



BUAP

Facultad de Medicina

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. DE DIV.
“MANUEL ÁVILA CAMACHO”**

**“ANÁLISIS DE LA TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA DEL
ESQUEMA TAXANO 5437 ANTRACICLINA 1666 COMO NEOADYUVANCIA EN
LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO”**

**Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en:
MEDICINA INTERNA**

Presenta:

Dra. Beatriz Alejandra Castellanos Ledesma

Director:

Dra. Rita Zalapa Velázquez

Asesores:

**Dr. Eduardo Gómez Conde
Dr. Carlos Octavio Castillo Canto
Dr. Joaquín Bazán González**



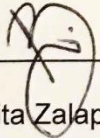
H. Puebla de Z. Febrero 2018

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

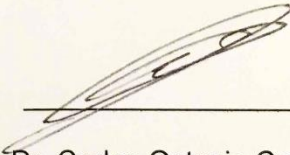
Los Doctores Francisco Romero Rodríguez y Eduardo Gómez Conde, directores de la tesis titulada: Análisis de la tasa de respuesta patológica completa del esquema Taxano 5437 Antraciclina 1666 como neoadyuvancia en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, de la Doctora Beatriz Alejandra Castellanos Ledesma, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE
Puebla Pue. 30 de octubre del 2017

DIRECTORES DE LA TESIS




Dra. Rita Zalapa Velázquez



Dr. Carlos Octavio Castillo Canto



Dr. Eduardo Gómez Conde



Dr. Joaquín Bazán González

ANÁLISIS DE LA TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA DEL ESQUEMA TAXANO 5437 ANTRACICLINA 1666 COMO NEOADYUVANCIA EN LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO.

Autores: Castellanos Ledesma Beatriz Alejandra¹, Zalapa Velázquez Rita¹, Castillo Canto Carlos Octavio¹, Bazán González Joaquín¹, Gómez Conde Eduardo¹
¹.UMAE Hospital de especialidades CMN Gral. Div. "Manuel Ávila Camacho", del I.M.S.S Puebla. Dpto Medicina Interna.
Correspondencia: betty.castellanos@live.com.mx

Introducción: El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres a nivel mundial. En los últimos años se duplicó la incidencia, la mortalidad ha disminuido por el diagnóstico y los tratamientos oportunos.

Objetivo: Analizar la tasa de respuesta patológica completa en las pacientes que reciben el esquema Taxano-Antraciclina como neoadyuvancia para el tratamiento del CA de mama.

Material y métodos: Estudio descriptivo, intervencionista, transversal, ambispectivo, unicentrico, homodemico. Se analizaron pacientes con CA de mama localmente avanzado que recibieron QT neoadyuvante (Taxano-Antraciclina), de enero a diciembre de 2016. Se incluyó 31 pacientes de 18 a 70 años; midiendo el tamaño tumor pre y post QT, reporte patológico y TAC, criterios de exclusión enfermedad metastasica - ECOG > 2, análisis estadístico se utilizó la media como medida de tendencia central, desviación estándar medida de dispersión y rangos, en variables cualitativas porcentajes y proporciones.

Resultados: La muestra fue mujeres con edad promedio 48.7 ± 12.34 años, reducción tumoral posterior a tratamiento (6.45%), IC 95% $P < 0.001$.

Conclusión: Se indujo una tasa de respuesta patológica completa siendo efectivo en dos tercios de la población estudiada.

Palabras clave: Cáncer de mama, Taxano-antraciclina.

DEDICATORIA

A MIS PADRES
MI MAYOR MOTIVACION Y LOS PILARES EN MI VIDA.
A MIS HERMANOS
POR SU PACIENCIA Y COMPRENSIÓN
A MIS AMIGOS
POR ACOMPAÑARME EN ESTE CAMINO Y HACER LAS COSAS MEJORES
A MIGUEL ANGEL POR SU APOYO INCONDICIONAL.

INDICE

1.	ANTECEDENTES.....	6
1.1	Generales.....	6
1.2	Específicos.....	22
2.	JUSTIFICACIÓN.....	26
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
4.	PREGUNTA CIENTÍFICA.....	28
5.	HIPÓTESIS.....	29
6.	OBJETIVOS.....	30
6.1	General.....	30
6.2	Específicos.....	30
7.	MATERIAL Y MÉTODO.....	31
7.1	Diseño del estudio.....	31
7.2	Ubicación espacio y tiempo.....	31
7.3	Estrategia de trabajo.....	31
7.4	Marco muestral.....	32
7.4.1	Población fuente.....	32
7.4.2	Población elegida.....	32
7.4.3	Criterios de selección.....	32
7.4.3.1	Criterios de inclusión.....	32
7.4.3.2	Criterios de exclusión.....	32
7.4.3.3	Criterios de eliminación.....	33
7.5	Diseño y tipo de muestreo.....	33
7.6	Tamaño de la muestra.....	33
7.7	Variable y escala de medición.....	34
7.8	Características de la variable.....	35
7.9	Método de recolección de datos.....	38
7.10	Técnica y procedimiento.....	38
7.11	Análisis de datos.....	39
8.	LOGÍSTICA.....	40
8.1	Recursos humanos.....	40
8.2	Recursos materiales.....	40
8.3	Recursos financieros.....	40
8.4	Consideraciones éticas.....	40
9.	RESULTADOS.....	41
10.	DISCUSION.....	54
11.	CONCLUSIONES.....	58
12.	BIBLIOGRAFIA.....	59
13.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	61
14.	DIAGRAMA DE FLUJO.....	62
15.	ANEXOS.....	63

1. ANTECEDENTES

1.1 GENERALIDADES SOBRE EL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama se considera actualmente uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. Es una de las principales causas de mortalidad en el sexo femenino de acuerdo a las estadísticas de la OMS. El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres en países desarrollados y en vías de desarrollo. En los últimos 25 años se ha duplicado la incidencia anual de casos, sin embargo, la mortalidad ha disminuido por el diagnóstico y los tratamientos oportunos para la enfermedad (1).

La iniciativa a nivel mundial en los últimos años ha sido formular estrategias para el oportuno diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en países con recursos limitados resultando en mejores programas basados en evidencias y recomendaciones internacionales aplicadas a cada país. La incidencia y mortalidad del cáncer varía dependiendo el país que se analice, en países desarrollados como Inglaterra y Estados Unidos la incidencia se incrementó de forma anual de un 0.94 a 4% por año en mujeres mayores a los 55 años. En los países de América latina el rango de edad es de 40-75 años. En México es la neoplasia maligna invasora más frecuente, así como la causa de muerte principal en la mujer constituyendo el 20-25% de todos los cánceres femenino y el 15-20% de la mortalidad por cáncer (1-2).

De acuerdo a los registros nacionales el número de casos promedio encontrados por año es de 13000 siendo los estados con mayor frecuencia DF, Jalisco, Nuevo León, Veracruz y Estado de México con mayor índice de mortalidad al producir 14 muertes al día con edad promedio de 45 años y diagnosticándose el 55% de los casos en etapas avanzadas (1).

El tratamiento del cáncer de mama incluye el tratamiento de la enfermedad localizada con cirugía, radioterapia o ambas, el tratamiento sistémico con quimioterapia, terapia endocrina, terapia biológica o combinación de las mismas.

La necesidad de indicar cada tratamiento se basa en la severidad de la enfermedad, pronóstico y factores predictivos. Estos factores incluyen la histología, las características clínicas y patológicas del tumor primario, la cantidad de los ganglios axilares, la expresión de receptores hormonales y del HER2/neu, enfermedad metastásica, comorbilidades y ubicación con respecto a la menopausia (3).

Consideraciones Genéticas

Se ha identificado solo en el 10% de los cánceres de mama humanos mutaciones relacionadas con la línea germinal, varios genes participan en los casos hereditarios. En el síndrome de Li Fraumeni se han descrito mutaciones hereditarias del p53 con aumento de la incidencia de tumores de mama, osteosarcomas entre otros.

Otro gen supresor de tumores, el BRCA-1 (breast cancer), se ha identificado en el locus cromosómico 17q21; este gen codifica una proteína de dedo de zinc y su producto puede, por tanto, actuar como factor de transcripción. El gen está implicado en la reparación de genes. Las mujeres que heredan un alelo mutado de este gen a partir de cualquiera de sus progenitores tienen un riesgo aproximado de 60 a 80% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, así como un riesgo aproximado de 33% de presentar cáncer de ovario. El riesgo es mayor en mujeres nacidas después de 1940, lo cual probablemente se debe a los efectos favorecedores que tienen los factores hormonales. Los varones que portan un alelo mutante del gen tienen mayor frecuencia de cáncer prostático y de mama. Un cuarto gen, denominado BRCA-2, que se ha ubicado en el cromosoma 13q12, también se vincula con una alta frecuencia de cáncer de mama en varones y mujeres. Las mutaciones de la línea germinal en BRCA-1 y BRCA-2 pueden detectarse con facilidad; las pacientes con estas mutaciones pueden recibir asesoramiento genético. Todas las mujeres con antecedentes familiares intensos de cáncer de mama deben remitirse a programas de detección sistemática

genética siempre que sea posible, en particular las mujeres de origen asquenazí que poseen una probabilidad muy alta de una mutación BRCA-1 específica (deleción de adenina y guanina en la posición 185). Más importante todavía que la participación que tengan estos genes en las formas hereditarias de cáncer de mama es su implicación en el cáncer de mama esporádico. Cerca de 40% de los cánceres de mama en el ser humano presentan una mutación de p53 como defecto adquirido. Ocurren mutaciones adquiridas en PTEN en casi 10% de los casos (4).

Por último, un oncogén dominante está implicado en 25% de los casos de cáncer de mama en el ser humano. El producto de este gen, un miembro de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico denominado erbB2 (HER/2 neu), se sobreexpresa en estos cánceres de mama por amplificación génica; esta sobreexpresión contribuye a la transformación del epitelio mamario de la mujer y es el “blanco” al que se dirige la terapia sistémica eficaz coadyuvante y el ataque metastásico (4).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de mama es una enfermedad hormono dependiente. Las mujeres sin ovarios funcionales que nunca reciben tratamiento sustitutivo de estrógeno no padecen cáncer de mama. La proporción mujeres:varones en esta enfermedad es cercana a 150:1. En la mayor parte de los tumores epiteliales malignos, cuando se hace una gráfica logarítmica de la incidencia con respecto a la edad, aparece una línea recta de incremento con cada año de vida transcurrido. Una gráfica similar realizada para el cáncer de mama muestra el mismo incremento en línea recta, pero la pendiente disminuye comenzando en la edad de la menopausia. Las tres fechas de la vida de la mujer que ejercen un impacto importante sobre la incidencia del cáncer de mama son la edad de la menarca, la edad del primer embarazo a término y la edad de la menopausia. Las mujeres que presentan la menarca a los 16 años de edad tienen sólo 50 a 60% de riesgo de sufrir cáncer de mama a lo largo de la vida con respecto a las mujeres cuya menarca aparece a los

12 años de edad; el riesgo menor persiste toda la vida. De forma similar, la menopausia 10 años antes de su mediana de edad (52 años), sea de forma natural o inducida quirúrgicamente, disminuye cerca de 35% el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida. Las mujeres que tienen el primer embarazo a término a los 18 años de edad presentan un riesgo de cáncer de mama de 30 a 40% respecto al de las nulíparas. Por tanto, la duración de la vida menstrual (en especial de la fracción anterior a la primera gestación a término) es un componente sustancial del riesgo total de cáncer de mama. Estos tres factores (menarca, edad del primer embarazo a término y menopausia) llegan a determinar 70 a 80% de la variabilidad de la frecuencia del cáncer de mama que se observa en países diferentes. Un metaanálisis ha demostrado que la duración de la lactación materna se correlaciona con reducción sustancial del riesgo, independientemente de la paridad y de la edad a la que ocurrió el primer embarazo de término. La variación internacional de la incidencia ha suministrado algunos de los datos más importantes respecto a la carcinogénesis hormonal. Una mujer que vive en Norteamérica hasta los 80 años de edad tiene una posibilidad entre nueve de padecer cáncer de mama infiltrante (3,4).

