. Yang R, Shi YY, Han XH, Liu S. The Impact of Platinum-Containing Chemotherapies in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Meta-Analytical Approach to Evaluating Its Efficacy and Safety. Oncol Res Treat. 2021;44(6):333-43.
17. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 2014;106(5):dju055.
18. Evans DG, Howell A. Are We Ready for Online Tools in Decision Making forBRCA1/2Mutation Carriers? Journal of Clinical Oncology. 2012 Feb 10;30(5):471–3.
19. Lakhani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The Pathology of Familial Breast Cancer: Predictive Value of Immunohistochemical Markers Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER-2, and p53 in Patients With Mutations in BRCA1 and BRCA2. Journal of Clinical Oncology. 2002 May 1;20(9):2310–8.

20. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2008 Sep 10;26(26):4282–8.
21. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2009 Oct 23;121(2):479–83.
22. Pichard C, Geneviève Plu-Bureau, Castro M, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. Maturitas. 2008 May 20;60(1):19–30.
23. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. Journal of Clinical Oncology. 2006 Dec 20;24(36):5664–71.
24. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum MJ. Retrospective Analysis of Time to Recurrence in the ATAC Trial According to Hormone Receptor Status: An Hypothesis-Generating Study. 2005 Oct 20;23(30):7512–7.
25. Nielsen TO. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. Clinical Cancer Research. 2004 Aug 15;10(16):5367–74.
26. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000 Aug;406(6797):747–52.
27. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001 Sep 11;98(19):10869–74.
28. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple negative breast cancers? Int J Cancer. 2008;123:36-40.
29. Ramírez-Torres N, Rivas-Ruiz R, García-García JJ. Los subtipos moleculares en cáncer de mama avanzado responden diferente a la

quimioterapia neoadyuvante: evaluación de la respuesta patológica completa y pronóstico. Gac Mex Oncol.2018;17:3-14.

30. Jia H, Truica CI, Wang B, et al. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: Existing challenges and exciting prospects. Drug Resist Updat. 2017;32:1-15.
31. Laenkholm AV, Callagy G, Balancin M, et al. Incorporation of TILs in daily breast cancer care: how much evidence can we bear? Virchows Arch. 2022 Jan;480(1):147-162
32. Li S, Zhang Y, Zhang P, Xue S, et al. Predictive and prognostic values of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. Breast. 2022 Dec; 66:97-109.
33. Loi S, Michiels S, Adams S, et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. Ann Oncol. 2021 Oct;32(10):1236-1244.
34. Hoon Tan P, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. Histopathology. 2020 Feb 13.
35. Panal Cusati M, Herrera de la Muela M, Hardisson Hernaez D, Choqueneira Dionisio M, Román Guindo A, de Santiago Garcia FJ. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Revista de Senología y Patología Mamaria [Internet]. 2014 Oct;27(4):163–9.
36. Duchrow M, Schluter C, Wohlenberg C, Flad HD ., Gerdes J. Molecular characterization of the gene locus of the human cell proliferation-associated nuclear protein defined by monoclonal antibody Ki-67. Cell Proliferation. 1996 Jan;29(1):1–12.
37. Aleskandarany MA, Green AR, Benhasouna AA, Barros FF, Neal K, Reis-Filho JS, et al. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer. Breast Cancer Research. 2012 Jan 6;14(1).

38. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. BMC Cancer. 2011 Nov 14;11(1).
39. Shao Z, Chaudhri S, Guo M, Zhang L, Rea D. Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: An Observational Study. Oncol Res. 2016;23(6):291-302.
40. Luque SG, Walbaum GB, Camus AM, et al. Cáncer de mama triple negativo: terapias sistémicas actuales y experiencia local. Rev Cir. 2021;73(2):188-96.
41. He Q, Peng Y, Sun J, Liu J. Platinum-Based Chemotherapy and Immunotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparison. Front Oncol. 2021;11:693542.
42. Gass P, Lux MP, Rauh C, et al. Prediction of pathological complete response and prognosis in patients with neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer. BMC Cancer. 2018;18(1):1051.
43. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. J Clin Oncol. 2019;37(25):2226-34.
44. Foulkes WD, Shuen AY. In brief: BRCA1 and BRCA2. J Pathol. 2013;230(4):347-49.
45. Wang CJ, Xu Y, Lin Y, et al. Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer With BRCA Mutations: A Meta-Analysis. Front Oncol. 22.
46. Tung N, Gaughan E, Hacker MR, et al. Outcome of triple negative breast cancer: comparison of sporadic and BRCA1-associated cancers. Breast Cancer Res Treat. 2014;146(1):175-82.
47. Basourakos SP, Li L, Aparicio AM, Corn PG, Kim J, Thompson TC. Combination Platinum-based and DNA Damage Response-targeting Cancer Therapy: Evolution and Future Directions. Curr Med Chem. 2017;24(15):1586-1606.
48. Du F, Wang W, Wang Y, et al. Carboplatin plus taxanes are non-inferior to epirubicin plus cyclophosphamide followed by taxanes as adjuvant

chemotherapy for early triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2020;182(1):67-77.

