



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MEDICO Y ESPECIALIZACIÓN

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BIOMEDICAS



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA

CÁNCER DE MAMA Y RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA AL  
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. CLINICA  
RICARDO PALMA, JUNIO DEL 2015 A MAYO DEL 2020

PRESENTADO POR

Pedro Mario Cáceres Guerrero

2021

Índice

## CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

1.2 Formulación del problema

1.3 Objetivos

1.4 Justificación

1.5 Limitaciones

1.6 Viabilidad

## CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

2.2 Bases teóricas

2.3 Definiciones conceptuales

2.4 Hipótesis

## CAPÍTULO III METODOLOGÍA

3.1 Diseño

3.2 Población y muestra

3.3 Operacionalización de variables

3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

3.5 Técnicas para el procesamiento de la información

3.6 Aspectos éticos

## CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

4.2 Cronograma

4.3 Presupuesto

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## ANEXOS

1. Matriz de consistencia

2. Instrumentos de recolección de datos

## CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la realidad problemática<sup>[1]</sup>

Según Globocan 2018, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres (2 088 849 nuevos casos, representando el 46.3% de casos de cáncer en mujeres) y la neoplasia más frecuente en ambos sexos(1).

55.2% de los casos son producidos en países en vías de desarrollo (2 755 580 casos) y el porcentaje restante en los países desarrollados. La incidencia varía en 8.1 veces con respecto a otras regiones del mundo. Encontrándose la mayor incidencia en las regiones de Oceanía, Europa, Norte América, Latinoamérica (mayor incidencia entre mujeres caucásicas en Bélgica, Luxemburgo, Holanda y Francia); las tasas de incidencia más bajas se encuentran en África y Asia (Mongolia, Republica de Gambia y Bhutan con 11.3, 6.9 y 5.0 respectivamente(1).

En cuanto a mortalidad a nivel mundial se estiman de 626 679 muertes en 2018, convirtiéndola en la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos. Las tasas de mortalidad son mayores en África con 17.2 y Europa con 14.9 %.

En América Latina y el Caribe se ubica en segundo lugar en frecuencia y es la 1era neoplasia maligna en mujeres, con una TEE de aproximadamente 51.9 casos por cada 100 000 mujeres. En términos de mortalidad ocupa el primer lugar de importancia(1).

Se ha observado un incremento en la incidencia en los países desarrollados. En general, países de Europa occidental, América del Norte y Australia tienen una incidencia de 60 y 100 casos por cada 100 000 mujeres mientras que en los países en vías de desarrollo, tienen una tendencia creciente. Sin embargo, la incidencia es de 40 por 100 000 mujeres.

En los Estados Unidos, el diagnóstico temprano, el tratamiento oportuno y satisfactorio han contribuido a mejorar la supervivencia a cinco años en estadios

tempranos, con tasas cercanas al 99% en mujeres caucásicas y 94% en mujeres afrodescendientes.

En el Perú, los registros de cáncer de Arequipa, Trujillo y Lima (2004), muestran 3653 nuevos casos de cáncer y un estimado de 1,269 de mujeres murieron como consecuencia de ello. En Trujillo, siendo la segunda causa más común de cáncer en la mujer, Arequipa muestra una afectación similar al cáncer de cérvix uterino. Lima Metropolitana, durante 2004 al 2005, se situó en primer lugar, con una incidencia de 34.6 casos por 100 000 mujeres, un promedio de 1 467 casos nuevos por año, un aumento de 44% con respecto del período 1968-1970.

Según Globocan en 2018, en Perú habrían ocurrido 6 985 casos de cáncer de mama, esto representa una incidencia estandarizada de 40 casos por 100 000 mujeres y se estima que fallecieron 6 985 pacientes por esta causa. La casuística del INEN en 2018 revela que en promedio reciben 1,373 casos de cáncer de mama(2). Según el registro de cáncer de Lima en 2012 fue la primera causa de muerte en mujeres con un 12.1% de todas las muertes por cáncer (3).

El abordaje actual del cáncer de mama en los diferentes estadios ha mejorado en forma importante, destacando el papel de del tratamiento previo a la cirugías (terapia neoadyuvante), pues ha demostrado que en diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama, este ha mejorado la sobrevida general y específica en la enfermedad localmente avanzada, por ello es de vital importancia poder ofrecer tratamientos más oportunos en la enfermedad localmente avanzada e incluso en enfermedad temprana, pues el grado de respuesta patológica se ve directamente relacionado con el pronóstico.

En el Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia (IPOR) de la Clínica Ricardo Palma (CRP) no contamos con estudios que describan las características de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, así como estudios de respuesta al tratamiento neoadyuvante por lo cual es de interés la realización del presente estudio.

El indicador de Años de Vida Saludable Perdidos (AVISA) en 2004, ubico al cáncer de mama como la 2da enfermedad causante de pérdida de años de vida por cáncer en mujeres con 30 862 anual(4).

## 1.2 Formulación del problema<sup>[1][2]</sup>

¿Cuáles son las características de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y temprano que han recibido tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y obtuvieron respuesta patológica completa en el Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma entre junio de 2017 y mayo de 2020?

## 1.3 Objetivos

### GENERAL.

- Caracterización de los pacientes con cáncer de mama que tuvieron quimioterapia adyuvante y tuvieron respuesta patológica completa en el Instituto Peruano de oncología & radioterapia de la clínica Ricardo Palma durante el periodo Julio 2017 – Mayo 2020.

### ESPECIFICOS.

- Describir las características generales de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Peruano de oncología & radioterapia de la clínica Ricardo Palma durante el periodo Julio 2017 – Mayo 2020.
- Indicar las características demográficas de los pacientes con cáncer de mama que tuvieron quimioterapia adyuvante y tuvieron respuesta patológica completa en el Instituto

Peruano de oncología & radioterapia de la clínica Ricardo Palma durante el periodo Julio 2017 – Mayo 2020.

- Describir las características clínicas de los pacientes con cáncer de mama que tuvieron quimioterapia adyuvante y tuvieron respuesta patológica completa en el Instituto Peruano de oncología & radioterapia de la clínica Ricardo Palma durante el periodo Julio 2017 – Mayo 2020.
- Señalar las características Patológicas de los pacientes con cáncer de mama que tuvieron quimioterapia adyuvante y tuvieron respuesta patológica completa en el Instituto Peruano de oncología & radioterapia de la clínica Ricardo Palma durante el periodo Julio 2017 – Mayo 2020.

#### 1.4 Justificación

Teniendo en cuenta que el cáncer de mama es un problema de salud pública mundial y nacional de lo que no está exento el Instituto Peruano de oncología y radioterapia de la clínica Ricardo Palma, con los resultados de esta investigación tendremos un resultado institucional real sobre las características de los pacientes que tuvieron quimioterapia neoadyuvante así como aquellas con respuesta patológica completa, el cual servirá para optimizar el tratamiento acorde a las características de individuales de cada paciente, lo cual podría resultar en la mejora de la efectividad del tratamiento neoadyuvante así como poder conocer características que potencialmente podría predecir la respuesta al tratamiento. Así mismo, los resultados serán utilizados para futuros estudios con el fin de plantear hipótesis acorde a las características del paciente que tuvieron respuesta patológica completa luego de la quimioterapia neoadyuvante. Además, acorde a estos resultados se podrá nuevas estrategias para el tratamiento, así como la caracterización de las pacientes para poder conocer las variables de predicción de la respuesta al tratamiento.

## 1.5 Limitaciones

El estudio se realizará en IPOR Clínica Ricardo Palma, servicio de oncología médica, situado en Pablo Carraquirry 115, San Isidro. Se recolectará la información de todas las historias clínicas de paciente con diagnóstico de Cáncer de Mama sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el periodo Julio 2017- Mayo 2020, en donde se reciben pacientes de diferentes distritos de Lima, por lo que los resultados de este estudio solo podrán ser extrapolados solo a esta población o de similar característica, pero estos datos serán contrastados con estudios de poblaciones similares con el fin de mejorar la validez externa del mismo.