La participación de la alimentación en la etiología del cáncer de mama es objeto de controversia. Aunque existen vínculos que relacionan la ingestión calórica total y el contenido de grasa de la dieta con el riesgo de cáncer de mama, no se ha demostrado la participación precisa que tenga la grasa en la alimentación. El mayor consumo calórico contribuye de múltiples formas al riesgo de cáncer de mama: menarca más temprana, menopausia a una edad más tardía y mayores concentraciones de estrógeno en la posmenopausia, que refleja mayores actividades de aromatasa en los tejidos adiposos. El consumo moderado de alcohol también incrementa el riesgo por un mecanismo desconocido (4).

El papel de las hormonas exógenas en el cáncer de mama tiene una importancia extraordinaria porque millones de mujeres estadounidenses utilizan regularmente anticonceptivos orales y reciben hormonoterapia sustitutiva durante la menopausia. Los metaanálisis más fiables respecto a la utilización de

anticonceptivos orales sugieren que estos fármacos apenas aumentan el riesgo de cáncer de mama, si es que lo hacen. Por lo contrario, los anticonceptivos orales tienen un efecto protector contra los tumores epiteliales ováricos y los cánceres endometriales. La hormonoterapia sustitutiva ejerce efectos más sólidos sobre el riesgo del cáncer de mama. Datos de la Women's Health Initiative demostraron que los estrógenos equinos conjugados, más progestina, aumentaban el riesgo de cáncer de mama e incidentes cardiovasculares adversos, pero con disminuciones en fracturas óseas y cáncer colorrectal. Al final, hubo más incidentes negativos con el tratamiento sustitutivo; seis a siete años de HRT casi duplicaron el riesgo de cáncer de mama. Un ensayo de la WHI paralelo con participación de más de 12 000 mujeres en el que se estudió el uso de estrógenos conjugados solos (en mujeres sometidas a histerectomía) no mostró aumento significativo en la incidencia de cáncer mamario. Un metaanálisis de estudios de tratamiento sustitutivo no aleatorizados sugiere que la mayor parte del beneficio que solía atribuirse al tratamiento sustitutivo se explica por el estrato socioeconómico más alto de las usuarias, lo cual parece implicar un mejor acceso a los servicios médicos y conductas más sanas. Ciertos beneficios potenciales de la hormonoterapia sustitutiva no fueron valorados en el estudio. La hormonoterapia sustitutiva es un campo de reevaluación rápida, pero parece (por lo menos por los puntos de ventaja del cáncer de mama y la enfermedad cardiovascular) que hay buenas razones para preocuparse del uso a largo plazo de la hormonoterapia sustitutiva. La hormonoterapia sustitutiva en mujeres a quienes se había diagnosticado cáncer mamario incrementa los índices de recidiva. La rápida disminución en el número de mujeres que recibe reemplazo hormonal ha generado una reducción similar en la frecuencia de cáncer mamario (4).

ANATOMIA PATOLÓGICA

La gran mayoría de los tumores malignos de mama son adenocarcinomas, los demás tipos representan menos del 5% del total. Los carcinomas se dividen en carcinoma in situ e invasores.

El carcinoma in situ se clasificó originalmente como ductal o lobulillar dependiendo de los espacios afectados sean conductillos o lóbulos. Histológicamente el carcinoma intraductal in situ se divide en 5 tipos: comedocarcinoma caracterizado por láminas solas de células pleomórficas con núcleos de alto grado y necrosis central. Las membranas de las células necróticas suelen calcificarse y expresarse como micro calcificaciones agrupadas o ramificadas en la mastografía (5).

El carcinoma in situ no comedón se caracteriza por poblaciones monomórficas de células con grados nucleares de bajo a alto, se han descrito subdivisiones de acuerdo a la arquitectura celular en cribiforme, papilar y micropapilar. Las calcificaciones pueden asociarse a necrosis central pero más comúnmente se forman sobre secreciones intraluminales (5).

La enfermedad de Paget mamaria se caracteriza por ser una erupción eritematosa unilateral con formación de costra e histológicamente son células malignas conocidas como células de Paget que se extienden desde el carcinoma in situ del sistema ductal hacia la piel del pezón sin atravesar la membrana basal (5).

El carcinoma lobulillar in situ no se asocia a calcificaciones ni a reacción del estroma considerándose una etiología infrecuente. Es bilateral en 20 al 40% de los casos y es más común en mujeres jóvenes. Las células se caracterizan por ser pequeñas de núcleos ovales o redondos con nucléolos pequeños que no se adhieren entre sí. Comúnmente se encuentran células en anillo de sello, casi siempre expresa receptores para estrógenos y progesterona.

El carcinoma invasor se considera aquel que rebasa la membrana basal, para cuando un cáncer llega a palparse casi la mitad de los pacientes tienen metástasis ganglionares axilares. Los carcinomas más grandes pueden afectar la piel y producir retracción o infiltración con inflamación. El término carcinoma inflamatorio se refiere a un carcinoma que afecta a los ganglios linfáticos dérmicos provocando una tumefacción eritematosa de la mama. Los tipos histológicos del carcinoma inflamatorio comprenden carcinoma ductal, lobulillar, tubular/cribiforme, mucinoso, papilar, medular y metaplásico siendo el más frecuente el ductal o tipo no especial (5).

El carcinoma ductal tipo no especial incluye del 70-80% de los carcinomas que no pueden clasificarse como de ningún tipo. Los tumores bien diferenciados consisten en túbulos revestidos por células mínimamente atípicas, por lo general expresa receptores hormonales y no sobreexpresa HER2/neu. La mayoría de los carcinomas inducen un aumento importante del estroma desmoplásica fibrosa y densa que dan al tumor una consistencia dura a la palpación y sustituyen la grasa provocando una zona de densidad en la mamografía. En el caso del carcinoma lobulillar invasor suele presentarse como carcinoma del tipo no especial como una masa palpable o una densidad en la mamografía. Está descrito que tienen mayor incidencia de bilateralidad y con predominio en mujeres postmenopaúsicas. La principal característica de los carcinomas lobulillares es el patrón de células en hilera o en grupos de sábanas poco cohesivas. Tienen las mismas características de los carcinomas in situ sin formación de túbulos o papilas. Son comunes las células en anillo de sello. El carcinoma medular se caracteriza por sábanas sólidas de tipo sincitial que ocupan el 75% del tumor, células grandes con núcleos vesiculares pleomórficos con nucléolos prominentes y mitosis. Todos los carcinomas medulares están mal diferenciados. El carcinoma mucinoso es un tumor blando con células tumorales agrupadas en pequeñas islas de células en grandes lagos de mucina que empujan al estroma adyacente. El tipo tubular se caracteriza por túbulos bien formados que a menudo se confunden con lesiones esclerosantes benignas, sin embargo no existen células mioepiteliales y las células tumorales están en contacto directo con el estroma. Las protrusiones apocrinas son típicas y pueden existir calcificaciones intraluminales. El carcinoma papilar invasor es un tipo raro y representa el 1% de todos los cánceres invasores, esta arquitectura se observa más comúnmente en el carcinoma ductal in situ. Finalmente el carcinoma metaplásico incluye una amplia variedad de tipos raros de cáncer de mama con menos del 1% de los casos con expresión de estroma condroide, carcinoma de células escamosas y con componente importante de células fusiformes que remedan a los sarcomas (5).

Clasificación de acuerdo a subtipos (Saint Gallen 2015)

Los subtipos del carcinoma de mama pueden ser definidos por parámetros múltiples de estudios moleculares como el PAM50 o el MammaPrint/BluePrint, sin embargo en la práctica clínica no es útil el considerar los tipos moleculares entre los fenotipos/genotipos clínicos para decidir qué tipo de paciente se beneficiará con qué terapéutica. En muchas partes del mundo los estudios moleculares no se encuentran disponibles por razones de costo por lo que ha tenido que desarrollarse modelos de clasificación basados en la inmunohistoquímica con la expresión de receptores de estrógenos y progesterona junto con la determinación de la expresión de HER2/Neu por pruebas de hibridación o amplificación. Ki-67 se utiliza como marcador alternativo de proliferación celular, aunque con menor validez que las pruebas moleculares. Se define como enfermedad “luminal” a la presencia de un carcinoma con expresión de receptores de estrógenos y progesterona y negativo a HER2 siendo este subtipo el más común entre las neoplasias de mama. Se ha incluido además en este grupo la subdivisión de luminal A y luminal B siendo el primero de mejor pronóstico con alta expresión de receptores hormonales y con baja o nula afectación ganglionar y tamaño tumoral menor (T1-T2). El tipo luminal B tiene parámetros moleculares con pronóstico desfavorable, baja expresión de receptores hormonales, mayor compromiso a ganglios linfáticos con extensa invasión linfovascular y tamaño tumoral mayor (T3). Otros grupos incluyen carcinomas triples negativos, positivos a receptores hormonales con sobreexpresión de HER2 y negativos a receptores hormonales con expresión de HER2. De acuerdo a esta clasificación del consenso de St. Gallen se decide actualmente el tratamiento del carcinoma de mama bajo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología o la NCCN (2,6).

Los diversos parámetros moleculares incluyen genes que reflejan la actividad proliferativa y a la vez proveen de información sobre el pronóstico de estas neoplasias. La determinación de la concentración de Ki-67 puede ser un factor determinante como información pronóstica y alto valor predictivo de la eficacia de la quimioterapia con citotóxicos, sin embargo su validación clínica es moderada

por la falta de acceso a esta técnica molecular en los centros hospitalarios de los países en vías de desarrollo, además que no se dispone aún de un punto de corte óptimo (6).

Estatificación del cáncer de mama

El sistema TNM es una estrategia para agrupar a los pacientes con respecto a su pronóstico, además de tomar las decisiones terapéuticas en parte de acuerdo a su categoría, la clasificación ganglionar, presencia o ausencia de receptores hormonales, condición menopáusica y estado general de la paciente.

Tumor primario (T) Tx : No determinado T0 : Sin evidencia de tumor primario (no palpable) Tis: Carcinoma in situ Tis (DCIS) Carcinoma ductal in situ Tis (LCIS) Carcinoma lobulillar in situ Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón no asociada a masa tumoral. Nota: La enfermedad de Paget asociada con tumor se clasifica de acuerdo al tamaño del tumor. T1 : Tumor menor de 2 cm en su diámetro mayor T1 mic Microinvasión ! 0,1 cm en su diámetro mayor T1a Tumor > 0,1 cm, pero no > 0,5 cm en su diámetro mayor T1b Tumor > 0,5 cm, pero no > 1,0 cm en su diámetro mayor T1c Tumor > 1,0 cm, pero no > 2,0 cm en su diámetro mayor T2 : Tumor > 2 cm, pero no > 5 cm en su diámetro mayor T3 : Tumor > 5 cm en su diámetro mayor T4 : Tumor de cualquier tamaño: a) Con extensión directa a la pared del tórax (pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y serrato mayor, no comprende el pectoral mayor y su aponeurosis) b) Con compromiso de piel (edema, ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la mama) c) a + b y d) Carcinoma inflamatorio (6).

Compromiso linfonodos regionales (N) Nx : no evaluados N0 : ausencia de adenopatías palpables N1 : metástasis axilares homolaterales móviles palpables N2 : metástasis axilares homolaterales fijas o metástasis en mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes (menos linfocintigrafía) o detectables por examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares N2a: metástasis en linfonodos axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras N2b: metástasis en mamaria interna homolateral

detectables por estudios de imágenes o examen clínico (menos linfocintigrafía), en ausencia de evidencia clínica de linfonodos metastásicos axilares N3 : metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales o metástasis en linfonodos de mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes o examen clínico y la presencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares; o metástasis en linfonodos supraclaviculares homolaterales, con o sin compromiso de linfonodos axilares o de mamaria interna N3a: metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales y linfonodos axilares N3b: metástasis en linfonodos homolaterales de mamaria interna y linfonodos axilares N3c: metástasis en linfonodos supraclaviculares (6).

