



**Escuela  
de Medicina y  
Ciencias de la Salud®**  
TECNOLÓGICO DE MONTERREY

---

---

TESIS:

**“FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO  
NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL  
PRESENTA LA:

**DRA. CRISTINA MARÍA SALAZAR CANTÚ**

**ASESORES:**

**DR. SERVANDO CARDONA HUERTA  
DR. EDUARDO FLORES VILLALBA  
DR. JOSÉ ANTONIO DÍAZ ELIZONDO**

Secretaría de  
**SALUD**



*Ésta tesis va dedicada a mi esposo,  
quien me ha inspirado a dar lo mejor de mi  
en todos los aspectos de mi vida y  
me ha apoyado siempre, a mi hija en camino, y  
a mi familia fuente incansable de apoyo y orgullo.*

---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN  
PACIENTES CON CANCER DE MAMA "  
Dra. Cristina María Salazar Cantú

## Índice

1.0	PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
1.1	Datos de Identificación.....	5
1.1.1	Título.....	5
1.1.2	Investigador principal, grado y adscripción.....	5
1.1.3	Co-investigadores.....	5
1.1.4	Institución y departamentos participantes.....	5
1.1.5	Área de investigación.....	5
1.1.6	Línea de Investigación.....	6
1.1.7	Fecha de inicio y Terminación del estudio.....	6
2.0	Síntesis .....	7
3.0	Marco Teórico .....	8
3.1	Planteamiento del Problema .....	8
3.2	Antecedentes .....	12
3.3	Justificación .....	36
3.3.1	Objetivo General .....	41
3.3.2	Objetivos Secundarios .....	41
3.3.3	Hipótesis.....	41
4.0	Diseño del Estudio .....	42
4.1	Clasificación del estudio.....	42
4.2	Tipo de Investigación.....	42
4.3	Características del estudio.....	42

---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

4.4	Tipo de análisis.....	42
5.0	Metodología del Estudio.....	43
5.1	Población.....	43
5.2	Muestra.....	43
5.3	Materiales.....	43
5.4	Procedimientos.....	44
5.5	Universo.....	45
5.6	Criterios de inclusión y exclusión.....	45
5.7	VARIABLES del estudio.....	46
5.8	Plan de análisis de resultados.....	48
6.0	Aspectos Éticos .....	49
6.1	Clasificación de investigación.....	49
7.0	Organización .....	50
8.0	Financiamiento .....	50
9.0	Cronograma .....	51
10.0	Resultados.....	52
11.0	Discusión.....	78
12.0	Conclusiones.....	80
13.0	Bibliografía .....	84
14.0	Anexos .....	86

## Datos de Identificación

1.1.1 Titulado: **“FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA”**

1.1.2 Autores y Grados

1.1.2.1 Investigador Principal

Dra. Cristina María Salazar Cantú: Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Cirugía General del Programa Multicéntrico de Residencias Médicas de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud (EMCS) del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey – Secretaría de Salud de Nuevo León (ITESM – SSNL).

1.1.3 Co-Investigadores:

- *Dr. Med. Servando Cardona Huerta:* Especialista en Cirugía General y cirugía de mama. Centro de Tratamiento de Mama TEC Salud.
- *Dr. José Antonio Díaz Elizondo:* Especialista en Cirugía General y Laparoscopia Avanzada. Director del Centro de Destrezas Médico Quirúrgicas y Endovasculares. Coordinador de Investigación de la Especialidad de Cirugía General del área de posgrado de la EMCS del ITESM.
- *Dr. Eduardo Flores Villalba:* Profesor adjunto de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey, Tec Salud.

1.1.4 Colaboradores

- Dr. Diego Alberto Guajardo Nieto
- Dr. Victor Manuel Avalos Alvarado

1.1.5 Institución y departamentos participantes

Hospital San José TEC Salud

- Cirugía General del Hospital San José TEC Salud
- 

Titulado: “FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA “

Dra. Cristina María Salazar Cantú

- Centro de Tratamiento de Mama del Hospital San José TEC Salud
- Departamento de Patología del Hospital San José TEC Salud
- Centro de Imagen de Mama del Hospital San José TEC Salud

#### 1.1.6 Área de Investigación

- Centro de Tratamiento de Mama de Hospital San José TEC Salud

#### 1.1.7 Línea de Investigación

- Cáncer de Mama; investigación epidemiológica

#### 1.1.8 Fecha de inicio y terminación del estudio

- El estudio se iniciará a partir de Septiembre 2013 y se terminará en Marzo del 2014

## 2.0 Síntesis

A través de este estudio trataremos de encontrar o analizar cuales con los factores predictores en la respuesta clínica al tratamiento con quimioterapia neoadyuvantes en pacientes con cáncer de mama.

En este se evaluará la edad de la paciente, el tamaño del tumor inicial, el tipo histológico, el grado histológico, el inmunofenotipo de las muestras y el tamaño patológico del tumor.

Ya que como sabemos, hoy en día la quimioterapia neoadyuvante favorece la cirugía de tipo conservador en los pacientes con cáncer de mama. Sobre todo en paciente con cáncer localmente avanzado. Pero aún no sabemos cuales son los factores que determinan esta respuesta clínica favorable al tratamiento neoadyuvante.

En este trabajo analizaremos la etapa clínica en la que llega la paciente, dentro de esta etapa esta, la evaluación del tamaño tumoral, saber si existen ganglios clínicamente, así como por estudios de imagen y clínicamente; para después poder comparar estos resultados con los reportes histopatológicos de cada paciente.

Con todo esto trataremos de encontrar o predecir que es lo que influye para que una paciente tenga respuesta clínica completa o parcial al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Esto se llevará a cabo en el Centro de Tratamiento de Mama del Hospital San José TEC Salud de Diciembre del 2010 a Agosto del 2013, a través de cada uno de los expedientes, en los departamentos del Centro de Tratamiento de Mama de este mismo Hospital, imagen y patología.

## 3.0 Marco Teórico

### 3.1. Planteamiento del Problema

El Cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) sigue siendo un importante problema de salud pública y un problema de manejo difícil en todo el mundo. En los grupos de mujeres que participan en los programas de detección periódicas, la incidencia de CMLA es inferior al 5%, mientras que en las zonas carentes de servicios médicos de los Estados Unidos y en muchos países en desarrollo, CMLA representa el 40% y el 60% de incidencia de neoplasias malignas de mama. Se puede estimar que entre 300.000 y 450.000 nuevos casos de CMLA se diagnostican en todo el mundo cada año.

El CMLA incluye tumores primarios grandes (> 5 cm, T3 en el American Joint Committee on Cancer [AJCC]), tumores de cualquier tamaño asociado con la piel o afectación de la pared torácica (T4), los tumores con ganglios linfáticos axilares fijos o infiltrado (N2), y aquellos con implicación de los ganglios linfáticos subclavicular y supraclaviculares ipsilaterales (N3). Operacionalmente, incluso los tumores de tamaño moderado, de 3 a 5 cm de tamaño, situado en un pequeño pecho se comportan como CMLA y se tratan mejor con enfoques de modalidad combinada similares. El manejo de pacientes con CMLA ha evolucionado considerablemente en los últimos tres decenios.

Históricamente, los pacientes con CMLA tratados con sólo cirugía les fue mal, aunque la resección quirúrgica fue técnicamente posible en la mayoría de los pacientes con CMLA, 10 años después del diagnóstico más del 80% de los pacientes había sucumbido a la enfermedad.

La quimioterapia neoadyuvante fue el estándar en el tratamiento de CMLA como se informó por primera vez en la década de 1970. En ese momento varios ensayos evaluaron el beneficio de la quimioterapia en las mujeres con CMLA y además de la mejora de las tasas de resecabilidad, la mayoría sugirieron un beneficio en la supervivencia. Sobre la base de estos resultados y la falta

---



de estrategias alternativas eficaces, la administración de la quimioterapia preoperatoria antes de la terapia local se convirtió en estándar en los casos de cáncer de mama inicialmente inoperable, no metastásico.

La mayoría de los pacientes que son tratados con quimioterapia preoperatoria experimentan de una respuesta clínica y patológica. La tasa de respuesta clínica es típicamente 49% a 93% y la tasa de respuesta patológica completa (RPC) es por lo general en el rango de 4% a 30% (Tabla 58.1). Con esa respuesta la cirugía conservadora de mama se hace más probable. Además de facilitar la conservación de la mama, la terapia preoperatoria permite una evaluación de la sensibilidad in vivo en el tratamiento, aunque la interpretación y la utilidad de esta actividad aún no está claro.

La evaluación de la respuesta es especialmente importante, debido a que la respuesta clínica completa (RCC) no siempre se correlaciona con la RPC, ya que alrededor de un tercio de los pacientes con RCC tienen enfermedad patológica en el momento de la cirugía. Es importante señalar que a pesar de las dificultades para evaluar con precisión la respuesta clínica, los pacientes que tienen un RCC o una PCR tienen mejores resultados que los que no alcanzan estos puntos finales.

Study (Reference)	No. of Patients	Clinical PR (%)	Clinical CR (%)	PCR (%)
Swain et al. (3)	76	44	49	30
Perloff et al. (4)	113	55	22	NR
Hortobagyi et al. (5)	174	71	17	8
Bonadonna et al. (6)	165	60	17	4
Jacquillat et al. (7)	98	45	30	NR
Pierce et al. (8)	107	NR	49	29
Schwartz et al. (9)	189	NR	85 (CR + PR)	10

CR, complete response; PR, partial response; pCR, pathologic complete response; NR, not reported.

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

En general, la terapia de neoadyuvancia sistémica para el cuidado de las pacientes con cáncer de mama, se utiliza por tres razones principales:

- Mejorar las opciones quirúrgicas,
- Para determinar la respuesta a la terapia neoadyuvante,
- Para obtener la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo

Una serie de estudios han evaluado los resultados de la administración de la quimioterapia preoperatoria contra posoperatoria para las mujeres con cáncer de mama operable. Dado que la terapia sistémica anterior se postuló para ser superior, es la hipótesis de que la quimioterapia preoperatoria podría mejorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) a la vez que, posiblemente, mejorar la tasa de conservación de la mama.

Los primeros ensayos no aleatorios en mujeres con cáncer de mama operable mostraron una tasa de respuesta del 67% al 85% con una tasa de RCC de 30% a 58%. Sin embargo, SLE y la SG pareció ser similar a los pacientes que recibieron la quimioterapia después de la operación. Bonadonna y col. informaron los resultados de dos ensayos aleatorizados prospectivos de 536 pacientes con tumores mayores de 2,5 cm. En estos dos estudios, tres a cuatro ciclos de regímenes de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF) o basados en antraciclinas fueron administrados antes de la cirugía y la quimioterapia postoperatoria adicional se le dio a las personas con enfermedad de alto riesgo.

Después de la llamada quimioterapia primaria, la tasa de conservación de la mama fue de 85% y se observó que hubo una tasa de RCP de 3%. En un análisis multivariable, la respuesta patológica en la mama ( $p = 0,034$ ), así como en los ganglios ( $p < 0,001$ ) se correlacionó significativamente con la supervivencia libre de recurrencia (SLR). Estos resultados apoyan

---

varios estudios aleatorios diseñados para evaluar el beneficio de la quimioterapia preoperatoria asociada a una respuesta in vivo de la reducción del tumor.

## **3.2. Antecedentes**

### **Cáncer de Mama**

En términos fisiológicos la mama tiene una función única, ya que es el órgano productor de alimento del recién nacido y al concluir dicha función, continúa siendo parte de la figura, personalidad y belleza de la mujer, por desgracia también es el sitio frecuente de desarrollar diferentes patologías, entre ellas el cáncer. El cáncer de mama es un padecimiento crónico, heterogéneo con una evolución irregular, tan lenta que permite a un 10 % vivir más de 12 años a enfermas inoperables que rehúsan todo tipo de tratamiento y por otro lado, mujeres con tumores tempranos menores de 1 cm presentan enfermedad diseminada en un 10-20 % de los casos <sup>1</sup>.

El cáncer de mama es un problema de salud pública a nivel mundial. Su alta frecuencia, las implicaciones biológicas, el impacto emotivo y económico que acarrea en la paciente y sus familiares, hacen de esta enfermedad uno de los problemas de salud más discutidos a nivel médico-familiar y en la sociedad desde tiempo inmemorial hasta la actualidad. Las razones pueden encontrarse en la cultura en general y en la medicina en particular. La mama es un símbolo de la maternidad y se relaciona directamente con la descendencia.

### **Epidemiología.**

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres a nivel mundial aunque puede presentarse en hombres, la proporción es de 1 caso por 150 mujeres <sup>2</sup>. De acuerdo al informe de la International Agency for Research on Cancer (IARC), en el año 2008, se diagnosticaron 1,380 300 nuevos casos, representando el 23 % de los cánceres en las mujeres. El número de casos fue casi igual en los países desarrollados que en las que vivían en países en desarrollo, 692,000 en los primeros y de 691,000 en los segundos. Sin embargo, es de hacer notar que la población en

---

los primeros países se calculó en 1 billón y en los segundos de 6 billones, de acuerdo a cifras del Banco Mundial en el 2006 <sup>3</sup>.

En el informe del IARC de GLOBOCAN 2008, se reporta que murieron 7'600,000 personas por cáncer de las cuales 458,000 (6 %), fueron por cáncer de mama 189,000 (41 %), en países desarrollados y de 261,000 (58 %) en países en desarrollo. El cáncer de mama es considerado un padecimiento más frecuente en mujeres blancas ciudadinas de origen caucásico, habitantes en zonas de alto poder económico, con tasas de incidencia por arriba de 100 x 100,000 mujeres, en países de Europa Occidental, Norteamérica, Australia, Nueva Zelandia, Argentina y Uruguay, a diferencia de tasas por debajo de 60 en América Latina, Asia y África. Sin embargo, en las tres últimas décadas ha habido un incremento preocupante en la incidencia de este tumor en países en desarrollo, donde se han duplicado las cifras; debido al mayor desarrollo económico y ciudadano, tal es el caso de la población de Japón, Corea del Sur, Latinoamérica y el Caribe, posiblemente relacionado a los cambios en los estilos de vida.

El riesgo de una mujer de padecer cáncer de mama, durante su vida es de 4.14 % a nivel mundial, cifra que se eleva por arriba de 9 en países desarrollados. En México, existen varias fuentes de información referente al cáncer de mama, sin embargo, con frecuencia no coinciden. Según el Sistema de Información para la Vigilancia Epidemiológica, en el año 2000 se registraron 3,726 nuevos casos y en el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas, los nuevos casos diagnosticados en el año 2003 fueron 12,952.

A nivel mundial, de acuerdo a los reportes del IARC, México ocupa lugares bajos de incidencia y mortalidad, al ocupar el 8° lugar en la escala baja de incidencia entre 30 países del continente americano y el 9° lugar en mortalidad de la escala baja entre 24 países latinoamericanos.

El riesgo de una mujer mexicana de desarrollar un cáncer de mama, durante su vida es de 2.9 % comparado con el 4.27 % para Latinoamérica y de 7.14 % para mujeres de países desarrollados.

### **Factores de riesgo.**

En la mayoría de los casos no hay un factor definido como causa, el riesgo de desarrollar un tumor de mama parece ser multifactorial, los más frecuentes son:

Mayor de 40 años de edad.

- Historia familiar de cáncer mamario.
- Nuliparidad.
- Menarca precoz.
- Menopausia tardía.
- Exposición prolongada a estrógenos.
- Obesidad.
- Cáncer mamario en la mama contralateral.
- Diagnóstico de hiperplasia atípica.
- Presencia hereditaria de genes BRCA1, BRCA2

El mayor número de casos de cáncer de mama se presenta en mujeres que superan los 40 años de edad, con variaciones en diferentes países. El promedio de edad en mujeres de Corea del Sur es de 45 años, de 51 años en México y de 61 años en los Estados Unidos de Norteamérica <sup>4,5</sup>.

El antecedente de padecer lesiones benignas de mama como fibroadenomas, papilomas y, sobre todo, hiperplasia atípica del tejido mamario, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer mamario.