## 1.6 Viabilidad

La ejecución del proyecto cuenta con el apoyo de la institución para el acceso a las historias clínicas. Se cuenta con el tiempo para la búsqueda y recolección de datos y de las pacientes. Dada la naturaleza del estudio, al ser retrospectivo, puede que algunos datos de estudio no se encuentren por completo en las historias clínicas, por lo que las variables del estudio están ajustadas a esta realidad con los datos más importantes.

## CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

La neoadyuvancia se asocia a un incremento de éxito en la tasa de cirugía conservadora. Esto se desprende del estudio B-18, elaborado por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP por sus siglas en inglés), el cual comparó el valor de la quimioterapia (QT) neoadyuvante Vs la QT adyuvante utilizando el esquema AC (ciclofosfamida/ doxorubicina), este demostró que el impacto en la supervivencia de las pacientes era similar.(5)

El más reciente estudio, incluyó 4 756 datos de pacientes, demostrando que el QT neoadyuvante no aumenta la recurrencia a distancia o la muerte, pero se asocia con una mayor recurrencia local en comparación con el QT adyuvante, en parte debido al mayor número de cirugías conservadoras (49 frente al 65%). La recurrencia local durante 15 años fue del 21,4 frente al 15,9% (HR = 1,37).(6)

Varios estudios han demostrado obtener las tasas de respuesta patológica completa (pCR) luego de la neoadyuvancia genera una mejoría en la supervivencia. La FDA publicó un metaanálisis que incluyó a 13 125 pacientes de los estudios de QT neoadyuvante más importantes.(7)

De este metanálisis, se pueden extraer las siguientes conclusiones: (a) la erradicación del tumor en la mama y los ganglios linfáticos (se permite la enfermedad residual in situ) es la definición de pCR que mejor se correlaciona con el pronóstico; (b) los pacientes que logran pCR tienen mejor supervivencia libre de eventos (SLE) (HR = 0,48) y mejor supervivencia global (SG) (HR = 0,36) en comparación con aquellos que no alcanzan pCR; (c) la tasa de pCR varía con el fenotipo del tumor: 7% para tumores con receptores de hormonales positivos y de bajo grado, 16% para tumores con receptores de hormonales positivos y de alto grado, 34% para tumores triple negativos, 30% para tumores receptores de hormonales positivos y HER-2 positivos, y 50% para receptores de hormonales negativos y HER-2 positivos; (d) la obtención de pCR tuvo un impacto en el SLE en pacientes con subtipos tumorales más agresivos (RH grado 3 positivo, triple negativo y HER-2 positivo).(7)

Torrisi en 2007 realizó un estudio prospectivo que incluyó pacientes con TNBC (Cáncer de mama triple negativo) enfermedad localizada y localmente avanzada (EC II y III). Valorando la respuesta patológica completa (pCR) y la SLE luego neoadyuvancia empleando el esquema ECF (epirrubicina/cisplatino/fluorouracilo) por cuatro ciclos y posteriormente paclitaxel semanal por nueve dosis; 86% de las 30 pacientes enroladas obtuvieron respuesta objetiva(RO) y 40 % pCR. 80% obtuvieron CR



(Respuesta completa) en ganglios axilares y 26 (un 86.95 %) pudieron llegar a cirugía de conservación. Con 87.5% de sobrevida libre de enfermedad a dos años se concluyó que la tripleta de platino seguida de taxano alcanzaba alta tasa de pCR en población con TNBC (8).

Un estudio observacional del M.D Anderson Cáncer Center (MDACC) en 2008 (base de datos de 19 años) la cual incluyó 1118 pacientes con cáncer de mama que recibieron neoadyuvancia. El objetivo del estudio fue analizar los parámetros de pCR, recaída y supervivencia. Se incluyó 255 TNBC, el resto BC no triple negativo, todas recibieron neoadyuvancia en base a antraciclinas y taxanos. Se observó que las pacientes con TNBC obtuvieron mejores tasas de pCR (22 vs 11%) y una supervivencia similar a los tres años en ambos grupos, la sobrevida global fue menor en aquellas que no alcanzaron pCR luego de la neoadyuvancia. La conclusión del estudio fue que las pacientes con TNBC que lograban mejores tasas de pCR obtenían mejor sobrevida global que aquellas que no la alcanzaban.(9)

También en 2008 Sirohi et al, realizó un estudio retrospectivo sobre tratamiento en base a platino. Se evaluó a 541 pacientes quienes recibieron neoadyuvancia ó adyuvancia para valorar las tasas de respuesta y sus resultados en 5 pacientes con TNBC y NTNBC. Se encontró tasas de respuesta mayores en pacientes con TNBC (88 vs 51%, con una p estadísticamente significativa del 0.005), independientemente de si recibieron neoadyuvancia o adyuvancia (41 frente a 31%) la sobrevida fue similar en ambos grupos. Se concluyó que la quimioterapia en base a platino incrementaba la tasa de RO en el TNBC, sin impacto en la SG asimismo recomendó realizar más estudios prospectivos randomizados para corroborar los resultados.(10)

Un estudio Fase II de Sikov Et al en 2009, valoró la seguridad y la eficacia del régimen carboplatino/paclitaxel en dosis semanal por cuatro ciclos dirigido a pacientes con TNBC y HER2 positivo (a las que se les añadió trastuzumab a la adyuvancia) en paciente con enfermedad localmente avanzada. Se observó que las pacientes con TNBC obtuvieron pCR de 67 % vs 12 %, esto en quienes

expresaban receptores hormonales ( $p=0.02$ ), alcanzaron mayor periodo libre de enfermedad que aquellas que no obtuvieron pCR (86 % vs 75 %). Por lo tanto, se concluyó que las pacientes con una enfermedad de alto riesgo (HER2 ó triple negativo) se pueden obtener mejor tasa de pCR sin el uso de antraciclinas en la terapia neoadyuvante. Asimismo concluyo que la SG y TLE puede haber sido influenciado por la terapia adyuvante que le brindaron(11).

El ensayo clínico de fase II en pacientes con TNBC realizado en 2010, donde se brindó neoadyuvancia en base a sales de platino y se valoró la presencia de biomarcadores predictores de respuesta. El estudio enroló 28 pacientes estadio clínico II y III a quienes recibieron cisplatino neoadyuvante a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> c/ 21 días por cuatro ciclos. 22% de estos pacientes obtuvo pCR, 14 buena respuesta patológica (esto cuantificado con el sistema Miller-Payne de 3, 4 o 5), diez pacientes obtuvieron una respuesta menor (sistema Miller-Payne 1, 2) y cuatro progresaron durante el tratamiento. Entre los factores que influyen en la respuesta al platino, edad: pacientes jóvenes ( $p=0.001$ ), baja expresión de mRNA, BRCA1 ( $p=0.03$ ) y metilación del promotor de BRCA1 ( $p=0,04$ ). Este estudio concluyó que cisplatino en monoterapia induce mejor respuesta en algunos subgrupos de pacientes con TNBC(12).

El estudio fase II de S. Chen en 2010, dirigido a pacientes con TNBC y HER2 positivo en el escenario localmente avanzado post quimioterapia neoadyuvante en base a carboplatino y paclitaxel semanal, el end point primario fue evaluar la seguridad y eficacia de dicha combinación. El estudio enroló 107 pacientes, 85.2 % eran EC III. 19.4 % obtuvieron pCR, dentro de las toxicidades 40 % cursaron con neutropenia grado 3 y 4, y una paciente cursó con neutropenia febril. Las pacientes con TNBC y HER2 (en tratamiento con trastuzumab) obtuvieron tasas más altas de pCR. El estudio concluyó que la terapia neoadyuvante sin antraciclinas es un régimen aceptable en esta situación (13).