Compromiso linfonodos regionales patológico o etapa patológica (pN) pNx : No evaluados pN0 : Sin metástasis histológicas en linfonodos regionales. pN0(i-) : Sin metástasis histológicas en linfonodos regionales con inmunohistoquímica negativa. pN0(i+) : Sin metástasis histológicas en linfonodos regionales con inmunohistoquímica positiva. pN0(mol-) : Sin metástasis histológicas en linfonodos regionales con hallazgos moleculares negativos. (RT-PCR) pN0(mol+): Sin metástasis histológicas en linfonodos regionales con hallazgos moleculares positivos. (RT-PCR). pN1 : Metástasis en 1 a 3 linfonodos axilares y/o de mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por linfonodo centinela o disección linfática sin evidencia clínica. pN1mi: Micrometástasis (mayor que 0.2 mm, pero no mayor que 2.0 mm) pN1a : Metástasis en 1 a 3 linfonodos axilares. pN1b : Metástasis en nódulos de mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por linfonodos centinela o disección linfática, sin evidencia clínica. pN1c : Metástasis en 1 a 3 linfonodos axilares y en linfonodos de mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por linfonodo centinela o disección linfática, sin evidencia clínica (6).

pN2: Metástasis en 4 a 9 linfonodos axilares clínicamente evidentes o linfonodos en mamaria interna clínicamente evidentes, en ausencia de linfonodos metastásicos axilares. pN2a: Metástasis en 4 a 9 linfonodos axilares, mayor de 2 mm. pN2b : Metástasis en linfonodos mamarios internos clínicamente positivos, en

ausencia de metástasis en linfonodos axilares. pN3: Metástasis en 10 o más linfonodos axilares, o linfonodos infraclaviculares o linfonodos mamaros internos clínicamente positivos en presencia de metástasis en uno o más linfonodos axilares o más de tres linfonodos axilares con metástasis microscópicas en linfonodos mamaros internos clínicamente no evidentes. pN3a : Metástasis en 10 o más linfonodos axilares (mayor a 2 mm.) o metástasis en linfonodos infraclaviculares. pN3b : Metástasis en linfonodos mamaros internos clínicamente positivos, en presencia de uno o más linfonodos axilares positivos o más de tres linfonodos axilares con metástasis microscópicas en linfonodos mamaros internos clínicamente no evidentes. pN3c : Metástasis en linfonodos supraclaviculares ipsilaterales. Metástasis a distancia (M) Mx : no evaluadas M0 : sin metástasis demostrables M1 : metástasis a distancia (4).

Finalmente, al integrar las características clínicas o patológicas puede agruparse el cáncer de acuerdo a los siguientes estadios.

Estadio 0 Tis N0 M0

Estadio I T1 N0 M0

Estadio II A T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0

Estadio II B T2 N1 M0 T3 N0 M0

Estadio III A T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0

Estadio III B T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0

Estadio III C Cualquier T, N3 M0

Estadio IV Cualquier T, cualquier N, M1.

Tratamiento del cáncer de mama

Al conocerse la estadificación del cáncer de mama de acuerdo a las recomendaciones de las guías internacionales puede iniciarse el tratamiento de cáncer de mama en búsqueda de la respuesta patológica completa, respuesta clínica y mantener a la paciente en periodo libre de enfermedad por el mayor tiempo posible (1)

Se define la respuesta patológica completa a la ausencia de enfermedad tumoral invasiva en mama así como en ganglios axilares, para esto se ha establecido la clasificación de Miller y Payne que va del grado 1 al 5 siendo el grado más alto la ausencia de células tumorales en la pieza quirúrgica pero que puede tener presencia de carcinoma in situ.

Para el tratamiento del cáncer in situ se recomienda la cirugía conservadora más aplicación de radioterapia posterior, en caso de presentar receptores hormonales positivos se considera la terapia endocrina por 5 años. En los estadios I-II se recomienda cirugía conservadora en el primero y mastectomía radical en todos los casos de carcinoma invasor. Las contraindicaciones para la cirugía conservadora son: relación mama/tumor desfavorable, enfermedad multicéntrica y localización central del tumor. En todos los casos de carcinoma invasor debe realizarse disección de axila. De acuerdo al consenso de St. Gallen 2015 después de realizada la cirugía conservadora no se enviará a radioterapia si los ganglios son negativos. La radioterapia es el tratamiento estándar para las pacientes con tumores mayores a 5 cm con presencia de ganglio centinela o con presencia de metástasis de 1 a 3 ganglios en la revisión por patología (6).

En el estadio III el tratamiento depende si la enfermedad es resecable o no y el tratamiento consiste en quimioterapia neoadyuvante seguido de mastectomía radical si hay respuesta. Si no hay respuesta a la quimioterapia neoadyuvante deberá considerarse el tratamiento sistémico adicional de segunda línea y/o radioterapia posterior que facilite la extirpación quirúrgica. Se ha demostrado una mejor tasa de respuesta patológica completa con el uso de carboplatino en las pacientes con carcinomas triple negativo, esto no se ha observado en aquellas que expresan HER2. La terapia neoadyuvante hormonal no ha mejorado las tasas de respuesta y el tratamiento es largo. Tampoco la adición de trastuzumab como neoadyuvancia ha tenido resultados favorables (6).

La quimioterapia adyuvante postquirúrgica ha demostrado disminución en la recurrencia y muerte en los estudios a largo plazo y en los metaanálisis. Las indicaciones para administrar quimioterapia adyuvante con citotóxicos posterior a

la cirugía son: enfermedad luminal con grado histológico, 4 o más ganglios positivos, baja expresión de receptores hormonales, alta expresión de Ki-67 e invasión linfovascular extensa. En los carcinomas triple negativo se considera que la quimioterapia debe incluir antraciclina y taxano, en caso de los tumores con presencia de la mutación BRCA puede considerarse un régimen con platino el cual no debe utilizarse de forma rutinaria en los que no tengan la mutación. En aquellas pacientes con expresión del HER2 se recomienda añadir trastuzumab más taxano dependiendo del tamaño tumoral. En el estudio E1199 se demostró la eficacia de añadir taxano secuencial posterior a quimioterapia adyuvante durante 12 semanas con mejoría en la supervivencia global y baja tasa de recurrencia, la terapia endocrina para los tumores que expresan receptores hormonales consiste en tamoxifeno solo para las mujeres postmenopáusicas. En las mujeres premenopáusicas los resultados de los estudios SOFT y TEXT orientan a utilizar análogos de GnRh como triptorelina más inhibidor de aromatasa (exemestano) con un efecto benéfico en las pacientes de alto riesgo. Para el tratamiento de los estadios IV o recurrente podrá considerarse una segunda línea con base en los siguientes factores: sitio o sitios metastásicos, estado de receptores de estrógenos, HER2 y estado funcional del paciente. (6,7).

Quimioterapia Neoadyuvante en enfermedad localmente avanzada

Se define como enfermedad localmente avanzada al cáncer de mama que va del estadio IIB, III y carcinoma inflamatorio, los factores que determinan la tasa de respuesta a tratamiento en el cáncer localmente avanzado son el tamaño tumoral, número de ganglios afectados y la presencia del carcinoma inflamatorio. En este grupo de pacientes la decisión si La enfermedad es resecable o no tiene un papel fundamental en las tasas de supervivencia y el periodo libre de enfermedad. La terapia neoadyuvante en la enfermedad localmente avanzada ha sido de gran utilidad para mejorar el pronóstico y facilitar la resección del tumor primario (7). Los primeros estudios prospectivos de la quimioterapia neoadyuvante en la enfermedad localmente avanzada data de los años 70 en el Instituto de Oncología

Europeo que utilizó la quimioterapia para disminuir el tamaño tumoral y facilitar la resección. Muchos otros estudios continuaron en las dos décadas siguientes de tal manera que actualmente el tratamiento de elección para pacientes con carcinoma inflamatorio o enfermedad localmente avanzada es la neoadyuvancia seguida de cirugía, en las décadas de los 80 y 90 los estudios realizados para determinar la eficacia de la neoadyuvancia incluían esquemas con ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo con tasas de supervivencia de alrededor del 25% a 10 años. Sin embargo estos estudios contaron con población demasiado heterogénea además que sus muestras eran pequeñas. La elección de la quimioterapia óptima y la duración del tratamiento ha sido ampliamente descrita en los ensayos clínicos, así como se han producido cambios en los agentes utilizados de acuerdo a las tasas de respuesta. El estudio de Hutcherson et al realizado en pacientes con enfermedad localmente avanzada confirmó la superioridad de la neoadyuvancia secuencial con 4 ciclos de antraciclina seguidos de 4 ciclos con docetaxel, este régimen fue comparado con 8 ciclos de antraciclina sola. El grupo de estudio para el cáncer de mama de Aberdeen realizó un estudio de dos brazos en el que comparó 8 ciclos de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona contra 4 ciclos del mismo esquema en neoadyuvancia con tasas de respuesta patológica y clínica significativamente mayores, así como de supervivencia global a los 5 años, mejorando también las tasas de cirugía conservadora. Estos resultados demuestran que el uso de quimioterápicos secuenciales sin resistencia cruzada puede mejorar la supervivencia (7-9).

Muchos otros estudios en fase II y fase III han estudiado el papel de los taxanos y su utilidad preoperatoria, estos estudios han sido muy heterogéneos dependiendo las poblaciones estudiadas. Estos ensayos incluyeron pacientes con enfermedad resecable e irresecable además de diversos estadios de positividad a ganglios axilares y los ciclos no estaban estandarizados, sin embargo el uso de taxanos en la terapia de inducción se asoció con mejoría de los objetivos medidos. En estos estudios la administración secuencial de antraciclina y taxano en la neoadyuvancia

resultó en tasas de respuesta clínica y patológica superiores a los otros esquemas.

El estudio de Therasse et al, un ensayo clínico aleatorizado en fase III en el que se comparó la eficacia y seguridad del esquema NCT en dosis habitual y dosis intensificada no se encontraron diferencias significativas y los resultados no fueron concluyentes. El estudio GeparTrio se incluyeron 2090 pacientes con enfermedad localmente avanzada que fueron tratadas inicialmente con dos ciclos del esquema Taxano Antraciclina, se asignó de forma aleatoria a las pacientes para recibir 6 u 8 ciclos del esquema clasificándolas también como respondedores y no respondedores, los resultados mostraron leve mejoría en las tasas de respuesta clínica pero las tasas de respuesta patológica completa y la sobrevida global no fue distinta en ambos grupos. En conclusión, hasta la era de los taxanos el régimen de quimioterapia se basaba en 4 ciclos de antraciclina, sin embargo se llegaba al efecto máximo de meseta en las pacientes además de sus efectos tóxicos por dosis acumulada y el hecho de que la resistencia cruzada con otros quimioterápicos se hacía presente. Los taxanos han demostrado su seguridad y eficacia en la neoadyuvancia además no han generado resistencia cruzada por lo que es posible cambiar de agente aun dentro de la misma familia de fármacos (10).

Otro factor a considerarse en la neoadyuvancia es el tamaño tumoral, el cáncer que idealmente responderá a la quimioterapia son los tumores de 4 cm o mayores en la enfermedad localmente avanzada. La evidencia sugiere considerar de igual forma el grado tumoral, la clasificación (luminal, triple negativo) para determinar cuáles de estos cánceres tendrán mejor respuesta al tratamiento. Lograr la respuesta patológica completa con la neoadyuvancia se ha asociado con mejores resultados en la sobrevida y en la estadística inferencial la supervivencia asociada a la respuesta patológica completa es de 3.44 mostrando mayores tasas de periodo libre de enfermedad y libre de recaídas (9-13).

En muchos estudios que han valorado la utilidad de la neoadyuvancia los pacientes que alcanzan la respuesta patológica completa tienen mejor pronóstico

a largo plazo, lo que indica que ésta es un fuerte predictor y marcador pronóstico. Esto es particularmente visible si los ganglios y los márgenes quirúrgicos se encuentran libres de carcinoma invasor. El papel de la enfermedad residual intraductal en el pronóstico no ha sido del todo esclarecido, en los análisis retrospectivos de 2302 pacientes con cáncer de mama tratados en el MD Anderson 3.4% tuvieron respuesta patológica completa mientras que 8.6 % presentaron enfermedad residual intraductal, esto no cambió la sobrevida libre de enfermedad a 10 años en ambos grupos (10).