### **Síntomas y Diagnóstico.**

---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

La sospecha que precede al diagnóstico de cáncer de mama en el 80 % de los casos es el hallazgo de una tumoración indolora, sin embargo, en un 10 % de los casos el dolor en la mama es el síntoma inicial, aún en ausencia de un tumor palpable, en el 10% restante el tumor es descubierto durante un examen rutinario, o bien por un estudio de imagen <sup>6</sup>.

Con mayor frecuencia el tumor es encontrado inicialmente por la paciente durante su aseo personal o con las maniobras de auto-exploración en las mujeres que la practican, notando una deformación, protuberancia o retracción de la piel de la mama o del complejo areola-pezón, signos sugestivos de un tumor maligno subyacente. Raramente los síntomas iniciales son el descubrimiento de tumores ganglionares en las axilas o regiones supraclaviculares y más infrecuente son las manifestaciones generales producidas por las metástasis antes de haber detectado el tumor primario mamario.

Algunos tipos de cáncer de mama se manifiestan inicialmente con sintomatología muy variada como es el carcinoma papilar, el cual presenta sangrado a través del pezón; la enfermedad llamada tipo Paget, cuya sintomatología se inicia como eccema de la piel de la areola y del pezón, el carcinoma inflamatorio puede confundirse con un proceso inflamatorio con sintomatología de enrojecimiento, aumento de la temperatura y dolor, semejante al inicio de una infección erisipelatoide. El estudio clínico de una paciente con sospecha de cáncer de mama debe iniciarse con una historia clínica completa que incluya en particular, datos de factores de riesgo ya señalados. La exploración física de las glándulas mamarias debe incluir la inspección y palpación de las mismas, tanto en la posición sentada como acostada, incluyendo las regiones axilares y supraclaviculares. Los estudios auxiliares de diagnóstico necesarios para una estadificación adecuada de la enfermedad deben ser: ultrasonido, mastografía bilateral, radiografía de tórax, ultrasonido de hígado y en etapas por arriba de IIa rastreo óseo <sup>7</sup>.

### **Pronóstico**

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama está en función de datos clínicos, histopatológicos y biológicos, los más importantes se señalan en el siguiente cuadro:

	<b>BUEN PRONOSTICO</b>	<b>MAL PRONOSTICO</b>
<b>Tamaño del tumor</b>	< 5 cm	>5 cm
<b>Ganglios axilares</b>	Negativo	Positivo
<b>Receptores de estrógeno y progesterona.</b>	Positivo	Negativo
<b>Grado histológico del tumor.</b>	Bajo	Alto
<b>Invasión linfática/vascular</b>	Negativo	Positivo
<b>Presencia de HER2</b>	Negativo	Positivo
<b>Carcinoma luminal A-B</b>	Alto	Bajo
<b>Carcinoma basal</b>	Bajo	Alto

El tamaño del tumor y, sobre todo, la presencia o no de ganglios metastásicos en axila durante etapas loco-regionales, son los factores más importantes a considerar. De las pacientes con carcinomas infiltrantes sin metástasis axilares, 80 % viven sin actividad tumoral a 10 años y el porcentaje de curación disminuye de acuerdo con el número de ganglios metastásicos; así, de uno a tres ganglios, el porcentaje de supervivencia a 10 años es de 40 a 65 %, el cual disminuye de 20 a 40 % cuando más de 10 ganglios se encuentran afectados.

Desde el punto de vista histológico, tomando en cuenta la formación de túbulos, el grado nuclear y el número de mitosis, los tumores son clasificados de bajo o alto grado de neoplasia. La clasificación más utilizada es la de Scarff-Bloom Richardson. La presencia de receptores de estrógenos y progesterona en el tumor, medidos por técnica de inmunohistoquímica, determina un mejor pronóstico, riesgo menor de recurrencias y mejoría en la supervivencia, identificándose al grupo de pacientes con tumores con capacidad de respuesta a manipulación hormonal.

La sobreexpresión del gen HER2-neu conlleva mal pronóstico, por lo general está presente en tumores mal diferenciados con receptores hormonales negativos y son los que muestran poca

---



respuesta a tratamientos con quimioterapia. En este grupo de pacientes, el tratamiento es la administración del anticuerpo monoclonal conocido como trastuzumab<sup>8</sup>.

### **Tratamiento.**

La cirugía fue el único medio de tratamiento del cáncer de mama, hasta que se conoció el efecto terapéutico de los rayos X en el tratamiento del cáncer. En 1955 Mc Whirter, publicó su experiencia mostrando resultados semejantes de control tumoral con la mastectomía total, seguida de radioterapia a la parrilla costal, comparándola con la mastectomía radical clásica de Halsted. Dos corrientes opuestas, en el criterio del manejo del cáncer de mama se desarrollaron: un grupo realizando una cirugía más radical basada en la observación de que el 10-20 % de las pacientes con cáncer temprano presentaban metástasis a distancia en los primeros años postoperatorios. Estas fallas fueron atribuidas a causa de no haber resecado los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna sitio de drenaje inicial sobre todo de los localizados en la mitad interna de la mama, por lo que decidieron incluir la resección de dicha cadena ganglionar en conjunto con la mastectomía radical clásica; la segunda corriente defendió los tratamientos más conservadores con técnicas de intervenciones que propusieron la preservación de uno o los dos músculos pectorales en combinación con la disección total o parcial de la axila, combinada con radioterapia postoperatoria en caso de haber ganglios axilares metastásicos<sup>8,9</sup>.

Numerosos reportes de los resultados obtenidos por los dos grupos fueron publicados, mostrando cifras diferentes de control tumoral no solamente entre las dos corrientes, sino entre tratamientos semejantes. Dada esta confusión la UICC (Union for International Cancer Control) en 1958, propuso utilizar la clasificación **TNM** para poder tener un marco definido y un criterio uniforme sobre el estadio de la enfermedad y poder comparar resultados. Esta clasificación denominada **TNM** relaciona la letra T al tamaño del tumor, N a la presencia o no de metástasis ganglionares axilares, M a la presencia de metástasis a distancia. Las expectativas de la mastectomía radical

---

ampliada no mejoraron los resultados de supervivencia esperados, por lo que prácticamente fue abandonada. Por otro lado, grupos médicos propusieron cirugías más conservadoras de resecciones segmentarias de la mama, seguida de radioterapia, probablemente en relación al mayor número de pacientes diagnosticadas en etapas tempranas de la enfermedad, es decir, tumores menores a 2 cm sin metástasis axilares clínicas, clasificadas como T1N0M0<sup>9</sup>.

Al mismo tiempo Fisher<sup>10</sup> (hipótesis enfermedad sistémica), propuso nuevamente la hipótesis que el cáncer de mama era una enfermedad sistémica desde su inicio, y que los ganglios axilares no eran una barrera efectiva para la progresión del cáncer y, el tratamiento loco-regional no afectaba la posibilidad de curación. Los procedimientos quirúrgicos conservadores en el manejo del cáncer de mama, loco-regional recibieron gran respaldo por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica en 1990, al señalar "El tratamiento conservador de la mama por cáncer loco-regional, es un método apropiado de tratamiento primario para la mayoría de las enfermas con cáncer de mama, en etapas I y II, ya que tiene similar tasa de supervivencia con la ventaja de preservar la mama". Sin embargo, omitió señalar que era necesario el tratamiento de radioterapia postoperatoria sobre la mama restante.

Diversas técnicas de cirugía conservadora fueron propuestas: tumorectomía, segmentectomía y cuadrantectomía, las cuales en estudios comparativos aleatorizados se obtenían semejantes resultados, aunque nuevamente hubo discusión acerca del margen libre de enfermedad, el que varió de 1 mm hasta 3 cm. Posteriormente, el Dr. Tibor Tot, patólogo, publicó sus hallazgos encontrando células tumorales en una tercera parte de las piezas estudiadas a 3 cms de los bordes macroscópicos del tumor, lo que explica las recurrencias de 2.5 % anuales que se presentan en las pacientes tratadas con cirugía conservadora hasta 10 años posteriores al tratamiento inicial. Si bien es cierto que la cirugía conservadora bien indicada y realizada con radioterapia postoperatoria, muestra iguales resultados que la mastectomía total, este procedimiento no ha

sido ni debe ser abandonado, ya que en lesiones tempranas sobre todo In situ, el porcentaje de curación es de 99 %, evitando el tratamiento de radioterapia postoperatoria, además en las mujeres en las cuales está indicada una reconstrucción mamaria esta puede ser realizada en el mismo procedimiento quirúrgico inicial o bien posterior al mismo.

Al mismo tiempo la cirugía reconstructiva iniciada en los años 60's, mostró un gran desarrollo. La posibilidad de reparación de los defectos quirúrgicos fue utilizando colgajos autólogos de piel, tejidos celular y músculos vecinos. Posteriormente, han sido utilizados colgajos de sitios distantes haciendo una anastomosis vascular de los vasos principales del colgajo a los vasos principales del tórax, llamados colgajos libres <sup>11</sup>.

El estado de los ganglios linfáticos axilares, es uno de los factores más importantes pronósticos en pacientes con cáncer de mama, por lo que la disección radical de axila era la indicación rutinaria en el manejo quirúrgico del cáncer de mama, ya que se obtiene un alto control tumoral axilar y permite una estadificación histológica que ayuda a tomar las decisiones terapéuticas postoperatorias. Sin embargo, acarrea cierta morbilidad ya que produce frecuentemente linfaedema postoperatorio del brazo, que se presenta en el 20 % de los casos aproximadamente. En razón a lo anterior, se propuso utilizar la técnica de ganglio centinela en base a la experiencia en el tratamiento del cáncer de pene y melanoma. Esta técnica se ha popularizado y es actualmente recomendada, ya que el ganglio axilar de primer relevo es examinado histológicamente y si es reportado negativo para metástasis, la disección axilar se evita <sup>12</sup>.

La disección axilar está indicada: cuando existen ganglios palpables clínicamente positivos, ganglios metastásicos, diagnosticados en biopsia por aspiración, en el carcinoma inflamatorio de mama y cuando el ganglio centinela es reportado positivo. Las recurrencias axilares únicas después de una disección axilar son raras. Solamente se presentan en el 1 % de los casos y su

manejo es multidisciplinario, que incluye la resección quirúrgica, en caso de no estar fijas o haber recibido radioterapia local como lo señala Kunin y col <sup>13</sup>.

Con la difusión del problema del cáncer de mama entre la población, con mayor frecuencia son diagnosticadas lesiones en etapas tempranas y tomando en consideración que entre menor es el tamaño del tumor, sobre todo cuando éste no es palpable y sospechado en una mastografía, se están intentando procedimientos más conservadores utilizando la radiofrecuencia, implantes de material radioactivo en el tumor y hasta la resección mediante laparoscopia, procedimientos que no están validados en la actualidad <sup>14</sup>.

En el manejo del cáncer loco-regional existe una variedad de tratamientos que prácticamente dan iguales resultados de control tumoral, el cirujano debe presentar los pro y contras de los mismos a la paciente, quién tiene todo el derecho de tomar la decisión en conjunto con el médico tratante.

### **Tratamiento de Hormonoterapia y Quimioterapia.**

La relación del cáncer de mama, con las hormonas femeninas fue observado hace más de 100 años cuando Beatson, demostró la remisión completa del cáncer de mama, después de haber practicado una ooforectomía bilateral <sup>15</sup>. Al conocerse esta relación estrógenos-cáncer mamario, se impulsó la búsqueda de encontrar medicamentos bloqueadores de las hormonas estrogénicas. La droga fue el Tamoxifeno, medicamento modulador de los receptores estrogénicos, el cual administrado como preventivo demostró una disminución del 40 % de recurrencias y del 35 % de muertes <sup>16</sup>.

Nuevos compuestos se han desarrollado como bloqueadores hormonales, llamados inhibidores de aromatasa como Letrozol y Anastrozol. Todos estos compuestos son utilizados tanto en la prevención como en el tratamiento del cáncer avanzado cuando los receptores estrógeno y

progesterona son positivos. En 1946 se publicaron respuestas muy notables con el uso de mostaza nitrogenada en linfomas, lo que inició el desarrollo de tratamientos sistémicos mediante la utilización de drogas antineoplásicas.

### **Terapias biológicas.**

Aproximadamente 15-25 % de los cánceres de mama tienen amplificación del HER2-neu, lo que les confiere un comportamiento clínico agresivo con aumento en la capacidad de invasión, producir metástasis y estimular la angiogénesis, con un incremento en el riesgo de recurrencia y muerte. Se ha desarrollado un compuesto Trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido en contra de la proteína HER2, su empleo ha mostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad <sup>17</sup>. Nuevas drogas biológicas están siendo evaluadas.

### **Cáncer de mama localmente avanzado**

El carcinoma localmente avanzado de mama (CLAM) es la modalidad de presentación del cáncer de mama que se caracteriza por una significativa afectación del volumen mamario, con un tumor de tamaño variable, pero que infiltra la piel, ulcerándola o no, y con infiltración de los ganglios linfáticos regionales. La evolución no es necesariamente fatal, ya que las supervivencias a los 5 años son del 20-30 %.

Esta definición está sometida a diversas matizaciones. Para algunos se trata de pacientes que no son susceptibles de tratamiento conservador, para otros las no tributarias de resección quirúrgica de inicio y para los más, las correspondientes al estadio III, excluyendo el carcinoma inflamatorio <sup>18</sup>.

La concreción en este estadio ha sufrido diversas variaciones desde que la UICC publicó la clasificación TNM. Anteriormente HAAGENSEN y STOUT describieron los signos graves del cáncer de mama, concretando algunos criterios de inoperabilidad y que siguen vigentes en la

---

actualidad como son: edema de la piel de la mama, ulceración, fijación del tumor a la pared torácica, y afectación masiva de los ganglios axilares, fijación de los mismos a la piel subyacente.

En la actualidad la UICC ha redefinido el estadio III en 1987, introduciendo en el mismo algunas variaciones. Se agregó el tumor grande (T3) sin ganglios afectos, para incluirlo en el estadio II, teniendo en cuenta su mejor pronóstico frente a aquellos que con un tamaño menor ya habían diseminado a la axila. También se consideró que el N3 debía adscribirse a los ganglios de la mamaria interna y la afectación ganglionar supraclavicular se redefine como metastásico <sup>18</sup>.

El CLAM lo conforman un grupo heterogéneo de tumores. Algunos son de gran tamaño con infiltración local, pero sin agresividad sistémica no teniendo afectación ganglionar, y otros son tumores más pequeños de crecimiento rápido y escasa afectación local, pero con grave diseminación hacia los ganglios. Esta variedad hace que los estudios sobre su curso evolutivo sean complejos, ya que gran parte de las publicaciones realizan el análisis global de todos los tumores.

La prevalencia del CLAM es muy variable, pero en nuestro medio supone entre el 15-20 % de los tumores. No obstante, estas cifras varían según el lugar de donde provengan las pacientes, de hecho se dan menores porcentajes si provienen de un centro de screening. También hay diferencia según el nivel cultural y social de las pacientes. De cualquier forma, el 48 % de las presentaciones de CLAM se da en mujeres mayores de 60 años, con tumores de lenta evolución<sup>19</sup>.

**Tabla 1. Carcinomas localmente avanzados: características.**

	<b>Localmente avanzado</b>	<b>Carcinoma inflamatorio</b>
<b>Tiempo de evolución</b>	>3 meses,	<3 meses
<b>Primer signo</b>	Nódulo palpable	Signos inflamatorios
<b>Mamografía</b>	Nódulo maligno	Patrón difuso, edema de piel, Formas indiferenciadas
<b>Anatomía Patológica</b>	Variable	Infiltración de linfáticos dérmicos
<b>Receptores</b>	50-60 %	Poco frecuente
<b>Supervivencia 5 años</b>	20-30 %	0-5 %

### **Afectación linfática**

La invasión axilar que le corresponde es significativa, N2-N3, lo que condiciona la supervivencia global de forma absoluta, que de hecho su cifra es el 20-30 % a los 5 años. Históricamente, aunque este tipo de tumores fueran técnicamente resecables, las pacientes se perdían por la diseminación a distancia y en muchas ocasiones con el tumor presente. De ahí que el planteamiento terapéutico actual sobre todo contemple habitualmente el ataque sistémico de inicio.