49. Chen Y, Guan Y, Wang J, et al. Platinum-based chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer: A multicenter real-world study in China. Int J Cancer. 2020;147(12):3490-99.
50. Kodali A, Gadi VK. Preoperative Systemic Therapy for Breast Cancer. Surg Clin North Am. 2023 Feb;103(1):201-217
51. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1485-1505.
52. Von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of differentbreast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast, Cáncer Res Treat. 2011 Jan;125(1):145-56
53. Overgaard M, Nielsen H, Tramm, T, et al. Postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer patients given adjuvant systemic therapy. A 30-year long-term report from the Danish breast cancer cooperative group DBCG 82bc trial. Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 170, 4–13
54. Pandy JGP, Balolong-Garcia JC, Cruz-Ordinario MVB, Que FVF. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. BMC Cancer. 2019;19(1):1065.
55. Jin J, Zhang W, Ji W, Yang F, Guan X. Predictive biomarkers for triple negative breast cancer treated with platinum-based chemotherapy. Cancer Biol Ther. 2017;18(6):369-78.
56. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):747-56.
57. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by

dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 2015;33(1):13-21.

58. Lu F, Hou Y, Chen Z, et al. Efficacy and Safety of Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Technol Cancer Res Treat. 2021; 20:15330338211016369.
59. MacDonald I, Nixon NA, Khan OF. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Current Curative Intent Therapies. Curr Oncol. 2022;29(7):4768-78.
60. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2018;29(7):1497-1508.
61. Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(9):1390-96.
62. Bian L, Yu P, Wen J, et al. Survival benefit of platinum-based regimen in early stage triple negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. NPJ Breast Cancer. 2021;7(1):157.
63. Nahleh ZA, Barlow WE, Hayes DF, et al. SWOG S0800 (NCI CDR0000636131): addition of bevacizumab to neoadjuvant nab-paclitaxel with dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide improves pathologic complete response (pCR) rates in inflammatory or locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2016;158(3):485-95.
64. Zhang P, Yin Y, Mo H, et al. Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial. Oncotarget. 2016;7(37):60647-56.
65. Lynce F, Nunes R. Role of Platinums in Triple-Negative Breast Cancer. Curr Oncol Rep. 2021;23(5):50.

66. Wang N, Li K, Huang W, et al. Efficacy of platinum in advanced triple-negative breast cancer with germline BRCA mutation determined by next generation sequencing. Chin J Cancer Res. 2020;32(2):149-62.
67. Loibl S, Denkert C, von Minckwitz G. Neoadjuvant treatment of breast cancer--Clinical and research perspective. Breast. 2015 Nov;24 Suppl 2:S73-7.
68. Kodali A, Gadi VK. Preoperative Systemic Therapy for Breast Cancer. Surg Clin North Am. 2023 Feb;103(1):201-217. doi: 10.1016/j.suc.2022.08.017. Epub 2022 Oct 18
69. Tresserra F, Martínez MÁ, González-Cao M, Rodríguez I, Viteri S, Baulies S, et al. Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlación entre 2 sistemas de gradación histológica. Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2024 Jan 1];26(3):77–84.
70. Detailed Pathology Methods for Using Residual Cancer Burden [Internet]. [cited 2024 Mar 4]. Available from: https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/clinical-calculators/PLM_protocol_RCB_calculators_BRO.pdf
71. Fox N., Hunn A., Mathers N. Sampling and sample size calculation. The National Institutes for Health Research, NIHR RDS EM/ YH, USA (2009), pp. 12-24.
72. https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-neoadyuvante [Internet]. www.cancer.gov. 2011.
73. AJCC cancer staging manual. 8th Edition. Springer; 2018

ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3

“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Ciudad de México a _____

NOMBRE DEL ESTUDIO: Tasa de respuesta patológica completa en cáncer de mama triple negativo tratado con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino en mujeres adscritas al Hospital De Gineco Obstetricia No 3, Del Centro Médico Nacional “La Raza” en el período 2017 a 2021.

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS:

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

PROPÓSITO DEL ESTUDIO. Este estudio tiene como propósito comparar la tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama del tipo triple negativo después de ser tratadas con quimioterapia. Usted (o su familiar) ha sido invitada(o) a participar en este estudio debido a que tiene las siguientes características: Determinar a través de su expediente clínico la tasa de respuesta patológica completa de mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante, con la finalidad de proponer regímenes de tratamiento con fármacos que resulten con mayor sobrevida para las pacientes; por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted, todas las pacientes con dicho diagnostico serán invitadas a participar en este estudio.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO. Procedimientos específicos de esta investigación: Si acepta participar entonces: Se tomarán datos de su expediente clínico, los cuales se mantendrán confidenciales durante todo el proceso de este estudio

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO. Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio. No se esperan beneficios de su participación en este trabajo para usted; sin embargo, los beneficios de su participación para la sociedad esperamos que sean aumentar la tasa de supervivencia global en mujeres con cáncer de mama a través de nuevas propuestas de quimioterapia.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS. Debido a que se trata de revisión de expedientes clínicos, no se esperan riesgos ni molestias para usted durante su participación en este estudio. El investigador principal está comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

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, 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. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

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

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO. En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse las 24 horas todos los días de la semana:

Nombre:	Dra. Carolina Rodríguez Bautista
Área de adscripción:	Servicio de Ginecología Oncológica
Domicilio:	Calzada Vallejo esq. Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.
Teléfono:	55 35 98 58 91
Correo electrónico:	qarolineext@gmail.com
Área de Especialidad:	Gineco Obstetricia
Matrícula IMSS	98328762

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, de lunes a viernes en horario de 09:00 a 13:00 horas o al correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

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

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

Nombre del paciente *Firma*

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

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

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

Testigo 1 Firma

Nombre, dirección, relación

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

Testigo 2 Firma

Nombre, dirección, relación

ANEXOS

Fecha: 9 de Enero de 2024

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del CMN "La Raza"** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación Tasa de respuesta patológica completa en cáncer de mamá triple negativo tratado con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino en mujeres adscritas al hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del centro médico nacional "La Raza" en el período 2017 a 2021, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

a) Edad
b) Número de seguridad social
c) Fecha de diagnóstico histológico
d) Estadio tumoral
e) Tipo de neoplasia triple negativo
f) Fecha de inicio de QT neoadyuvante
g) Régimen de quimioterapia neoadyuvante utilizado
h) Porcentaje de ki 67
i) Infiltración linfocitaria
j) Supervivencia libre de enfermedad

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo tasa de respuesta patológica en cáncer de mamá triple negativo

tratado con régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en platino en mujeres adscritas al hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del centro médico nacional "La Raza" en el período 2017 a 2021 cuyo propósito es la realización de una tesis de grado de especialidad, así como la difusión de los resultados en Foros, Congresos, Reuniones, etc. y, en alguna revista médica indizada.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente Investigador(a) Responsable:

Nombre y Firma: Dr. Christian Moctezuma Meza

Categoría contractual: Medico adscrito al servicio de ginecología y obstetricia.

ANEXO 3. Instrumento de Recolección de Datos

TASA DE RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO TRATADO CON RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE BASADO EN PLATINO EN MUJERES ADSCRITAS AL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO 3, DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" EN EL PERÍODO 2017 A 2021

Azcapotzalco, CDMX. Fecha: _____

Encuesta Folio: _____

Instrucciones: Tache con una ***X*** el espacio que usted considere para cada pregunta y rellene los espacios faltantes.

Información sociodemográfica:

Edad: _____ años

Antecedentes Oncológicos:

Estadio tumoral antes del tratamiento:

( ) 0 = Estadio 0

( ) 1 = Estadio I

( ) 2 = Estadio II

( ) 3 = Estadio III

( ) 4 = estadio IV

Infiltrado linfocitario:

( ) 0 = Con infiltrado linfocitario ( ) 1 = Sin infiltrado linfocitario

Porcentaje de ki67:

( ) 0 = Ki 67 < 20% ( ) 1 = Ki 67 > 20%

Régimen utilizado:

( ) Grupo A. AC/T: Ciclofosfamida/doxorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel cada 3 semanas por 4 ciclos.

( ) Grupo B. AC/TCpb: (ciclofosfamida/doxorrubicina (AC) cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de paclitaxel/carboplatino cada 3 semanas por 4 ciclos.

Respuesta Patológica según Miler y Payne:

G1: ____ G2: ____ G3: ____ G4: ___ G5: _____

Tipo:

( )Respuesta patológica completa G5

( ) Respuesta patológica parcial (G3, G4)

( ) Respuesta patológica incompleta (G2, G1)

Supervivencia Libre de Enfermedad: _____meses

Supervivencia Global: _____meses

Recabó:

Dra. Carolina Rodríguez Bautista. Firma: _____

Fecha: _____