El cáncer de mama tiene un espectro amplio de subtipos con diferentes pronósticos y diferentes respuestas a la quimioterapia neoadyuvante, los pacientes con carcinoma triple negativo tienen mayor probabilidad de alcanzar la respuesta patológica completa comparada con los pacientes que no son triple negativo, pero tienen peor pronóstico. No obstante, los pacientes triple negativo que alcanzan la respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante tienen la misma sobrevida con éxito que los pacientes que no son triple negativo. La adición de trastuzumab a los cánceres que expresan HER2 también ha demostrado mayor eficacia en la neoadyuvancia para lograr la respuesta patológica completa, sin embargo la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global no se ha visto modificada, la adición de trastuzumab puede ser motivo de otro proyecto de investigación, por el momento nos enfocaremos a la quimioterapia neoadyuvante sistémica convencional (10).

1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Los esquemas de quimioterapia para el tratamiento del cáncer mamario han cambiado en las últimas décadas, sin embargo pocos estudios han analizado la eficacia del esquema TAC (Taxano, antraciclina) para lograr la respuesta patológica completa en cáncer de mama localmente avanzado. Se conocen dos estudios que son piedra angular del tratamiento con esquema TAC en este grupo de pacientes como neoadyuvancia. El primer estudio llamado GeparTrio realizado de 2002 a 2005 en el cual se evaluó la eficacia del esquema TAC para alcanzar la respuesta patológica completa. El estudio fue aleatorizado, prospectivo, multicéntrico. Los objetivos secundarios fueron analizar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado y confirmado por estudio histopatológico, menores de 36 años, con tamaño tumoral mayor a 5 cm, receptores hormonales negativos y positividad para metástasis ganglionares axilares. Se consideró como enfermedad localmente avanzada el compromiso de la piel y/o músculo, carcinoma inflamatorio o positividad a ganglios supraclaviculares (10).

Se estructuraron dos grupos de estudios definidos como no respondedores y respondedores. Todas las pacientes iniciaron el tratamiento con 2 ciclos de docetaxel a 75 mg por m² de SC, doxorubicina 50 mg y ciclofosfamida 500 mg el día 1 cada 3 semanas. La respuesta clínica se determinó por ultrasonografía o algún método elegido por el investigador, los pacientes que presentaron respuesta temprana fueron asignados para recibir 4 o 6 ciclos del esquema TAC y los no respondedores para recibir 4 ciclos de TAC o 4 ciclos de vinorelbina 25 mg/m² SC más capecitabine 1000 mg/m² vía oral del día 1-14 cada 3 semanas. La muestra total de pacientes fue de 2012 reclutados entre septiembre de 2002 y agosto de 2005, de los cuales 1390 se consideraron respondedores y 622 no respondedores al completar el esquema descrito. En los resultados se observó que la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes respondedores fue mayor en el grupo que recibió el esquema TAC de 8 ciclos comparado con los que

recibieron 6 ciclos, con una razón de riesgo de 0.71 y $p=0.026$. en el grupo de los no respondedores hubo mayor sobrevida libre de enfermedad en el grupo de vinorelbina-capecitabina que en los que recibieron TAC de 6 ciclos (razón de riesgo de 0.59 $p=0.001$). al realizar el análisis de la sobrevida libre de enfermedad después de la quimioterapia guiada por la respuesta clínica se observó que fue significativamente mayor ($p=0.003$) así como la sobrevida global ($p=0.048$) que en la quimioterapia convencional. La respuesta patológica completa no fue predictor de la supervivencia, los pacientes con receptores hormonales positivos tuvieron menor respuesta patológica completa en ambos grupos y en aquellos que presentaban negatividad a los receptores hormonales presentaron altas tasas de respuesta patológica completa en ambos grupos (14).

En el segundo estudio Evans et al (2001) compararon la respuesta patológica completa con el esquema TAC modificado. El estudio fue de carácter multicéntrico, aleatorizado en fase III en el cual se comparó en dos brazos al esquema de doxorubicina más ciclofosfamida versus doxorubicina más docetaxel en mujeres con carcinoma localmente avanzado. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mujeres con carcinoma localmente avanzado confirmado por estudios histopatológico, tumor primario mayor a 3 cm, carcinoma inflamatorio y que fueran candidatas a neoadyuvancia previa a la resección completa con ECOG menor o igual a 1. Se excluyeron a las pacientes con enfermedad cardíaca o antecedente de neoplasia maligna de piel o cérvix.

El esquema de quimioterapia para cada uno de los grupos consistió en: doxorubicina 60 mg/m² más ciclofosfamida 600 mg/m² ambos administrados cada 3 semanas, al otro grupo se administró doxorubicina 50 mg/m² más docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas. Las pacientes eran evaluadas cada 3 semanas de forma clínica buscando la respuesta tumoral, se eliminaron del estudio a las pacientes que no toleraron los efectos adversos del tratamiento, las que presentaron progresión o enfermedad metastásica. El objetivo primario del estudio fue medir la respuesta patológica completa definida como el porcentaje de pacientes en cada grupo sin carcinoma invasor residual, solamente con o sin carcinoma in situ y sin

compromiso ganglionar del carcinoma invasor al término de la neoadyuvancia y en la cirugía subsecuente. En los resultados se incluyeron un total de 363 pacientes, 180 pacientes se asignaron al grupo antraciclina-ciclofosfamida (AC) y 183 al grupo antraciclina-taxano (AT). La media de edad fue de 48 años con rangos de 25-74 años. El tamaño tumoral promedio fue de 6 cm. En los resultados se observó respuesta clínica en 67 pacientes, 30 en el grupo AC y 37 en el AT con una $p=0.42$, sin embargo hubo una tendencia a una mayor respuesta general (parcial y completa) en los pacientes con el esquema AT que con el esquema AC (77% vs 68%), con una $p=0.06$. en cuanto a la respuesta patológica completa no hubo diferencia significativa en ambos grupos.

AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	NUM DE PACIENTES	PAIS	OBJETIVO	RESULTADOS
T.R. Jeffry Evans et al	2005	ANALITICO	363	E.U	Comparar las tasas de respuesta patológica de doxorubicina y ciclofosfamida contra doxorubicina y docetaxel como quimioterapia en mujeres con cáncer de mama primario o localmente avanzado.	No hubo diferencia en la sobrevivencia de las pacientes.
Gunter von Minckwitz et al	2013	PROSPECTIVO OBSERVACIONAL	2,072	E.U	Medir la Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general con quimioterapia neoadyuvante con el esquema TAC	Mejoría de la supervivencia libre de enfermedad con QT neoadyuvante con esquema TAC a 5 años.
Christos Hatzis	2015	PROSPECTIVO OBSERVACIONAL	3550	E.U	Valorar la relación que existe en la respuesta patológica completa en las pacientes triples negativas.	Tasa de respuesta patológica disminuida en pacientes triple negativas

Tabla comparativa de estudios sobre quimioterapia Neoadyuvante en Cáncer de mama localmente avanzado.

2. JUSTIFICACION

Debido a que el cáncer de mama es un problema de salud pública que genera importantes gastos a las instituciones sanitarias la detección temprana y el tratamiento oportuno de las fases localizadas constituyen un objetivo prioritario en los sistemas de salud pública. La gama de tratamiento quimioterápico disponible es amplio, sin embargo con los esquemas de neoadyuvancia para la variedad localmente avanzado se logra obtener la respuesta patológica completa y garantizar la curación mediante la mastectomía como tratamiento definitivo. Los estudios internacionales que han servido como antecedentes específicos de este trabajo muestran que el esquema Taxano Antraciclina tiene resultados favorables para la población estudiada. Ya que la incidencia de carcinoma de mama localmente avanzado en nuestro centro hospitalario es importante y en el servicio de oncología médica se ha utilizado este esquema con buenos resultados con este estudio se propone realizar el reporte estadístico del número de pacientes que alcanzan la respuesta patológica completa en la neoadyuvancia y con esto demostrar que el esquema taxano antraciclina es una opción para garantizar la curación en las pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se dispone en nuestro país de estadísticas que describan la eficacia del esquema antes mencionado y su utilidad clínica para la neoadyuvancia en comparación con los esquemas tradicionales.

4. PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Cuál es la tasa de respuesta patológica completa en las pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado que reciben el esquema Taxano Antracilcina como neoadyuvancia?

5. HIPÓTESIS

NULA

El esquema taxano antraciclina no induce una tasa de respuesta patológica completa en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

ALTERNA

El esquema taxano antraciclina induce una tasa de respuesta patológica completa en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

6. OBJETIVOS

6.1 GENERAL

Analizar la tasa de respuesta patológica completa en las pacientes que reciben el esquema Taxano-antraciclina en la neoadyuvancia para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el tamaño tumoral mediante estudio de imagen.
2. Determinar el estado funcional mediante la escala de ECOG.

7. MATERIAL Y MÉTODO

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo / Analítico

- **Características del estudio**
- Por la participación del investigador: Intervencionista
- Por la temporalidad del estudio: Transversal
- Por la direccionalidad: Ambispectivo
- Por la información obtenida: Ambilectivo
- Por la institucionalidad: Unicéntrico
- Por el tipo de población: Homodémico.

7.2 UBICACIÓN ESPACIO Y TIEMPO

En este trabajo se estudiarán los pacientes del servicio de oncología médica de la UMAE número 22 General de División “Manuel Ávila Camacho” IMSS-Puebla con diagnóstico de cáncer de mama estadificado como localmente avanzado que requieran quimioterapia adyuvante con el esquema Taxano-Antraciclina durante el periodo comprendido de enero a diciembre de 2016.

7.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se seleccionó a las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama localmente avanzado que requieran de quimioterapia adyuvante de la consulta de oncología médica del Hospital de Especialidades UMAE 22 registrando el nombre, edad, estado con respecto a la menopausia, ECOG, estirpe histológica del carcinoma, tamaño tumoral, positividad o negatividad a los receptores hormonales y/o HER2, estado ganglionar y si se obtuvo respuesta patológica completa en la pieza quirúrgica producto de la mastectomía.

7.4 MARCO MUESTRAL

7.4.1. POBLACIÓN FUENTE

Pacientes del Hospital de Especialidades Puebla CMN UMAE “Manuel Ávila Camacho”.

7.4.2. POBLACIÓN ELEGIDA

En este trabajo se estudiaron a las pacientes del servicio de oncología médica que recibieron quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado con el esquema TAC modificado de enero a diciembre de 2016.

7.4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Criterios de inclusión: mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma de mama estadificado como localmente avanzado que ameriten neoadyuvancia con el esquema TAC modificado.
- b. Que acepten la quimioterapia previo consentimiento informado
- c. Que acepten su participación en el estudio previo llenando el consentimiento informado.

7.4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Pacientes con enfermedad metastásica o irresecable.
- b. Pacientes menores de 18 años
- c. Que presenten progresión de la enfermedad antes de concluir la quimioterapia
- d. Pacientes con ECOG mayor a 2

7.4.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que la hoja de recolección de datos este incompleta o falten datos.
- Defunción del paciente durante el periodo de tratamiento.
- Pacientes que decidan abandonar el tratamiento por los efectos secundarios de la quimioterapia.

7.5 DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Determinístico

7.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Conveniente al investigador, para término del trabajo en el periodo de tiempo establecido del 1 de Enero al 31 de diciembre de 2016.

7.7 VARIABLES Y ESCALA DE MEDICION

VARIABLES DE LA POBLACIÓN

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	EQUIPO
Edad	Cuantitativa	Continua	Años	
Peso	Cuantitativa	Continua	Kg	
Talla	Cuantitativa	Continua	Cm	
SC	Cuantitativa	Continua	M2	
Menopausia	Cualitativa	Dicotómica	Premenopausica/ postmenopausica	
Uso de hormonales	Cualitativa	Dicotómica	SI/NO	

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	EQUIPO
Tamaño tumoral	Cuantitativa	Continua	Cm	
Triple negativa	Cualitativa	Dicotómica	SI/NO	
Respuesta patológica completa	Cualitativa	Dicotómica	SI/NO	

VARIABLE CONFUSORA

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	EQUIPO
Grado histológico SBR	Cualitativa	Continua	Escalas de medición GRADO I, II, III.	
Estado Funcional (ECOG)	Cualitativa	Continua	Escala ECOG	

7.8 CARACTERISTICAS DE LAS VARIABLES

Variable independiente: Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama localmente avanzado corroborado por estudio histopatológico que reciben neoadyuvancia con esquema taxano antraciclina.