Un estudio observacional de cohorte prospectiva en 2010, con el fin de evaluar la respuesta con diferentes esquemas de tratamiento en pacientes con BC y mutación de BRCA1. Analizó a 102 pacientes, 24% obtuvieron pCR, 83% de

ellas habían recibido quimioterapia en base a cisplatino. Se observó que la tasa más baja de respuesta en la población con CM en mutación BRCA1, fue en aquellas que recibieron esquemas no basados en platino y que tasa de respuesta más alta se obtuvo en pacientes que habían recibido cisplatino. Asimismo se observó una tasa intermedia de respuesta con esquemas de mayor intensidad, lo cual indica que hay un beneficio relativo en esquemas basado en antraciclinas, pero estos datos requerían confirmación en estudios prospectivos(14).

Un ensayo clínico randomizado realizado por E. Alba (2012), fase II que enroló pacientes con BC de tipo basal (CMB) localmente avanzado que recibieron neoadyuvancia, con el objetivo de valorar la adición de carboplatino a un agente alquilante junto a una antraciclina y taxano para mejorar la eficacia. Este estudio de 94 pacientes con CMB los fueron randomizo a recibir epirrubicina/ ciclofosfamida c/ 21 días por cuatro ciclos seguidos de docetaxel ó docetaxel/ carboplatino c/ 21 días por cuatro ciclos. Se evaluó la pCR en base a criterios del sistema Miller-Payne. Se obtuvo 35 % de pCR en la mama vs 30 % en el brazo sin y con la adición de carboplatino, se concluyó que en este tipo de BC no hubo una diferencia estadísticamente significativa con el uso de carboplatino. Lo cual mostraba la importancia del secuenciamiento de la terapia, sin embargo no destacaba la importancia de la adición de platino en la segunda parte de la neoadyuvancia(15).

El ensayo clínico fase II de P. Zhang en (2013), que comparo la neoadyuvancia con carboplatino y paclitaxel VS paclitaxel 7 con epirrubicina por 4 ciclos en pacientes con TNBC. Luego de 6 años de seguimiento, mostró que la tasa de respuesta objetiva fue similar en ambos grupos de tratamiento (89.4 % vs 79.6 %), con tasas de pCR en favor del brazo de platino de 38.6 % vs. un 14 % (p=0.016), respecto de la tasa de eventos adversos no se encontraron diferencias. Además, el periodo libre de enfermedad fue de 70.1 % Vs. 58.2% (p=0.080) en favor del brazo de platino. Sin embargo no se demostró diferencias en la SG a 4 años de seguimiento. Otro hallazgo importante de este estudio es que quienes obtuvieron pRC, obtuvieron TLE y SG estadísticamente significativa frente a quienes no obtuvieron pCR, (90.9% vs

50.1%) y (100 vs 64.9%). El estudio concluyó que la neoadyuvancia es importante en TNBC localmente avanzado, asimismo el pronóstico es mejor en quienes logran pCR.

Un estudio realizado por V. Roy en 2013, fase II, multicéntrico en pacientes con TNBC localmente avanzado EC II y III, evaluó la seguridad y eficacia de docetaxel/ carboplatino (dosis densa) cada dos semanas por cuatro ciclos asociado a FEC (factor estimulante de colonias de granulocitos/ monocitos) en 57 pacientes. En el análisis de subgrupos, 44 % de los pacientes con TNBC obtuvieron pCR, dentro de los eventos adversos trombocitopenia fue el único evento grado 4 en 5% de pacientes y grado 3 en 19 %. Este estudio demostró que el esquema de docetaxel/ carboplatino en neoadyuvancia es una terapia aceptable para pacientes no candidatos a antraciclinas y sobretodo en las pacientes con TNBC se obtuvo mejores tasas de pCR. Lo destacable de este estudio fue que las dosis densas logran mejores tasas de pCR aunque mayores eventos adversos hematológicos(16).

GepardSixto: ensayo clínico de fase II, del Dr. Von Minckwitz realizado en (2014) valoro como end point primario las tasas de pCR luego de la neoadyuvancia en pacientes con TNBC y HER2. Estas recibieron paclitaxel/ doxorubicina liposomal asociado a trastuzumab/ lapatinib en patología con expresión del HER2 y bevacizumab en aquellas con TNBC. En ambos casos se adicionó carboplatino. Si bien este estudio mostró diferencias estadísticamente significativas en tasas de pCR (53.2% vs 36.9%) en todos los grupos. Asimismo (43.7% vs 36%) en TNBC con la adición o no de carboplatino; se observaron eventos adversos grados 3 y 4 los cuales fueron principalmente hematológicos asociándose a interrupción del tratamiento, sin embargo, estos disminuyeron cuando se realizó el ajuste de la dosis de carboplatino. Por lo tanto los esquemas que contienen antraciclinas/ taxanos y carboplatino incrementaron las tasas de pCR, sobretodo en pacientes con TNBC y no observándose estas respuestas en los HER2.(17)

Alliance, estudio realizado por W. Sikov en (2014), fue un estudio randomizado, fase II de etiqueta abierta dirigido a pacientes con TNBC EC II

y III, con el objetivo de valorar las tasas de pCR luego de la adición de carboplatino y/o bevacizumab en la quimioterapia neoadyuvante. Este estudio multibrazo, que ofreció las siguientes ramas 1) Paclitaxel monoterapia, 2) La combinación paclitaxel/ bevacizumab, 3) Paclitaxel/ carboplatino y 4) Paclitaxel/ carboplatino/ bevacizumab, seguido de dosis densas de doxorubicina/ ciclofosfamida. Dentro de los eventos adversos reportados se observó neutropenia y trombocitopenia grado 3 sobretodo en el brazo de carboplatino el cual obligó a ajuste de la dosis e interrupción del tratamiento. La adición de carboplatino o bevacizumab incrementó significativamente las tasas de pCR 60% y 59%, asimismo carboplatino incrementó significativamente las tasas de pCR en mama y axila. El periodo libre de enfermedad y la sobrevida global no fue valorada. Futuros estudios de neoadyuvancia en este escenario deberían considerar el uso de carboplatino y descartar el uso de bevacizumab.(18)

El metanálisis de F. Petrelli (2014), evaluó distintos estudios fase II (19) y observacionales (12) en TNBC con esquemas de neoadyuvancia que incluyan el uso de platino. Este enroló 1598 pacientes con TNBC y encontró que las pacientes tratadas con esquemas basado en platino obtuvieron pCR de hasta 45% y si se adiciona taxanos esta se incrementa hasta el 48.8 %, en el análisis de subgrupos aquellas pacientes con TNBC que recibieron esquemas no basados en platino, no existieron diferencias significativas que concluyeran el esquema óptimo, se destacó el valor de la secuenciación del tratamiento con sales de platino. Sobre todo en las pacientes que tenían positividad para la mutación germinal BRCA-1(20).

## 2.2 Bases teóricas<sup>[11]</sup><sub>SEP</sub>

### Cáncer de Mama (BC):

Es un tumor maligno originado en el seno (mama o glándula mamaria), y que puede invadir los tejidos circundantes o propagarse a áreas distantes del cuerpo haciendo metástasis. Esta enfermedad ocurre casi por completo en las mujeres, pero los hombres también pueden padecer.(21)

Constituye un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes características biológicas, clínicas y moleculares. Estas diferencias es

probable la influencia genética, el estilo de vida, las variaciones nutricionales y factores medioambientales (22)

Existen varios subtipos de CM, aunque algunos de ellos se presentan en pocas ocasiones. En algunos casos, un solo tumor de la mama puede ser una combinación de estos tipos o ser una mezcla, in situ y cáncer invasivo. El carcinoma ductal in situ (DCIS) es el tipo más común de cáncer de mama no invasivo y aproximadamente uno de cinco casos nuevos de cáncer de mama serán DCIS. El carcinoma ductal invasivo (DCI), es el tipo más común de cáncer de mama, aproximadamente ocho de diez de los cánceres invasivos son carcinomas ductales infiltrantes. El carcinoma lobulillar invasivo (ILC) inicia en las glándulas productoras de leche, aproximadamente uno de cada diez de los cánceres invasivos de la mama es un ILC.(23)

Factores de riesgo:

La raza, edad y otros relacionados con factores cancerígenos ambientales (23). Las características biológicas, clínicas y moleculares son probablemente las que reflejan influencias genéticas, estilos de vida, variaciones nutricionales, y elementos medioambientales.(22)

El Tratamiento:

Incluye distintas estrategias entre las cuales tenemos la cirugía, la quimioterapia neoadyuvante, adyuvante, el uso de la hormonoterapia, el uso de la medicina de precisión, la radioterapia o una combinación de estas.

La quimioterapia es un tratamiento que se pueden administrar por vía intravenosa o por vía oral actuando de forma sistémica. El tratamiento quimioterápico se administra de forma periódica (ciclos), en periodos alternantes. Por lo general, el tratamiento puede durar varios meses dependiendo del esquema, el escenario clínico y la tolerancia al tratamiento por parte del paciente.

Los distintos escenarios para la indicación de quimioterapia.

a) Post cirugía (Adyuvancia): La racional es destruir cualquier remanente de enfermedad que haya quedado y que no sean visibles (enfermedad micrometástasica). Esta reduce la probabilidad de recurrencia. La terapia radiante, la quimioterapia, la hormonoterapia y la terapia target se pueden utilizar como tratamientos adyuvantes.

Incluso en las primeras etapas de la enfermedad, las células cancerosas pueden desprenderse del tumor primario y propagarse por diversas vías provocando invasión local o distante. Estas no provocan síntomas, no se visualizan en imágenes y no son palpables en el examen físico. Pero pueden vivir en otras zonas del cuerpo. Por tanto es función de la adyuvancia destruir esos remanentes.

b) Antes de la cirugía (Neoadyuvancia): la quimioterapia que se administra antes de la cirugía se llama terapia neoadyuvante. El mayor beneficio es reducir el tamaño tumoral para hacerlo abordable quirúrgicamente. La otra ventaja de la neoadyuvancia es evaluar en forma directa a respuesta del tumor primario al tratamiento. Si la enfermedad no disminuye en tamaño luego del primer tratamiento, el oncólogo deberá intentar otro tratamiento. Algunos tumores son muy grandes y no son abordables quirúrgicamente de primera intención, lo cual se define como enfermedad localmente avanzada (LABC) estos tumores son tratados con quimioterapia para intentar hacerlos abordables quirúrgicamente. El tiempo de tratamiento depende de la reducción del tamaño tumoral, así como de la tolerancia al tratamiento.

Las ventajas y objetivos de la neoadyuvancia son:

- Disminuir el tamaño tumoral y el número de ganglios comprometidos.
- Valorar la respuesta tumoral al tratamiento, esto determinará la quimio sensibilidad, sin tener que esperar años, como sucede en la adyuvancia. La tasa de progresión de enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante es inferior al 5%.

El esquema usado en el Servicio de Oncología del Instituto de Oncología & Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma en neoadyuvancia se realiza de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica Internacionales, esta es: AC+T que consisten en AC (Doxorrubicina 60mg/m<sup>2</sup> y Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>) por 4 cursos cada 3 semanas luego de ello, paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup> x 4 cursos cada 3 semanas o paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> semanal x 12 semanas).

Factores de riesgo:

Las variables clínicas y patológicas como la expresión de receptores estrogénicos (RE), expresión de receptores de progesterona (PR) y expresión del HER2, la edad, los ganglios linfáticos, el estaje tumoral, la histología, grado del tumor y la clasificación molecular.

- a. Edad
- b. Expresión de RE, RP y HER2.
- c. Compromiso ganglionar
- d. Estadio tumoral
- e. La histología
- f. El grado tumoral
- g. Subtipo molecular: Los cuatro subtipos de acuerdo a la expresión de RE, RP y HER2, son:

<b>Luminal A</b>	RE (positivo) ↑	RP(positivo)	KI 67: ↓	HER2: (negativo)
<b>Luminal B</b>	RE (positivo)	RP(positivo) ó ↓	KI 67: ↑	HER2: (negativo)
<b>HER2 (negativo)</b>				
<b>HER2 (positivo)</b>	RE (positivo)	RP(positivo)	KI 67: aumentado ó disminuido	HER2: (positivo)
<b>Triple Negativo</b>	RE (negativo)	RP(negativo)		HER2: (negativo)
<b>HER 2/neu</b>	RE (negativo)	RP(negativo)		HER2: (sobre expresado)

Evaluación de la respuesta patológica después de la cirugía:

Según la escala de Miller & Payne, las respuestas patológicas se estratificaron para tener en cuenta la relación entre los tumores residuales y los cambios posteriores a la quimioterapia, las respuestas se valoran por separado a nivel local y de los ganglios linfáticos. La respuesta patológica se valora en base a lo siguiente:

- G1 (cambios celulares mínimos, sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva),
- G2 (reducción de la celularidad tumoral invasiva, menor al 30% de la masa tumoral),
- G3 (reducción de la celularidad tumoral invasiva, de 30 y 90% de la masa tumoral),
- G4 (marcada reducción de la masa tumoral superior al 90%, con persistencia exclusiva de focos microscópicos),
- G5 (ausencia de células tumorales. pCR).

La presencia del carcinoma "in situ" en ausencia del componente invasivo es clasificado y se informa como pCR.

Evaluación de pCR:

- Tipo A (ganglios negativos, cambios no atribuibles a la quimioterapia),
- Tipo B (ganglios positivos, cambios no atribuibles a la quimioterapia),
- Tipo C (ganglios positivos hay evidencia de respuesta parcial)
- Tipo D (ganglios negativos cambios post quimioterapia).

La evaluación de la respuesta patológica se realiza según el Sistema Miller y Payne, dependiendo del grado de respuesta, los ganglios linfáticos y locales:



- Respuesta Patológica Completa (pCR): No evidencia de tumor residual y ganglios.
- (MIC): Focos de carcinoma invasivo y/ó menos de 3 ganglios afectados.
- Respuesta Parcial (PR): carcinoma invasivo en menos del 50% del tejido mamario y ganglionar examinado y/ó 4 ó más linfáticos afectados.
- No Respuesta (NR): carcinoma invasivo que compromete más del 50% del tejido mamario y ganglionar

#### Tratamiento Neoadyuvante:

No existe un solo régimen estándar de quimioterapia neoadyuvante, se consideran válidos los utilizados en adyuvancia. Los esquemas de primera generación se basan en el uso de antraciclinas, con estos esquemas la tasa de respuesta oscila entre el 50% al 80%, las tasas de pCR se sitúan alrededor del 15%. Los esquemas de segunda generación, que incorporan el uso de taxanos, incrementan significativamente las tasas de pCR.

Dentro de los esquemas de neoadyuvancia se incluye el uso de taxanos y antraciclinas. Sin embargo, el secuenciamiento y la duración de estas no está establecida. El mejor esquema de neoadyuvancia es la secuenciación de taxanos y antraciclinas, permite obtener mejores tasas de pCR, alrededor del 10 al 30%. Respecto del número de ciclos que hay que brindar en el pre quirúrgico, la prolongación del tratamiento proporciona un índice superior de respuesta, sin embargo, esto incrementa la toxicidad secundaria al tratamiento.

Los principales estudios en fase III validados de quimioterapia neoadyuvante con taxanos son presentados en el cuadro anexo (cuadro 1).

9

La terapia neoadyuvante se asocia a un incremento en la tasa de cirugía conservadora. El estudio B-18 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), comparó el valor de la neoadyuvancia vs la adyuvancia empleando AC, este mostró las mismas tasas de supervivencia independientemente del momento de administración del tratamiento pre o post quirúrgico.

En el servicio de Oncología Médica del Instituto de Oncología & Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma, el tratamiento estándar en la enfermedad localmente avanzada el esquema de quimioterapia neoadyuvante es: AC (Doxorrubicina 60mg/m<sup>2</sup> y Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>) por 4 cursos cada 3 semanas luego de ello, Paclitaxel (Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> por 4 cursos cada 3 semanas o paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> semanal por 12 semanas).

Las combinaciones de quimioterapia adyuvante más un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 en pacientes con sobreexpresión de HER2, Trastuzumab, en la neoadyuvancia ha sido valorada en varias

investigaciones, obteniendo un tasa de pCR de entre el 12 y 73%, asimismo se observó que la toxicidad secundaria al tratamiento fue aceptable.

Factores Pronósticos:

Compromiso Ganglionar: Es el más importante de los factores, sobre todo en etapas iniciales. Entre los predictores más importantes de metástasis axilar estan:

El grado histológico, tamaño tumoral, infiltración linfática y la histología, el status de los receptores hormonales, la ubicación del tumor y la ploidía(10). La 8<sup>va</sup> edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC 2017) adicionó la metástasis a la clínica ganglionar supra e infraclavicular clasificada como N3 y toman en cuenta el compromiso metastásico de la cadena ganglionar mamaria interna. El vaciamiento de la axila en el compromiso de ganglio centinela ( GC ) en tumores infiltrativos inferiores a 3 cm, se convierte en la terapia de elección para estas pacientes, la valoración más exhaustiva de la región axilar, sin aumentar en exceso el gasto. El compromiso ganglionar y la cantidad de ganglios comprometidos, determinan la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global. Debido a ello radica la importancia de la valoración del GC. El realizar como mínimo 9 cortes al bloque de parafina a intervalos de 250 micras, con tinción de CK en al menos uno de cada tres cortes, incrementará la detección de enfermedad micro metastásica al 100%. La micro metástasis (nidos de tumor mayores a 0.2 cm y menores a 2 mm), asociado a reducción de la SLE y/o SG, cosa que no ha sido demostrada para células tumorales aisladas (células en nidos ó sueltas menores a 0.2 cm ).

10

Tamaño tumoral (TT) : Factor pronóstico más importante después de metástasis ganglionar, se convierte en predictor de metástasis axilares, tasas de recurrencia y sobrevida, incluso dentro del grupo T1, la AJCC establece que el compromiso microscópico, el componente infiltrativo tumoral debe ser tomado en cuenta para el estadiaje(22), se han demostrado diferencias significativas entre el compromiso microscópico y macroscópico, la medición del compromiso infiltrativo se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad.

Tipo Histológico: Dentro de los carcinomas infiltrantes de la mama con excelente pronóstico (sobrevida a 10 años superior al 80%) tenemos al cribiforme, carcinoma tubular puro, carcinoma metaplásico con componente fibromatoso, el adenoide quístico y mucinoso. Son considerados de buen pronóstico el papilar y túbulo-lobulillar.

Tienen buen pronóstico (sobrevida a 10 años del 60 a 80%): El carcinoma lobulillar clásico y tubular mixto.

El carcinoma medular, se ha clasificado como de buen pronóstico y estudios recientes no han mostrado un incremento significativo de la sobrevida, respecto de otros CDI por lo cual en la actualidad son considerados de pronóstico intermedio (sobrevida a 10 años del 50% a 60%), al igual que las

variantes sólidas, alveolar, túbulo-lobulillar, células en anillo de sello e histiocitoide del carcinoma lobulillar. El carcinoma secretor tiene muy buen pronóstico en la presentación infantil, su pronóstico es similar al de otros en su presentación en adultos.

El carcinoma mucinoso de células columnares de mama y cistadenocarcinoma mucinoso son morfológicamente similares al cistadenocarcinoma de páncreas y ovario, que tienen pronóstico incierto. Lo mismo en el carcinoma rico en lípidos, de células acinares, el oncocítico y el sebáceo son histologías de frecuencia menor y de los cuales se tienen pocos reportes en la literatura.

El CDI NOS y los carcinomas lobulillares pleomórficos son de mal pronóstico (sobrevida a 10 años inferior al 50%).

El tipo el carcinoma inflamatorio, el carcinoma de células claras, neuroendocrino (oat-cell), el micropapilar y rico en glucógeno, son los de peor pronóstico. El carcinoma micropapilar observado en 6% de los casos y debe ser reportado en la anatomopatología, puesto que empeora el pronóstico. Entre los carcinomas metaplásicos de mama, el carcinosarcoma se comporta como un tumor muy agresivo.

El tipo pleomórfico variante en el que al menos el 50% de las células cancerosas tienen patrón escamoso, fusocelular, de células gigantes, ó polimórfica. Una variante más agresiva, en la que se observan metástasis axilar en 50% de las pacientes, la mayoría con 3 o más ganglios afectados y que se encuentra en el 12% de los casos de metástasis axilar(20).

Grado Histológico (GH):

Numerosos estudios mencionan la diferenciación tumoral en cáncer de mama, como predictor de metástasis a distancia y predictor de peor supervivencia global en tumores poco diferenciados, independientemente de otros factores pronósticos, como el tamaño tumoral o status de ganglios axilares. Es además un factor pronóstico, el grado de diferenciación puede ser un factor predictor de respuesta al tratamiento y puede utilizarse para la toma de decisiones del tratamiento. La combinación del grado y tipo histológico, proporcionan mejor estimación pronóstica, que el GH. El GH es evaluado con la escala de Scarf Bloom Richardson (SBR) esta valora el grado nuclear (1, 2 y 3), el número de mitosis (1, 2 y 3) y presencia de túbulos (1, 2 y 3), sumado cada uno de ellos se obtiene el grado: Grado I (bien diferenciado) score de 3 a 5, Grado II (moderadamente diferenciado) score de 6 a 7, y Grado III (pobremente diferenciado) score de 8 y 9(24).

Invasión linfovascular (ILV):

Se correlaciona estrechamente con la ILV loco-regional proporciona información pronóstica del estadio ganglionar, sobre todo en tumores T1N0, en los que la ILV permite identificar un subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de metástasis axilar y metástasis a distancia. Es un potente

predictora de recurrencia local tras cirugía de conservación y la mastectomía (24). En el último consenso de Sant Gallen se incluyó como factor pronóstico para la elección de la terapia adyuvante.

Compromiso de bordes quirúrgicos:

Es un factor pronóstico de recaída local, si bien las recaídas han disminuido del 8% al 19% en la década de 1980 al 2% a 7% actualmente, debido a criterios más estrictos en las mamografías y estudio AP de los márgenes quirúrgicos. El compromiso de los bordes quirúrgicos (a 1 mm de distancia del tumor) es menos evidente, la administración precoz de radioterapia, tiene pronóstico similar que el de los tumores lejanos al borde quirúrgico (más de 1 mm). Por lo cual se recomienda valorar otras características como edad, presencia de carcinoma in situ extenso, sirve para decidir la ampliación de los márgenes. Es importante especificar que si la afectación de los bordes es focal (menos de 3 campos de pequeño aumento), la tasa de recaída local es del 14%, comparada con el 27%, si la afectación es extensa en los márgenes. Estos requieren la ampliación de los mismos. (24)

Fibrosis estromal:

Definida como la presencia de fibrosis en el centro del componente infiltrante que ha mostrado ser un factor de mal pronóstico.

Combinación de factores pronósticos: El integrar todos estos factores pronósticos para la tomar decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de mama, es por ahora un tema sin resolver.

Se ha desarrollado algunos índices pronósticos, combinando varios factores como el Índice pronóstico de Nottingham, que utiliza el TT, el compromiso ganglionar axilar y el grado histológico, lo cual permite elaborar un índice de estratificación de las pacientes en grupos de pronóstico bueno, intermedio y malo, la tasa de mortalidad anual es del 3, 7 y 30% respectivamente.