La adscripción a un determinado grupo (N1, N2) es difícil a la vista del informe histológico. La infiltración capsular rebasándola (pN1b), con un porcentaje superior al 50 % de los ganglios afectados, no es fácilmente diferenciable del N2, sobre todo si ésta no es muy evidente quirúrgicamente. De hecho, algunos grupos consideran la infiltración capsular como N2. Mayor dificultad existe si la ruptura capsular se da en un solo ganglio<sup>19</sup>.

Por otra parte, estas graduaciones en la intensidad de afectación de los ganglios linfáticos, todavía parecen arrastrar conceptos mecanicistas en cuanto a la diseminación de las células tumorales. En realidad, al abrigo de los conceptos biológicos con soporte inmunológico sobre lo que significa la infiltración tumoral ganglionar, no parece que deba importar demasiado el tamaño de las metástasis del ganglio afecto, si el tumor infiltra la cápsula en un sólo punto, para su estadificación ganglionar da lugar a interpretaciones diferentes por cada grupo de trabajo, que repercuten en los resultados.

### **Valoración del N3**

Escalones ganglionares considerados N3, como los supraclaviculares, actualmente se clasifican como metastásicos quedando valorados los mamaros internos como N3. Los ganglios de esta cadena se encuentran junto a la arteria y vena mamaria interna subyacentes a los cartílagos y músculos intercostales. Su número es muy variable y son más frecuentes en los primeros espacios intercostales.

La corriente linfática que reciben es sobre todo la proveniente de los cuadrantes internos de la mama, aunque estudios efectuados mediante linfoescintigrafía indican que tanto cualitativa como cuantitativamente cualquier cuadrante puede enviar flujo linfático a la misma.

Pero estas descripciones de cinética linfática no se corresponden con la frecuencia que dicha cadena se afecta en el total de los carcinomas mamaros.

La identificación imagenológica de los mismos es muy dificultosa, en tanto que no existe ningún procedimiento diagnóstico de absoluta fiabilidad para su identificación. Se han efectuado diversas publicaciones sobre la detección de los mismos mediante linfoescintigrafía, ecografía,



TAC y RNM. En todas ellas la valoración de los ganglios se hace por el tamaño que alcanzan, sobre todo los situados en los espacios intercostales 2, 3 y 4 <sup>19</sup>.

Por ello su conocimiento para estadiaje es todavía motivo de estudios para determinar qué técnica no invasiva es la mejor para clasificarlos.

### **Tamaño tumoral**

El otro dato a considerar es el que valora el tamaño tumoral (T). Cuando se trata de lesiones mayores de 5 cm. , su evaluación no entraña dificultad alguna, pero existe alguna dificultad para identificar el T4. Se trata de un tumor que afecta a la piel desde un punto de vista conceptual, individualizado puede abarcar desde un pequeño nódulo que produce una escasa retracción cutánea hasta la gran úlcera neoplásica, o los que metastatizan en la propia piel, con repercusión sobre la supervivencia global (SG), que es a los 5 años del 54 % en la globalidad de la serie, frente al 85 % de los que podrían denominarse falsos T4.

### **Tratamientos combinados**

El control local (CL) con cirugía únicamente, no se lograba más que en el 50 % de las ocasiones. Por ello se forzó dicho control local con radioterapia (RT), utilizándola en la fase pre o postquirúrgica, una vez que se establecieron los fundamentos biológicos de la radiosensibilidad del cáncer de mama.

Las posibilidades de la RT como agente único de lograr el control local varían del 40 al 80 % según la dosis, con una supervivencia global del 12 al 38 % a los 5 años, y se modifica

dependiendo de algunas variables. Por un lado, la dosis, que debe ser menor o mayor de 60 Gy pasan del 22 al 67 %. Por otro, el uso de la biopsia incisional, excisional o por punción. Los mejores resultados se consiguen tras tumorectomías completas que, lógicamente dependen sólo en el 10 % de las pacientes<sup>19</sup>.

Basándonos en el efecto que la cirugía y radioterapia tienen por si mismas lograr la erradicación local de la enfermedad, se estableció su asociación en una secuencia variable, dependiendo de autores y de la presentación local del tumor. Con esto se lograron tasas más elevadas de control local, descendiendo las recidivas locales hasta el 16-20 %, mayores intervalos libres de enfermedad (ILE), a la vez que se registraron discretas mejorías de la sobrevida global a 5 años.

El intento para lograr el control local debe contener precisiones como el que la asociación de RT y cirugía es más útil que cuando se utilizan aisladamente, pero que no aumentan la supervivencia global, y que no siempre la recidiva local apareció antes que las metástasis, con frecuencia éstas lo hacen primero.

Como el 70 % de las pacientes tendrán metástasis dentro de los tres años posteriores, falleciendo a largo plazo metastásicas, se aplicaron las experiencias obtenidas, en cuanto a tratamiento sistémico, en la frenación del carcinoma inflamatorio. Las combinaciones de QT adyuvante utilizadas han sido FAC, CMF o AV, asociadas o no a hormonoterapia ablativa o aditiva.

La supervivencia global con la misma asociación, en opinión de algunos, no varía significativamente aunque cuando esta adyuvancia se aplicó de forma prolongada, los aumentos fueron discretos para unos e importantes para otros. La modalidad de QT introducida como tratamiento inicial en 1958, proporcionó una tasa de respuestas objetivas de la enfermedad local de hasta el 70 %, que aumentó hasta el 90 % si se consideran las parciales y totales<sup>20</sup>.

La secuencia QT-RT además de aumentar el control local a largo plazo frente a las que recibieron RT exclusiva, logra según algunos autores una esterilización de la pieza de mastectomía mayor que la lograda con RT única. Esta sistemática precisa de las mismas dosis de RT que en los tratamientos únicos, pero las publicaciones han descrito un mayor número de problemas de tolerancia con dicha asociación simultánea, lo que en ocasiones obliga a suspenderla.

Por todo ello se recomienda la aplicación secuencial comenzando con QT, con una duración del tratamiento de 1 a 4 ciclos.

El uso exclusivo de RT o cirugía tras QT inicial obtiene indistintamente el mismo control local y supervivencia global, pero la asociación de los dos proporciona los mejores resultados. En general, parece desprenderse que la QT en fase prequirúrgica (neoadyuvante), aunque nunca esteriliza la enfermedad local o sólo lo hace en contadas ocasiones comprobadas tras mastectomía, sí permite discriminar qué pacientes pueden pasar a una cirugía de resección<sup>20</sup>.

La introducción de técnicas que permiten estudiar la carga de receptores hormonales de las células tumorales, ha posibilitado la manipulación de las mismas. La hormonoterapia (HT) aislada, ofrece un porcentaje variable de respuestas que queda entre el 30 y el 40 %, pero que depende de la carga hormonal receptoral. Se han logrado aumentos escasamente significativos de intervalo libre de enfermedad y supervivencia global con la asociación HT-QT, aunque algunas veces la evaluación es difícil y muy lenta, por lo que parece que la mayoría de los autores la reservan sólo a pacientes con receptores de estrógenos positivos y edad avanzada.

### **Indicaciones quirúrgicas. Cirugía de rescate**

Tras estas posibilidades terapéuticas el sentido de la resección quirúrgica es el siguiente:

---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

1. Efectúa un "debulking" con carácter paliativo pero con gran rapidez en su ejecución.
2. Permite la reincorporación rápida al tratamiento sistémico.

La cirugía, usada como terapéutica local inicial en tumores CLAM, permite sin ser radical, mejorar la calidad de vida eliminando a la vez la mayor parte de la carga tumoral del organismo. Para ello deben practicarse las resecciones ampliadas, que son aquellas exéresis quirúrgicas, generalmente con finalidad paliativa o higiénica, que extirpan amplias superficies corporales en el área mamaria y/o pared torácica, con sus correspondientes técnicas de reconstrucción.

Reservar su utilización para los casos en los que se da una respuesta incompleta a la RT como tratamiento inicial, no evita ninguno de los inconvenientes de la misma, y que son básicamente, al ser una terapia de cierta duración, que puede interferir a nivel hematológico con la HT-QT, que plantea la duda del posible resto tumoral en la mama tratada, y que puede dar lugar a secuelas tróficas en el ámbito local, regional e incluso pleuropulmonares por las dosis <sup>20</sup>.

Para algunos autores la disyuntiva en el tratamiento inicial en este estadio, se establece tras la división entre aquellas pacientes que son quirúrgicamente resecables de inicio y las que no lo son; contando incluso con unas determinadas posibilidades de recidiva local, que serán menores cuanto mayor fue la extirpación tumoral.

Es de interés señalar tres conceptos que son diferentes en la alternativa quirúrgica:

1. Operabilidad: Agrupación de circunstancias tanto locales (del tumor), como del huésped (medidas generales), que propician su intervención quirúrgica.
2. Resecabilidad: Posibilidad técnica de extirpar la lesión.
3. Radicalidad: resección locoregional que se puede considerar completa y potencialmente curativa.

Serían, entonces, pacientes idóneas desde el punto de vista quirúrgico aquellas, que no poseyendo una contraindicación anestésica por enfermedad interferente grave, presentaran tumores que fueran resecables con radicalidad oncológica. Es por tanto la resecabilidad, como posibilidad técnica, el último factor discriminante que lleva a que se puedan intervenir ciertas pacientes en la medida en que se conocen las técnicas necesarias para la reconstrucción de los tumores es común a la utilizada en otros estadios<sup>20</sup>.

El cubrimiento cutáneo de estas áreas resecaadas, que son superficies en ocasiones de amplias dimensiones, de hasta 20 x 20 cm. , se efectúa con colgajos pediculados de vecindad que permiten un buen aporte de piel, tienen una ejecución rápida y escaso riesgo de necrosis. Los utilizados son habitualmente de dos tipos:

A. Cutáneos: Compuestos de piel y tejido celular subcutáneo:

1. Rotación de piel medial (BLASCOVITZ).
2. Abdominomamario contralateral (De La PLAZA).

B. Miocutáneos: En los que la irrigación viene por el eje vasculonervioso del músculo subyacente:

1. Dorsal ancho (TANSINI).
2. Recto abdominal, en sus dos variedades:
  - a. Con piel suprayacente al músculo (McCRAW).
  - b. Con piel transversa del hipogastrio (Colgajo transversal abdominal - TRAM- de GANDOLFO y SHEFLAN).

Su práctica también se puede indicar en las recidivas locales postmastectomía, que son situaciones clínicas en las que se produce la reaparición de la enfermedad tumoral en el área en donde se practicó la mastectomía en cualquiera de sus variantes. La posibilidad de su

presentación ha disminuido históricamente por una menor frecuencia de CLAM y por la asociación de la RT postquirúrgica, registrándose una regresión desde el 25 % hasta el 5 % <sup>21</sup>.

### **Quimioterapia neoadyuvante**

En la década de 1970, investigadores de la Escuela de Milán realizaron los primeros ensayos clínicos sobre terapia neoadyuvante en cáncer de mama, en particular en el cáncer localmente avanzado operable <sup>22</sup>. Sobre la base de los resultados preliminares de la neoadyuvancia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado <sup>23</sup>, y en los estudios que demostraban que la cirugía conservadora y la mastectomía radical eran similares en las pacientes con cáncer de mama temprano, <sup>24</sup> surgió la idea de administrar agentes quimioterapéuticos previos a la cirugía (quimioterapia preoperatoria o quimioterapia neoadyuvante) con el objetivo de mejorar la tasa de respuesta en las pacientes, en comparación con la administración del mismo tratamiento tras la intervención quirúrgica (quimioterapia adyuvante).

Surgió entonces el debate para definir cuál de estas dos opciones terapéuticas era la mejor, al término de la década de 1980, una de las primeras consideraciones para evaluar la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama era investigar si esta estrategia de tratamiento podía mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, o en estadios iniciales, es así que algunos de los estudios iniciales señalaban la existencia de una relación entre la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante y una mayor tasa de supervivencia libre de recurrencia. <sup>25</sup>.

Durante la década de 1990 destacan tres grandes estudios, dos europeos y uno norteamericano, desarrollados con la finalidad de evaluar las diferencias entre administrar la quimioterapia antes y después de la cirugía en cáncer de mama localmente avanzado operable <sup>26</sup>.

La eficacia de los tratamientos neoadyuvantes ha sido demostrada por diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas, muchos de ellos conducidos por la Universidad de Oxford, los cuales han mostrado un beneficio en las tasas de supervivencia <sup>27</sup>; por todo ello, la quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en una estrategia cada vez más utilizada en el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama.

### **Ventajas y Desventajas de la Quimioterapia Neoadyuvante**

Los resultados obtenidos en los estudios a largo plazo demostraron que la quimioterapia adyuvante (quimioterapia estándar) y la quimioterapia neoadyuvante tienen beneficios similares respecto a la supervivencia global y libre de recaída, por lo que es importante analizar si existen otras ventajas que justifiquen la utilización de la segunda.

La primera de ellas es que la neoadyuvancia permite obtener una tasa más elevada de conservación de la mama, sin un aumento de recidivas tumorales en la mama ipsilateral. Los estudios señalan que los índices de cirugía conservadora de mama eran del 68% entre las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y del 60% entre las que recibieron quimioterapia adyuvante <sup>28</sup>, además en el 23% de las pacientes que requerían mastectomía al momento del diagnóstico se les pudo realizar una cirugía conservadora tras la quimioterapia neoadyuvante <sup>29</sup>.

Otro beneficio demostrado del uso de quimioterapia neoadyuvante, es que la tasa de recaída ipsilateral es del 10,7% frente al 7,6% de las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante <sup>30</sup>. Ello se debe a que ante la posibilidad de una respuesta parcial a la quimioterapia existirán restos de enfermedad microscópica residual en el tumor primario, y una cirugía conservadora podría dejar enfermedad microscópica residual, en ambos casos aumenta el riesgo de recaída ipsilateral.

La evaluación del tratamiento en el propio tumor o la posibilidad de medir la respuesta tumoral, es un beneficio importante de la quimioterapia neoadyuvante. Al no haber resecado el tumor primario es posible tomar medidas del mismo y de los ganglios axilares, en contraste, cuando la quimioterapia adyuvante se administra después de la resección quirúrgica, la eficacia no puede determinarse hasta que los datos a largo plazo están disponibles, ya que no se cuenta con una muestra tumoral <sup>31</sup>. Este hecho permite tomar actitudes terapéuticas oportunamente. Por ejemplo, en los casos en que las pacientes presenten resistencia a las drogas, determinado por el progreso del tumor durante la quimioterapia neoadyuvante, se debe interrumpir el tratamiento, para pasar a un rescate quirúrgico o radioterapia o segunda línea de quimioterapia. Para la formulación del nuevo esquema terapéutico se debe tener presente la resistencia cruzada (resistencia a los fármacos usados y a otros fármacos a los que el tumor no ha sido expuesto) y evitarla <sup>32</sup>.

### **Factores pronósticos**

Por otro lado, la información que nos brinda la relación entre la respuesta tumoral y el pronóstico son diferentes a los que se utilizan en el tratamiento adyuvante. El pronóstico de las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante depende del grado de enfermedad residual después del tratamiento, en tanto que los factores pronósticos útiles en la quimioterapia adyuvante son el tamaño tumoral y el número de ganglios linfáticos infiltrados. Varios ensayos clínicos han indicado que la ausencia de tumor residual en la mama y en los ganglios linfáticos después de la quimioterapia neoadyuvante, se asocia a un excelente pronóstico a largo plazo <sup>32</sup>.

La terapia neoadyuvante permite establecer la correlación existente entre los marcadores biológicos convencionales obtenidos por punción por aspiración con aguja fina, o biopsia (previa a la administración de este tipo de quimioterapia) y la respuesta tumoral clínica y patológica.