Variable dependiente: Respuesta patológica completa en las pacientes que reciben el esquema taxano antraciclina. Como neoadyuvancia.

EDAD:

Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido que nació.

Definición operacional: Años de vida de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron el esquema taxano antraciclina como neoadyuvancia.

PESO:

Definición conceptual: Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona.

Definición operacional: cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona con cáncer de mama localmente avanzado.

TALLA:

Definición operacional: Altura de un individuo.

Definición conceptual: Altura de in individuo con cáncer de mama localmente avanzado.

SUPERFICIE CORPORAL:

Definición operacional: medida de la superficie total del cuerpo en metros cuadrados.

Definición conceptual: medida de la superficie total del cuerpo en metros cuadrados de la paciente con cáncer de mama localmente avanzado.

MENOPAUSIA:

Definición conceptual: Desaparición de la ovulación y por tanto de la menstruación y de la capacidad de reproducción de la mujer; cuando es natural, normalmente tiene lugar entre los 40 y los 50 años.

Definición operacional: pacientes del estudio que se consideren como premenopáusicas o postmenopáusicas en ausencia del sangrado catamenial por 12 meses.

USO DE HORMONALES:

Definición conceptual: Uso de terapia hormonal con estrógenos o progestágenos como método de planificación familiar.

Definición operacional: Uso de terapia hormonal con estrógenos o progestágenos como método de planificación familiar en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

TAMAÑO TUMORAL:

Definición conceptual: conjunto de dimensiones físicas de un objeto material por las cuales tiene un determinado volumen.

Definición operacional: magnitud del tumor mamario determinado en la exploración inicial de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron el esquema taxano antilaciclina como neoadyuvancia.

TRIPLE NEGATIVO

Definición conceptual: Pacientes con receptores hormonales negativos, Receptores de estrógeno (ER-), para receptores de progesterona (PR-) y para HER2 (HER2-).

Definición operacional: Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos, HER 2 negativos.

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA:

Definición conceptual: Ausencia de carcinoma residual posterior a la aplicación de quimioterapia corroborado por estudio histopatológico en diversos tipos de carcinoma.

Definición operacional: Porcentaje de pacientes del estudio sin carcinoma residual invasor en la mama, con carcinoma in situ y sin compromiso ganglionar al término de la quimioterapia neoadyuvante con el esquema taxano antraciclina y la cirugía subsecuente.

CLASIFICACION HISTOLOGICA SBR (Scarff Bloom Richardson):

Definición operacional: Evaluación microscopia de patrones morfológicos y citológicos del tumor de mama Scarff Bloom Richardson G1 Bien diferenciado, Grado 2 moderadamente diferenciado Grado 3 pobremente diferenciado.

Definición conceptual: Evaluación microscopia de patrones morfológicos y citológicos del tumor de pacientes con ca de mama localmente avanzado.

ESTADO FUNCIONAL:

Definición conceptual: capacidad para desarrollar las actividades normales de la vida diaria.

Definición operacional: Valoración de la capacidad de las pacientes del estudio para la realización de las actividades básicas con autonomía de acuerdo a los parámetros de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado que reciban neoadyuvancia con el esquema taxano antraciclina.

7.9 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Llenar hoja de recolección de recolección de datos con las pacientes que inicien quimioterapia neoadyuvante para el carcinoma de mama localmente avanzado con el esquema TAC modificado en la consulta externa de oncología médica.

7.10 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO

Se identificará a las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama catalogado como localmente avanzado que ameriten quimioterapia neoadyuvante con el esquema TAC modificado y sin contraindicación para el tratamiento.

Se realizará un censo de pacientes a las que se les indique neoadyuvancia con el esquema antes mencionado a partir de enero a diciembre de 2016 y que completen el tratamiento previo a realización de cirugía llenando la hoja de recolección de datos previa autorización y firma del consentimiento informado. Se realizará exploración física de cada paciente para determinar el tamaño tumoral y la etapa clínica de acuerdo al sistema TNM para tumores malignos de la mama consignando los datos en la hoja de recolección.

Posterior a la realización de la cirugía radical o modificada se determinará el número de pacientes que alcanzaron la respuesta patológica completa de acuerdo a los criterios establecidos por Satalof y/o Miller y Payne así como las metástasis ganglionares axilares reportadas por estudio histopatológico.

Una vez completada la recolección de datos se realizará la estadística descriptiva para determinar los porcentajes, tasas y promedios de cada variable a estudiar e integrar el reporte de los datos.

7.11 Análisis de datos:

Se utilizará estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio. Para las variables cuantitativas se utilizará la media como la medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión y rangos.

Para las variables cualitativas se aplicará el cálculo de porcentajes y proporciones.

Por ser un estudio descriptivo no se aplicará ninguna fórmula de estadística inferencial.

8.- LOGÍSTICA

8.1 Recursos Humanos

- Investigador principal.
- Asesores expertos

8.2 Recursos Materiales

- Expedientes clínicos
- Material bibliográfico recopilado
- Hojas de recolección de datos
- Papelería, computadora, impresora, Paquete para análisis estadístico
- Insumos del área de laboratorio de patología.

8.3 Recursos Financieros

- Recursos propios del investigador principal
- Recursos del Hospital de Especialidades Puebla.

8.4 Consideraciones éticas

- El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 y al código de Helsinki de 1975 y modificado en 1989, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio, por lo que se solicitará consentimiento informado por escrito y firmado.

9. RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y quienes recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas (Docetaxel-Epirrubicina) en la UMAE Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” IMSS con una muestra de 31 pacientes sometidas a dicho régimen quimioterápico.

9.1 Características demográficas de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

Las variables demográficas que se midieron fueron edad, peso, talla, superficie corporal, menarquia temprana, menopausia, uso de hormonales.

9.1.1 Edad de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

La muestra fue constituida únicamente por mujeres en donde la edad promedio obtenida fue de 48.7 ± 12.34 años, Con predominio de edad del grupo 40-49 años, los datos completos estadísticos referentes a la edad de las pacientes se muestran en la tabla 1 figura 1.

Tabla 1. Estadística descriptiva de la edad (en años) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Varianza	Rango	Coefficiente de variación
31	48.71	47	47	12.34	152.27	25-80	25.33

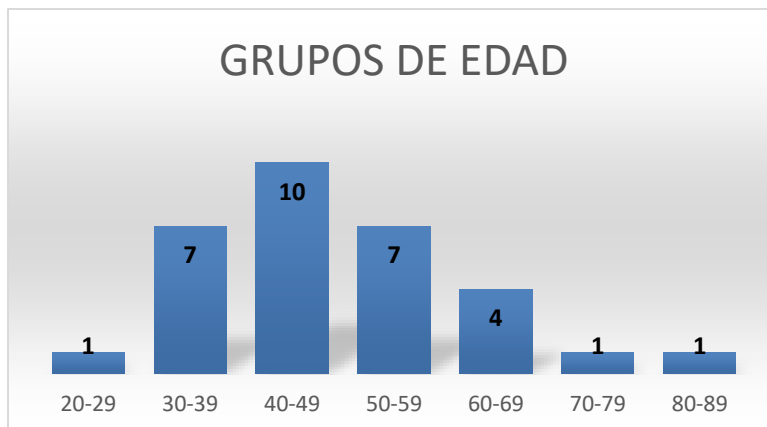


Figura 1. Grafica de Grupos de edad en años con predominio del grupo de 40 a 49 años.

9.1.2 Peso en Kilogramos de las pacientes con Cáncer de mama localmente avanzado.

La muestra de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado mostró un peso corporal promedio de 66.7 ± 11.7 kilogramos, con rangos desde 49 hasta 97 kilogramos. Los datos estadísticos descriptivos completos del peso obtenido de la muestra se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Estadística descriptiva del peso (en kilogramos) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

N	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Varianza	Rango	Coficiente de variación
31	66.74	65	67	11.79	139.18	49-97	17.67

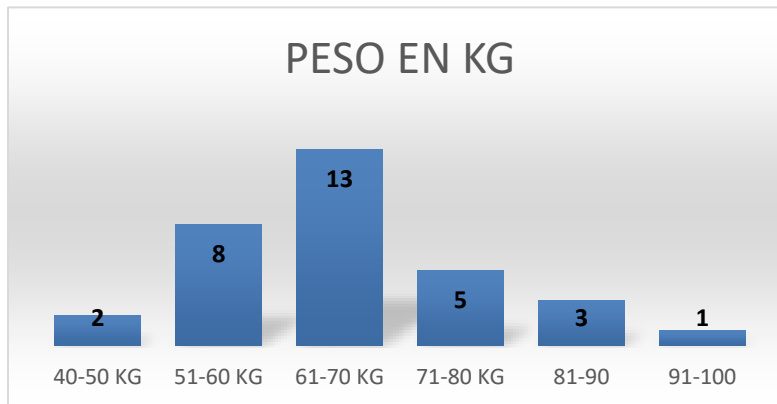


FIGURA 2: Grafica de peso en kilogramos por grupos.

9.1.3 Talla en cm en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

Las pacientes estudiadas en la muestra mostraron una talla promedio de 152 ± 6.5 cm con una mediana de 154 cm, obteniéndose un rango de 23 cm entre el mínimo y máximo de los valores obtenidos. Los datos descriptivos de la variable se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Estadística descriptiva de la talla (en centímetros) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

N	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Varianza	Rango	Coficiente de variación
31	152.3	154	155	6.55	42.96	140-163	4.30

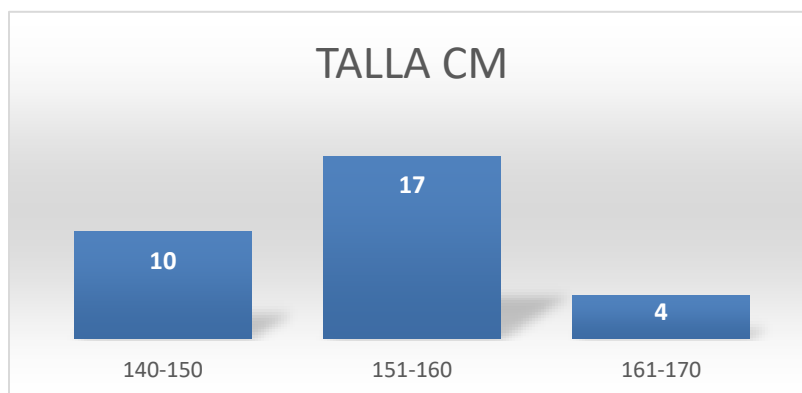


Figura 3. Grafica de talla en centímetros por grupos.

9.1.4 Superficie corporal total de las pacientes con cancer de mama localmente avanzado

Las pacientes de la muestra mostraron una mediana de 1.68 metros cuadrados de superficie corporal total con una desviación estándar de 0.15 metros cuadrados. En la tabla 4 se observan los estadísticos descriptivos de esta variable.