Otro método es el Índice pronóstico morfométrico, que utiliza el TT, ILV y el GH. Este ha demostrado su utilidad pronóstica en premenopáusicas, independientemente del compromiso metastásico axilar.(24)

Ki67:

Un índice de proliferación alto, es teóricamente más agresivo. Para medirlo es utilizado el índice mitótico que tiene una correlación pronóstica. La inmunohistoquímica: la expresión de MIB-1 o Ki 67 es simple, valores altos establecen mal pronóstico y se asocian a tumores de alto grado (punto de corte de 14%), afectación ganglionar o ausencia de receptores hormonales, esto no ha sido validado en estudios amplios y prospectivos como factor pronóstico o predictivo de respuesta al tratamiento(24).

Expresión de Receptores hormonales (Estrógeno (RE) y Progesterona (RP)): 70%-80% de carcinomas expresa receptores de estrógeno positivos, son

negativos los carcinomas apocrinos, metaplásicos, medulares y más del 90% de los poco diferenciados (grado 3). La ausencia de receptores hormonales se asocia a mayor tasa de recurrencia, menor supervivencia global, mayor riesgo de metástasis a distancia y metástasis cerebral en el grupo de enfermas sin compromiso ganglionar. Existe una gran heterogeneidad en la agresividad en los carcinomas con receptores hormonales negativos. Si los receptores hormonales son negativos pre-quimioterapia, es aconsejable repetir el estudio post tratamiento, el muestreo de tejido tumoral en las biopsias por aguja es limitado. Es útil repetir la determinación de receptores hormonales en las metástasis y recidivas locales, puesto que el pronóstico empeora cuando el tumor inicial fue positivo y en negativiza en las recidivas o metástasis. Los CLI muestran mayor positividad con técnicas de IHQ para RE, los CDI NOS (70%-95% en el CLI frente a 70%-80% en el CDI), pero un menor porcentaje de sobreexpresión de Her2-neu. La negatividad de los receptores de andrógenos, se asocian a un fenotipo de alto riesgo.(24)

#### HER-2/neu:

La amplificación de este proto-oncogen HER-2/neu produce una sobreexpresión de la proteína de membrana HER-2/neu, en un 15 a 30% de los cánceres de mama. La presencia indica peor pronóstico en pacientes con compromiso ganglionar y es un predictor de respuesta al tratamiento con antraciclinas y al anticuerpo anti HER-2/neu, trastuzumab. El método de detección es inmunohistoquímico (IHQ) y semicuantitativo, obteniéndose una graduación del 1 al 3, se puede determinar por hibridación in situ con fluorescencia (FISH), o su CISH (chromogenic in situ hybridation). Se observa que un 23.3 % de casos 2+ por IHQ, existe sobreexpresión del gen por FISH (también ocurre en 4.1% de casos con IHQ = 0 y en el 7,4 % de casos 1+). Sólo en los casos con IHQ 2+ se realiza FISH para la detección del HER-2/neu amplificado. Se ha descrito un 18% de casos 3+ con técnicas de IHQ, en tumores que no demostraron sobreexpresión de HER-2 por FISH. Como en los receptores hormonales, es recomendable repetir la determinación del HER-2 en la pieza quirúrgica, si en la biopsia inicial, el resultado fue negativo. Se puede realizar en el tumor mamario como en metástasis o recidivas (24).

Vallejos y colaboradores (22) llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue determinar la prevalencia y características clínicas, patológicas y supervivencia global del cáncer de mama en relación al subtipo molecular, definido por IHQ consistente en la expresión de receptores de estrógeno, receptores de progesterona y receptores HER2. Los casos elegibles fueron 1198, en los cuales el status inmunohistoquímico para RE, RPg, y HER2/neu estuvo disponible. Este estudio encontró asociación entre edad y los subtipos moleculares. En los pacientes < 50 de años, un gran porcentaje de luminal B (59.9%) fue encontrado. El tipo HER2/neu fue el más frecuente en el grupo etario de 50-69 años (47.9%), mientras los pacientes mayores de 70 años presentaron un alto porcentaje de enfermedad luminal A(9.6%). Se encontró una asociación entre el estatus ganglionar axilar y el subtipo molecular altamente significativo. Un gran porcentaje del subtipo HER2/neu fue visto en pacientes con ganglios linfáticos positivos, mientras que en el grupo que no presento ganglios linfáticos tuvo una alta prevalencia de subtipo luminal A

(52.8%). La distancia de metástasis M1 fue significativa en el subtipo HER2/neu (8.8%). El subtipo molecular también demostró una asociación significativa asociada con el estadio clínico AJCC, para el estadio I y II se obtuvo una alta prevalencia del subtipo luminal A (76.6%).

Para el análisis de sobrevida durante 5 años de periodo de seguimiento, 307 pacientes murieron, dando un rango de sobrevida total de 73.5%. El estadio clínico, la distancia de metástasis al diagnóstico, el grado histológico, los ganglios axilares linfáticos, y el tamaño del tumor (mm) seguido de cirugía fueron identificados como factores de pronóstico significativos para la supervivencia global (OS) de cáncer de mama. La más alta probabilidad de 5 años de sobrevida fue observado en la enfermedad luminal A(81.9%), en el luminal B(72.8%), y en la enfermedad triple negativo(67.1%). El tipo de peor pronóstico de OS fue el HER2/neu (62.4%).

La respuesta patológica se correlaciona con la evolución clínica del paciente, los factores pronósticos más importantes:

La respuesta patológica completa (pCR) se ha establecido una correlación entre pCR y un incremento de la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global (SG), por lo que, en la actualidad es el indicador de eficacia de la quimioterapia neoadyuvante más utilizado. En los últimos años, en estudios multicéntricos se ha encontrado relación directa en supervivencia global en pacientes con pCR de acuerdo al TT y compromiso ganglionar post QT en la enfermedad localmente avanzada, y en el análisis por subtipo molecular se demostró que en la supervivencia libre de enfermedad se encuentra una diferencia significativa en los tumores con subtipo histológico triple negativo, luminal B HER2+, y HER2+, no así en los tumores con Luminal A y HER2- (25).

### 2.3 Definiciones conceptuales<sup>[1]</sup><sub>[5EP]</sub>

TNBC: Tumor de la mama con ausencia de expresión de RE,RP, Cerbb 2.(26)

Cáncer de mama localmente avanzado
EC IIB: T2N1M0 o T3N0M0
EC III A: T0-2N2M0 o T3N1-2M0
EC III B: T4N0-2M0
EC III C: qqTN3M0 T1 ≤ 2 cm (T1mi – micro invasión ≤ 0.1 cm T1a > 0.1 y ≤ 0.5 cm; T1b > 0.5 y ≤ 1 cm; T1c > 1 y ≤ 2 cm); T2 > 2 y ≤ 5 cm; T3 > 5 cm; T4: cualquier tamaño, con extensión derecha para la pared torácica (T4a), piel (T4b) o 17 ambos (T4c); (T4d) cáncer inflamatorio.
N0: sin metástasis regional; N1: metástasis para ganglios linfáticos (GLs) axilares ipsilaterales móviles; N2a: metástasis para GLs axilares ipsilaterales fijos entre ellos o a otras estructuras; N2b: metástasis clínicamente aparente solamente en GLs de la cadena mamaria interna ipsilateral, en la ausencia de metástasis clínicamente aparente en la cadena axilar; N3a: metástasis para GLs de la cadena infraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de la cadena axilar; N3b: metástasis clínicamente aparente en la cadena mamaria interna ipsilateral, en la presencia de metástasis clínicamente positiva en la región axilar; N3c: metástasis en la cadena supraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de la cadena axilar o mamaria interna.

QT neoadyuvante:

AC / T: Ciclofosfamida/doxorubicina (AC) cada tres semanas por cuatro ciclos seguido de paclitaxel cada tres semanas por cuatro ciclos.

AC / TCpb: (ciclofosfamida/doxorubicina (AC) cada tres semanas por cuatro ciclos seguido de paclitaxel/carboplatino cada tres semanas por cuatro ciclos.

Carboplatino: Agente quimioterapéutico antineoplásico del grupo de las sales de platino, alquilante bifuncional parecido al cisplatino, que actúa formando enlaces cruzados covalentes irreversibles en la posición N-7 inter e intra catenarios en el DNA, ARN y otras macromoléculas, que inhiben la replicación del ADN, la transcripción de ARN y la síntesis de proteínas.

Tiene actividad en diferentes tipos de cáncer entre los cuales está el cáncer de mama triple negativo.

Respuesta patológica: La respuesta patológica luego del tratamiento neoadyuvante se clasifica según la escala de Miller & Payne, esta es estratificada y toma en cuenta la proporción entre tumor viable y los cambios luego de la quimioterapia, evalúa por separado el grado de respuesta a nivel del tumor primario de la mama y de los ganglios linfáticos. Para fines de este estudio se tendrá en cuenta dos tipos de respuesta, la mejor respuesta patológica que está definida como respuesta Miller & Payne 18 G4 y G5; y respuesta patológica completa como respuesta Miller & Payne G5. (27)

## 2.4 Hipótesis

Dada la naturaleza del estudio, este no tiene una hipótesis de contraste, ya que no se realizará una valoración analítica de para contraste de hipótesis, sin embargo, la hipótesis teórica en forma de pregunta es:

¿Cuáles son las características de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y temprano que han recibido tratamiento de quimioterapia neoadyuvante y obtuvieron respuesta patológica completa en el Instituto Peruano de Oncología & Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma entre junio de 2017 y mayo de 2020?

## CAPÍTULO III METODOLOGÍA<sup>[L]</sup><sub>SEPI</sub>

### 3.1 Diseño

Es un estudio de tipo cuantitativo, no experimental, descriptivo, transversal, retrospectivo.

### 3.2 Población y muestra

Historias clínicas de pacientes diagnosticados histopatológicamente con cáncer de mama que recibieron tratamiento de quimioterapia neoadyuvante y que tuvieron respuesta patológica completa en el servicio de Oncología Médica del Instituto de Oncología & Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma.

#### a. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de inclusión:

Historias clínicas de pacientes que hayan sido diagnosticadas con cáncer de mama en el periodo de Julio 2017 – Mayo 2020 que asistan al servicio de Oncología Médica del Instituto de Oncología & Radioterapia de la clínica Ricardo Palma. Las historias clínicas de todos aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y que hayan tenido respuesta patológica completa en el servicio de Oncología Médica del Instituto de Oncología & Radioterapia de la clínica Ricardo Palma. Las historias clínicas de todos aquellos pacientes que hayan sido operadas luego del tratamiento neoadyuvante en el Servicio de Oncología Médica del Instituto de Oncología & Radioterapia de la clínica Ricardo.

- Criterios de exclusión:

Las historias clínicas de todos aquellos pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos.

Historias clínicas de todos aquellos pacientes con cáncer de mama, con enfermedad localmente avanzada que hayan recibido tratamiento de quimioterapia neoadyuvante y que no hayan alcanzado la respuesta patológica completa.

Historias clínicas de todos aquellos pacientes que no hayan sido diagnosticadas y tratadas en el Instituto de Oncología & Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma.

#### b. Diseño



La investigación será de tipo cuantitativo, no experimental, descriptivo, transversal, retrospectivo.

### 3.2 Operacionalización de variables<sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>

Los parámetros a estudiar son las principales características demográficas, clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de mama que son los siguientes: Edad, Sexo, grado de instrucción, procedencia, estadio clínico, tipo histológico, grado tumoral, KI67, invasión vascular, subtipo molecular.

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría	Valores de Categoría	Medio de Verificación
Edad	Cantidad de años vividos	Cuantitativa	Años	De razón		20 - 90	Historia Clínica
Sexo	Sexo biológico	Cualitativa	Porcentaje	Nominal	Masculino Femenino		Historia Clínica
Grado de Instrucción	Grado más elevado de estudios realizados o en curso, sin tener en cuenta si se han terminado o están provisional o definitivamente incompletos.	Cualitativa	Cultural	Nominal	Ninguno Primaria Completa/ Incompleta Técnico Superior Completa/ Incompleta		Historia Clínica
Procedencia	Lugar de Origen	Cualitativa		Nominal			Historia Clínica
Estadio Clínico	Estadio clínico del Cáncer en el cuerpo	Cualitativo Politónica	Cm	Ordinal	Estadio Clínico I Estadio Clínico II Estadio Clínico III Estadio Clínico IV	0-2 cm 2-5cm >5cm Metástasis	Historial Clínico
Tipo histológico	Clasificación de acuerdo con su origen histológico	Cualitativa Nominal Politomica	Clasificación	Ordinal	Ductal Lobulillar Mucinoso Inflamatorio Otros		Historial Clínico
Grado Tumoral	Describe el grado de diferenciación (maduración) de las células del tumor.	Cualitativa	Grado		G1 G2 G3		Historial Clínico
Ki 67	Es una proteína que se halla en el núcleo de las células cuando se dividen. KI 67 determina el índice de proliferación.	Cualitativa	Porcentaje	Nominal	0-100%		Historial Clínico
ILV	Se produce cuando las células del cáncer de mama irrumpen en los vasos sanguíneos o en los canales linfáticos.				Positiva Negativa		Historial Clínico

Subtipo Molecular	Analiza los genes de cada cáncer de mama.	Cualitativa			-Luminal A -Luminal B -Her 2/Neu positivo -Basal Like (Triple Negativo)		Historial Clínico
-------------------	---	-------------	--	--	--	--	-------------------

### 3.3 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

Se identificarán las historias clínicas de los pacientes a partir de la base de datos del Servicio de Oncología Médica del Instituto de Oncología y Radioterapia de la clínica Ricardo Palma. Las variables clínico patológicas previamente identificadas serán obtenidas de las historias clínicas y serán registradas en un formato de recolección de datos que está basado en las variables del estudio.

### 3.4 Técnicas para el procesamiento de la información

Luego de la recolección de los datos en la ficha de recolección, serán ingresadas a una hoja de cálculo de Microsoft Excel. Posteriormente, esta base de datos se exportará al software estadístico STATA versión 12.0 donde se realizarán los análisis estadísticos.

Con los resultados obtenidos se procederá al análisis estadístico de cada variable, los cuales se mostrarán en cuadros y barras.

### 3.5 Aspectos éticos

Dado que la presente investigación no es de carácter experimental, y la unidad de análisis son las historias clínicas, no existe riesgo alguno para los pacientes.

Se mantendrán la confidencialidad de los datos ya que todas las variables del estudio que se recolectarán estarán bajo la custodia del investigador y serán bajo codificación única y no se expondrán los datos sensibles del paciente que lo puedan identificar.

Se solicitará la aprobación de la Universidad Ricardo Palma, de la Clínica Ricardo Palma y del Centro de Investigación del IPOR.

La presente investigación cumple con las buenas prácticas clínicas y de investigación.

## CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA

### 4.1 Recursos<sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>

#### i. EQUIPOS.

Se utilizará las historias clínicas para obtención de la información, así como las computadoras de la institución de donde se obtendrán los datos de las variables. La información del estudio será manejada en la computadora personal del investigador.