---



Entre estos marcadores se encuentran: el grado histológico, el receptor estrogénico (RE), el receptor de progesterona (RP), el antígeno Ki 67, el oncogen HER-2/neu, entre otros oncogenes. Ello ha permitido diferenciar algunos aspectos.

Ahora sabemos que el grado histológico se relaciona con la respuesta, los tumores bien diferenciados no suelen alcanzar una respuesta, mientras que casi todas las respuestas ocurren en pacientes con tumores poco diferenciados. Las pacientes cuyo tumor tiene una tasa de proliferación elevada, determinada por el índice mitótico o por Ki-67, presentan una alta tasa de respuesta <sup>33</sup>; las pacientes con RE negativos responden más a la quimioterapia neoadyuvante que las pacientes RE positivos (aunque esto puede deberse a que los tumores RE negativos suelen ser de alto grado); las pacientes con tumores HER-2/neu positivos se benefician más de regímenes que contienen antraciclinas <sup>34</sup>; finalmente, el grado de apoptosis inducida por el tratamiento puede también predecir la respuesta <sup>35</sup>.

La identificación de factores predictivos de respuesta a la quimioterapia puede conducir a tratamientos más eficaces e individualizados, como se demuestra en los datos del MD Anderson Cancer Center (MADCC), en el que se identifica un perfil genético predictivo de respuesta en pacientes que reciben paclitaxel semanal seguido de ciclos FAC (ciclos constituidos por la terapia combinada de 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida) <sup>36</sup>. Sin embargo, en la actualidad los tratamientos neoadyuvantes están orientados a plataformas genéticas que puedan ser útiles o predictivas para tratamientos específicos.

Dentro de las desventajas del uso de la terapia neoadyuvante se debe mencionar que existen factores que no pueden ser modificados por este tratamiento, tales como la relación tumor-mama, enfermedad multicéntrica, las microcalcificaciones dispersas y la coexistencia de procesos médicos que contraindiquen la radioterapia. El MDACC definió los criterios de selección y

contraindicaciones para una cirugía conservadora tras el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante <sup>37</sup>. Tampoco se cuenta con información referente a la incidencia de recurrencia local ipsilateral después de mastectomía en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con respuesta patológica completa <sup>38</sup>.

### **Resultados de la quimioterapia neoadyuvante**

Diversos estudios apoyan la efectividad de la quimioterapia neoadyuvante en el manejo de esta patología; Domenico Angelucci et al <sup>39</sup>. demostraron que los pacientes con enfermedad quirúrgica fase III son más propensos a desarrollar metástasis a distancia y a morir por cáncer de mama ( $p < 0,001$ ). Por otra parte, los pacientes con receptor de la hormona (HR)-positivos tenían un DRFS (supervivencia libre de recaída distante) significativamente mayor ( $p < 0,0049$ ) así como la sobrevida global ( $p < 0,0001$ ) en comparación con los pacientes con HR-negativo, también como en el caso de los pacientes que se sometieron a cirugía de conservación del seno (DRFS y OS (sobrevida global):  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariado, la negatividad HR ( $p < 0,001$  para ambos DRFS y OS), mastectomía (DRFS:  $p = 0,009$ ; OS:  $p = 0,05$ ) y estadio III (DRFS:  $p < 0,001$ ; OS:  $p = 0,003$ ) se asociaron con DRFS y OS más cortos; concluyendo que la negatividad HR, la mastectomía y la enfermedad patológica en estadio III son las variables asociadas de forma independiente con una peor evolución en nuestra cohorte de pacientes.

Por su parte Philip, Spanheimer et al <sup>40</sup>. observaron que la mastectomía logró ser evitada en el 46% de los pacientes, y en el 42% se observa conversión a ganglios negativos posterior a la quimioterapia neoadyuvante. Trece pacientes (18%) lograron una respuesta patológica completa, que se asoció con el receptor de estrógeno (ER) de crecimiento epidérmico, con el receptor del factor 2 (HER2) negativos (58%) y fue significativamente menos probable que ocurra en el ER + / Her2 (2%) ( $P < 0,01$ ). Los pacientes con ER + / Her2 + eran más propensos a tener ninguna respuesta o progresión durante la quimioterapia, en comparación con los que tienen el subtipo

---

ER-/Her2 (50% vs 0%,  $p = 0,01$ ). La supervivencia a cinco años para los pacientes que lograron una respuesta patológica completa fue de 100%, en comparación con 74% en el grupo con respuesta parcial y el 48% en el grupo sin respuesta o progresión ( $p = 0,01$ ). Concluyendo que la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama avanzado proporcionan información pronóstica, permitió la evaluación de la respuesta a la quimioterapia, la disminución de la tasa de mastectomía, y potencialmente reducir la necesidad de disección de los ganglios linfáticos axilares.

Finalmente Ibrahim-Zada, Grant, Glazebrook y Boughey <sup>41</sup> encontraron que ciento cuarenta y cuatro (13%) de sus pacientes eran ganglios positivos en la cirugía. Edad, tamaño tumoral, la histología y receptor de receptores de estrógeno y progesterona se comportaron similarmente. De los pacientes con GLC (ganglio centinela linfático) positivos, el 25% eran premenopáusicas, 9% fueron receptores de estrógenos negativos, y 19% tenían ganglios linfáticos adicionales en disección axilar completa de rutina . Sólo 19 (2%) pacientes tenían metástasis  $GLC > 6$  mm, 10 (1%) tenían metástasis  $> 7$  mm y sólo 1 paciente tenía  $> 3$  GLC positivos. La adición de ultrasonido axilar preoperatorio con o sin aspiración con aguja fina de la gestión de los pacientes que cumplen con los criterios de elegibilidad de los ensayos de la American College of Surgeons Oncology Group Z0011, reduce el riesgo de medición macrometástasis  $> 6$  mm con sólo el 2%, muy pocos de estos pacientes sería premenopáusicas. Finalmente, con la adición del ultrasonido axilar con o sin aspiración con aguja fina, concluye el Colegio Americano de Cirujanos Oncología del Grupo Z0011 para evitar disección axilar completa, y ver el aumento marginal en el análisis de cortes congelados de GLC.

### 3.3 Justificación

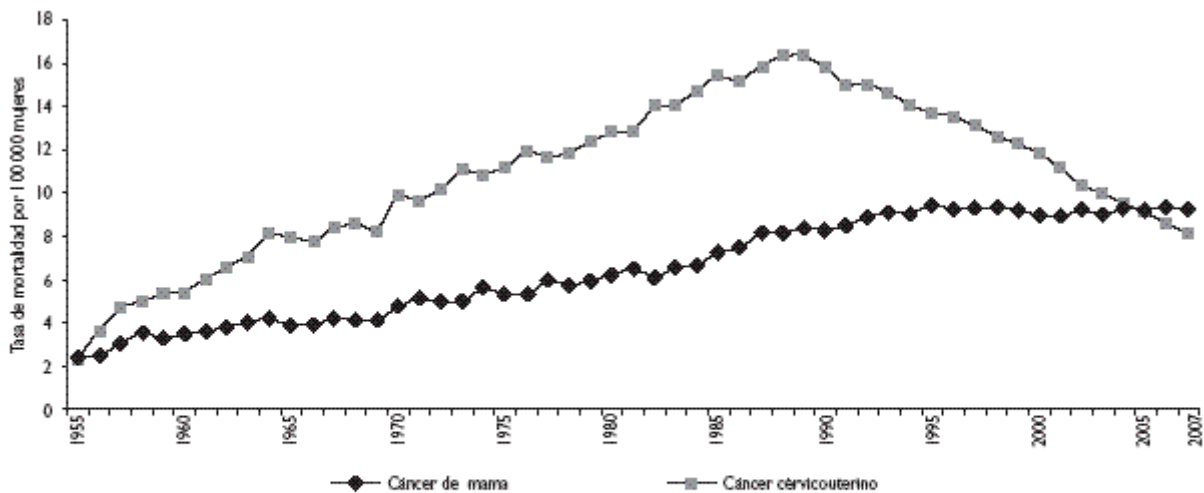
La epidemia del cáncer de mama constituye una prioridad en salud, ya establecida en los países desarrollados. En los países en desarrollo, por el contrario, se ha prestado insuficiente atención a este problema sanitario emergente. La evidencia reciente demuestra que el cáncer de mama es hoy en día una de las principales causas de muerte y discapacidad entre las mujeres de países en vías de desarrollo. En forma paralela, la investigación ha producido nuevas opciones terapéuticas, muchas de las cuales tienen un costo elevado. Por consiguiente, la epidemia de cáncer de mama representa un nuevo desafío para el financiamiento y la protección financiera del sistema de salud, en particular para los países en desarrollo.

En México, el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por procesos tumorales en mujeres mayores de 25 años. Según estudios realizados por el Consejo Nacional de Población (CONAPO), se calcula que para el año 2020 este grupo alcanzará los 38.8 millones, es decir, casi un tercio de la población total.

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad (para la población mundial) presentadas en la figura 3 muestran que la mortalidad por cáncer cérvicouterino en las mujeres mexicanas superó la mortalidad por cáncer de mama en el periodo 1955-2005. A partir de 2006, el riesgo de morir por cáncer de mama excede el riesgo de morir por cáncer cérvicouterino. Por el contrario, en 1980 el riesgo de morir por cáncer cérvicouterino era dos veces mayor respecto del cáncer de mama en todos los grupos etarios. Aun cuando las muertes atribuibles tanto al cáncer cérvicouterino como al cáncer de mama se elevaron de manera sostenida a partir de la mitad del decenio de 1950 y hasta 1990, las tasas de mortalidad por cáncer cérvicouterino se elevaron mucho más que las del cáncer de mama, hasta alcanzar su punto más alto en 16 muertes por 10 000 mujeres. No obstante, desde 1990 las tasas de mortalidad por cáncer cérvicouterino comenzaron a descender con rapidez y esto continuó hasta el año 2006, llegando al punto más bajo de 8 muertes por 100

000. A lo largo del mismo periodo, las tasas de mortalidad atribuibles al cáncer de mama se incrementaron para luego estabilizarse. Para el año 2006, las tendencias se habían cruzado y por primera vez el cáncer de mama superó al cáncer cérvicouterino. Existe evidencia sustancial a nivel mundial que sustenta esta tendencia.

Más todavía, la edad al morir por cáncer de mama se ha mantenido estable, en tanto que la edad de muerte por cáncer cérvicouterino se han elevado en grado considerable (figura 4). Antes de 1985, la edad promedio al morir por cáncer cérvicouterino se encontraba por debajo de la del cáncer de mama, mientras que en la actualidad la situación es la contraria. La edad promedio de la mujer mexicana que moría por cáncer de mama en 2005 era casi dos años menor respecto de aquellas que morían por cáncer cérvicouterino.



**FIGURA 3. MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER CÉRVICOUTERINO, TASA POR 100 000 MUJERES AJUSTADA POR EDAD. MÉXICO, 1955-2007<sup>2</sup>**

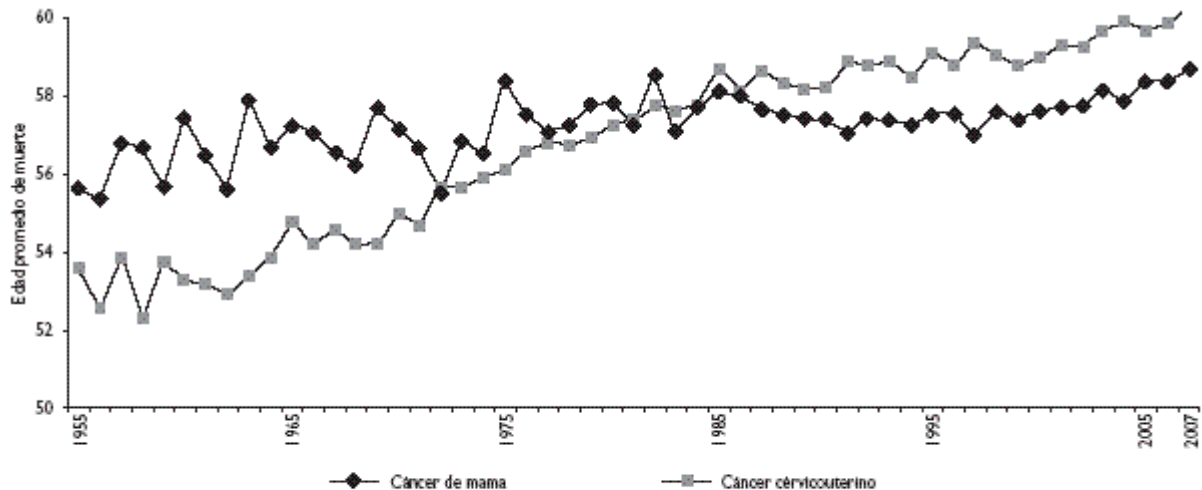


FIGURA 4. EDAD PROMEDIO DE MORTALIDAD, CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER CÉRVICOUTERINO. MÉXICO, 1955-2007<sup>2</sup>

Si bien el cáncer cérvicouterino sigue siendo más común entre los segmentos pobres de la población, el cáncer de mama ha ganado terreno con rapidez. Esto se evidencia al comparar datos de todos los estados a lo largo del tiempo. Particularmente en estados pobres como Chiapas, Oaxaca, Puebla y Guerrero, el riesgo de morir por cáncer cérvicouterino es todavía más alto en comparación con el cáncer de mama, aun cuando la brecha se está cerrando. En contraste, en los últimos años se ha observado justo lo contrario en estados como Nuevo León, Jalisco, Baja California y la Ciudad de México. En México y Nuevo León, por ejemplo, las tasas se cruzaron y el cáncer de mama está arriba del cérvicouterino desde finales de la década de 1980, mientras que en Jalisco esto tuvo lugar en el año 2001.

Desafortunadamente, se ha observado que en la mayor parte de los casos, el diagnóstico de las pacientes se realiza en etapas muy avanzadas de la enfermedad (estadios III o IV). Este diagnóstico tardío implica que el tratamiento del cáncer es más costoso, más doloroso y con una

posibilidad mucho más baja de curación. En otros casos, un mal diagnóstico anula la posibilidad de curación.

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), permanece como un importante tema de salud pública; el término CLAM se refiere a tumores grandes, ocasionalmente asociados a afectación de la piel y/o de la pared torácica o con ganglios axilares fijos o con afectación de la cadena mamaria interna ipsilateral o de ganglios supraclaviculares. También incluye el cáncer de mama inflamatorio. Según la clasificación TNM de la AJCC del 2002 corresponde a tumores en estadio IIB y III.

Aproximadamente del 5% al 10% de los cánceres de mama debutan como enfermedad loco/regionalmente avanzada, con una incidencia del 5-10% de todos los casos de cáncer de mama diagnosticados en países desarrollados con programas de detección, mientras se calcula una incidencia de 30-50% de todos los casos nuevos en países en vías de desarrollo.

Las pacientes con este tipo de tumores requieren una aproximación multidisciplinaria y con tratamientos complejos, ya que presentan una importante incidencia de recurrencia locorregional y de metástasis a distancia. Su manejo clínico y terapéutico es un reto médico. El diagnóstico precoz y tratamiento óptimo son las claves fundamentales para la reducción de la mortalidad por cáncer de mama.

Los objetivos principales de la quimioterapia prequirúrgica son: la reducción del tamaño tumoral, lo que conlleva un mayor número de cirugías conservadoras, la predicción del pronóstico de la paciente según la respuesta tumoral a la quimioterapia y el intento de disminuir o eliminar las micrometástasis a distancia y monitorizar "in vivo" la respuesta al tratamiento antineoplásico. El periodo libre de enfermedad, la supervivencia global y el control locorregional son similares que con la terapia sistémica adyuvante (postoperatoria); sin embargo, la quimioterapia

---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

neoadyuvante reduce el volumen tumoral, lo cual hace a muchas pacientes técnicamente más fáciles de operar y a algunas candidatas a cirugía conservadora. Aproximadamente 80% de los pacientes demuestran respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante, pero sólo 10-20% tendrán una respuesta histológica completa.

Por lo anterior, la valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es fundamental y provee una importante información pronóstica, ya que por ejemplo se ha observado que los pacientes con respuesta patológica completa, tienen periodos libres de enfermedad y sobrevida global más largo, además, es un importante factor en la decisión de cirugía conservadora.



### **3.3.1 Objetivo General**

Establecer factores predictivos de respuesta clínica y patológica en cuanto a la disminución del tamaño del tumor, en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia neoadyuvante, atendidas en el Centro de Tratamiento de Mama del Hospital San José TEC Salud.

### **3.3.2 Objetivos Secundarios**

- Determinar las variables sociodemográficas y clínicas básicas de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.
- Clasificar el estadio clínico de presentación inicial de las pacientes.
- Evaluar la respuesta al tratamiento previo a la cirugía.
- Evaluar la presencia de respuesta patológica.
- Analizar los factores que tienen influencia en la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante, tales como el tipo histológico, el grado histológico, inmunofenotipo de las muestras.

### **3.3.3 Hipótesis**

La quimioterapia neoadyuvante favorece la disminución del tamaño del tumor en las pacientes con cáncer de mama.

#### **4.0 Diseño del Estudio**

Se realizará un estudio de tipo observacional, transversal, retrospectivo y analítico comparativo, entre la población de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, atendidas en el Hospital San José TEC Salud de Diciembre del 2010 a Agosto del 2013.

Se revisarán todos los expedientes, obteniendo las variables: edad, tamaño del tumor, estadio clínico, grado histológico, tipo histológico, tipo de receptores, tipos de cirugía y de respuesta patológica completa o parcial.

- Los resultados obtenidos se recabarán en una base de datos desarrollada en programa Excel 2011 y posteriormente serán analizados mediante el programa lenguaje R (cran.r-project.org).

#### **4.1 Clasificación del Estudio**

Replicativo.

#### **4.2 Tipo de Investigación**

Observacional.

#### **4.3 Características del Estudio**

Transversal.

#### **4.4 Tipo de Análisis**

Analítico.

**En relación al tiempo:** Retrospectivo.

---

## **5.0 Metodología del Estudio**

### **5.1 Población.**

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, atendidas en el Hospital San José TEC Salud, de Diciembre del 2010 a Agosto del 2013 tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

### **5.2 Muestra.**

Se estima que para una población infinita se requieren 377 pacientes para obtener una muestra representativa.

### **5.3. Materiales.**

Se revisarán los expedientes del centro de tratamiento de las pacientes referidas con diagnóstico de carcinoma de glándula mamaria. Se analizarán los datos clínicos, radiológicos, histopatológicos al momento de la referencia. Posteriormente se analizará el resultado del tratamiento a través de estudios de imagen y clínicos. Se comparará la etapa clínica inicial con el resultado histopatológico de la cirugía posterior a neoadyuvancia.

Se agruparán las pacientes de acuerdo a la respuesta patológica en los siguientes:

1. Respuesta patológica completa del 100% respecto al tamaño inicial del tumor
2. Respuesta clínica parcial >30% del tamaño inicial del tumor
3. Tumor estable
4. Progresión

De acuerdo al inmunofenotipo del panel hormonal se utilizara la clasificación de Perou 2004, con los siguientes subtipos:

1. Luminal A
2. Luminal B
3. Her2neu enriquecido
4. Triple negativo

**Table 1**  
Immunohistochemical criteria for defining molecular subtypes.

Subtypes	ER	PR	HER2	Ki-67
Luminal A	ER positive and/or PR positive		Negative	<14%
Luminal B	ER positive and/or PR positive		Negative	≥14%
HER2-enriched	ER positive and/or PR positive		Positive	Any
TNBC	Negative	Negative	Positive	Any
	Negative	Negative	Negative	Any

ER: estrogen receptor; PR: progesterone receptor; HER2: human epidermal growth factor receptor type 2; TNBC: triple-negative breast cancer.

#### 5.4 Procedimientos.

El proceso para capturar los datos, es a través de la historia clínica en el expediente, los reportes de imagen, así como los reportes de patología. Si estos no estuviesen en el expediente se acudiría a cada departamento por el reporte de los mismos.

### **Lugar donde se realizó el estudio**

- Centro de Tratamiento de Mama en Hospital San José TEC Salud

### **5.5 Universo**

Pacientes femeninas atendidas en el Centro de Tratamiento de Mama en el Hospital San José TEC Salud en el período comprendido entre Diciembre del 2010 a Agosto del 2013.

### **5.6 Criterios de inclusión y exclusión**

#### **Inclusión:**

- Pacientes atendidas en el Centro de Tratamiento de Mama en el Hospital San José TEC Salud.
- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de glándula mamaria.
- Pacientes mayores de 18 años que reciban quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes atendidas en el período de Diciembre del 2010 a Agosto del 2013.

#### **Exclusión:**

- Pacientes con expedientes no localizables.
- Pacientes con expedientes ilegibles o incorrectamente llenados.

## 5.7 Variables del Estudio

### Independiente

- Edad.
- Tamaño del tumor.
- Estadio clínico.
- Grado histológico.
- Tipo histológico.
- Tipo de receptores hormonales.
- Quimioterapia
- Tipo de cirugía de mama

### Dependiente

- Presencia de respuesta patológica completa o parcial.

## Definición operacional de las variables

Nombre	Tipo	Definición conceptual	Escala de medición	Fuente de información
<b>Edad.</b>	Independiente	Número de años totales vividos, al momento del estudio.	Cuantitativa	Expediente clínico.
<b>Tamaño del tumor</b>	Independiente	Medida en centímetro de masa tumoral	Cuantitativa	Expediente clínico.
<b>Estadio clínico</b>	Independiente	Cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo	Cualitativa	Expediente clínico.
<b>Grado histológico</b>	Independiente	Tamaño y forma del núcleo en las células del tumor y el porcentaje de células del tumor que se están dividiendo	Cualitativa	Expediente clínico.
<b>Tipo histológico</b>	Independiente	Tipos tisulares	Cualitativa	Expediente clínico.
<b>Tipo de receptores</b>	Independiente	Estrógenos, progesterona, HER2 Neu	Cualitativa	Expediente clínico.
<b>Tipo de cirugía</b>	Dependiente	Técnica quirúrgica para realizar según sea tipo necesario	Cualitativa	Expediente clínico.
<b>Presencia de respuesta patológica completa</b>	Dependiente	Tamaño final por reporte de patología	Cualitativa	Expediente clínico.

## **Tipo de estudio y diseño general**

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico, en la población de pacientes con cáncer de mama, atendidas en el Centro de Tratamiento de mama en el Hospital San José TEC Salud, de Diciembre del 2010 a Agosto del 2013.

### **5.8 Plan de análisis de resultados**

Se recabaron todas las variables en una base de datos desarrollada en programa Excel 2011 para que posteriormente sean analizados en el programa lenguaje R ([cran.r-project.org](http://cran.r-project.org)). Obtendremos, en el caso de las variables cuantitativas, los estadísticos descriptivos tradicionales, tales como las medidas de tendencia central, de dispersión y de posición; así como las frecuencias observadas en las variables de tipo cualitativas.

Se hará un análisis univariante utilizando las herramientas de ANOVA, F-Test y Z-Test para el análisis de las diferentes variables clínicas, ya sea categóricas o continuas, analizando factores predictivos de respuesta.

Posteriormente se hará un análisis de regresión lineal multivariante utilizando aquellas variantes que hayan resultado con una  $p < 0.05$ .

Programas a utilizar para análisis de datos.

- Excel 2011.
- Programa lenguaje R ([cran.r-project.org](http://cran.r-project.org)).



## **6. Aspectos Éticos**

### **6.1 Clasificación de la Investigación.**

Este tipo de investigación no pone en riesgo a las personas ya que es puramente observacional; sin embargo, es de gran beneficio porque probablemente los resultados de la investigación ayudarán a los pacientes participantes y posiblemente contribuirán al alivio del sufrimiento o a la prolongación de la vida de los demás seres humanos.

Los datos y documentos fuente se encuentran en el expediente clínico; la información contenida en el expediente deberá ser manejada con discreción y confidencialidad, sólo podrá ser dada a conocer a terceros mediante orden de la autoridad competente (México). Los documentos esenciales deberán ser conservados por el investigador del estudio hasta al menos dos años desde la terminación formal del estudio clínico.

Se prevalece el criterio de respeto, dignidad y confidencialidad en los derechos de los pacientes, de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki, y con la Ley General de Salud. Título Segundo, de los aspectos Éticos de la investigación en Seres Humanos Capítulo 1, disposiciones comunes artículo 13 y 14.

### **Riesgos previsibles y probables.**

No se esperan riesgos condicionados o inherentes a la investigación.

### **Archivo confidencial de la investigación.**

Los datos recopilados durante el periodo del estudio serán guardados en un disco duro externo con contraseña que sólo el investigador principal conocerá.

---

## **7.0 Organización**

### **Recursos humanos**

Dra. Cristina María Salazar Cantú

### **Recursos materiales**

Se utilizará una computadora con programa de Excel para capturar la base de datos, a través de cada uno de los expedientes de las pacientes.

## **8.0 Financiamiento**

Los recursos materiales antes descritos los proporcionará el investigador principal. No se requiere de financiamiento de terceros. No se prevén costos adicionales.

## 9.0 Cronograma

	Septiembre 2013	Octubre 2013	Noviembre 2013	Diciembre 2013	Enero 2014	Febrero 2014	Marzo 2014	Abril 2014
<b>Elaboración de documento y recolección de Bibliografía</b>	x							
<b>Sometimiento y Probable Aprobación</b>	x							
<b>Re-sometimiento</b>		x	x					
<b>Recolección de Datos</b>				x	x	x		
<b>Análisis de Datos</b>							x	
<b>Presentación de Resultados</b>								x
<b>Publicación de Documento</b>								x

---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

## 10.0 Resultados

Se estudiaron un total de 270 pacientes todas mujeres mayores de 18 años entre Diciembre del 2010 y Agosto del 2013 en el Centro de Tratamiento de Mama del Hospital San José TEC Salud, dentro de las cuales se excluyeron 25 pacientes por expedientes incompletos, o aún con tratamiento incompletos, es decir, continuaban en quimioterapia neoadyuvante y no se habían operado; con esto no teníamos un reporte de patología definitivo. Además dentro de otras variables también la n fue menor ya que no se contaba con algunos datos dentro de los expedientes clínicos. De estas 245 pacientes, algunas tenían sus expedientes parcialmente completos y se trato de recabar la mayor información algunas, como nos daremos cuenta más adelante, en los reportes de patología tenían por ejemplo el grado histológico pero no el resultado de Ki67%, así como de alguna manera tratamos de incluir la mayor cantidad posible y conocer cuales son los factores que influían para tener una respuesta patológica completa en las paciente con cáncer de mama que se trataron con quimioterapia neoadyuvante.

Para nuestro estudio se incluyeron de estas 245 pacientes, de estas sólo 136 entraron en nuestro estudio ya que estas son las que recibieron quimioterapia neoadyuvante y son las que nos interesaban conocer.

De todas las pacientes estudiadas, la mayoría de las pacientes tenía un rango de edad de 40 a 49 años con un promedio 44.5 años de edad. Estas pacientes se diagnosticaron a través de una biopsia con trucut (216 pacientes). Dentro de las cuales el 25% (65 pacientes) su tumoración media mas de 61 mm y el 31% (80 pacientes) se encontraban en un estadio IIB a su llegada, es decir, una etapa con un cáncer localmente avanzado.

De las 245 pacientes estudiadas, 51 pacientes de ellas ya tenían mastectomía, así que estas pacientes de cierta manera también salieron del estudio, ya que ellas no recibieron quimioterapia neoadyuvante. Por otro lado, 20 pacientes llegaron al Centro de Tratamiento de Mama de TEC

Salud con alguna cirugía conservadora de mama, ya sea tumorectomía, cuadrantectomía, entre otras.

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla descriptiva, donde cada variable tiene diferente n, ya que no todos los expedientes contaban con todos los datos requeridos, pero aún así se exponen en la tabla.

<b>EDAD</b>	<b>270</b>	
<45 años	73	27%
>45 años	197	73%
<b>MENARCA</b>	<b>268</b>	
<12 años	133	50%
>12 años	135	50%
<b>MENOPAUSIA</b>	<b>269</b>	
Premenopausica	114	42%
Posmenopausica	155	58%
<b>TIPO DE BIOPSIA</b>	<b>264</b>	
BAAF	17	6%
EXCISIONAL	17	6%
INCISIONAL	14	5%
TRUCUT	216	82%
<b>Glándula mamaria</b>	<b>264</b>	
Derecha	136	52%
Izquierda	128	48%
<b>STATUS INGRESO</b>	<b>265</b>	
BAAF	6	2%
CCM	3	1%

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

CCM + DA	8	3%
CCM + GC	9	3%
INCISIONAL	28	11%
MASTECTOMIA + GC	8	3%
MASTECTOMIA SIMPLE	14	5%
MRM	29	11%
TRUCUT	144	54%
NINGUNO	16	6%
<b>TIPO HISTOLOGICO</b>	<b>266</b>	
CDI	198	73%
CDI + CIS	21	8%
CDI + CLI	1	0%
CIS	7	3%
CLI	17	6%
CLI + CIS	1	0%
INFLAMATORIO	11	4%
MEDULAR	5	2%
SARCOMA	5	2%
<b>TAMAÑO INICIAL CLINICO MM</b>	<b>260</b>	
0-20 mm	57	22%
21-50 mm	122	47%
>51mm	81	31%
<b>ESTADIO CLINICO</b>	<b>263</b>	
IA	21	8%

---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "  
Dra. Cristina María Salazar Cantú

<b>IIA</b>	<b>56</b>	<b>21%</b>
<b>IIB</b>	<b>80</b>	<b>30%</b>
<b>IIIA</b>	<b>56</b>	<b>21%</b>
<b>IIIB</b>	<b>37</b>	<b>14%</b>
<b>IIIC</b>	<b>9</b>	<b>3%</b>
<b>IV</b>	<b>4</b>	<b>2%</b>
<b>BIRADS EXTERNO</b>	<b>217</b>	
<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0%</b>
<b>2</b>	<b>7</b>	<b>3%</b>
<b>3</b>	<b>6</b>	<b>2%</b>
<b>4</b>	<b>84</b>	<b>31%</b>
<b>5</b>	<b>118</b>	<b>44%</b>
<b>6</b>	<b>1</b>	<b>0%</b>
<b>BIRADS INTERNO</b>	<b>265</b>	
<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0%</b>
<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2%</b>
<b>5</b>	<b>62</b>	<b>23%</b>
<b>6</b>	<b>41</b>	<b>15%</b>
<b>Ya operada</b>	<b>17</b>	<b>6%</b>
<b>No se solicito</b>	<b>139</b>	<b>52%</b>
<b>RESONANCIA MAGNETICA</b>	<b>263</b>	
<b>Si</b>	<b>11</b>	<b>4%</b>
<b>No</b>	<b>252</b>	<b>93%</b>
<b>GRADO HISTOLOGICO</b>	<b>259</b>	

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

<b>G1</b>	11	4%
<b>G2</b>	102	38%
<b>G3</b>	76	28%
<b>Indeterminado</b>	70	26%
<b>ER</b>	255	
<b>Positivo</b>	162	60%
<b>Negativo</b>	93	34%
<b>PR</b>	255	
<b>Positivo</b>	144	53%
<b>Negativo</b>	111	41%
<b>HER2NEU</b>	252	
<b>Positivo</b>	59	22%
<b>Negativo</b>	193	72%
<b>Ki67%</b>	177	
<b>&lt;14% =</b>	93	53%
<b>&gt;14% =</b>	84	47%
<b>TIPO IHQ (KI67)</b>	210	
<b>Luminal B</b>	46	22%
<b>Luminal A</b>	47	22%
<b>Triple negativo</b>	58	28%
<b>HER2Neu positivo</b>	59	28%
<b>TIPO IHQ GRADO</b>	223	
<b>Luminal B</b>	96	36%
<b>Luminal A</b>	10	4%

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú



Triple negativo	58	22%
HER2Neu positivo	59	22%
<b>BILATERAL</b>	<b>270</b>	
Si	19	7%
No	251	93
<b>CIRUGIA GLANDULA</b>	<b>184</b>	
Mastectomía	140	52%
Cirugía conservadora de mama	31	12%
Ampliación de bordes	13	5%
<b>CIRUGIA AXILA</b>	<b>270</b>	
Dissección axilar	148	55%
Ganglio centinela	20	7%
Ninguno	102	38%
<b>TAMAÑO DE PATOLOGIA MM</b>	<b>61</b>	
0-20mm	31	51%
21-50mm	10	16%
>50mm	20	33%
<b>INDICE DE RESPUESTA CLINICA</b>	<b>109</b>	
100%	25	23%
70-99%	16	15%
40-69%	14	13%
20-39%	17	16%
0-19%	21	19%

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

<b>Sin Respuesta/Progresión</b>	<b>16</b>	<b>15%</b>
<b>pT</b>	<b>221</b>	
<b>pT0</b>	<b>23</b>	<b>9%</b>
<b>pT1</b>	<b>75</b>	<b>28%</b>
<b>pT2</b>	<b>89</b>	<b>33%</b>
<b>pT3</b>	<b>27</b>	<b>10%</b>
<b>pT4</b>	<b>7</b>	<b>3%</b>
<b>pN</b>	<b>221</b>	
<b>pN0</b>	<b>129</b>	<b>48%</b>
<b>pN1</b>	<b>47</b>	<b>17%</b>
<b>pN2</b>	<b>31</b>	<b>12%</b>
<b>pN3</b>	<b>14</b>	<b>5%</b>
<b>GANGLIOS POSITIVOS</b>	<b>86</b>	
<b>0</b>	<b>42</b>	<b>49%</b>
<b>1-2 ganglios</b>	<b>16</b>	<b>19%</b>
<b>&gt;3 GANGLIOS</b>	<b>28</b>	<b>33%</b>
<b>INDICE DE RESPUESTA CLINICA</b>	<b>86</b>	
<b>100%</b>	<b>42</b>	<b>49%</b>
<b>1-2 ganglios</b>	<b>16</b>	<b>19%</b>
<b>&gt; 3 ganglios</b>	<b>28</b>	<b>33%</b>
<b>TX ENDOCRINO</b>	<b>233</b>	
<b>Tamoxifeno</b>	<b>146</b>	<b>63%</b>
<b>Herceptin</b>	<b>38</b>	<b>16%</b>

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

Tamoxifeno + Herceptin	6	3%
Ninguno	43	19%
<b>QT</b>	<b>246</b>	
NEOADYUVANTE	136	55%
ADYUVANTE	90	37%
NO QT	17	7%
PALIATIVA/IRRESECABLE	3	1%
<b>TIPO DE QT</b>	<b>195</b>	
AC + TAXOL	172	64%
AC	14	5%
TAXOL	1	0%
AC + TAXOL + Herceptin	2	1%
TAXOL + Carboplatino	2	1%
FAC	4	2%
<b>RT</b>	<b>211</b>	
Si	156	58%
No	55	20%
<b>RECURRENCIA</b>	<b>243</b>	
No	216	80%
Local	12	4%
Distancia	15	6%
<b>ESTADO ACTUAL</b>	<b>95</b>	
VSEE	68	72%
VCER	18	19%

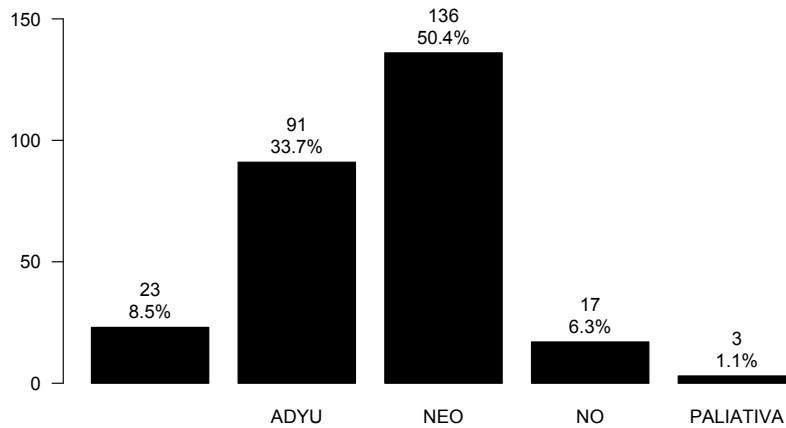
Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

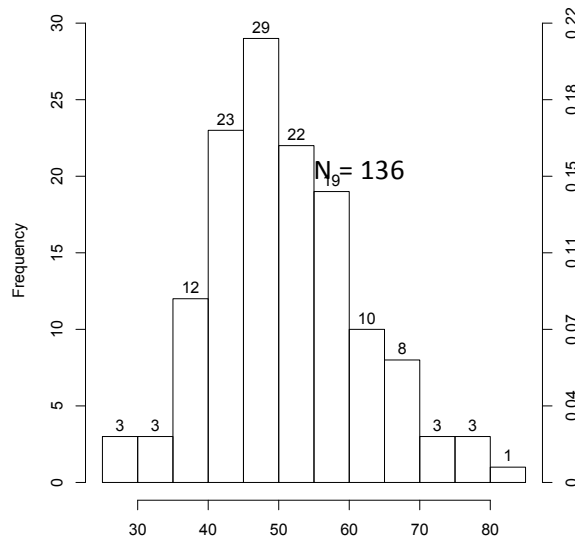
MPE	8	8%
MPOC	1	1%

BAAF*	Biopsia por aspiración con aguja fina
CCM*	Cirugía conservadora de mama
DA*	Disección axilar
GC*	Ganglio centinela
CDI*	Carcinoma ductal infiltrante
CIS*	Carcinoma in situ
CLI*	Carcinoma lobulillar infiltrante
AC*	Adriamicina y ciclofosfamida
TAXOL*	Paclitaxel
FAC*	Fluoracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida
VSEE*	Viva sin evidencia de enfermedad
VCER*	Viva con enfermedad recurrente
MPE*	Muerte por enfermedad
MPOC*	Muerte por otra causa

Las pacientes que entraron en nuestro estudio, se muestran en la siguiente tabla, donde podemos observar un total de 136 pacientes quienes recibieron quimioterapia neoadyuvante, el resto de las pacientes estudiadas recibió quimioterapia adyuvante (n=91), quimioterapia paliativa (n=3), aún no recibía ningún tratamiento de quimioterapia (n=17), no estaba indicado que recibiera o no venía suficiente información en el expediente (n=23).



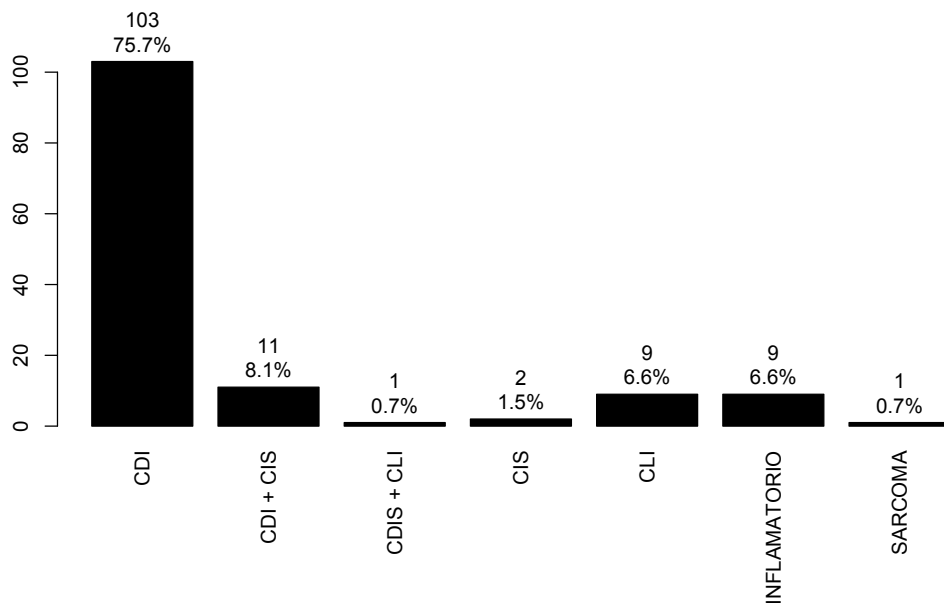
La edad más frecuente de pacientes con quimioterapia neoadyuvante fue entre 45 y 50 años de edad como se muestra en la siguiente tabla.



Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

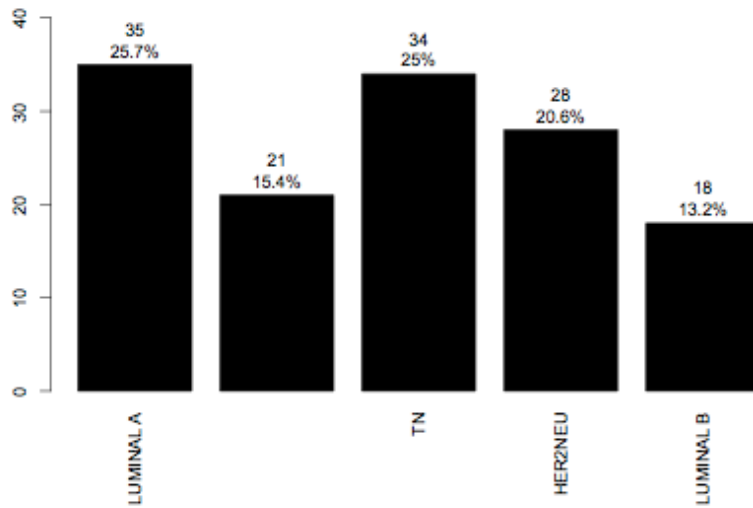
Dra. Cristina María Salazar Cantú

La mayoría de estas pacientes estudiadas 103 (75.7%) presentaban un tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante como se muestra en la siguiente tabla. El carcinoma ductal infiltrante con carcinoma in situ se presentó en 11 de pacientes (8.1%), carcinoma lobulillar infiltrante 9 pacientes (6.6%), inflamatorio 9 pacientes (6.6%), carcinoma in situ 2 pacientes (1.5%), carcinoma lobulillar infiltrante con componente in situ se presentó en una paciente (0.7%) y el tipo sarcoma también se presentó en una paciente (0.7%).

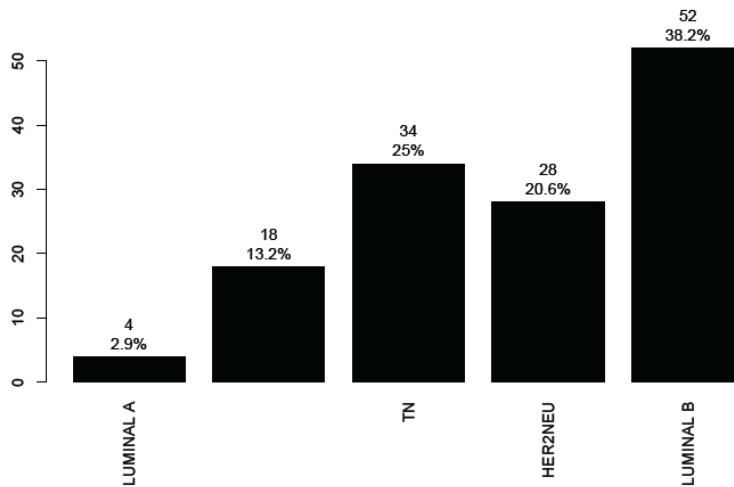


De acuerdo al inmunofenotipo del panel hormonal de la clasificación de Perou 2004, 35 pacientes (25.7%) presentaba un inmunofenotipo Luminal A, es decir, receptores de estrógenos positivos y/o receptores de progesterona positivos, HER 2Neu negativo y un ki67 < 14%. Triple negativo lo presentaron 34 pacientes (25%), HER2neu positivo fueron 28 pacientes (20.6%). Luminal B el cual presenta receptores estrógenos positivos y/o receptores de progesterona positivos, HER2Neu negativo y un ki67  $\geq$  14% fueron 13.2%(18 pacientes). De

todas las pacientes estudiadas. El 15.4% (21 pacientes) no se pudo determinar el inmunofenotipo por que faltaba el Ki67% en el expediente o faltaban datos en el mismo.



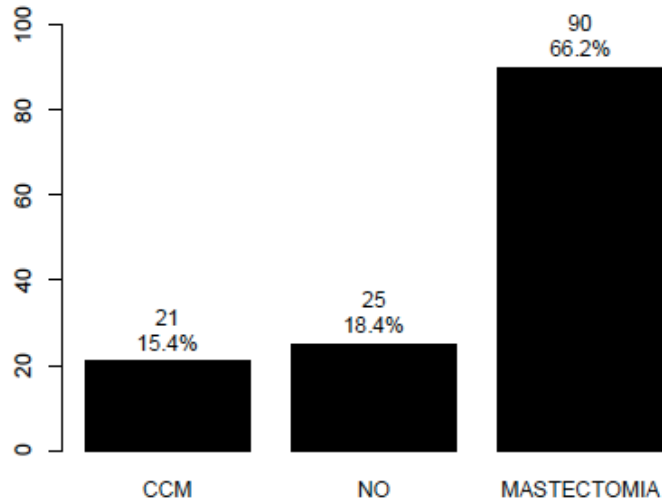
Y de acuerdo la inmunofenotipo del panel hormonal con el grado histológico, la distribución fue la siguiente. Aquí la mayoría de las pacientes 36.2% (52 pacientes) presentaba un Luminal B, seguido de 25%(34 pacientes) con triple negativo, HER2Neu positivo 20.6% (28 pacientes) y Luminal A 2.9% (4 pacientes). Y el 13.2% (18 pacientes) no se podía establecer el inmunofenotipo por falta de datos en los reportes de patología en cuanto a los receptores.



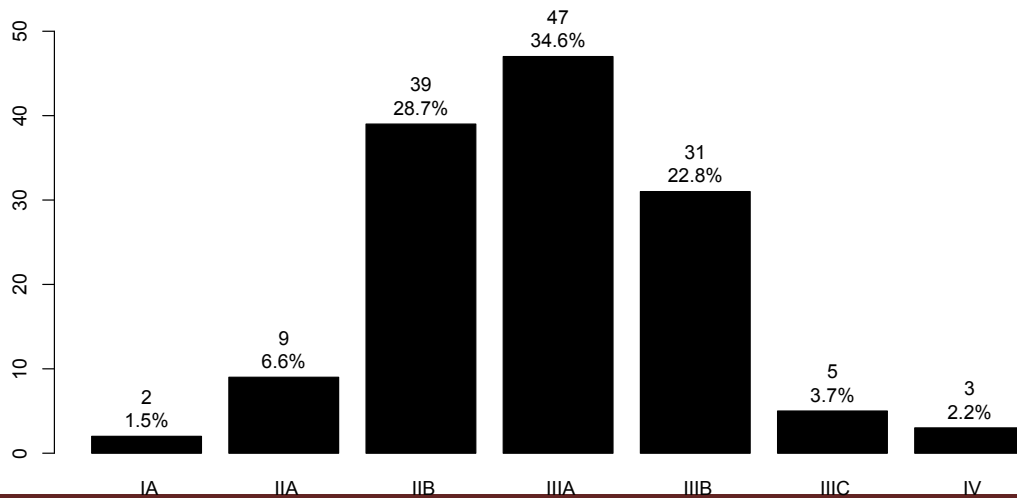
Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

De estas 136 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, 111 se operaron. De estas 111 pacientes a 90 de ellas se les realizó mastectomía y 21 cirugía conservadora de mama. Las otras 25 se encuentran aún en tratamiento o previo a la cirugía.



La mayoría de las pacientes acudieron en una etapa clínica IIIA 47 pacientes (34.6%) como se observa en la siguiente gráfica. En estadio clínico IA se presentaron 2 pacientes (1.5%), IIA 9 pacientes (6.6%), IIB 39 pacientes (28.7%), IIIB 31 pacientes (22.8%), IIIC 5 pacientes (3.7%) y el estadio IV 3 pacientes (2.2%)

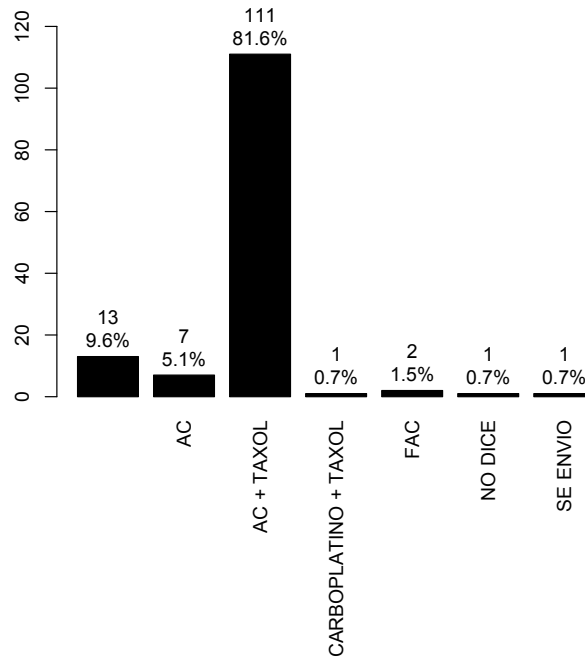


Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

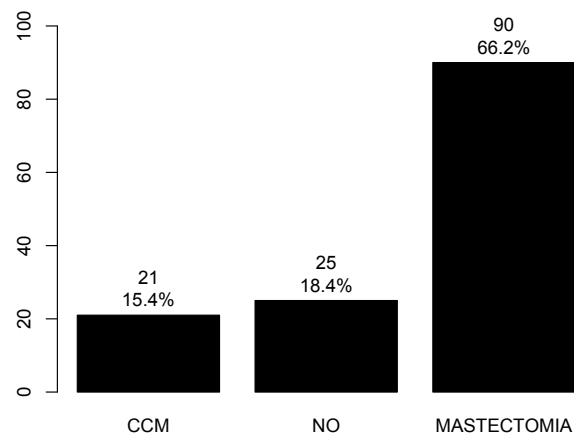
Dra. Cristina María Salazar Cantú



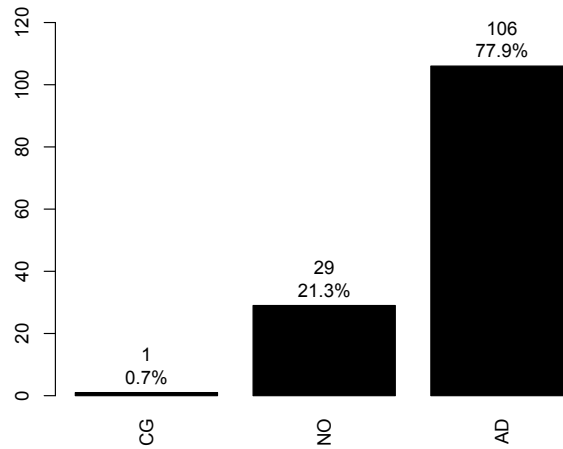
El tipo de quimioterapia neoadyuvante que se utilizó se muestra en la siguiente gráfica. Donde podemos observar que 111 pacientes (81.6%) recibieron tratamiento de quimioterapia neoadyuvante con adriamicina y ciclofosfamida (AC) más paclitaxel (TAXOL), 14 pacientes (10.3%) no venía documentado en los expedientes el tipo de tratamiento, 7 pacientes (5.1%) recibieron adriamicina y ciclofosfamida (AC), 2 pacientes (1.5%) recibieron fluoruracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC). Y una paciente se envió a tratamiento de quimioterapia aún sin especificar cual.



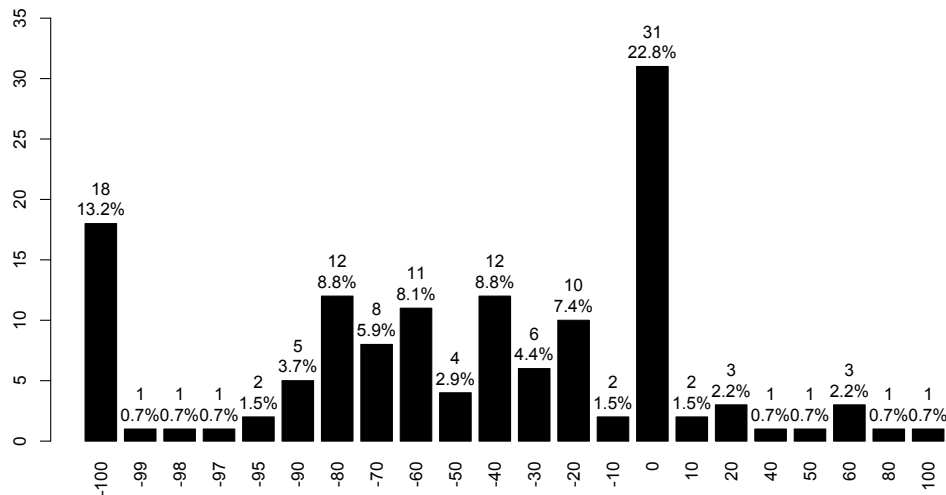
El tipo de cirugía que se realizó en estas pacientes fue mastectomía, cirugía conservadora de mama (CCM) y las otras continúan en tratamiento de quimioterapia neoadyuvante y no es posible valorar su respuesta patológica aún. De las 111 pacientes operadas, se realizaron 90 mastectomía y 21 cirugías conservadoras de mama.



En cuanto a la cirugía de axila en estas pacientes se realizó ganglio centinela (CG), disección axilar (AD) en la mayoría de ellas, en las otras no se realizó cirugía de axila ya sea por que aún se encuentra en quimioterapia o por que no tenían ganglios positivos previos al inicio de la quimioterapia neoadyuvante.



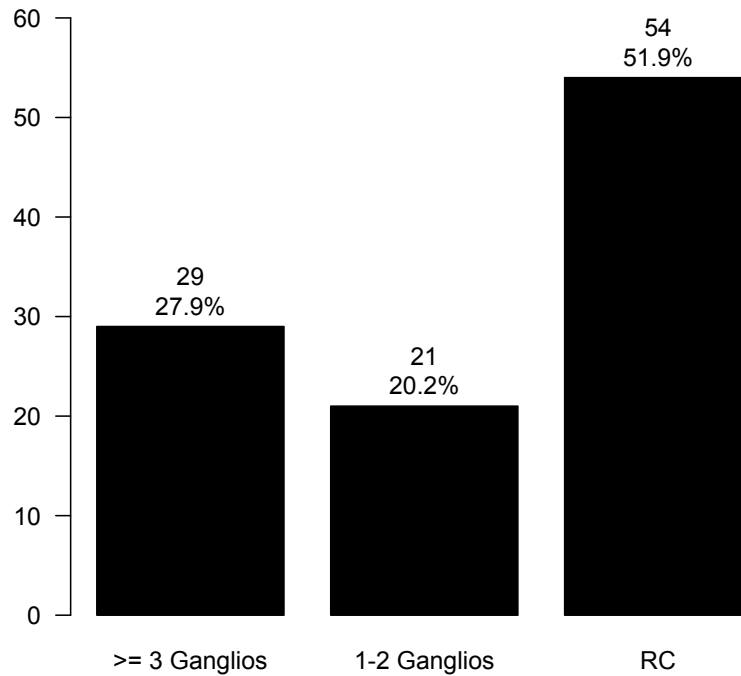
La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se muestra en la siguiente tabla donde 18 pacientes (13.2%) obtuvieron una respuesta patológica completa y 30 pacientes (22%) presentaron una respuesta patológica parcial. Se presentaron 31 pacientes (22.8%) sin respuesta y 12 pacientes (8.7%) tuvieron progresión de la enfermedad, es decir, aumento el tamaño del tumor.



Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

En la siguiente gráfica podemos observar una respuesta completa en 54 pacientes (51.9%) respecto a los ganglios. De uno a dos ganglios positivos se encontraron en 21 pacientes (20.2%) y más de 3 ganglios positivos en 29 pacientes (27.9%).

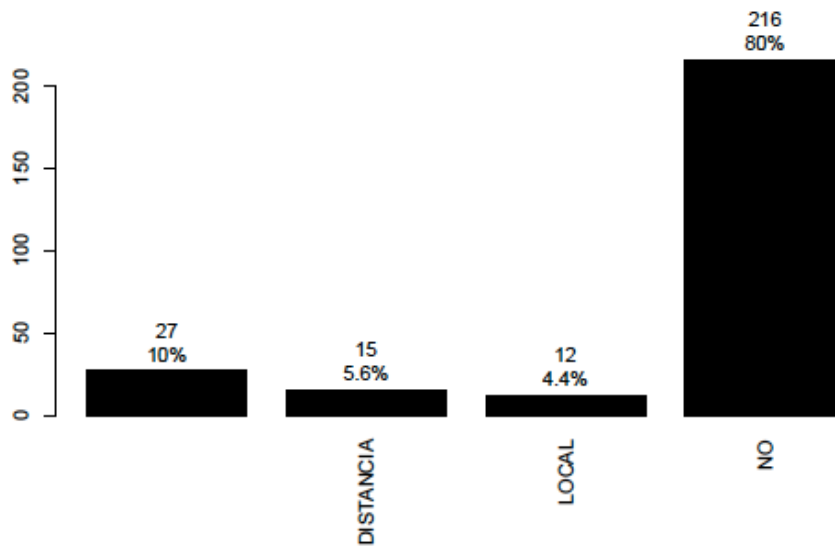


---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

De las 245 pacientes estudiadas en total, 12 presentaron enfermedad recurrente local y 15 a distancia, de estas fallecieron 8 pacientes. De estas 8 pacientes, 5 habían recibido quimioterapia neoadyuvante una de ellas con respuesta clínica y patológica completa.



En las siguientes tablas y gráficas, trataremos de ejemplificar los resultados acerca del tratamiento neoadyuvante frente algunas de las variables estudiadas.

Respecto a la edad se encontró lo siguiente, las pacientes menores de 45 años de edad tratadas con quimioterapia neoadyuvante fueron 41 de las cuales 15% obtuvieron una respuesta clínica y patológica completa. Por otra parte las pacientes mayores de 45 años que en total fueron 95, tuvieron una respuesta completa 13% de ellas. Con esto podemos concluir que tal vez la

quimioterapia neoadyuvante funciona mejor en las pacientes menores de 45 años que en las mayores de esta edad.

EDAD	N	RESPUESTA CLINICA COMPLETA	PORCENTAJE
<45	41	6	15%
>45	95	12	13%

Mediante la prueba estadística de Z-Test para proporción (distribución bimodal), pudimos darnos cuenta que los datos presentados anteriormente respecto a la edad no fueron significativos. En las pacientes menores de 45 años esperábamos una proporción de 5.42 y obtuvimos 6 con una  $Z=0.27$  lo cual no es significativo, al igual que en las pacientes mayores de 45 años con una proporción esperada de 12.57 y obtuvimos 12 con una  $Z=0.56$  lo cual tampoco fue significativo que haya una mejor respuesta respecto a la edad de las pacientes.

%	Proporción Esperada	Prop Obs	Z	Z > 1.96 ?
0.301470588	5.426470588	0.333333333	0.274428356	NO SIG
0.698529412	12.57352941	0.666666667	0.564965433	NO SIG

Encontramos que dentro del análisis estadístico de regresión lineal la respuesta clínica residual con respecto a la edad tenía una  $p=0.0132$  lo cual era significativo, es decir, que a menor edad las pacientes respondían mejor.

En cuanto a los receptores de progesterona se observa que 77 pacientes presentaron receptores de progesterona positivos de estas el 6% obtuvo una respuesta clínica y patológica completa de las que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante, en cambio las pacientes con receptores de progesterona negativos que fueron 58 pacientes 22% presentó respuesta clínica y patológica completa.

RECEPTORES DE PROGESTERONA	N	RESPUESTA CLINICA COMPLETA	PORCENTAJE
POSITIVO	77	5	6%
NEGATIVO	58	13	22%

Al realizar nuevamente la prueba estadística de Z-test obtuvimos que los valores anteriores, que las 5 pacientes con receptores positivos esperábamos una proporción de 10.26 por lo cual obtuvimos una  $Z= 5.07$ , muy significativo, que quiere decir esto, que las pacientes con receptores de progesterona positivos no respondían al tratamiento; mientras que los negativos que fueron 13 pacientes y esperábamos 7.73, es decir, más de los esperado por eso la  $Z= 4.36$  significativa que estas pacientes si respondían al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

%	Proporción Esperada	Prop Obs	Z	Z >1.96 ?
0.57037037	10.26666667	0.277777778	5.071497809	SIGNIFICATIVO
0.42962963	7.733333333	0.722222222	4.368816237	SIGNIFICATIVO

Respecto a los receptores de estrógenos, encontramos que las pacientes que tenían estos receptores positivos, las cuales fueron 80, 6% de estas pacientes tuvo una respuesta clínica y patológica completa mientras que 55 pacientes que presentaron receptores de estrógenos negativos obtuvieron una mayor cantidad de respuesta clínica y patológica con un 24%.

RECEPTORES DE ESTROGENOS	N	RESPUESTA CLINICA COMPLETA	PORCENTAJE
POSITIVO	80	5	6%
NEGATIVO	55	13	24%

Lo mismo sucedió con las pacientes con receptores estrogénicos, que las que tenía positivos que era 5 con una proporción esperada de 10.66, obtuvimos una Z significativa, lo mismo que con los receptores de progesterona. Obtuvimos los mismos resultados, que cuando las pacientes tenía receptores positivos respondían peor, que si tenían receptores negativos.

%	Proporción Esperada	Obs Prop	Z	Z > 1.96 ?
0.592592593	10.66666667	0.277777778	5.616927604	SIGNIFICATIVO
0.407407407	7.333333333	0.722222222	4.61443119	SIGNIFICATIVO



En el grado histológico podemos ver que el G1 con 5 pacientes 0 % de estas obtuvieron respuesta, mientras G2 con 58 pacientes mostraron una respuesta del 5%. Y nuevamente podemos ver una mejor respuesta en las 38 pacientes con G3, en quienes respondieron un 13%.

GRADO HISTOLOGICO	N	RESPUESTA CLINICA COMPLETA	PORCENTAJE
G1	5	0	0%
G2	58	3	5%
G3	38	5	13%

En cuanto al grado histológico en los G2 se presentaron 3 pacientes, mientras que la proporción esperada eran 4.59, por lo que la  $Z= 2.93$ ; lo cual quiere decir que estas pacientes no respondían. Mientras que las G3 se obtuvo una  $Z$  significativa de 2.99 lo cual quiere decir que estas pacientes respondían mejor.

%	Proporción Esperada	Prop Obs	Z	Z >1.96 ?
0.04950495	0.396039604	0	-0.52051657	NO SIG
0.574257426	4.594059406	0.375	2.9362548	SIGNIFICATIVO
0.376237624	3.00990099	0.625	2.998020831	SIGNIFICATIVO

Por otra parte, analizando el inmunofenotipo del panel hormonal de acuerdo a la clasificación de Perou 2004, podemos observar que el tipo Luminal A con 35 pacientes respondió el 3%, el Luminal B con 18 pacientes respondió el 0%, el triple negativo con 34 pacientes respondió el 18%, y al parecer el que obtuvo una mejor respuesta fue las 28 pacientes con HER2Neu positivo, en estas respondió el 29%.

IHN Ki67%	N	RESPUESTA CLINICA COMPLETA	PORCENTAJE
LUMINAL A	35	1	3%
LUMINAL B	18	0	0%
TRIPLE NEGATIVO	34	6	18%
HER2NEU POSITIVO	28	8	29%

Lo mismo que lo anterior, nuevamente utilizamos Z-test, para ver si los porcentajes obtenidos en la tabla anterior verdaderamente eran estadísticamente significativos lo que observábamos a simple vista. Donde el Luminal A esperábamos una proporción de 4.56 y obtuvimos 1 con una  $Z=2.87$  lo cual es significativo para decir que las paciente con este inmunofenotipo respondían peor; mientras que las de HER2Neu positivo obtuvieron una  $Z= 3.35$  lo cual quiera decir que estas pacientes respondían mejor como lo observábamos en la tabla anterior.

%	Proporción Esperada	Prop Obs	Z	Z >1.96 ?
0.304347826	4.565217391	0.066666667	2.872282557	SIGNIFICATIVO
0.156521739	2.347826087	0	1.503276406	NO SIG
0.295652174	4.434782609	0.4	1.145424837	NO SIG
0.243478261	3.652173913	0.533333333	3.353542482	SIGNIFICATIVO

---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú

Por último analizando el inmunofenotipo del panel hormonal respecto al grado histológico encontramos que la mayor cantidad de pacientes presenta un patrón de Luminal B, 52 pacientes, con sólo el 2 % de respuesta. Luminal A se encontró en 4 pacientes con 0% de respuesta. Triple negativo en 34 pacientes con una respuesta del 18% y nuevamente una respuesta elevada en pacientes con HER2Neu positivo siendo estas 28 pacientes con 29% de respuesta clínica y patológica completa.

IHN GH	N	RESPUESTA CLINICA COMPLETA	PORCENTAJE
LUMINAL A	4	0	0%
LUMINAL B	52	1	2%
TRIPLE NEGATIVO	34	6	18%
HER2NEU POSITIVO	28	8	29%

De la misma manera resto a la inmunohistoquímica con el grado histológico, la tabla anterior nos muestra a través del análisis estadístico de Z-test que efectivamente las pacientes con Her2Neu positivo tenían una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Mientras que las de tipo Luminal B tenían peor respuesta, al igual que lo observamos en la tabla anterior de porcentajes.

%	Proporción Esperada	Prop Obs	Z	Z > 1.96 ?
0.033898305	0.508474576	0	1.006829747	NO SIG
0.440677966	6.610169492	0.066666667	5.292776303	SIGNIFICATIVO
0.288135593	4.322033898	0.4	1.250901965	NO SIG
0.237288136	3.559322034	0.533333333	3.460184294	SIGNIFICATIVO

Al realizar un análisis de regresión lineal multivariante , la relación entre la respuesta clínica residual y los receptores hormonales, existe una relación con HER2Neu positivo con una  $p=0.06055$  estadísticamente significativa. Al separar receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2Neu, Ki67 y grado histológico.

Dentro del análisis estadístico donde se utilizó F-Test, ANOVA y modelos de regresión lineal se obtuvieron los siguientes datos. Sólo se muestran los que obtuvieron una p estadísticamente significativa.

La respuesta clínica residual respecto al tipo histológico en este caso el tipo inflamatorio tuvo un valor significativo de  $p=0.0222$ .

CDI + CIS	-12.858	16.012	-0.803	0.4238
CDIS + CLI	0.475	45.825	0.010	0.9918
CLI	-1.900	16.887	-0.113	0.9106
INFLAMATORIO	39.225	16.887	2.323	0.0222
SARCOMA	60.475	45.825	1.320	0.1899

Los mismo podemos observar en la siguiente tabla de resultados con un valor significativo en cuanto CDI (carcinoma ductal infiltrante) con una  $p=0.0125$ , al separar cada uno de los tipos y no al tenerlos asociados por ejemplo a un carcinoma in situ.

<b>CLI</b>	<b>151</b>	<b>150.6</b>	<b>0.0727</b>	<b>0.7880</b>
<b>CDI</b>	<b>13396</b>	<b>13395.6</b>	<b>6.4656</b>	<b>0.0125</b>
<b>CIS</b>	<b>1432</b>	<b>1432.1</b>	<b>0.6912</b>	<b>0.4077</b>
<b>INFLAMATORIO</b>	<b>101</b>	<b>101.2</b>	<b>0.04880</b>	<b>0.8256</b>

## 11.0 Discusión

El cáncer de mama es un tema de gran impacto para la salud de la mujer a nivel mundial y constituye una prioridad aún en reconocimiento en los países en vías de desarrollo como lo es México. Desde el 2006 el cáncer de mama es causante de un mayor número de muertes que el cáncer cérvicouterino, principalmente en edades entre 30 y 54 años de edad, en cualquier grupo socioeconómico. En Nuevo León, esto ocurría desde la década de los 80's.

En nuestro trabajo se encontraron 270 expedientes en el Centro de Tratamiento de Mama de Hospital San José TEC Salud para los años 2010 y 2013 con diagnóstico de cáncer de mama de los cuales el rango de edades de las pacientes correspondió con lo reportado en la literatura del resto de México, aunque llama la atención que el porcentaje de pacientes menores de 40 años no es despreciable, un 9%, y la recomendación actual por la NOM-041-SSA2-2011 para detección oportuna de cáncer por mastografía es a partir de los 40 años y si el resultado es normal cada 2 años. Antes de los 40 años la recomendación es la autoexploración, y tras la presencia de una masa, acudir por atención con un clínico.

Como la literatura lo menciona la quimioterapia neoadyuvante nos ayuda en la reducción del tamaño tumoral, lo que conlleva un mayor número de cirugías conservadoras, aunque en nuestro estudio la mayoría fueron mastectomías; la predicción del pronóstico de la paciente según la respuesta tumoral a la quimioterapia y el intento de disminuir o eliminar las micrometástasis a distancia y monitorizar "in vivo" la respuesta al tratamiento antineoplásico. Y eso lo pudimos observar sólo con los datos descriptivos y todo lo que ya está predicho en la literatura.

Lo que sí pudimos analizar, y darnos cuenta que tenían un valor significativo, fue que las pacientes más jóvenes y con receptores hormonales negativos respondían mejor a la quimioterapia neoadyuvante, con una respuesta clínica y patológica completa; como ya lo

---

mencionaba la literatura. Nos faltaría analizar una respuesta parcial, sin respuesta y la progresión y ver que factores son los que influyen para este tipo de pacientes.

El periodo libre de enfermedad, la sobrevida global y el control locorregional son similares que con la terapia sistémica adyuvante (postoperatoria); sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante reduce el volumen tumoral, lo cual hace a muchas pacientes técnicamente más fáciles de operar y a algunas candidatas a cirugía conservadora. Aproximadamente 80% de los pacientes demuestran respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante, pero sólo 10-20% tendrán una respuesta histológica completa. Como en este trabajo donde la respuesta patológica completa fue del 13.2% tal como lo comenta la literatura.

Creemos que lo que mas influye en esta respuesta es el tipo histológico del tumor, pero mas que nada los marcadores tumorales, teniendo peor respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante las pacientes mayores y con receptores hormonales positivos.

## 12.0 Conclusiones

Creo que aún nos falta estudiar una mayor cantidad de pacientes para descubrir cuales son los factores que en realidad influyen en esta enfermedad, ya que nos dimos cuenta que podríamos incluir dentro de las variables muchas otras que influyen en la presentación de el cáncer de mama y que aún desconocemos. Ya que al principio de esta enfermedad sólo conocimos factores de riesgo como edad, menarca, nuliparidad, lactancia, menopausia y demás; y creo que hoy en día muchos de esos factores han quedado a un lado. Por que han estado cambiando por que el cáncer de mama ya no sólo se presenta en la pacientes nulíparas o que presentaban su primer embarazo a una mayor edad.

Lo que si podíamos concluir, como ya lo mencionaba la literatura, que la quimioterapia neoadyuvante nos ayuda a reducir el tamaño del tumor y con esta poder realizar una cirugía conservadora de mama. Aunque en nuestro trabajo también a la mayoría de las pacientes se le realizó una mastectomía ya sea por que el tumor era multicéntrico o por que desde un inicio la paciente presentaba una mama pequeña con un tumor grande, en las cuales estéticamente no se puede realizar una cirugía conservadora de mama, ya que el resultado no es favorecedor si no al contrario y en estas pacientes sería mejor realizar la mastectomía y posteriormente una reconstrucción.

Y que cada vez tratamos de encontrar una respuesta científica, o conocer como en este caso el comportamiento del tumor in vivo y saber como los diferentes receptores hormonales influyen en que el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante funcione, entre muchas otras variables.

Además de poder saber de ante mano o elegir a que pacientes tratar y les funcionará la quimioterapia neoadyuvante y a que pacientes no les funcionará. Evaluar por cuales son los factores para que las pacientes tengan una respuesta parcial, no tengan respuesta o que la enfermedad progrese.

---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú



### 13.0 Bibliografía

1. Henderson IC, Window of opportunity. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:894-896
2. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men; A population based study. *Cancer* 2004;101:51-57.
3. Igene H. Global health inequalities and breast cancer: an impending public health problem for developing countries. *Breast J.* 2008;14:428-434.
4. Korean breast cancer society nationwide Korean breast cancer data of 2002. *J Korean breast cancer Soc.* 2004;7:72-83
5. Breast Cancer Facts & Figure 2009-2010
6. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology* 2008;52:67-81.
7. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:444-55.
8. Geyer FC, Marchio C, Reis-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology* 2009;41:77-88.
9. Struwing JOP., Hartge P, Wacholder S. et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-8.
10. Fisher B, The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer. A critical appraisal. *Current problems in surgery.* Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.1970.
11. Cordeiro PG Breast reconstruction after surgery for breast cancer. *N Engl J Med,* 359:1590-1601, 2008.

12. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR ET AL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394-9.
  13. David E. Kunkin MD, Scott Tydesley MD. Et al. *Arch Surgery*. Vol.141 Sep. 2006.
  14. Manenti G, Bolacchi F, Perretta T, Cosse E, et al. Small breast cancer: in vivo percutaneous US-guide radiofrequency ablation with dedicated cool-tip radiofrequency system. *Radiology*. 2009 May;251(2):339-46.
  15. Beatson GT on the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;ii:104-7.
  16. Clemons M. Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276-85.
  17. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. A randomized controlled trial. *The lancet* 2007;369:29-36
  18. Harris, JR. "Breast Diseases".
  19. Antman K y Gois. A phase II study of haig-dose Cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous bone marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:102-110.
  20. Peters WP et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for haig-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1132-1143.
  21. Van Dalen A, Heering KJ, Barak V et al. Treatment response in metastatic breast cancer. A multicente study comparing UICC criteria and tumor marker changes. *The breast* 1996; 5: 82-88.
  22. Gradishar WJ. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11(8 Suppl 8):15-8.
-

23. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maublanc MA, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990;66(1):119-29.
24. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989;320(13):822-8.
25. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol*. 1999;10(1):47-52.
26. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93.
27. von Minckwitz G, Loibl S, Maisch A, Untch M. Lessons from the neoadjuvant setting on how best to choose adjuvant therapies. *Breast* 2011;20 Suppl 3:S142-5.
28. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681-95
29. Scholl SM, Pierga JY, Asselain B, Beuzeboc P, Dorval T, Garcia-Giralt E, et al. Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *Eur J Cancer*. 1995;31A(12):1969-75.
30. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer*. 2003;98(6):1150-60.

31. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(11):3412-7.
32. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 2002;95(4):681-95
33. Wang J, Buchholz TA, Middleton LP, Allred DC, Tucker SL, Kuerer HM, et al. Assessment of histologic features and expression of biomarkers in predicting pathologic response to anthracyclinebased neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2002;94(12):3107-14.
34. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1346-60.
35. Buchholz TA, Davis DW, McConkey DJ, Symmans WF, Valero V, Jhingran A, et al. Chemotherapy-induced apoptosis and Bcl-2 levels correlate with breast cancer response to chemotherapy. *Cancer J.* 2003;9(1):33-41.
36. Pusztai L, Ayers M, Symmans FW, Damokosh A, Hess K, Valero V, et al. Prospective validation of gene expression profiling-based prediction of complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:1a.
37. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, Frye DK, Wasaff B, Hortobagyi GN. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. M.D. Anderson Cancer Center experience. *Surg Oncol Clin N Am.* 1995;4(4):715-34.

38. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):17-23.
39. Domenico Angelucci, Nicola Tinari, Antonino Grassadonia, Ettore Cianchetti, Giampiero Ausili-Cefaro, Laura Iezzi, Marinella Zilli, Simona Grossi, Lucia Anna Ursini, Maria Teresa Scognamiglio, Graziella Castrilli, Michele De Tursi, Paolo Nocchioli, Pasquale Cioffi, Stefano Iacobelli, Clara Natoli. Long-term outcome of neoadjuvant systemic therapy for locally advanced breast cancer in routine clinical practice. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* February 2013, Volume 139, Issue 2, pp 269-280.
40. Philip M. Spanheimer, M.D., Jennifer C. Carr, M.D., Alexandra Thomas, M.D., Sonia L. Sugg, M.D., Carol E.H. Scott-Conner, M.D., Ph.D., Junlin Liao, Ph.D., Ronald J. Weigel, M.D., Ph.D. The response to neoadjuvant chemotherapy predicts clinical outcome and increases breast conservation in advanced breast cancer. *The American Journal of Surgery,* Volume 206, Issue 1, July 2013, Pages 2–7.
41. Irada Ibrahim-Zada, MD, PhD, Clive S. Grant, MD, FACS, Katrina N. Glazebrook, MD, Judy C. Boughey, MD, FACS. Preoperative Axillary Ultrasound in Breast Cancer: Safely Avoiding Frozen Section of Sentinel Lymph Nodes in Breast-Conserving Surgery. *Journal of the American College of Surgeons,* Volume 217, Issue 1, July 2013, Pages 7–15

## 14.0 Anexos

### Base de datos

<b>NOMBRE</b>	<b>BIRADS INTERNO</b>	<b>indice de respuesta Clinica inicial/residual</b>
<b>EDAD</b>	TAMAÑO DE MAMO	pT
FECHA DE NACIMIENTO	TAMAÑO DE US	pN
TELEFONO	<b>RM</b>	<b>GANG POSITIVOS</b>
RESIDENCIA	RESULTADO DE RM	<b>GANG DISECADOS</b>
<b>MENARCA</b>	<b>GRADO HISTOLOGICO</b>	Indice respuest Gang
<b>MENOPAUSIA</b>	<b>ER</b>	pTNM
MOTIVO DE CONSULTA	<b>PR</b>	<b>TX ENDOCRINO</b>
<b>TIPO DE BIOPSIA</b>	<b>HER2NEU</b>	<b>QT</b>
<b>GM</b>	Ki67% mayor y menor a 14%	TIPO DE QT
F. DE DX	<b>TIPO IHQ (KI67)</b>	<b>RT</b>
FECHA CX EXTERNA	<b>TIPO IHQ GRADO</b>	<b>FIN DE TX ONCO</b>
<b>STATUS INGRESO</b>	<b>FECHA DE CX HSJ</b>	<b>RECURRENCIA</b>
<b>TIPO HISTOLOGICO</b>	<b>BILATERAL</b>	<b>FECHA DE RECURRENCIA</b>
<b>T. INICIAL CLINICO mm</b>	<b>CIRUGIA (PARTILAR, HSJ, METRO, MATERNO)</b>	<b>FECHA DE ULTIMA VISITA</b>
cT	<b>CC EXTERNA GLANDULA</b>	<b>ESTADO ACTUAL</b>
cN	<b>CX EXTERNA AXILA</b>	
cM	<b>CX HSJ GLANDULA</b>	
<b>ESTADIO CLINICO</b>	<b>CX HSJ AXILA</b>	
<b>BIRADS EXTERNO</b>	<b>pato INVASORA size mm</b>	

---

Titulado: "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA CLINICA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA "

Dra. Cristina María Salazar Cantú