Tabla 4. Estadística descriptiva de la superficie corporal total (en metros cuadrados) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

N	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Varianza	Rango	Coficiente de variación
31	1.64	1.68	1.68	0.15	0.02	1.42- 2.0	9.21

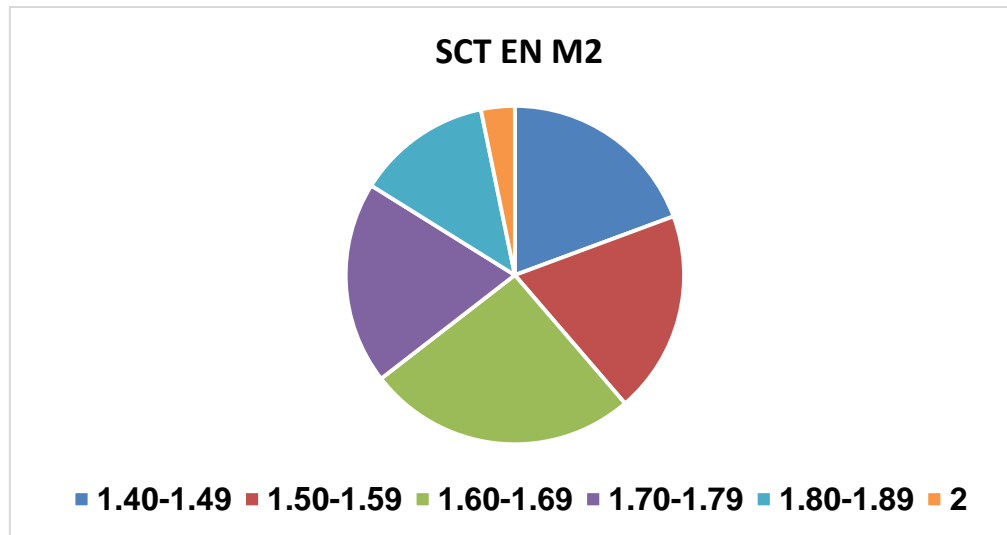


FIGURA 4. Superficie corporal total en metros cuadrados.

9.1.5 Pacientes post menopausicas

Las pacientes de la muestra se encontraron en el 48.38% (n=15) en un estado postmenopáusico al momento del estudio y de su diagnóstico de cáncer de mama, mientras que el 51.61% (n=16) se encontraban aún con influencia hormonal endógena fisiológica (tabla 5).

Tabla 5. Estadística descriptiva de la presencia-ausencia de menopausia de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

	Frecuencia	Porcentaje	Tasa	Razón (R/I)	Error muestral	IC95%
Ausente	16	51.61	0.516	1.06	17.59	0.307 0.659
Presente	15	48.38	0.483	0.93		
Total	31	100				
Tasa por 1000 habitantes						

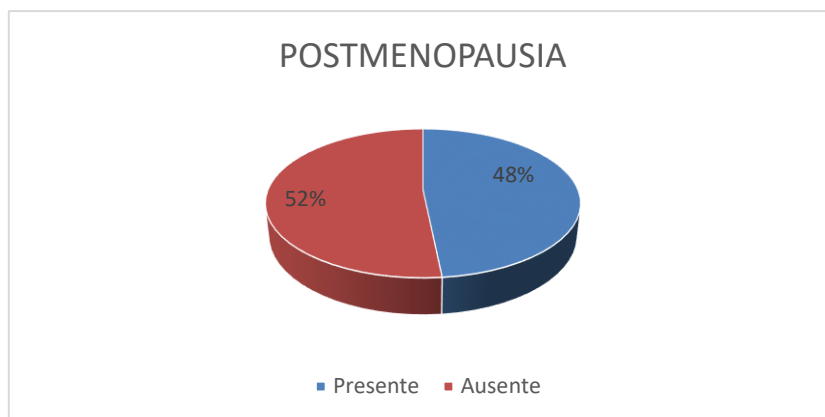


FIGURA 5. Pacientes post menopáusicas fueron mayoría hasta en un 52% de la muestra.

9.1.6 Uso de hormonales orales

Las pacientes estudiadas en la presente muestra mostraron una tendencia al consumo de hormonales orales sólo en el 29.1% de la muestra (n=9) y el 70.9% no consumieron este tipo de medicamentos (n=22). Esto significa una relación 1:2.44 entre las que no lo consumieron y las que sí lo hicieron previo a su diagnóstico (tabla 6).

Tabla 6. Estadística descriptiva de la presencia-ausencia de uso de hormonales orales de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

	Frecuencia	Porcentaje	Tasa	Razón (R/I)	Error muestral	IC95%
Ausente	22	70.9	0.709	2.44	15.97	0.13 0.45
Presente	9	29.1	0.290	0.409		
Total	31	100				
Tasa por 1000 habitantes						

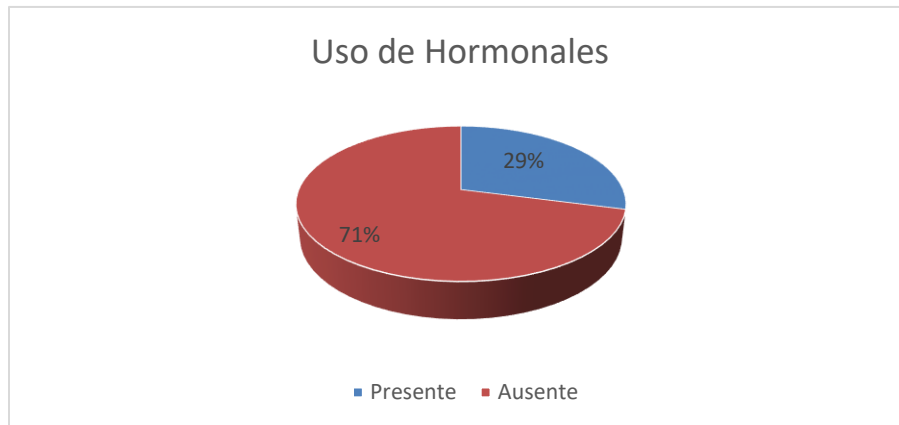


FIGURA 6. Uso de hormonales como método anticonceptivo en 29% de las pacientes.

9.1.7 Genero de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

De la muestra de 31 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron esquema con taxanos y antraciclina como quimioterapia neo adyuvante el 100% fueron mujeres. Figura 7.

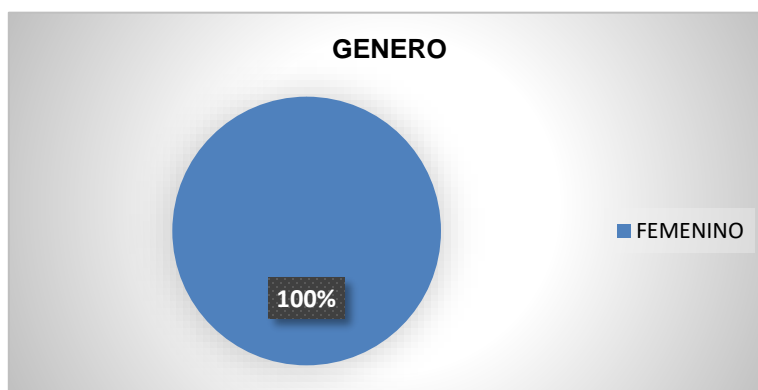


FIGURA 7. El total de la muestra 31 pacientes fueron género femenino.

9.2 Tasa de respuesta patológica completa en pacientes con Cáncer de mama localmente avanzado tratadas con el esquema Taxano Antraciclinas.

Dentro de los factores que influyen en la tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con Taxanos y Antraciclinas se encuentra el tamaño tumoral los receptores hormonales triples negativos. También se toma en cuenta el grado histológico y el estado funcional de acuerdo a la escala de ECOG.

9.2.1 Tamaño tumoral

En nuestra muestra se encontró un tamaño tumoral inicial promedio de 5.94 ± 3.38 centímetros (tabla 8) y posterior al tratamiento con quimioterápicos (docetaxel-epirrubicina) tuvo un tamaño promedio de 2.75 ± 3.93 centímetros (tabla 8.1).

Tabla 8. Estadística descriptiva del tamaño inicial tumoral (en centímetros) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

N	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Varianza	Rango	Coficiente de variación
31	5.94	6	8	3.38	11.445	1-16	56.95

Tabla 8.1. Estadística descriptiva del tamaño tumoral posterior a tratamiento (en centímetros) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

N	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Varianza	Rango	Coficiente de variación
31	2.75	2	0	3.93	15.49	0-20	142.73

Comparación del tamaño tumoral de las pacientes que presentaron reducción tumoral, con cáncer de mama localmente avanzado previo y posterior a recibir quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra Tabla 8.2. y 8.3.

VARIABLE		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
	TAMAÑO DEL TUMOR INICIAL(CM)	5.942	31	3.3845	0.6079
	TAMAÑO DEL TUMOR POSTERIOR A QT (CM)	2.758	31	3.9367	0.7071

Tabla 8.2 Prueba estadística: T –Pareada, variables (tamaño tumoral antes –después).

		Diferencias pareadas					t	gl	P
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
	TAMAÑO INICIAL(CM)/TAMAÑO POSTERIOR (CM)	3.1839	3.6907	0.6629	1.8301	4.5376	4.803	30	0.000

Tabla 8.3 Prueba estadística: T –Pareada, variables (tamaño tumoral antes –después).

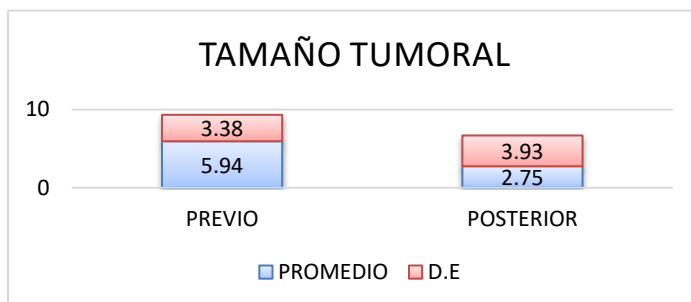


Fig 8. Comparación del tamaño tumoral y posterior a quimioterapia.

9.2.2 Pacientes con Cáncer de mama localmente avanzado triple negativo.

En nuestra muestra se encontraron a 8 pacientes con negatividad para receptores estrogénicos, de progesterona y HER2, denominados triple negativos (25.8%) y 23 pacientes que no mostraron triple negativo (74.2%) (tabla 9).

Tabla 9. Estadística descriptiva de la presencia-ausencia de triple negativa de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

	Frecuencia	Porcentaje	Tasa	Razón (R/I)	Error muestral	IC95%
Ausente	23	74.19	0.741	0.107	15.40	0.104 0.412
Presente	8	25.80	0.258	9.33		
Total	31	100				

Tasa por 1000 habitantes

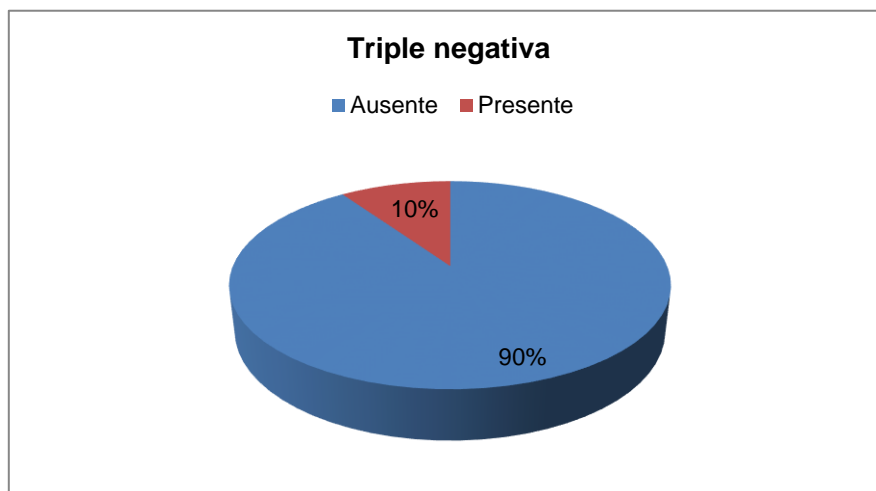


Fig. 9. Pacientes Triple negativos.

9.2.3 Valoración de la respuesta patológica completa

Las pacientes de la muestra obtenida que mostraron una respuesta patológica completa fueron 24 (77.41%), con una relación 1:3.42 con las que no lo presentaron (tabla 10).