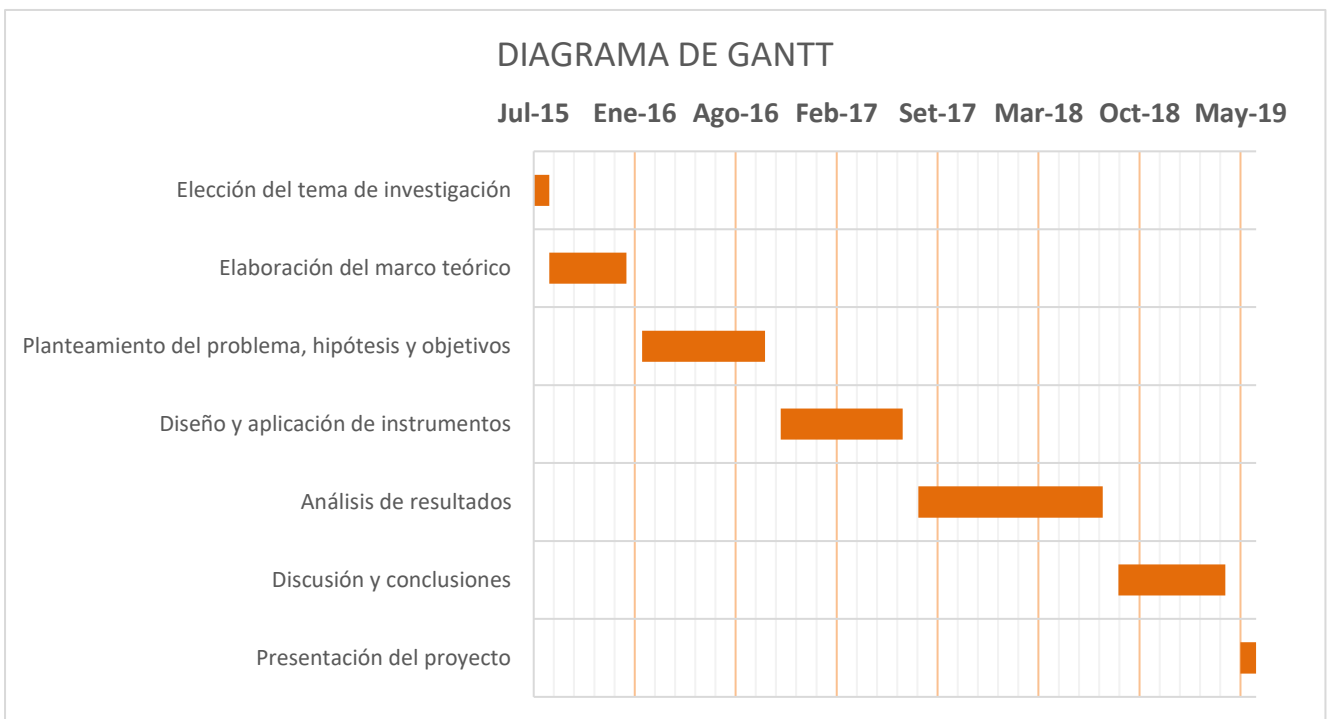
#### ii. MATERIALES.

Los materiales serán básicamente útiles de escritorio, computadoras con los softwares indicados.

#### iii. OTROS.

Recursos humanos.

### 4.2 Cronograma<sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>



### 4.3 Presupuesto

DESCRIPCION	CANTIDAD	P. UNIDAD (S./)	TOTAL (S./)
Bien			
Papel Bond	Medio millar	20.00	20.00
Lapicero	06 unidad	0.50	3.00
Resaltador	02 unidad	3.00	6.00
Lápiz	02 unidad	1.00	2.00
Laptop	01 unidad	800.00	800.00
USB 16 gb	01 unidad	20.00	20.00
Cuaderno de 200 hojas	01 unidad	3.50	3.50
	<b>Sub total</b>		<b>854.5</b>
<b>SERVICIOS</b>			
Fotocopiado	200 hojas	0.10	20.00
Transporte	30 viajes	6.00	18.00
Impresiones	400 hojas	0.20	80.00
Celular	Global	160.00	160.00
Internet	500h	1.00	500
Otros	Global	260.00	260.00
	<b>Sub total</b>		<b>543.00</b>
	<b>Total</b>		<b>1397.5</b>

Expresado en Nuevos Soles.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 14 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. INEN-2009-2018.pdf [Internet]. [citado 14 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>
3. » Datos epidemiológicos Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. [citado 14 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
4. Valdivia AV. CARGA DE ENFERMEDAD EN EL PERÚ. AÑOS DE VIDA SALUDABLES PERDIDOS (AVISA) Y LAS PRIORIDADES DE SALUD. :6.
5. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 - PubMed [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18258986/>
6. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* enero de 2018;19(1):27-39.
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl.* 12 de julio de 2014;384(9938):164-72.
8. Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, Rocca A, Bottiglieri L, Giovanardi F, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol.* septiembre de 2008;62(4):667-72.
9. Time trends in the use of adjuvant chemotherapy (CTX) and outcomes in women with T1N0 breast cancer (BC) in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.1006](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.1006)
10. Sirohi B, Arnedos M, Popat S, Ashley S, Nerurkar A, Walsh G, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 1 de noviembre de 2008;19(11):1847-52.
11. Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, Legare RD, Theall KP, Graves TA, et al. Frequent Pathologic Complete Responses in Aggressive Stages II to III Breast Cancers With Every-4-Week Carboplatin and Weekly Paclitaxel

With or Without Trastuzumab: A Brown University Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 31 de agosto de 2009;27(28):4693-700.

12. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of Neoadjuvant Cisplatin in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 25 de enero de 2010;28(7):1145-53.
13. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer - PubMed [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20211870/>
14. Pathologic Complete Response Rates in Young Women With BRCA1-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2008.20.7019>
15. Alba E, Chacon JI, Lluch A, Anton A, Estevez L, Cirauqui B, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*. noviembre de 2012;136(2):487-93.
16. V R, Ba P, Jb A, H A, Dw N, D N, et al. A Phase II trial of docetaxel and carboplatin administered every 2 weeks as preoperative therapy for stage II or III breast cancer: NCCTG study N0338 [Internet]. Vol. 36, *American journal of clinical oncology*. *Am J Clin Oncol*; 2013 [citado 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22868240/>
17. G von M, A S, S L, C S, C D, M R, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial [Internet]. Vol. 15, *The Lancet. Oncology*. *Lancet Oncol*; 2014 [citado 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794243/>
18. Wm S, Da B, Cm P, B S, Ct C, Sm T, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) [Internet]. Vol. 33, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*; 2015 [citado 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092775/>
19. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al. Breast cancer version 3.2014. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 1 de enero de 2014;12(4):542-90.
20. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis - PubMed

[Internet]. [citado 7 de septiembre de 2020]. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24557340/>

21. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 13 de febrero de 2020;382(7):610-21.
22. La C, Cm P, Ca L, Lg D, D C, K C, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study [Internet]. Vol. 295, *JAMA*. *JAMA*; 2006 [citado 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757721/>
23. American Cancer Society Breast Cancer Screening Guidelines [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/latest-news/special-coverage/american-cancer-society-breast-cancer-screening-guidelines.html>
24. MANCINO AT. Diseases of the Breast. *Ann Surg*. abril de 2001;233(4):594.
25. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2011.38.8595>
26. Defining the Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2011.41.3161>
27. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 13 de febrero de 2020;382(7):610-21.

ANEXOS<sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>

Ficha de Recolección de datos.

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Numero de Ficha.....

Iniciales del paciente.....Seguro

Social.....

1. Edad

.....

2. Sexo

A) Femenino

B) Masculino

3. Grado de instrucción

A) Primaria

B) Secundaria

C) Superior

D) Ninguna

4. Procedencia

.....

5. Estadio Clínico

T 1 2 3 4

N 1 2 3

A) IIA

B) IIB

C) IIIA

D) IIIB

E) IIIC

6. Tipo Histológico

.....

7. Grado Tumoral

A) Grado 1

B) Grado 2

C) Grado 3

8. Ki67

A) Menor de 14%

B) Mayor de 14%

9. Invasión Vascular

A) Presente

B) Ausente

10. Subtipo Molecular

RECEPTOR DE PROGESTERONA:.....

RECEPTOR DE ESTROGENO: .....

HER2: .....

SUBTIPO:

A) Luminal A

B) Luminal B

C) Luminal B HER2+

D) HER2 positivo

E) Triple Negativo