Tabla 10. Estadística descriptiva de la presencia-ausencia de respuesta patológica completa de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

	Frecuencia	Porcentaje	Tasa	Razón (R/I)	Error muestral	IC95%
Ausente	7	22.58	0.225	0.291	14.71	0.627 0.921
Presente	24	77.41	0.774	3.42		
Total	31	100				
Tasa por 1000 habitantes						

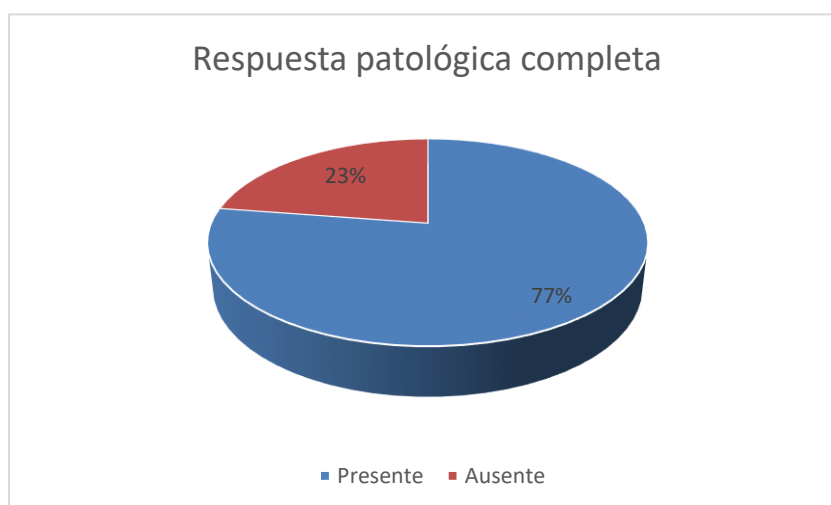


FIGURA 10. Resposta patológica completa en 77% de las pacientes.

9.2.4 Clasificación histológica SBR

En la muestra obtenida se obtuvieron únicamente dos tipos de grados histológicos según Scarff-Bloom-Richardson (SBR) que fueron 16 pacientes con grado II (moderadamente diferenciados, 51.61%) y 15 pacientes con grado III (pobremente diferenciados, 48.38%). Los descriptivos se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Estadística descriptiva de la clasificación histológica SBR (Scarff-Bloom-Richardson) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibió quimioterapia neoadyuvante con esquema de taxano-antraciclinas de la muestra.

	Frecuencia	Porcentaje	Tasa	Razón (R/I)	Error muestral	IC95%
Moderado	16	51.61	0.516	1.06	17.59	0.307 0.659
Pobre	15	48.38	0.483	0.93		
Total	31	100				

Tasa por 1000 habitantes

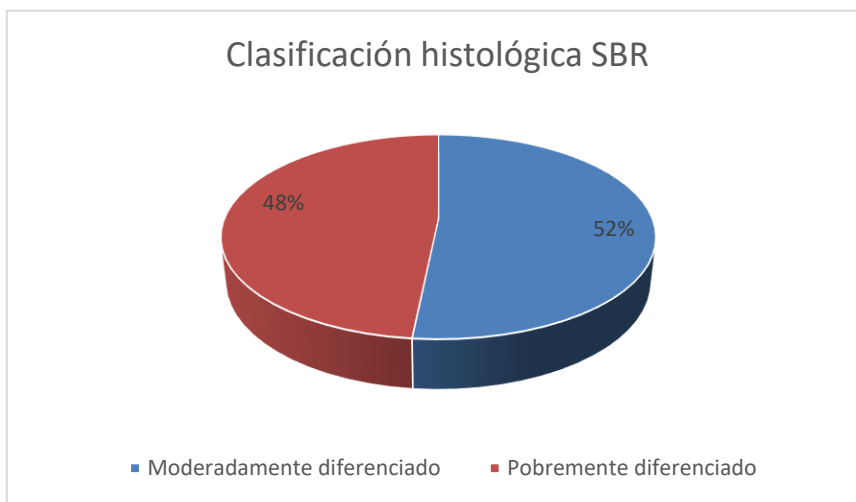


FIGURA 11. clasificación SBR, 52% fueron grado II- moderadamente diferenciado. Según el grado histológico SBR, se realizaron pruebas de homogeneidad de la muestra donde encuentra independencia de los datos por prueba de P^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher ($P=0.05$).

9.2.5 Escala de ECOG

La escala de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) que mide la calidad de vida del paciente con cáncer fue medida en la muestra de pacientes obteniéndose un ECOG 0 en 27 pacientes (87.09%) lo que significa pacientes asintomáticas y un ECOG 1 en 4 pacientes (12.9%) que significa pacientes sintomáticas capaces de realizar trabajos arduos y quienes desempeñaban actividades cotidianas sin contratiempos. No se encontraron otro tipo de grados ECOG en la muestra (tabla 12).

Tabla 12. Estadística descriptiva de la calificación de la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia Neoadyuvante con esquema de Taxano-Antraciclinas de la muestra.

	Frecuencia	Porcentaje	Tasa	Razón (R/I)	Error muestral	IC95%
ECOG 0	27	87.09	0.87	6.75	11.80	0.011 0.247
ECOG 1	4	12.9	0.129	0.148		
Total	31	100				

Tasa por 1000 habitantes

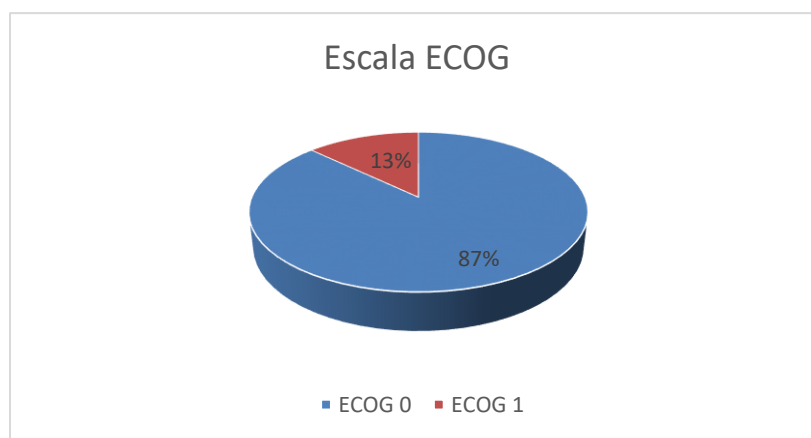


FIGURA 12. Escala de ECOG, el 87% de las pacientes se encontraban en ECOG uno.

10. DISCUSION

El cáncer de mama es un problema de salud pública por su frecuencia y alta tasa de mortalidad a nivel mundial, por lo que ha surgido la necesidad de métodos eficaces para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y evaluación de respuesta al tratamiento, en donde los estudios de histopatología juegan un papel importante. En este estudio valoramos la tasa de respuesta patológica completa con quimioterapia neoadyuvante usando el esquema taxano antraciclina para el cáncer de mama localmente avanzada, convirtiendo un cáncer inoperable en resecable quirúrgicamente, los ensayos neoadyuvantes, ofrecen la oportunidad de evaluar nuevas opciones de tratamiento de una manera más rápida y con menos pacientes que los grandes ensayos de adyuvantes Simon P. Gampenrieder et al (5).

La edad promedio de las pacientes fue de 48 años, el predominio de la edad se presentó en un rango 40-49 años el cual es comparado con el estudio GeparTio relacionado a la exposición hormonal, afortunadamente otros estudios como el Saint Gallen 2015, y el estudio Therasse se observó mejor pronóstico en pacientes con edad menor a 50 años. (7)

El peso promedio de las paciente depende de la raza es decir por lo general es proporcional a su estatura, en este estudio el peso promedio fue de 66 kg, sin embargo una paciente peso 97 kg lo cual se sale de la medida estándar, la importancia es para el cálculo de la superficie corporal total e inicio de quimioterapia ajustado de manera específica, sin embargo no hay un artículo que nos hable sobre la relación del peso en pacientes en tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, la talla en centímetros fueron un promedio de 152 cm, nuevamente no hay relación directa en la talla, a menos que se utilice la fórmula para calcular superficie corporal total en pacientes que iniciaran QT neoadyuvante (4).

La superficie corporal total calculada con la fórmula de Mosteller siendo la raíz cuadrada del peso por la talla entre 3600. La menarquia temprana se relaciona a una mayor incidencia de cáncer de mama localmente avanzado la cual se relaciona a la exposición temprana a estrógenos así como el uso de terapia hormonal previa como método anticonceptivos, sin embargo en nuestra muestra de 31 pacientes únicamente la presento el 9% de las paciente estudiadas y el 29% refiere uso de hormonales previamente como método de planificación familia. Gunter von Minckwitz et al. Se vio una asociación en estudios previos entre el tamaño tumoral mayor a 5 cm, la cual requirió radioterapia, se ha demostrado que la respuesta clínica temprana a ciclos iniciales de la quimioterapia neoadyuvante se correlaciona con la respuesta patológica completa posterior a la cirugía y la supervivencia post cirugía. El estudio Aberdeen fase II exploró el tratamiento neoadyuvante de rescate con docetaxel para pacientes que inicialmente recibían tratamiento neoadyuvante basado en la antraciclina, los que respondieron al régimen inicial fueron asignados aleatoriamente para permanecer en el régimen basado en antraciclina o cambiar a docetaxel. Es por eso que en este estudio se decidió valorar la tasa de respuesta patológica completa con el esquema taxano antraciclina en el servicio de oncología médica de la UMAE Hospital de Especialidades Puebla. (1)

En nuestra muestra se encontraron a 8 pacientes con negatividad para receptores estrogénicos, de progesterona y HER2, denominados triple negativos (25.8%) y 23 pacientes que no mostraron triple negativo (74.2%) en los múltiples estudios Gunter von Minckwitz et al. se encuentra una relación pronóstico de la enfermedad debido a que no responden de manera adecuada a las múltiples terapias incluyendo la terapia hormonal esto se explicado por la disminución de receptores presentes y el riesgo de micro metástasis como menciona William J. Gradishar et al. La utilización de las medidas de capacidad funcional fue introducida en oncología a finales de los años cuarenta para evaluar tanto la posibilidad de tratamiento quimioterápico como las consecuencias de este sobre los pacientes, En 1960 el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) publicó

por primera vez el uso de una escala muy sencilla de medición de la capacidad funcional que podía resultar útil para la toma de decisiones de tratamiento.

La escala de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) que mide la calidad de vida del paciente con cáncer fue medida en la muestra de pacientes obteniéndose un ECOG 0 en 27 pacientes (87.09%) lo que significa pacientes asintomáticas y un ECOG 1 la cual nos habla de Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico Capaz de realizar trabajos ligeros en 4 pacientes (12.9%). En cuanto mayor es la escala de ECOG es un peor pronóstico para los pacientes debido al deterioro funcional importante de base previo al uso de tratamiento tal como se menciona (9).

El valor de los sistemas de SBR y Nottingham ha confirmado su utilidad en diversos estudios sin embargo, la mayor parte se han efectuado en población estadounidense, europea y a veces asiática. En cáncer de mama en mujeres hispanas son pocos los estudios de cohortes amplias publicados con significación del grado tumoral, la escala Scarff-Bloom-Richardson se basa en la evaluación microscópica de patrones morfológicos y citológicos de las células tumorales, que incluye la formación de túbulos, pleomorfismo nuclear e índice mitótico. La suma de estos parámetros es la que califica a cada tumor de acuerdo con: grado I (3-5 puntos, bien diferenciado), grado II (6-7 puntos, moderadamente diferenciado) y grado III (8-9 puntos, pobremente diferenciado) de acuerdo al artículo de José Manuel Ornelas-Aguirre, et al. En la muestra obtenida se obtuvieron únicamente dos tipos de grados histológicos según Scarff-Bloom-Richardson (SBR) que fueron 16 pacientes con grado II (moderadamente diferenciados, 51.61%) y 15 pacientes con grado III (pobremente diferenciados) (4).

En cuanto a las recaídas se ha notado previamente se debe a que las células tumorales individuales podrían responder diferencialmente, las células tumorales parcialmente resistentes podrían adquirir una resistencia total durante el tratamiento neoadyuvante y generar micrometástasis, afortunadamente, la proporción de tumores que progresan durante la terapia neoadyuvante es muy baja Minckwitz et al. (13).

La tasa de respuesta patológica completa se definió como el porcentaje de pacientes en cada grupo sin carcinoma invasivo residual en la mama, con o sin carcinoma in situ solamente, y sin afectación ganglionar por carcinoma invasivo al final de la quimioterapia primaria y cirugía posterior, la respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante es indicativa de la eficacia citotóxica de un fármaco, pero la supervivencia del paciente está influenciada por varios otros factores. Por lo que surge el siguiente cuestionamiento ¿Es la respuesta patológica completa un sustituto para la supervivencia a largo plazo? En conclusión el tratamiento con taxanos y antraciclinas es un esquema con buenos resultados más de la mitad de la muestra hasta un 70% con respuesta patológica completa, sería interesante dar seguimiento a los pacientes para valorar el tiempo libre de enfermedad o recaída, o la supervivencia libre de enfermedad, así como se abre una directriz para realizar estudio comparativo con el esquema con ciclofosfamida como se menciona en el estudio Ann Yellowlees et al, dando así oportunidad a nuevos protocolos de investigación (10).

11. CONCLUSIONES

1. Se obtiene tasa de respuesta patológica completa en las pacientes con Cáncer de mama localmente avanzado que recibieron el esquema Taxano-antraciclina (Docetaxel-Epirrubicina) como quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado en más del 70% de las 31 pacientes.
2. Se observó reducción significativa del tamaño tumoral posterior al tratamiento neoadyuvante.
3. La Funcionalidad de la mayoría de las pacientes se valoró en ECOG 1 la cual se relaciona con mejor pronóstico

12. BIBLIOGRAFIA

1. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama en Segundo y Tercer nivel de Atención, México; Secretaría de Salud 2009.
2. Breast Cancer. JNCCN 2015;13:448-475.
3. De Santis C, Jiemin M, Bryan L. Breast Cancer Statistics. Ca Cancer J Clin 2014;64:52–62.
4. Harrison, Principios de Medicina Interna. 18 Edición. México: McGraw-Hill; 2013.
5. Cotran y Robbins, Patología Estructural y Funcional. 9a Edición. México: Elsevier; 2015.
6. Coates S, Winner EP, Goldhirsh A et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on The Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015;26:1533-1546.
7. Cance WG, Carey LA, Calvo B et al. Long-Term Outcome of Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Breast Carcinoma. Ann Surg 2002;236: 295-306.
8. Papademetriou K. Neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer: Focus on chemotherapy and biological targeted treatments armamentarium. J Thorac Dis 2010; 2:160-170.
9. Thompson AM, Moulder-Thompson SL. Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. Ann Oncol 2012;23:231–236.
10. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy in Breast Cancer: Past, Present, and Future. J Oncol 2013; 22:1-12.
11. Berruti A, Amoroso B, Gallo F et al. Pathologic Complete Response As a Potential Surrogate for the Clinical Outcome in Patients With Breast Cancer

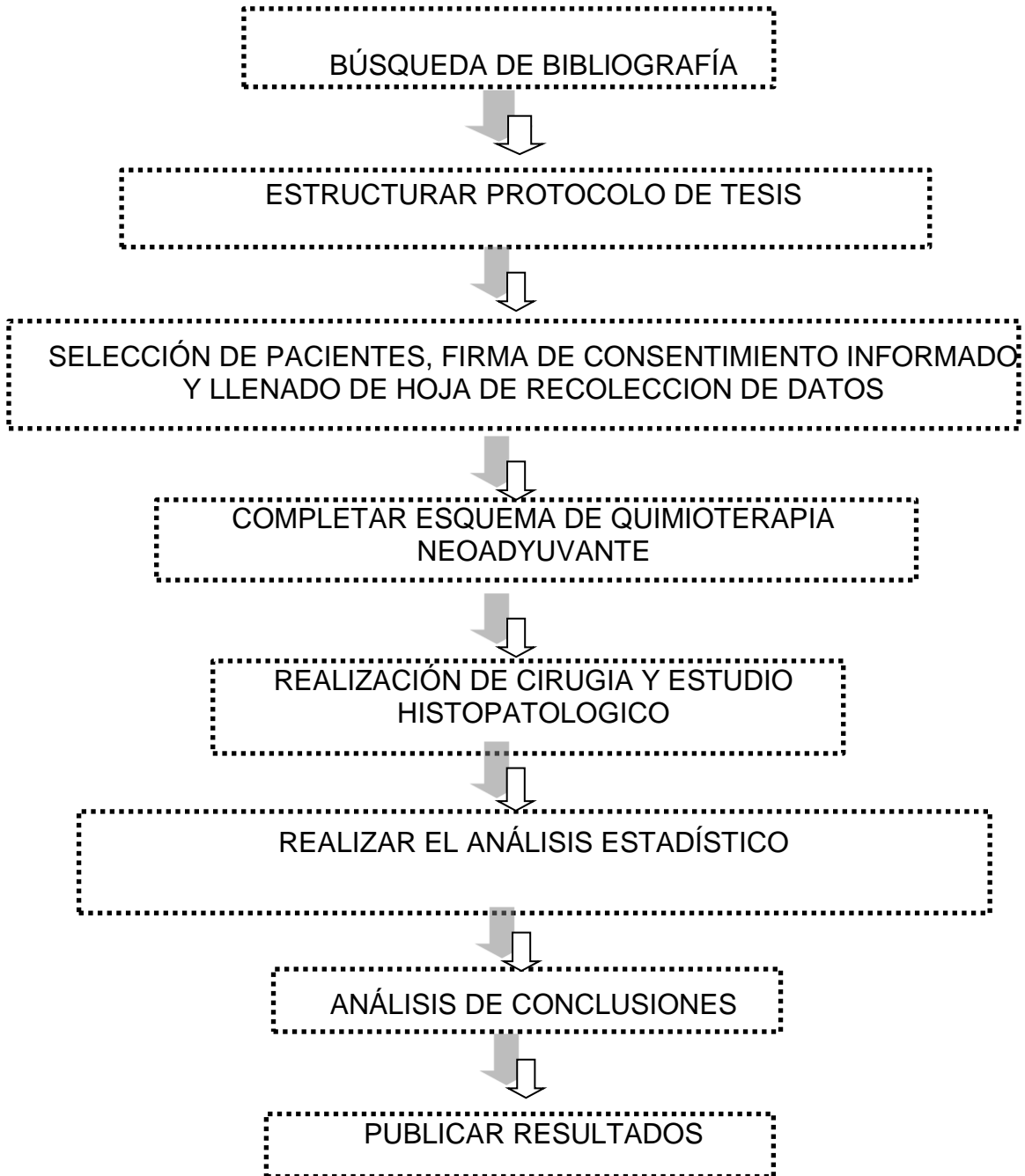
After Neoadjuvant Therapy: A Meta-Regression of 29 Randomized Prospective Studies. *J Clin Oncol* 2014;32:3883-3891.

12. Mamounas E. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1425–1433.
13. Minckwitz G, Untch M, Blomehr J et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30:1-10.
14. Minckwitz G, Untch M, Blomehr J et al. Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3623-3630.
15. Evans TR, Yellowlees A, Foster E et al. Phase III Randomized Trial of Doxorubicin and Docetaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide As Primary Medical Therapy in Women With Breast Cancer: A Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:2988-2995.

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	NOV 2016	DIC 2016	ENE 2017	FEB 2017	MAR 2017	ABRIL 2017
RECOPIACIÓN BIBLIOGRAFICA	*					
ELABORACIÓN DE ANTEPROYECTO	*					
DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN		*				
CAPTURA DE LA INFORMACIÓN			*			
ANÁLISIS DE DATOS				*		
REDACCION DEL DOCUMENTO FINAL					*	*

14.- DIAGRAMA DE FLUJO





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

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS
DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:

ANALISIS DE LA TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA DEL ESQUEMA
TAXANO 5437 ANTRACICLINA 1666 COMO NEOADYUVANCIA EN LAS PACIENTES
CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO.

Patrocinador externo (si
aplica):

Lugar y fecha:

PUEBLA, PUEBLA 30 MARZO 2016

Número de registro:

Justificación y objetivo del
estudio:

Debido a que el cáncer de mama es un problema de salud pública que genera importantes gastos a las instituciones sanitarias la detección temprana y el tratamiento oportuno de las fases localizadas constituyen un objetivo prioritario en los sistemas de salud pública. La gama de tratamiento quimioterápico disponible es amplio, sin embargo con los esquemas de neoadyuvancia para la variedad localmente avanzado se logra obtener la respuesta patológica completa y garantizar la curación mediante la mastectomía como tratamiento definitivo. Los estudios internacionales que han servido como antecedentes específicos de este trabajo muestran que el esquema Taxano antraciclina tiene resultados favorables para la población estudiada. Ya que la incidencia de carcinoma de mama localmente avanzado en nuestro centro hospitalario es importante y en el servicio de oncología médica se ha utilizado este esquema con buenos resultados con este estudio se propone realizar el reporte estadístico del número de pacientes que alcanzan la respuesta patológica completa en la neoadyuvancia y con esto demostrar que el esquema taxano antraciclina es una opción para garantizar la curación en las pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado.
Analizar la tasa de respuesta patológica completa en las pacientes que reciben el esquema taxano-antraciclina en la neoadyuvancia para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado.

Procedimientos:

ESTUDIOS DE IMAGEN, TOMA DE BIOPSIA, APLICACIÓN QUIMIOTERAPIA

Posibles riesgos y molestias:

EFFECTOS SECUNDARIOS DE QUIMIOTERAPIA (NAUSEA, VOMITO, MALESTAR GENERALIZADO) INFECCION, FALLECIMIENTO.

Posibles beneficios que
recibirá al participar en el
estudio:

RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA

Información sobre resultados
y alternativas de tratamiento:

CONFIDENCIAL

Participación o retiro: VOLUNTARIO

Privacidad y confidencialidad: SI

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en
derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

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

Investigador RITA ZALAPA VELAZQUEZ

Responsable:

Colaboradores: CARLOS OCTAVIO CASTILLO CANTO, EDUARDO GOMEZ CONDE, JOAQUIN BAZAN GONZALEZ, BEATRIZ ALEJANDRA CASTELLANOS LEDESMA.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
 CMN MANUELA ÁVILA CAMACHO
 MEDICINA INTERNA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

1. NOMBRE PACIENTE: _____

2. AFILIACIÓN

3. SEXO:

4. EDAD: _____

5. PESO KG: _____

6. TALLA CM: _____

7. SCT:

8. AGO:

MENARQUIA $\leq 10^a$:

SI

NO

MPF USOS DE HORMONALES:

SI

NO

POST MENOPAÚSICA

SI

NO

9. DIAGNÓSTICO:

10. VARIEDAD HISTOLÓGICA: _____

11. ENFERMEDAD METASTASICA

SI

NO

12. RECEPTORES ESTROGENICOS:

SI

NO

13. TRIPLE NEGATIVA

SI

NO

14. GANGLIOS AXILARES:

SI

NO

15. ESTADO FUNCIONAL:

ECOG 0

ECOG 1

ECOG 2

ECOG 3

ECOG 4

16. TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA NEO ADYUVANTE:

DOCETAXEL: mg

EPIRRUBICINA: mg

INICIO:

TERMINO:

FECHA DE CIRUGÍA:

17. RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA:

SI

NO

18. BIOPSIA POST QUIMIOTERAPIA NEO ADYUVANTE

19. Disminución de Tamaño tumoral en cm.

SI

NO

PREVIO A QUIMIOTERAPIA NEO ADYUVANTE	POST QUIMIOTERAPIA NEO ADYUVANTE
CM	CM

MÉXICO

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2101** con número de registro **14 CI 21 114 059** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA **30/01/2017**

DRA. RITA ZALAPA VELAZQUEZ

P R E S E N T E

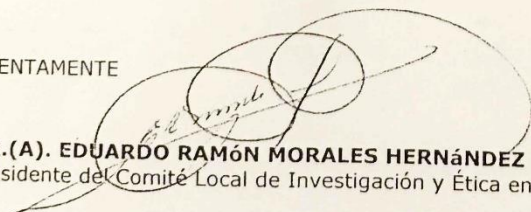
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ANALISIS DE LA TASA DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA DEL ESQUEMA TAXANO 5437 ANTRACICLINA 1666 COMO NEOADYUVANCIA EN LAS PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-2101-70

ATENTAMENTE


DR. (A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS