



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

Hospital Dr. Fernando Vélez Paíz

**Tesis para optar al título de
Especialista en Ginecología y Obstetricia.**

*“ Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama en el Hospital
Bertha Calderón Roque noviembre 2018 a noviembre 2019”*

Autor:

Dr. Carlos Mauricio Zerón Parrales
Residente de Ginecología y Obstetricia

Tutora:

Dra. Carolina Amoretty Huerta
Gineco Obstetra
Sub Especialista en Ginecología Oncológica

Managua, 31 de enero del 2020

Dedicatoria

Dedicado a todas aquellas mujeres nicaragüenses que luchan contra el cáncer de Mama, a ellas mi respeto, admiración y apoyo, por su valentía, paciencia y su fe.

Agradecimientos

A Dios por sobre todas las cosas por brindarme la oportunidad de realizar uno de mis sueños, darme la oportunidad de desarrollarme como persona y poder ayudar de alguna manera a mi pueblo gente nicaragüense.

A mi familia, mis padres Eugenia y Carlos, hermanos Diego y Tahnee, apoyo incondicional durante toda mi formación académica, sin ellos nada sería posible.

A mis docentes a lo largo de las distintas etapas de mi vida.

A mi tutora Dra. Carolina Amoretty, por su guía, disposición y facilidades para poder realizar este trabajo.

A mi asesor metodológico, Dr. Roberto Carlos Orozco, por su tiempo, su gran apoyo para llevar a cabo de la mejor manera este trabajo.

Agradezco a Dra. Venus Tapia Patóloga y Dr. Wagner Espinoza Oncólogo Medico, por su asesoría.

Agradecimiento al servicio de Oncología HBGR, por abrirme las puertas desde mis primeros años de Residencia, en especial a Dra. Indiana Talavera y Dr. Horacio Mendoza, todo el equipo médico, personal de enfermería, personal de apoyo e informática en particular a Eveling Vanegas.

Mención especial para alguien que es casi mi hermano Jeffrey Alonso, gracias por tu ayuda y apoyo incondicional.

Resumen

Con el objetivo de determinar respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama en el Hospital Bertha Calderón Roque noviembre 2018 a noviembre 2019., se realizó un estudio descriptivo, correlacional, Transversal, retrospectivo, enfoque mixto, unidireccional. Fueron analizados los datos sobre las características sociodemográficas y antecedentes clínicos, estadios clínicos, tipo histológico, tipo molecular, régimen de tratamiento, respuesta patológica en base a los resultados de biopsia quirúrgica, con el fin de estandarizar a los pacientes. Los análisis estadísticos efectuados fueron: descriptivos, pruebas de Correlación no Paramétrica de Spearman. Del análisis y discusión de los resultados obtenidos, se alcanzaron las siguientes conclusiones: el 34.5% de las pacientes en estudio se encontraba entre 50-59 años, la estirpe histológica predominante fue ductal infiltrante representando el 82.1%, en relación a tipo molecular los más frecuentes 44% y 23.8% Luminal A y Luminal B respectivamente. El régimen terapéutico más usado fue una línea de QT en un 51.1%. La respuesta patológica completa en tumor primario se obtuvo en el 11.9%, por su parte la respuesta patológica completa a nivel de ganglios axilares fue de 21.4%, al asociar estas variables obtuvimos que el 100% de las pacientes con respuesta patológica completa a nivel del tumor primario tuvieron respuesta patológica completa a nivel de ganglios axilares, este cruce de variables con alta significancia estadística.

Abstract

In order to determine the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer at the Bertha Calderón Roque Hospital from November 2018 to November 2019, a descriptive, correlational, cross-sectional, retrospective, mixed, unidirectional approach was conducted. Data on sociodemographic characteristics and clinical history, clinical stages, histological type, molecular type, treatment regimen, pathological response based on surgical biopsy results were analyzed, in order to standardize patients. The statistical analyzes carried out were: descriptive, non-parametric Spearman correlation tests. From the analysis and discussion of the results obtained, the following conclusions were reached: 34.5% of the patients under study were between 50-59 years old, the predominant histological line was infiltrating ductal representing 82.1%, in relation to molecular type the most frequent 44% and 23.8% Luminal A and Luminal B respectively. The most commonly used therapeutic regimen was 51.1% monoagents. The complete pathological response in primary tumor was obtained in 11.9%, meanwhile the complete pathological response at the level of axillary nodes was 21.4%, when associating these variables we obtained that 100% of the patients with complete pathological response at the level of Primary tumor had complete pathological response at the level of axillary nodes, this crossing of variables with high statistical significance.

Opinión del Tutor

El ramo de Oncología es un área muy sensible en la población de nuestro país, constituye un verdadero reto en cuanto al diagnóstico, intervención, seguimiento y acompañamiento.

El presente estudio es acerca de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado, se determinaron particularidades de las pacientes que condicionan la respuesta al tratamiento, como lo son la estirpe histológica, tipo molecular, régimen de tratamiento, intervalo entre la finalización de la quimioterapia y la realización de cirugía oncológica.

Los datos encontrados deben ser considerados para promover la estandarización de escalas que valoren la respuesta patológica así también unificar lineamientos en cuanto a régimen de tratamiento y número de ciclos de quimioterapia.

Considero que se cumplieron los objetivos planteados, estos resultados serán base para futuras investigaciones con el propósito de mejorar la calidad de atención y respuesta a nuestra población.

Dra. Carolina Amoretty Huerta

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Subespecialista en Ginecooncología

Lisado de Acrónimos

AJCC: American Joint Commite on
Cancer

BAG: Biopsia por aguja gruesa

BSGC: Biopsia por ganglio centinela

Cx: Cirugía

DM: Diabetes Mellitus

EC: Estadio clínico

ER: Receptores de estrógeno

ERC: Enfermedad renal crónica

FISH: Hidratación Fluorescente in Situs

GH: Grado histológico

GLOBOCAN: Global Cancer
Observatory

IHQ: Inmunohistoquímica

INCAN: Instituto Nacional de
Cancerología

PCR: Respuesta patológica completa

PR: Receptores de progesterona

HBCR: Hospital Bertha Calderón Roque

HFVP: Hospital Fernando Vélez Paiz

HTA: Hipertensión arterial crónica

IMC: Índice de masa corporal

MyP: Miller y Payne (escala de respuesta
patológica)

MINSA: Ministerio de Salud

MRM: Mastectomía radical modificada

OMS: Organización mundial de la salud

OPS: Organización panamericana de la
salud

QNA: Quimioterapia neoadyuvante

QT: Quimioterapia

RM: Resonancia magnética

RPC: Respuesta patológica completa

SIVIPCAN: Sistema de vigilancia para la
prevención del cáncer

I. Introducción

El cáncer de mama representa una patología muy frecuente a nivel mundial, ha llegado a reconocerse como una pandemia. En Nicaragua, constituye el primer cáncer ginecológico más frecuente superando al cáncer de cérvix, muchos de ellos se presentan en estadios localmente avanzados.

La quimioterapia neoadyuvante constituye el tratamiento de elección en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, tratándose de terapia sistémica antes del manejo definitivo, que en este caso es la cirugía o radioterapia. Su objetivo principal es convertir tumores inoperables en operables, esta reduce el tamaño tumoral para mejorar las opciones quirúrgicas, uno de sus impactos es incrementar las cirugías conservadoras de la mama y determinar la respuesta al tratamiento neoadyuvante in vivo, evaluando de forma indirecta la sensibilidad de la neoplasia a la quimioterapia, la respuesta patológica completa.

Desde un enfoque más objetivo la evaluación de la respuesta se hace en base a diversos sistemas y escalas de respuesta patológica a la QNA una vez que se cuenta con la pieza quirúrgica posterior al tratamiento definitivo, en nuestro medio la clasificación más usada es Miller y Payne, en esta se determina la respuesta a nivel del tumor primario. Una respuesta patológica completa está relacionada a un mejor pronóstico para la paciente ya que tiene un menor riesgo de recurrencia y una mejoría en supervivencia global.

El objetivo de este estudio es determinar la respuesta patológica tras el tratamiento sistémico neoadyuvante según los estadios clínicos, tipo histológico y subtipos moleculares de cáncer de mama, avaluando la respuesta tanto del tumor primario en mama como en la axila. Lo que permita brindar información actualizada sobre la respuesta a los diferentes manejos en nuestro medio y permitir datos que se puedan contrastar con resultados a nivel internacional.

II. Antecedentes

Estudios Internacionales

En un estudio realizado en Perú de tipo observacional, concluyó que Adquiere especial relevancia los fenotipos moleculares triple negativos y Her-2, independientemente del tamaño tumoral, aunque se encontró predominio en los tipos luminales A y B (Rosales-Delgado, 2019)

En un estudio realizado en México, tipo descriptivo, transversal y retrospectivo, observó mayor frecuencia respuesta parcial en el 43.85% y según los criterios de Sataloff para respuesta patológica del tumor T, mayor frecuencia de la T-C en el 37.5%; respuesta patológica en la axila N mayor frecuencia la N-D en el 36.46%. El tipo biológico más frecuente fue el luminal A, en el 31.54%. En todos los fenotipos moleculares las tasas de respuesta patológica en la mama fueron mayores en comparación con las de axila. La tasa de respuesta clínica y patológica en la mama (T) fue estadísticamente significativa según fuese el tratamiento completo o no ($p < 0.05$) (Giménez-Martínez & Flores-Rodríguez, 2018)

En un estudio retrospectivo realizado en España, No observó una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño de la lesión mamaria por exploración clínica y el fenotipo intrínseco clínico, la afectación axilar fue mayor en las lesiones luminal B-Her2 positivo y triple negativas, que en las luminal A, El grado histológico más alto (GH III) se observó en las lesiones Her2 y triple negativas, La mayor tasa de respuesta por exploración clínica fue en los tumores más agresivos (Her2, triple negativo y luminal B-Her2 positivo) y por RM en lesiones Her2 y triple negativas (Sabadell-Mercadal, 2017)

En la revisión clínica realizada en España, recomendó la biopsia selectiva del ganglio centinela tras QNA para la evaluar Ganglio Centinela, pacientes con Ganglios Negativos al diagnóstico, la BSGC tras QNA se considera la técnica de elección para el estadiaje axilar; el valor predictivo en BAG pre-QNA se correlaciona con respuesta patológica completa. (Burgués, 2017)

En Perú, mediante el método de Kaplan Meier. Se encontró que los carcinomas de mama fueron: luminal A 37,5%; luminal B 31,4%; carcinomas HER2 16,4% y triple negativo 14,6%, los tipo luminal fueron más frecuentes, bien diferenciados, con ganglios axilares negativos, tamaño tumoral y estadio semejante; mientras que los tumores HER2 y triple negativo presentaron mayor proporción de tumores pobremente diferenciados, compromiso ganglionar axilar, y menor sobrevida global (Bueno, 2017)

En un estudio retrospectivo en España recogen los datos de un total de 181 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, de las que a 96 se les realizó linfadenectomía axilar. El 34,3% tenían un fenotipo molecular Her-2, 28,7% basal, 25,4% luminal B y 11,6% luminal A. En los luminal A, el 28,5% han tenido una respuesta patológica completa en la mama frente al 21,4% en la axila; en los luminal B, 34,7 frente al 13,7%; en los luminal B Her-2, 65 frente a 41,1%; en los Her-2, 95,4 frente a 70,5%; en los basales, 59,6 frente a 36,8%. Globalmente, la respuesta patológica completa en la mama ha sido del 55,2% frente al 35,4% en axila. (Guindo, Álvarez, & Hernández, 2016)

En Uruguay, en su estudio observacional, concluyeron que el 25% presentaron un patrón de respuesta dispersa, el porcentaje de respuesta patológica completa fue de 15,4%. No hubo diferencias significativas en el tipo de respuesta entre los diferentes inmunofenotipos ni entre diferentes grados tumorales, ni entre las pacientes que recibieron taxanos y las que no los recibieron (Acevedo, Santander, & et-al, 2016).

En Argentina, en su estudio retrospectivo, encontró 24,17% presentaron *Respuesta Patológica Completa (pcr)* (*ypT0 ypN0, ypT0/is ypN0*). Expresadas como tasa de *pcr* en cada subtipo molecular encontramos: her2: 13 casos en total, *pcr* en 7 (53,84%); Triple Negativo: 20 casos en total, *pcr* en 8 (40%); Luminal B/her+: 25 casos en total, *pcr* en 8 (32%); Luminal B: 20 casos en total, *pcr* en 3 (15%); Luminal A: 42 casos en total, *pcr* en 3 (7,14%) (Arichuluaga, Gil, & Gi, 2016).

En un estudio retrospectivo realizado en España, un total de 91 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante (una de ellas bilateral, por lo cual el total se toma como 92 casos), la distribución de las diferentes terapia sistémicas primarias fue la siguiente: 60 pacientes (65.9%) recibieron un régimen que combinaba antraciclina y taxano; 25 pacientes (27.5%) recibieron un régimen que incluía trastuzumab, además de la combinación de antraciclina y taxano; 6 pacientes (6.6%) recibieron un régimen que contenía taxano. La RM preoperatoria constato una reducción del tamaño tumoral tras la QNA respecto a la RM inicial en el 88% de los casos (81/92). Se observó remisión completa en 43 de los casos (46.7%), enfermedad estable en 10 casos (10.9%) y enfermedad progresiva en un único caso (1.1%). (Bouzon Alberto, 2016)

En un estudio documental, realizado en Colombia, concluyó que los principales marcadores biológicos utilizados con fines pronósticos o predictivos son: el grado histológico, la positividad de receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR) y la presencia del oncogén Her2/neu; estos 3 últimos fundamentan la clasificación inmunohistoquímica actual. La expresión de estas moléculas denomina las lesiones tumorales, siendo los tumores luminales aquellos que expresan ER o PR y tumores no luminales los que carecen de dichos receptores. En estos subtipos se han descrito y demostrado diferencias en la respuesta a las diversas modalidades terapéuticas(Melo-Sánchez & Gelvez-Parra, 2015).

En Ecuador, un estudio de cohorte, concluyó el tipo luminal A (42,9%), triple negativo (23,8%), luminal B (19%), y her 2 (14,3%). Se encontró menor edad en el subtipo triple negativo (56%) $p= 0,42$. Se encontró menor tamaño tumoral al diagnóstico en los subtipos luminal A (62,2%) $p= 0,000$; menor frecuencia de afectación ganglionar en el subtipo luminal A (60%) $p= 0,085$ (Chico-Urbina, 2015)

En México, un estudio retrospectivo que incluyo, 3,109 pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama diagnosticadas entre 2007-2013, el 80% fue llevado a cirugía y quimioterapia. Quimioterapia Neoadyuvante fue la más frecuente, en más del 50%, en correlación con la etapa clínica al momento del diagnóstico. La respuesta patológica fue del 23% y la cirugía conservadora se llevó a cabo en el 19%. (Mohar, Enero-Abril 2015)

En México, un ensayo retrospectivo realizado en el IMSS, evaluando a 126 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, mama y ganglios fueron evaluados al final de QNA, en el estudio de las piezas quirúrgicas se encontraron células tumorales residuales invasoras en la mama en el 35.7% (n=45). La tasa de RPC fue de 30.2% (IC del 95%, 22.2 a 38.2). Después de administrar como máximo 8 ciclos de en 101 casos, se obtuvo una RPC en 33 casos, y solo en 5 casos se logró con esquema incompleto. Se realizó un análisis de la respuesta patológica en relación a los factores predictivos tradicionales y solo fue estadísticamente significativo en los tumores en etapa III A ($p=0.021$) y en los tumores con ausencia de invasión linfovascular ($p=0.000$). La incidencia de RPC también fue directamente proporcional con los tumores con menor grado nuclear y en pacientes con mayor edad. La respuesta patológica puede ser dependiente de del estado hormonal del tumor, como lo sugieren otros ensayos acerca del beneficio de agregar un taxano a las antraciclinas. Las pacientes con tumores RE positivos (19%) exhibieron mejores tasas de RPC en comparación con los RE negativos (11.2%). Se evaluó el estado ganglionar axilar patológico postquimioterapia y se encontró presencia de ganglios negativos en el 51.6% de los casos; no se observó ninguna respuesta significativa entre subgrupos. (Ramirez-Torres Nicolas, 2015)

En España, en un estudio transversal analítico, concluyó el cáncer de mama presenta una gran heterogeneidad intertumoral, factores predictivos de respuesta anatomopatológica: la ausencia de receptores de estrógeno ($p=0,05$), receptores de progesterona ($p=0,014$), la sobreexpresión de HER2($p=0,008$) y el subtipo tumoral, El único factor independiente asociado a la respuesta patológica fue el subtipo tumoral, siendo los tumores HER2+ más sensibles a la quimioterapia (OR 3,73) (Baulies Caballero, 2014)

En un estudio observacional prospectivo las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante el 34% tenían un fenotipo molecular Her-2, el 29% basal, el 25% luminal B y sólo el 12% luminal A. En los luminales A, hemos obtenido una respuesta patológica completa en la mama (T-A de Sataloff) del 29% frente a la obtenida en la axila (N-A de Sataloff) que ha sido del 21%. No hay signos de respuesta al tratamiento en la mama (T-D)

en el 24% frente al 43% en axila (N-D). En los luminales B, la respuesta patológica completa en mama ha sido del 35%, frente al 14% en axila (Román & Martí, 2014)

En Venezuela, 92 % presentó más de 50 % de disminución volumétrica del tumor, al mes de tratamiento disminución del Ki67 fue estadísticamente significativa ($P < 0,005$). Operadas 12 pacientes 16,66 % con respuesta patológica completa, evaluación de la inmunohistoquímica del tumor final muestra negativización en 50 % del Ki67, 25 % de receptores de progesterona con muy discretos cambios en receptores de estrógeno. (Uribe & Martínez, 2014)

En México, en un estudio retrospectivo, pacientes con una edad de 48.6 ± 10.6 años, el 24% en etapa II y el 76% en etapa III. Se identificaron 20 (17.1%) casos luminales A, 37 (31.6%) luminales B HER2-, 13 (11.1%) luminales B HER2+, 12 (10.3%) HER2+ y 35 (29.9%) triples negativos. Las respuestas clínicas completas (tumoral y ganglionar) en los luminales A fueron del 10%; en los luminales B HER2-, del 10.8%; en los luminales B HER2+, del 15.4%; en los HER2+, del 25%, y en los triples negativos, del 14.3%. Se realizaron nueve (7.7%) cirugías conservadoras. Hubo una asociación positiva entre la expresión de Ki67 y la respuesta clínica tumoral. Hubo ocho casos con respuesta patológica completa, que fue más frecuente en los luminales B HER2+ (23%). (Ruvalcaba, Barreda, & et-al, 2014)

España, un estudio retrospectivo en 20 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, después de la quimioterapia neoadyuvante, en el estudio histológico de la pieza se consideró que tuvieron una respuesta completa al tratamiento 6 pacientes (30%), 10 pacientes (50%) la respuesta patológica al tratamiento fue parcial, en 4 pacientes (20%) se apreció falta de respuesta patológica, dentro de este grupo predominan los de receptores Her2 positivos. (Rebollo Francisco, 2012)

Estudios Nacionales

En Managua, en un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal, encontró que el estadio clínico y tipo histológico predominante fue el EC IIIA y el Carcinoma Ductal Infiltrante respectivamente. El esquema más utilizado como Quimioterapia neoadyuvante fueron las antraciclinas y la respuesta patológica encontradas fue parcial (Grado 2-4) en un 74.2% y completa en un 19.4%(López-Velásquez, 2017).

III. Justificación

Originalidad: La ausencia de información actual del cáncer de mama en las mujeres nicaragüenses, conlleva a la responsabilidad como galenos de investigar y desarrollar valores y estadísticas relevantes en nuestra población.

Conveniencia Institucional: Poder evaluar la calidad de atención, la utilización adecuada de los recursos capacitados y la tecnología disponible.

Relevancia Social: El conocer desarrollar la respuesta a los tratamientos que estamos brindando en nuestra población y determinar según nuestra cultura e idiosincrasia si es similar a la conocida internacionalmente o hay variaciones propias de la población.

Valora Teórico: El aporte científico de este estudio permitirá información propia de nuestra población, donde se podrá comparar los datos obtenidos con estadísticas internacionales y así valorar la semejanzas o diferencias con guías de otros países. En base a estos hallazgos estandarizar acciones que permitan evaluar de forma más objetiva la respuesta a QNA.

IV. Planteamiento del Problema

Caracterización

En Nicaragua el cáncer de mama es una realidad de la vida cotidiana del ginecólogo, el permitir información propia de nuestra población, asociada a respuestas clínicas y terapéuticas.

Delimitación

El Hospital Bertha Calderón Roque, es el centro de referencia nacional para ginecooncología, el permitir estudios estadísticos de comportamiento clínico, fenotípico, anatomopatológico y terapéuticos, permitirá información actualizada y en un futuro estandarizar las escalas de respuesta patológica al tratamiento.

Formulación

A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesto, se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál es la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama en el Hospital Bertha Calderón Roque de noviembre 2018 a noviembre 2019?

Sistematización

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas y antecedentes de la población en estudio?
2. ¿Cuál es el estadio clínico, fenotipo molecular, tipo histológico, terapia utilizada y respuesta patológica de las pacientes en estudio?
3. ¿Qué correlación hay entre edad, obesidad, estadio clínico, tipo histológico, subtipo molecular, terapia recibida e intervalo entre QNA y la cirugía con la respuesta patológica en tumor primario y axila?

V. Objetivos

Objetivo General:

Analizar respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama en el Hospital Bertha Calderón Roque noviembre 2018 a noviembre 2019.

Objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y antecedentes de la población en estudio.
2. Conocer el estadio clínico, fenotipos moleculares, tipos histológicos, terapia utilizada y respuesta patológica de las pacientes en estudio.
3. Establecer correlación entre edad, obesidad, estadio clínico, tipo histológico, subtipo molecular, terapia recibida e intervalo entre QNA y la cirugía con la respuesta patológica en tumor primario y axila.

VI. Marco Teórico

El cáncer de mama representa el tumor maligno más frecuente en el sexo femenino a nivel mundial y es la primera causa de muerte por cáncer. Anualmente se estiman 1.7 millones de casos nuevos y fallecen aproximadamente 522,000 mujeres por esta enfermedad. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

Esta enfermedad se presenta 45% de los casos en países en vías de desarrollo (765,000) y 55% del total de las muertes por cáncer de mama ocurren en estos países (287,000). La tasa de mortalidad global es de 13.2 por 100,000, con rango de 8.8 en Asia hasta 19.7 en Europa occidental. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

En América Latina desde el año 2000 la OMS reporto que la principal tendencia era el incremento del cáncer de mama. En el 2008 la OPS informo que se diagnosticaron en esta área 320,000 casos y se estimó para 2030 un incremento del 60%. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

El aumento de nuevos casos y muertes en América Latina y el caribe será casi el doble que en los Estados Unidos y Canadá. Los Estados Unidos tienen la mayor incidencia de cáncer de mama en la región, seguidos de Canadá y Martinica. Las tasas más altas de mortalidad se encuentran en Barbados, Republica Dominicana y Trinidad y Tobago. (GLOBOCAN, 2018)

Los países con PIB más bajo como Haití, Nicaragua y Honduras, presentan una muerte por cada 2.5 casos de cáncer de mama. Mientras que en los Estados Unidos y Canadá los países con PIB mas alto de la región, se produce una muerte por cada 6.5 casos de cáncer de mama. (GLOBOCAN, 2018)

En Nicaragua el cáncer de mama es el segundo más frecuente general para ambos sexos (12.7%), es el número uno para el sexo femenino correspondiendo al 23.4%, con una

incidencia que aumenta anualmente. Representa el quinto cáncer respecto a mortalidad 8% de todas las defunciones por cáncer. (GLOBOCAN, 2018)

Factores de Riesgo para cáncer de mama

El 99% de cáncer mamario ocurre en la mujer, encontrándose entre los principales factores de riesgo la predisposición genética, entre el 70% y el 80% de todos los cánceres mamarios aparecen en mujeres sin factores de riesgo aplicables y sólo del 5% al 10% tienen un origen genético por poseer los genes mutados BRCA1 y BRCA2. (López-Velásquez, 2017). El cáncer de mama en su mayoría es esporádico (90%), y solo alrededor del 10% tiene mutaciones genéticas hereditarias. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

El carcinoma de mama incluye un grupo de tumores con comportamiento biológico diferente, y se conoce la existencia de un componente étnico que influye en las características clínicas y patológicas. Además, esta diversidad clínica y pronóstica se establece a nivel molecular, con la expresión de distintos genes que les confieren variabilidad biológica. (Acevedo, Santander, & et-al, 2016, pág. 105)

Se mencionan otros factores de riesgo como: edad, enfermedad mamaria proliferativa, antecedentes familiares de cáncer mamario, cáncer mamario previo, duración de la vida reproductiva, paridad, edad de la primera gestación, obesidad y factores hormonales. Así mismo hay otros factores de riesgo que tienen menor asociación siendo estos el tabaquismo, trauma mamario y enfermedades como la diabetes o hipotiroidismo. (Morales-Acuña, 2015)

El cáncer de mama es infrecuente antes de los 25 años, pero a partir de este momento se produce un aumento progresivo de la frecuencia hasta la menopausia. El 60% de los cánceres de mama ocurren en mujeres de más de 60 años. Este porcentaje aumenta mucho más después de los 75 años. Las enfermas menores de 35 años, en comparación con mujeres mayores, tienen peor pronóstico. Se ha descrito riesgo relativo para muerte de 1 en mujeres de 40 a 45 años, 1.7 para mujeres de 30 a 34 años, y 1.8 para mujeres menores de 30 años. (Baulies Caballero, 2014, págs. 24-25)

Se observa una disminución del riesgo en las mujeres obesas menores de 40 años de edad debido a la asociación con ciclos anovulatorios y con niveles menores de progesterona en las fases finales del ciclo. También existe un aumento del riesgo en las mujeres posmenopáusicas obesas, que se atribuye a la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo. (Arichuluaga, Gil, & Gi, 2016, págs. 69-70)

Factores de Riesgo

FACTORES RIESGO	RR
Edad avanzada	>4
Antecedentes familiares	
Historia familiar cáncer mama <50a	>3
1 antecedente de I grado >50a	>2
2 o más antecedentes (madre, hermana)	>4
Antecedentes Personales	
Historia personal de cáncer	10
Mutación positiva BRCA1/BRCA2	30
Hiperplasia atípica	4-5
Carcinoma ductal in situ o carcinoma lobulillar in situ	8-10
Historia reproductiva	
Menarquia <12a	1,3
Menopausia tardía	1,3
Edad tardía de primer embarazo (>30a) o nuliparidad	1,4
Tratamiento hormonal sustitutivo	2
Anticonceptivas orales	1,2
Estilo de vida	
Peso corporal	1,6
Sedentarismo	1,2
Alcohol	1,4

Abordaje Diagnóstico

El cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera subclínica en la mayoría de los casos, es decir que solamente es detectable por estudios de imagen (mastografía, ultrasonido y resonancia magnética), en menor proporción por clínica (tumores palpables); sin embargo otra forma de presentación común es como un tumor no doloroso que hasta en 30% se asocia a adenopatías axilares. (McDonald Sh, 2004; 54. 345-361)

Los tumores localmente avanzados representan 70% de las etapas clínicas al diagnóstico, pueden incluir cambios cutáneos como edema, ulceración, cutánides, así como

afectación de ganglios como los supra e infraclaviculares homolaterales. (McDonald Sh, 2004; 54. 345-361)

Métodos de Imagen

La mastografía es hasta ahora el mejor método de detección, tiene una sensibilidad diagnóstica de 80 a 95%, aunque 10 a 15% de los tumores puede ser oculto sobre todo en mujeres con mamas densas (con el uso de mastografía digital mejora la sensibilidad diagnóstica en este grupo de pacientes). El ultrasonido es en algunos casos una herramienta complementaria para diferenciar masas quísticas de sólidas, para caracterizar lesiones benignas y malignas y como guía para la realización de biopsias de lesiones no palpables.

La imagen por resonancia magnética (IRM) con gadolinio tiene sensibilidad diagnóstica de 94 a 100%, pero baja especificidad (37 a 97%) y valor predictivo positivo de 44 a 96%.

Biopsia

El fundamento del diagnóstico del cáncer de mama es la confirmación histológica del mismo, para esto se prefiere la realización de biopsias de mínima invasión con la obtención de material tisular que permite determinar factores pronósticos y predictivos de suma importancia en el manejo integral de las pacientes, por ejemplo, la determinación de receptores hormonales y de Her2/neu. (INCAN, 2004)

El procedimiento de elección es la toma de biopsias con aguja de corte (trucut) tanto en lesiones palpables como en las no palpables; esta forma diagnóstica se asocia con una exactitud del 98.5%. En lesiones no palpables, la biopsia debe ser realizada bajo la guía de algún método de imagen (ultrasonido, mastografía, resonancia, etc). Las biopsias quirúrgicas previo marcaje (arpón, radiocoloide, etc.) están indicadas cuando no es factible el diagnóstico mediante un procedimiento menos invasivo. (INCAN, 2004)

En la actualidad la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) generalmente está reservada para la confirmación de metástasis en adenopatías loco-regionales y tiene poca utilidad como método diagnóstico en la lesión primaria. (INCAN, 2004)

Estadificación

Posterior a la reunión del Consenso se publicaron los cambios de la 8ª edición para la estadificación del cáncer de mama del American Joint Committee on Cancer (AJCC), la cual se ha propuesto que se implemente a partir del 1 de enero de 2018. En relación con ella y para fines del presente consenso, se hace referencia a que adicionalmente a los factores contemplados en las ediciones anteriores: T (tumor), N (estado ganglionar), M (metástasis), Además, se decidió eliminar el carcinoma lobulillar in situ debido a que no corresponde a una lesión maligna y sólo es un marcador de riesgo. (Chico-Urbina, 2015, págs. 36-37)

Tamaño tumoral es un factor predictivo de la presencia de metástasis axilares, tasas de recidiva y supervivencia, incluso dentro del grupo de tumores de menor tamaño T1. Es además un ítem importante para su clasificación TNM y para la selección del tratamiento adyuvante. (Castilla, Money, & Cuellar, 2018, págs. 88-89)

Clasificación TNM

Sistema TNM

Tumor primario

- Tx** Tumor primario no puede ser evaluado
- T0** No hay evidencia de tumor primario
- Tis** CDIS Carcinoma Ductal in Situ
CLIS Carcinoma Lobulillar in Situ
Enfermedad de Paget del pezón
- T1** Tumor ≤ 20 mm
- T1mi** Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
- T1a** Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor
- T1b** Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
- T1c** Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
- T2** Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor
- T3** Tumor > 50 mm en su diámetro mayor
- T4** Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o dermis (ulceración o nódulos cutáneos). La invasión a la dermis, no se considera como T4
- T4a** Extensión a la pared torácica, no incluye solo la adherencia o invasión al músculo pectoral
- T4b** Ulceración y/o nódulos satélite y/o edema (incluye piel de naranja) de la piel, que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
- T4c** T4a y T4b combinados
- T4d** Carcinoma inflamatorio

Clasificación TNM (Ganglios)

Ganglios	
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en los ganglios regionales
N1	Metástasis móviles en ganglios ipsilaterales, del nivel I o II de la axila
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales en el nivel I o II de la axila, que están fijos o en conglomerado. Ganglios positivos en la cadena mamaria interna, en ausencia de ganglios axilares clínicamente palpables
N2a	Metástasis en ganglios axilares del nivel I o II, fijos entre ellos o a otras estructuras
N2b	Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de ganglios axilares clínicamente detectables
N3	Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III) ipsilaterales con o sin involucro a ganglios de los niveles I o II. Ganglios a en la cadena mamaria interna con afección de los ganglios del nivel I o II axilar Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin afección de los ganglios axilares o de la cadena mamaria interna
N3a	Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna
N3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares ipsilaterales
Metástasis	
M0	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
cM0	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a (i+) distancia, pero existen depósitos moleculares o microscópicos detectados por células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o ganglios regionales menores a 0.2 mm in un paciente sin síntomas de metástasis
M1	Metástasis a distancia detectables

Estadificación Clínica (Agrupación TNM)

Agrupación TNM

Estadio	T	N	M
0	T _{ix}	N ₀	M ₀
IA	T ₁	N ₀	M ₀
IB	T ₀	N ₁ M ₁	M ₀
	T ₁	N ₁ M ₁	M ₀
IIA	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
IIIB	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
IIIC	Cualquier T	N ₃	M ₀
IV	Cualquier T	Cualquier N	M ₁

Clasificación Histológica

Tumores Epiteliales

- **Carcinoma ductal infiltrante (CDI):** Es el tipo histológico más frecuente (40-70%). Se caracteriza por una proliferación de células ductales que varían en tamaño, contenido citoplasmático y grado de diferenciación. En varias ocasiones se asocia a carcinoma intraductal. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019, pág. 59)
- **Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI):** Es el segundo tipo histológico en frecuencia y suele ser multicéntrico y bilateral, representa entre el 5 y el 15% de los carcinomas invasivos. Se origina en los acinos glandulares. Se clasifica en sólido o clásico, alveolar y pleomórfico.
- **Otros:** Carcinoma medular, carcinoma tubular, carcinoma cribiforme infiltrante, carcinoma mucinoso, carcinoma papilar infiltrante. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019, pág. 60)

Tumores Mesenquimáticos: Se incluyen en este apartado los angiosarcomas, liposarcomas, osteosarcomas, leiomiomas.

Clasificación Molecular De Los Tumores

Se identificaron 5 subtipos, dos de los cuales derivan de tumores hormonopendentes (subtipos luminal A y luminal B) y 3 de tumores con receptores hormonales negativos (subtipos HER2 positivo, basal like y normal-like). Las características clínicopatológicas de cada uno de los grupos son las siguientes: (DELGADO, 2013, págs. 34-35)

A. Luminal: Constituye el 75-80% de los carcinomas de mama. Alta expresión de genes asociados a células epiteliales lumbales. Expresan receptores de estrógeno. Se diferencian dos subtipos de distinto pronóstico y evolución: (DELGADO, 2013, págs. 34-35)

1. Luminal A: Receptores de estrógeno y progesterona positivos. HER2 negativos. Ki67 <14%. Se caracterizan por su buen pronóstico. Alta tasa de respuesta a la hormonoterapia.

2. Luminal B: Expresión moderada baja de receptores de estrógeno y Ki67>14%. Según la expresión de HER2 existen dos subgrupos: los Luminal B HER2- y Luminal B HER2+.

B. HER2 positivos: Receptores estrógenicos negativos. Expresión de HER2. Se asocian a un peor pronóstico que los lumbales.

C. Basal-like o Triple Negativos: Expresión de genes característicos de las células mioepiteliales basales. Receptores estrógeno y progesterona negativos. HER2 negativo. Se asocia a un mal pronóstico clínico. Más común en mujeres jóvenes. Asociado a mutaciones de p53 y BRCA1. (DELGADO, 2013, págs. 34-35)

D. Normal-like: Deriva de las células mioepiteliales. No tiene correlación clínica por lo que no se utiliza a nivel práctico

KI 67

El antígeno Ki-67 es un marcador de proliferación celular muy relacionado con el grado de diferenciación. Es una proteína nuclear que sólo se expresa en las células que se encuentran proliferando. Esta proteína puede detectarse mediante un anticuerpo monoclonal llamado Ki-67 (por la ciudad en la que se generó, Kiel). En la actualidad se determina Ki-67 mediante inmunohistoquímica semicuantitativa; en el pasado se determinaba por citometría de flujo. Se expresa en valores porcentuales, normalmente se suele expresar el porcentaje de los núcleos positivos con respecto a la totalidad del tumor. (Uribe & Martínez, 2014, págs. 73-74)

Tratamiento

Manejo Quirúrgico Primario

El manejo quirúrgico primario está indicado para aquellas pacientes con cáncer de mama temprano y/o histologías y perfiles biológicos favorables. Éste puede ser con cirugía conservadora o mastectomía total, independientemente del manejo quirúrgico de la axila. Debe ser seguido de las terapias adyuvantes según esté indicado.

Cirugía Conservadora

Es el tratamiento estándar en etapas tempranas. En diversos estudios la cirugía conservadora y radioterapia adyuvante, han demostrado resultados similares en cuanto a recurrencia loco-regional y sobrevida global en comparación con la cirugía radical.

La pieza quirúrgica debe ser siempre orientada y marcada para el reconocimiento del patólogo. El cirujano tiene la obligación de obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor; la presencia de células tumorales en el borde quirúrgico obliga a la re-excisión o mastectomía. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

Mastectomía_ Las indicaciones son:

- Preferencia de la paciente.
- Enfermedad multicéntrica sin posibilidad de márgenes libres.
- Relación mama-tumor desfavorable para un buen resultado estético.
- Dificultad para un seguimiento adecuado.

Cirugía Oncoplástica

La cirugía Oncoplástica es una modalidad de abordaje del tratamiento conservador, que permite efectuar escisión proporcionalmente más amplia del tumor sin comprometer la imagen natural de la glándula mamaria y mejorar el resultado estético. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

Tratamiento Quirúrgico de Axila

En cáncer invasor, la evaluación axilar es parte fundamental de su manejo; el objetivo es la información pronóstica que brinda el estado ganglionar.

Ganglio Centinela

En axila clínicamente negativa (cN0), la biopsia de ganglio centinela (BGC) es el estándar en la estadificación quirúrgica, con el objetivo de conocer el estado histopatológico, lo anterior basado en los estudios aleatorizados que han demostrado la seguridad oncológica del procedimiento, y una menor morbilidad (linfedema, dolor y alteraciones sensoriales del miembro torácico y del hombro) respecto a los efectos de la disección radical de axila.

Disección Radical de Axila

Es indicada a pacientes con manejo quirúrgico primario (cirugía conservadora o mastectomía total), en quienes se ha corroborado la afección ganglionar mediante una biopsia, recordando que la extensión quirúrgica es a niveles I y II, reservando la disección del nivel III sólo cuando se encuentre con afección clínica macroscópica del mismo durante el procedimiento (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019).

Tratamiento sistémico adyuvante

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un manejo quirúrgico; sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global. La terapia sistémica deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia antes de 6 semanas de realizado el tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad.

El impacto que tiene el inicio temprano del tratamiento en términos de disminución del tiempo de recurrencia. Diferentes estudios han demostrado que el tiempo para iniciar quimioterapia adyuvante después de la cirugía definitiva debe ser menor a 60 días; a mayor tiempo de inicio de tratamiento, mayor la probabilidad de recurrencia y muerte HR 1.20 y 1.36 respectivamente. Cabe señalar que, en diversos estudios, los retrasos en la administración de quimioterapia adyuvante son más frecuentes en pacientes de mayor edad, con más comorbilidades y con desventajas sociodemográficas.

Se ha demostrado que los tumores triple negativo y HER2 positivo, son los subtipos en los que el retraso en el inicio del tratamiento adyuvante cobra mayor importancia, HR 1.54 y 3.09, respectivamente.⁷ Recientemente se dieron a conocer los resultados del análisis de cohorte de pacientes con tumores triple negativo, en donde se describe que el inicio de quimioterapia adyuvante debe ser menor a 30 días, pues está asociado a mejor SLE y SG y que por el contrario, el iniciar la quimioterapia después de transcurrido este tiempo, está asociado con 10% menor SG a 10 años. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

Tratamiento adyuvante con hormonoterapia

Se recomienda tamoxifeno (20 mg/día) por 5 años como terapia reductora de riesgo de recaída en pacientes con cirugía conservadora de mama y receptores hormonales positivos. Para mujeres postmenopáusicas puede considerarse tratamiento con inhibidor de aromataasa por 5 años. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

Tratamiento adyuvante con terapias blanco (trastuzumab/pertuzumab)

En pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER-2 neu +++ por IHQ o FISH +, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en combinación con la quimioterapia adyuvante ha permitido la obtención de beneficio tanto en la sobrevida libre de recaída (HR 0.62) como en la supervivencia global (HR 0.66).

Se recomienda iniciar la adyuvancia de trastuzumab junto con la quimioterapia con taxanos posterior al uso de antraciclinas, debido a que ésta secuencia ha demostrado ser útil y segura.

Actualmente se aconseja que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab sea de 1 año ya que aplicaciones por menos o más tiempo no han demostrado hasta el momento mejores resultados. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

Radioterapia posoperatoria en el manejo conservador (T1, T2, N0)

Las pacientes tratadas con cirugía conservadora deberán recibir radioterapia externa a la mama. La dosis será de 40,05 a 42.5 Gy en hipofraccionamiento o 50 Gy en fraccionamiento convencional. La dosis adicional (boost) será de 10 a 16 Gy.

El inicio de la radioterapia después de cirugía conservadora sin quimioterapia adyuvante debe ser en las primeras 8 semanas, después de quimioterapia neoadyuvante y cirugía, en 30 días y luego de cirugía y quimioterapia adyuvante en el primer mes. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

Quimioterapia Neoadyuvante

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). Este grupo comprende los carcinomas mamarios en estadio III. No obstante, para fines de tratamiento se agregan ciertos casos en etapas II A/B, T2-3 N0 M0, y T1-2 N1 M0. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

La quimioterapia neoadyuvante (QNA) consiste en la administración de citostáticos en pacientes con carcinoma de mama antes del tratamiento quirúrgico y fue utilizada por primera vez en 1973 en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada e inoperables. En los casos de tumores iniciales el objetivo principal es reducir el tamaño tumoral para aumentar las posibilidades de realizar un tratamiento quirúrgico más conservador y estético; y el control de las micrometástasis. En los casos de tumores localmente avanzados el objetivo es mejorar la supervivencia global y conseguir un control local de la enfermedad. (Román & Martí, 2014, págs. 12-13)

La quimioterapia neoadyuvante consigue respuestas tumorales en más de dos tercios de las pacientes con cáncer de mama operable, observándose una tasa de progresión de la enfermedad durante el tratamiento del 5%. Se puede considerar que la Quimioterapia Neoadyuvante aporta diferentes ventajas: mayor porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador, igual pronóstico que el tratamiento adyuvante y un control precoz de la enfermedad micrometastásica. Pero más allá de un beneficio clínico, la QNA representa una evaluación “in vivo” de la biología tumoral y proporciona un factor pronóstico de supervivencia en determinados subtipos tumorales. (Morales-Acuña, 2015, págs. 32-33)

Es importante conocer la posibilidad de obtener una respuesta patológica completa posterior a la neoadyuvancia óptima varía acorde el tipo molecular: Hormonosensible/HER-2 Negativo 7%, Triple Negativo 30%, y HER-2 Positivo 32-67%. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019)

Se considera que el estándar de quimioterapia neoadyuvante es de tres a cuatro ciclos de antraciclinas, seguidos de tres o cuatro ciclos de taxanos o bien un esquema sin antraciclinas por seis ciclos (taxanos+platinos) antes de la cirugía, ya que se asocian a mayores posibilidades de respuesta patológica completa (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019).

Valoración Anatomopatológica

La presencia de afectación ganglionar tras quimioterapia predice un peor pronóstico y se incluye como enfermedad residual. La gradación de Miller y Payne (MyP) y Residual Cancer Burden (Carga Tumoral Residual) han mejorado la clasificación de enfermedad residual. La clasificación de MyP se basa en el grado de pérdida de células tumorales durante el tratamiento y a diferencia de las anteriores clasificaciones no tiene en cuenta el tamaño tumoral ni a nivel macroscópico ni microscópico.

Existen controversias a la hora de definir la respuesta completa, pues hay sistemas que aceptan la presencia de carcinoma in situ y/o invasión tumoral linfovascular sin evidencia de carcinoma infiltrante como respuesta patológica completa, así como la inclusión o no de la afectación ganglionar.

Se recomienda practicar cortes paralelos al eje mayor del espécimen y realizar un estudio minucioso teniendo en cuenta que la regresión tumoral puede ser en forma concéntrica en un solo foco, o en forma de panal de abejas, de modo que queden múltiples focos en el lecho tumoral. Así mismo, es muy importante determinar el estado del margen de resección y establecer la presencia de cambios regresivos en los ganglios linfáticos regionales para detectar una posible afectación de los mismos antes del tratamiento.

El Sistema de Miller y Payne (MyP) consta de una escala de 5 categorías que tienen en cuenta el porcentaje de reducción de celularidad tumoral. El grado 1 corresponde a la ausencia de respuesta (no hay reducción en el número de células tumorales), del grado dos al grado 4 hay una respuesta parcial y el grado 5 refleja una respuesta patológica completa, en la que no hay tumor residual. Pero algunas veces puede haber carcinoma in situ y considerarse como respuesta completa. (Cárdenas-Sánchez & et-al, 2019, págs. 60-62)

Clasificación Miller y Payne, de respuesta patológica

Miller y Payne (Ogston KN et al., 2003):

- Grado 1 (pNR): ausencia de respuesta
 - Grado 2 (pPR): reducción <30%
 - Grado 3 (pPR): reducción 30-90%
 - Grado 4 (casi pCR): reducción >90%
 - Grado 5 (pCR): ausencia de cáncer infiltrante residual
Puede haber carcinoma in situ
-
- N-A: axila negativa verdadera
 - N-B: ganglios axilares positivos sin respuesta terapéutica
 - N-C: ganglios axilares positivos pero con evidencia de respuesta terapéutica
 - N-D: ganglios axilares positivos inicialmente pero negativizados tras tratamiento

Respuesta a la QNA es predictor de respuesta a largo plazo y da información pronóstica después de un breve tiempo de seguimiento, comparado con estudios en adyuvancia que proporcionan resultados a 5-10 años de seguimiento. La respuesta patológica

completa se asocia al incremento del control local y de supervivencia. (Morales-Acuña, 2015)

La respuesta patológica en el tumor primario es reflejo de la respuesta de las posibles micrometástasis a distancia. La respuesta patológica a la QNA, está relacionada con la supervivencia libre de enfermedad y la recidiva, y se propone actualmente por muchos expertos como un referente válido para la aprobación de fármacos en cáncer de mama, dada la excelente correlación con la evolución a largo plazo. (Pla Farnos, 2015)

Graduación de la Respuesta Patológica HBCR

Respuesta patológica ganglio linfático axilar postquimioterapia neoadyuvante según sistema Pinder:

- No evidencia de enfermedad metastásica y no evidencia de cambios en nodos linfáticos.
- Tumor metastásico no detectado, pero evidencia de respuesta al tratamiento (fibrosis).
- Enfermedad metastásica presente, pero también hay evidencia de respuesta al tratamiento (fibrosis nodal).
- Enfermedad Metastásica presente sin evidencia de respuesta al tratamiento. (Pinder SE)

Intervalo entre la finalización de la QNA y tratamiento quirúrgico

El intervalo entre la finalización de la Quimioterapia Neoadyuvante, es contradictorio sin embargo la mayoría de los estudios consideran el tiempo ideal es aquel menor a 8 semanas una vez finalizado el tratamiento sistémico, teniendo como referencia que posterior a este tiempo para que ocurra algún grado de regresión tumoral.

Se debe incorporar la intervención quirúrgica al tratamiento locorregional, posterior al tratamiento sistémico preoperatorio, incluso cuando la respuesta patológica a la Quimioterapia Neoadyuvante hay sido completa, se ha demostrado que está asociado a disminución de las tasas de recidiva locorregional.

RPC e intervalo entre la finalización de la QNA, 6.5% obtuvo RPC con intervalo de cuatro semanas, sin embargo, fue la misma respuesta que tuvieron las pacientes que la intervención se dio con más de doce semanas posteriores al último ciclo de QNA 6.5%. (López-Velásquez, 2017)

VII. Diseño Metodológico

Tipo de estudio

De acuerdo al método de investigación de Nuet, el presente estudio fue observacional, según el nivel de profundidad inicial fue descriptivo (Piura, 2006), de acuerdo a la definición de Hernández, Fernández y Baptista (2014) fue correlacional, en relación al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información fue retrospectivo, por el periodo y secuencia fue transversal con un enfoque mixto, unidireccional se buscó una sola interpretación final.

Área de Estudio

El área de estudio de la presente investigación, estuvo centrada en las pacientes ingresen con diagnóstico de cáncer de mama, candidatas a neoadyuvancia del departamento de ginecología, al servicio de Oncología del Hospital Bertha Calderón Roque de noviembre del 2018 a noviembre 2019.

Universo y Muestra

Para el desarrollo de la investigación y por sus características particulares, la población objeto de estudio fue definida por 472 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el servicio de Oncología del Hospital Bertha Calderón Roque en el periodo de estudio. El tamaño de la muestra en el presente estudio correspondió con el muestreo no probabilístico que incluye a las pacientes que cumplen los criterios de inclusión y exclusión.

A partir de un universo de 472 pacientes, el tamaño de la muestra no probabilística de acuerdo al criterio basados en expertos es de 84 pacientes que cumplieron los criterios, al tratarse de una población menor de 200, se tomó el total de pacientes.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes diagnosticadas en estadio II B a III C
- ✓ Diagnóstico histológico de neoplasia infiltrante de mama.
- ✓ Enfermedad loco-regional, sin sospecha de diseminación
- ✓ Tratamiento neoadyuvante según protocolo.
- ✓ Seguimiento según protocolo.

Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes diagnosticadas en estadio menor o igual a II A y estadio IV
- ✓ Pacientes con extirpación previa de la lesión mamaria.
- ✓ Pacientes diagnosticadas de neoplasia infiltrante con lesión de 20 mm o inferior, por métodos de imagen o exploración clínica.
- ✓ Pacientes con enfermedad diseminada.
- ✓ Pacientes con esquemas de tratamiento neoadyuvante incompleto.
- ✓ Pacientes que realicen tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia.

Unidad de Análisis:

Fue secundario, con la obtención información de los expedientes del departamento de estadística que fueron ingresadas con Diagnóstico de cáncer de mama al servicio de oncología del Hospital Bertha Calderón Roque en el periodo comprendido.

Obtención de la información

La información se obtuvo de los expedientes de pacientes que acudieron al servicio de oncología del Hospital Bertha Calderón Roque, en el periodo de noviembre 2018 a noviembre 2019.

Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Datos e Información

La presente investigación utilizó al *Paradigma Socio-Crítico*, de acuerdo a esta postura, todo conocimiento depende de las prácticas de la época y de la experiencia. (Pérez Porto, 2014). Se realizó previa coordinación con autoridades, la selección de los expedientes de las pacientes, previa filtración según criterios de inclusión/exclusión. Se llenó el instrumento de recolección. (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014, págs. 532-540).

Lista de variables por objetivo

Objetivo 1

Edad

Procedencia

Estado Civil

Escolaridad

Ocupación

Sana

DM2 / HTA

Obesidad

Otras

IMC

Objetivo 2

Estadios

II B

III A

III B

III C

Estirpe Histológico

Tipo Molecular

Ki 67

Terapia Farmacológica

Cirugía Realizada

Intervalo entre QNA y Cirugía

Miller Payne

Sistema de Pinder

Objetivo 3

Correlación de variable objetivo 2 con
respuesta patológica de tumor primario

Correlación de variable objetivo 2 con
respuesta patológica en axila.

Matriz de Operacionalización de Variables: Objetivo General: Analizar respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama en el Hospital Bertha Calderón Roque noviembre 2018 a noviembre 2019

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Dimensiones	Indicador	Categorías Estadísticas	
<p><u>Objetivo Especifico 1</u></p> <p>Describir las características sociodemográficas, clínicas y antecedentes de la población en estudio</p>	<p>Características Socio-Demográficas De las pacientes</p>	<p>1.1 Edad</p> <p>1.2 Procedencia</p> <p>1.3 Estado Civil</p>	<p>1.1. Tiempo transcurrido del nacimiento a la fecha.</p> <p>1.2. Ubicación de residencia actual.</p> <p>1.3. Condición legal de unión de pareja</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Cualitativa</p> <p>Cualitativa</p>	<p>< 18 años 19-35 años 36 Aa 49 años 50 a 65 años Mayor 65 años</p> <p>Urbana Rural</p> <p>Casada Soltera Unión Estable</p>

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Dimensiones	Indicador	Categorías Estadísticas	
<p><u>Objetivo Especifico 1</u></p> <p>Describir las características sociodemográficas, clínicas y antecedentes de la población en estudio</p>	<p>Características Socio-Demográficas De las pacientes</p>	<p>1.4 Escolaridad 1.5 Ocupación 1.6 Comorbilidad 1.7 Índice de masa corporal</p>	<p>1.4.Nivel académico de la paciente 1.5.Cargo laboral que posee 1.6.Comorbilidad como antecedente patológico personal. 1.7.Relación de talla y peso corporal</p>	<p>Cualitativa Cualitativa Cualitativa Cualitativa</p>	<p>Analfabeta Primaria Secundaria Universitaria Ama de casa Comerciante Estudiante Otra Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial Artritis Reumatoide Cardiopatía Nefropatía Ninguna Normopeso Bajo peso Sobre peso Obesidad</p>

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Dimensiones	Indicador	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
<p><u>Objetivo Especifico 2</u></p> <p>Conocer el estadio clínico, fenotipos moleculares, tipos histológicos, terapia utilizada y respuesta patológica de las pacientes en estudio.</p>	<p>Estadio clínico</p>	<p>Según clasificación</p>	<p>Estadio Según clasificación TNM</p> <p>Ki67</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Cuantitativa</p>	<p>II B</p> <p>III A</p> <p>III B</p> <p>III C</p> <p>Leve (<15%)</p> <p>Moderado (15-30)</p> <p>Alto (>30)</p>

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Dimensiones	Indicador	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
<p><u>Objetivo Especifico 2</u></p> <p>Conocer el estadio clínico, fenotipos moleculares, tipos histológicos, terapia utilizada y respuesta patológica de las pacientes en estudio.</p>	<p>Estadio clínico</p>		<p>Estirpe Histológico</p> <p>Tipo Molecular</p> <p>Terapia farmacológica recibida</p> <p>Cirugía realizada</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Cualitativa</p> <p>Cualitativa</p> <p>Cualitativa</p>	<p>Ductal Infiltrante Lobulillar infiltrante Mucinoso Papilar</p> <p>Luminal A Luminal B Triple negativo Her 2 Neu</p> <p>Taxano Antraciclina Ambas</p> <p>Mastectomía Radical Cirugía Conservadora</p>

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Dimensiones	Indicador	Categorías Estadísticas	
<p><u>Objetivo Especifico 3</u> Establecer correlación entre edad, obesidad, estadio clínico, tipo histológico, subtipo molecular, terapia recibida e intervalo entre QNA y la cirugía con la respuesta patológica</p>	<p>Correlación</p>	<p>Correlación Con Respuesta Patológica Tumor Primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad-Respuesta patológica • Comorbilidades-Respuesta patológica • IMC-Respuesta patológica • Estadio clínico-Respuesta patológica • Estirpe histológica / Respuesta patológica • Tipo molecular / Respuesta patológica • Terapia farmacológica recibida/ Respuesta patológica • Numero de ciclos de Quimioterapia-Respuesta patológica • Intervalo entre la QT y Cirugía-Respuesta patológica 	<p>Chi cuadrado</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Numérica</p>

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Dimensiones	Indicador	Categorías Estadísticas	
<p><u>Objetivo Especifico 3</u> Establecer correlación entre edad, obesidad, estadio clínico, tipo histológico, subtipo molecular, terapia recibida e intervalo entre QNA y la cirugía con la respuesta patológica en tumor primario y axila</p>	<p>Correlación</p>	<p>Correlación Con Respuesta Patológica en Axila</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estirpe histológica- Respuesta patología • Tipo molecular-Respuesta patológica • Terapia farmacológica recibida-Respuesta patológica • Respuesta patológica tumor primario-Respuesta patológica 	<p>Chi cuadrado</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Numérica</p>

Plan de Tabulación y Análisis Estadístico

Plan de Tabulación

Se realizaron tablas de frecuencia con valores porcentuales, para las variables numéricas se utilizó el intervalo de confianza, para las variables de categoría gráficas de barra y porcentaje, para las variables dicotómicas gráficos de pastel, para las correlaciones se utilizaron Pearson en variables numéricas, Spearman y Chi cuadrado en variables de categoría y Kendall en variables ordinales. En las tablas de contingencia se utilizó Phi en variables cuantitativas dicotómicas, Pi de coeficiente de contingencia y V de Kramer para variables cuantitativas en escala nominal. Tau C de Kendall para variables cualitativas en escala ordinal. Los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman para variables cuantitativas en escala de intervalo o razón

Plan de Análisis Estadístico

A partir de los datos recolectados, se diseñó la base datos correspondiente, utilizando el software estadístico SPSS, v. 24 para Windows. Posterior a la realización del control de calidad de los datos registrados, se realizaron los análisis estadísticos pertinentes. De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables cuantitativas y cualitativas guiada por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos, se realizarán los análisis descriptivos y de correlación correspondientes a las variables nominales y/o numéricas, entre ellos: El análisis de frecuencia, estadísticas descriptivas según cada caso, tablas de 2x2. Además, se realizaron gráficos del tipo: pastel o barras de manera univariadas para variables de categorías en un mismo plano cartesiano, barras de manera univariadas para variables dicotómicas, que permitan describir la respuesta de múltiples factores en un mismo plano cartesiano. Tablas cruzadas con correlación de variable.

Se realizarán los siguientes cruces de variables:

Edad / Respuesta patológica tumor primario

Comorbilidades / Respuesta patológica tumor primario

IMC / Respuesta patológica tumor primario

Estadio clínico / Respuesta patológica tumor primario

Estirpe histológica / Respuesta patológica tumor primario

Tipo molecular / Respuesta patológica tumor primario

Terapia farmacológica recibida/ Respuesta patológica tumor primario

Numero de ciclos de Quimioterapia Neoadyuvante / Respuesta patológica tumor primario

Intervalo entre la QT y Cirugía / Respuesta patológica tumor primario

Estirpe histológica / Respuesta patología en axila

Tipo molecular / Respuesta patológica en axila

Terapia farmacológica recibida / Respuesta patológica en axila

Respuesta patológica tumor primario/ Respuesta patológica en axila

Estadio clínico / Estirpe histológico

Consideraciones éticas:

- ✓ Se solicitó permiso al sub-médico docente del hospital, explicándole mediante solicitud escrita en qué consiste la investigación para la revisión de expedientes, y se aplicará el cuestionario
- ✓ No se mencionaron los nombres de los pacientes en estudio.
- ✓ No se registraron los nombres de los profesionales de salud que intervengan en algún momento en la atención de los pacientes en estudio.

VIII. Resultados

Respecto a la edad el 34.5% de las pacientes en estudio se encontraba entre 50-59 años, seguido del grupo de 60-69 años representando el 28.6%, continuando en frecuencia el rango de edad de 40-49 años siendo este un 19%, los grupos de menos frecuencia son los de 30-39 años 13.1%, 20-29 años 3.6% y finalmente el grupo de mayores de 70 años equivalente tan solo a 1.2%. (Ver figura 1)

En cuanto a la procedencia de las pacientes en estudio, el 71.4% eran procedentes del área urbana, correspondiendo el 24% al área rural. (Ver figura 2)

La mayoría de las pacientes de la población estudiada eran casadas 44%, seguido de solteras 31% y en menor frecuencia unión de hecho 25%. (Ver figura 3)

De acuerdo a la escolaridad el 40.5% de la población curso secundaria, 34.5% únicamente estudio primario, estudiaron hasta el nivel universitario 14.3% y no tuvieron ningún tipo de estudio el 10.7%. (Ver figura 4)

La principal ocupación de las pacientes de este estudio era ser ama de casa representando 78.6%, seguido de aquellas que son comerciantes 11.9%, otras 4.8%, y la menor frecuencia corresponde en igual medida a aquellas que son estudiantes y personal de salud ambas 2.4%. (Ver figura 5)

Del total de la población en estudio el 51.2% no tenía comorbilidades, y en aquellas que se logró identificar patologías asociadas, Hipertensión Arterial es la más frecuente en el 21.4%. (Ver figura 6)

En relación a la Estadificación Clínica de las pacientes en la valoración inicial, se encontraban en estadios localmente avanzados siendo el estadio III B el de mayor frecuencia, representa el 45.2%, estadio III A corresponde al 44%, el estadio III C comprende el 6 % de la totalidad de las pacientes y la menor frecuencia la ocupa el estadio II B con 4.8%. (Ver figura 7)

La estirpe ductal infiltrante es el más frecuente representando el 82.1% de la población, seguido de carcinoma lobulillar infiltrante con 15.5%, y en mucho menor frecuencia los de tipo mucinoso y papilar ambos con un 1.2% de la población en estudio respectivamente. (Ver figura 8))

Respecto a los tipos moleculares del cáncer de mama, Luminal A es el más frecuente en mi estudio con un 44% de la población, Triple Negativo y Luminal B se encuentran en proporciones similares representan el 23.8% y 21.4% respectivamente, y la menor frecuencia corresponde al HER-2 con el 10.7%. (Ver figura 9)

KI 67 determina el índice de proliferación celular, encontrándose en 51.2% alto índice de proliferación, 26.2% índice de proliferación bajo e índice de proliferación medio en 22.6% de las pacientes. (Ver figura 10)

La terapia usada como Neoadyuvancia predominante en mi población de estudio fue la que se usó de forma combinada dos líneas de QT (Antraciclínas+Taxanos) 48.8% de la población, seguido de Antraciclínas como única línea de tratamiento en el 39.3% de los casos, y finalmente Taxanos como única línea de tratamiento en el 10% de las pacientes. (Ver figura 11)

La relación entre el uso de una sola línea y dos líneas de QT es de 48.8% respecto al 51.2%. (Ver figura 12)

Un total de 10 pacientes que representan el 11% de la población recibieron régimen de tratamiento solo con taxanos, en este grupo en particular el número de ciclos fue variable siendo 4 ciclos con un intervalo de 21 días entre cada ciclo, la mayor frecuencia (80%), hasta pacientes que recibieron un total de 12 ciclos, cada ciclo con intervalo de una semana entre sí, estas representan la menor frecuencia 10%. (Ver figura 13)

El grupo de pacientes que cumplió Antraciclinas como única línea de QT, 33 pacientes, el 100% recibió cuatro ciclos de QNA. (Ver figura 14)

La respuesta patológica más frecuente posterior a quimioterapia neoadyuvante fue grado 3 equivalente al 46.4% de las pacientes, 19% tuvieron una respuesta grado 2, y los grupos de pacientes con mejor respuesta al tratamiento es decir grado 4 y 5 a ambos les corresponde 11.9% respectivamente, y los de peor respuesta representan la menor frecuencia, grado 1 el 10.7%. (Ver figura 15)

Al evaluar respuesta patológica objetivamente en si hubo o no cambios, el 77.4% de las pacientes obtuvo una respuesta parcial, seguidas de las que presentaron una respuesta completa 11.9% y finalmente aquellas en las que no hubo respuesta 10.7% (Ver figura 16)

El 45.2% fue intervenida quirúrgicamente entre las 6-8 semanas posteriores a finalizar la QNA, cifra muy similar al grupo de pacientes que se realizó cirugía después de 8 semanas del último ciclo de QNA, solo en 9% de los casos la cirugía fue antes de las 6 semanas. (Ver figura 17)

Según el sistema de Pinder para evaluar respuesta patológica a nivel de axila, se encontró respuesta completa en un 21.4%, por el contrario 19% no presentó ninguna respuesta al tratamiento QNA. Hay que destacar que 14.3% de las pacientes no reportaba la respuesta a nivel axilar en el resultado de biopsia quirúrgica. (Ver figura 18)

Del total de pacientes el 91.7% se sometieron a cirugía radical y solo un 8.3% se realizó procedimiento conservador. (Ver figura 19)

En esta tabla obtuvimos el ***Coefficiente de Correlación Tau B de Kendall*** entre el grado de respuesta patológica y la edad, con un valor de 0.18, este valor positivo indica una asociación positiva; es decir, a medida que aumentan los valores de una variable, aumentan los de la otra. Sin embargo, por estar entre 0 y 0.5 esta asociación es débil. Este resultado es significativo con un valor p 0.028 menor que el valor alfa p 0.05. (Cuadro 1)

En esta tabla obtuvimos la asociación V de Kramer entre el grado de respuesta patológica y la obesidad, con un valor de 0.27, este valor positivo indica una asociación positiva; es decir, a medida que aumentan los valores de una variable, aumentan los de la otra. Sin embargo, por estar entre 0 y 0.5 esta asociación es moderada. Este resultado no es significativo con un valor p 0.18 mayor que el valor crítico alfa p 0.05. (Cuadro 2)

En esta tabla obtuvimos el Coeficiente ***de Correlación Tau B o C de Kendall*** entre el grado de respuesta patológica y el estadio clínico, con un valor de -0.024 y -0.021, este valor negativo indica una asociación negativa; es decir, a medida que aumentan los valores de una variable, disminuyen los de la otra. Sin embargo, por estar cercano al cero esta asociación es débil. Este resultado no es significativo con un valor p 0.8 mayor que el valor alfa p 0.05. (Cuadro 3)

Comparando estadio clínico con respuesta patológica, se obtuvo que el 36.9% de la población corresponden al estadio III B, los cuales predominantemente obtuvieron una respuesta patológica parcial 47.7%, la respuesta patológica completa se obtuvo en mayor frecuencia en el estadio III A con un 70%. Esta asociación de variables fue estadísticamente significativa al encontrarse un valor de Chi cuadrado de 10.7. (Cuadro 4)

La estirpe histológico más común en nuestra población es el Ductal Infiltrante 82.1%, en relación a la respuesta patológica a la QNA 65.5% de todos las pacientes con este tipo histológico obtuvieron una respuesta parcial, cabe mencionar que la respuesta patológica completa se obtuvo en 11.9% de la población y de esto el 70% son de tipo Ductal. La asociación de estas variables resulto con valor estadístico significante al encontrarse un valor de Chi Cuadrado de 16.2. (Cuadro 5)

Respecto al tipo molecular y la respuesta patológica de cada uno de estos, el 34.5% de las pacientes corresponden al tipo molecular Luminal A, los cuales tuvieron una respuesta parcial en el 44.6%, así mismo se obtuvo el mayor porcentaje de respuesta completa Luminal A 50% y Luminal B 40%. Dichos resultados tienen valor estadístico significativo, mediante un Chi Cuadrado de 8.3(Cuadro 6)

Al comparar la terapia recibida en QNA con la respuesta patológica, encontré que el 36.9% recibió tratamiento con dos líneas de QT (Antraciclinas + Taxanos), de este grupo 47.7% obtuvo una respuesta patológica completa, más sin embargo la respuesta patológica completa tuvo una mayor frecuencia en el régimen de una sola línea de QT a base de antraciclinas 7.1% que representa el 70% del total de respuesta patológica completa, siendo significativo estadísticamente por concordar con un valor de Chi cuadrado de 5. (Cuadro 7)

Al comparar el intervalo desde que se finalizó la QNA y la realización de la cirugía, el intervalo entre 6-8 semanas, así como el mayor de 8 semanas obtuvieron la misma frecuencia en ambos casos correspondían al 34.5%, obteniendo una respuesta patológica parcial en el 44.6%, mientras que el 60% de las pacientes que obtuvieron una respuesta patológica completa fueron intervenidas entre 6-8 semanas una vez que se finalizó la QNA. Esta asociación fue estadísticamente significativa por presentar un valor de Chi cuadrado mayor a 3.84 concordante con 4.9. (Cuadro 8)

Al relacionar la estirpe histológica del cáncer de mama con la respuesta patológica completa a nivel de axila según el sistema de Pinder, encontramos que el 82.1% de la población corresponde a tipo Ductal Infiltrante, del total de pacientes con respuesta patológica completa en axila (21.4%), el 72.2% son de tipo Ductal, destacamos que en el 14.3% de las pacientes el reporte de biopsia quirúrgica no estadifica la respuesta axilar, siendo altamente significativo estadísticamente por un valor de Chi Cuadrado de 14.1. (Cuadro 9)

Comparando el tipo molecular con la respuesta patológica a nivel de axila, encontramos que el 44% de la población es Luminal A, en este grupo también se encuentra el porcentaje más alto de respuesta patológica completa en axila con 8.3% del 21.4% total. Siendo este estadísticamente significativo al presentar un valor de Chi Cuadrado 12.2 (Cuadro 10)

Al establecer relación entre el tratamiento recibido de QNA y la respuesta patológica en axila, el 61.1% de las pacientes que tuvieron una respuesta completa fueron tratados con régimen de una sola línea de QT a base de Antraciclinas. Esta asociación es estadísticamente significativa, presentando un valor de Chi Cuadrado de 9.5. (Cuadro 11)

El principal tipo histológico de cáncer de mama encontrado en nuestra población es de tipo Ductal Infiltrante, que representa 82.1% del total de pacientes, encontrándose la mayoría en etapas localmente avanzadas en mayor proporción en estadio clínico III B correspondiendo a 35.7%, esta asociación es estadísticamente significativa presentándose un valor de Chi Cuadrado de 4.5 (Cuadro 12)

El 100% de las pacientes con respuesta patológica completa a nivel del tumor primario obtuvo respuesta completa a nivel de los ganglios axilares, con una elevada concordancia estadística y completa significancia al presentar valor de Chi cuadrado de 63.2 y confiabilidad de 0.000. (Cuadro 12)

IX. Discusión y Análisis

Dentro de los hallazgos más relevantes del estudio:

Mediante este estudio logré demostrar que las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado predominan en el rango de edad entre 50-59 años, correspondiendo al 34.5% de la población evaluada, mostrando que cada vez la edad de aparición de la enfermedad es menor.

Los resultados evidencian que en este grupo de pacientes la estirpe histológica predominante corresponde a carcinoma ductal infiltrante, equivalente al 82.1%.

Se encontró que dentro de los tipos moleculares del cáncer de mama en nuestra población predominan los tumores con receptores hormonales positivos, Luminal A es el más frecuente con un 44% de la población, y Luminal B representan el 23.8%, lo cual brinda mejores opciones terapéuticas y un mejor pronóstico.

Las pacientes con cáncer de mama en estadios localmente avanzados, candidatas a quimioterapia neoadyuvante se encuentran entre estadio III A y III B, corresponden al 45.2% y 44% respectivamente.

Menos de la mitad de los pacientes fueron tratados con el régimen de terapia con líneas de QT en un 48.8%, Antraciclina+Taxanos, como recomiendan las guías internacionales, cabe destacar que de las pacientes que si recibieron las dos líneas de fármacos el 100% cumplió al menos un total de ocho ciclos, respetando los estándares internacionales.

Un total de 10 pacientes tuvieron una respuesta patológica completa en el tumor primario, esto representa el 11.9% de la población en estudio, cabe destacar únicamente 9 pacientes no presentaron ninguna respuesta patológica a QNA, esto corresponde a 10.7%, en la mayoría de las pacientes 55 (77.4%), la respuesta patológica fue parcial, demostrando que hubo impacto en tumor primario posterior al tratamiento sistémico.

También se encontró buena respuesta a nivel axilar, con respuesta patológica completa en 18 pacientes lo que significa el 21.4%, lo cual mejora significativamente el pronóstico de las pacientes. El 100% de las pacientes con respuesta patológica completa a nivel del tumor primario obtuvo respuesta completa a nivel de los ganglios axilares.

Dentro de las dificultades en la realización de este estudio:

Falta de orden en los expedientes clínicos, lo cual no permite un mejor uso de la información con fines de investigación.

El tamaño de la muestra se redujo, puesto que aparte de los criterios de exclusión, muchas de las pacientes que en un principio son candidatas a Neoadyuvancia abandonan el tratamiento por múltiples razones entre las más comunes: no acepta su enfermedad, no desea ningún tipo de tratamiento, efectos adversos a QNA, fallecen mientras se encuentran en tratamiento.

No se dispone de estandarización en la evaluación de la respuesta patológica a nivel de ganglios axilares, por tal razón en nuestro estudio encontramos que 12 pacientes equivalentes al 14.3% no cuentan con este dato en el resultado de biopsia quirúrgica, lo cual representa un sesgo al momento de la evaluación de los resultados.

No se consideró como comparativos estudios de imagen previo y post QNA, puesto que en la unidad donde se llevó a cabo el estudio no se realizan de forma sistemática control de estudios de imagen posterior a finalizar QNA.

Relación con otras conclusiones:

Respecto a la edad el 34.5% de las pacientes en estudio se encontraba entre 50-59 años, seguido del grupo de 60-69 años representando el 28.6%, lo cual no guarda relación con lo descrito por Caballero, el 60% de los cánceres de mama ocurren en mujeres de más de 60 años. Este porcentaje aumenta mucho más después de los 75 años (3).

En relación a las variables sociodemográficas, la mayoría de pacientes respecto a escolaridad 40.5% cursó secundaria, estos resultados guardan estrecha relación a los encontrados por López, 42% son originarias del departamento de Managua, le siguen aquellas procedentes de Rivas con un 9.7% y las menos afectadas proceden de otros departamentos de Nicaragua con 3.2% en cada uno de ellos (12).

La comorbilidad encontrada con mayor frecuencia es Hipertensión Arterial 17.9%, la respuesta patológica completa se encontró con mayor frecuencia en las pacientes que ni tenían ninguna comorbilidad 80% comparado con aquellas que, si tenían una o más comorbilidades, en los estudios de referencia no se estableció relación entre comorbilidades y su respuesta a QNA.

Comparando tipo molecular y la respuesta patológica de cada uno de estos, el 34.5% de las pacientes corresponden al tipo molecular Luminal A, los cuales tuvieron una respuesta parcial en el 44.6%, así mismo se obtuvo el mayor porcentaje de respuesta completa Luminal A 50% y Luminal B 40%. Con esos resultados el estudio difiere de Cárdenas-Sánchez, la posibilidad de obtener una respuesta patológica completa posterior a la neoadyuvancia óptima varía acorde el tipo molecular: Hormonosensible/HER-2 Negativo 7%, Triple Negativo 30%, y HER-2 Positivo 32-67% (6).

El estándar de quimioterapia neoadyuvante es de tres a cuatro ciclos de antraciclinas, seguidos de tres o cuatro ciclos de taxanos o bien un esquema sin antraciclinas por seis ciclos (taxanos+platino) antes de la cirugía, según Cárdenas- Sánchez (6), en el presente estudio la relación entre terapia con dos líneas de QT y una sola línea de QT es de 48.8% respecto al 51.2%, lo cual difiere con los estudios y guías de referencia, sin embargo respecto al número de ciclos cuando se utiliza régimen combinado si se cumplen los estándares internacionales.

La presencia de afectación ganglionar tras quimioterapia predice un peor pronóstico y se incluye como enfermedad residual, según Cárdenas-Sánchez (6), lo cual se correlaciona con los hallazgos obtenidos, de las pacientes con afectación ganglionar 19% no presentó ninguna respuesta al tratamiento QNA.

Se considera que la respuesta patológica en el tumor primario es reflejo de la respuesta de las posibles micrometástasis, Pla Farnos (16), este estudio avala las referencias encontrando que el estadio localmente avanzado con menor número de micrometastasis obtuvo la respuesta patológica completa en el tumor primario, estadio III A con un 70%.

A nivel de axila la respuesta patológica completa se obtuvo en 21.4%, los estudios anteriores solo abordan la respuesta patológica en el tumor primario, por lo cual no se han podido comparar los resultados.

X. Conclusiones

En Nicaragua HBCR centro nacional de Oncología Ginecológica, las pacientes con estadios localmente avanzados en estudio se encontraban entre 50-59 años. En asociación con la respuesta patológica esta fue parcial. La mayoría de estas pacientes no presentaba ninguna comorbilidad, y en el grupo donde sí se identificaron comorbilidades la más asociada fue Hipertensión Arterial. No hubo una asociación estadísticamente significativa entre obesidad y respuesta patológica.

De las pacientes que cursan con enfermedad localmente avanzada, la mayor parte de la población corresponde a EC III B y EC III A, la respuesta patológica completa se obtuvo en mayor frecuencia en el estadio III A. La estirpe histológica predominante dentro de las pacientes estudiadas fue ductal infiltrante, en relación a tipo molecular los tumores con receptores hormonales positivos y HER-2 negativo son los más frecuentes, Luminal A y Luminal B respectivamente. El régimen terapéutico más usado fue una sola línea de QT en relación a terapia con dos líneas de QT. La respuesta patológica a nivel del tumor primario basados en la clasificación Miller y Payne fue en la mayoría de las pacientes respuesta patológica parcial, y en menor frecuencia respuesta patológica compleja y en aun menor proporción aquellas pacientes en las que no hubo respuesta al tratamiento. Al evaluar respuesta de los ganglios axilares se obtuvo respuesta patológica completa en la mayoría de las pacientes frente a las que no tuvieron respuesta.

Al realizar la asociación entre estas variables, todas las pacientes con respuesta patológica completa a nivel del tumor primario tuvieron respuesta patológica completa a nivel de ganglios axilares, con una asociación positiva muy alta, siendo estadísticamente significativa.

Dentro de las aplicaciones e implicancias del estudio, los resultados obtenidos pueden ser la base a nuevas investigaciones, motivando la investigación orientada a estudios analíticos como cohortes o series de casos. Así mismo lograr estandarizar escalas de evaluación de evaluación de la respuesta a QNA.

XI. Recomendaciones

Servicio de Oncología:

- ✓ Crear protocolos para la aplicación de Quimioterapia Neoadyuvante en donde se establezcan de forma estándar las líneas de fármacos y número de ciclos, con mayor apego a las guías internacionales.
- ✓ Garantizar el adecuado llenado de las hojas de solicitud de biopsia quirúrgica tanto en físico como en el sistema de vigilancia en línea SIVIPCAN, incluir de forma estricta el tratamiento recibido previo al procedimiento quirúrgico.
- ✓ Realizar y estandarizar evaluación de estudios de imagen (Mamografía), en las pacientes posterior a finalizar QNA.
- ✓ Implementar marcaje del tumor primario con clips, para en un futuro poder realizar más cirugías conservadoras.

Servicio de Patología:

- ✓ Estandarizar los sistemas de evaluación de respuesta patológica tanto en tumor primario como en ganglios axilares.

HBCR/HFVP:

- ✓ Motivar a médicos residentes, y estudiantes de pregrado a continuar realizando estudios de interés en el servicio de Oncología.

XII. Referencias Bibliográficas

1. Acevedo, C., Santander, G., & et-al. (2016). Patrones de reducción luego de quimioterapia neoadyuvante por cáncer de mama Implicancias en la cirugía conservadora. *Revista Médica Uruguaya*, 104-108.
2. Arichuluaga, A., Gil, A. B., & Gi, L. B. (2016). Respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante (qtn) según subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología*, 67 - 89.
3. Baulies Caballero, S. (2014). Factores predictivos de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cancer de mama. *Universidad Autónoma de Barcelona*, 23-45, 56-87, 100-145.
4. Bouzon Alberto, A. B. (2016). *Factores de riesgo de afeccion de los margenes quirurgicos en la cirugia conservadora del cancer de mama tras quimioterapia neoadyuvante*. La Coruña, España: Cirugia Española.
5. Bueno, G. A. (2017). CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA DETERMINADOS POR INMUNOHISTOQUÍMICA AREQUIPA, PERÚ. *Revista Peru Medica Especialista en Salud Publica*, 472 - 490.
6. Burgués, O. (2017). CONTROVERSIAS EN PATOLOGÍA-PREGUNTA A LA SEAP. *Sociedad Española de Anatomía Patológica*, 23-40.
7. Cárdenas-Sánchez, J., & et-al. (2019). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cancer mamario. *Consejo Oncologico Mexicano: COLIMA*, 74.
8. Castilla, E. J., Money, E. R., & Cuellar, M. (2018). Clasificación molecular del cáncer de mama. *Medigrafic*, 87-97.
9. Chico-Urbina, M. I. (2015). IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES POR INMUNOHISTOQUÍMICA DE CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO,

UNIDAD DE MASTOLOGÍA. *PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL
ECUADOR*, 11-23, 35-56, 88-93.

10. DELGADO, S. N. (2013). EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES PRE Y POSTMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS. *REPOSITORIO ACADEMICO USMP*, 33-45, 67-78.
11. Giménez-Martínez, P. L., & Flores-Rodríguez, L. E. (2018). Respuesta al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama del Departamento de Oncología Médica del Hospital de Clínicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 4-11.
12. GLOBOCAN. (2018).
13. Guindo, A. R., Álvarez, C. M., & Hernández, D. H. (2016). Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. *Rev Senología y Patología Mamaria*, 120-127.
14. INCAN. (s.f.). Oncoguía .
15. López-Velásquez, E. (2017). Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante según la clasificación de Miller y Payne en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado operadas por el servicio de Oncología del HBCR en el I semestre del año 2016. *Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua - Managua*, 22-35, 56-70.
16. McDonald Sh, S. D. (2004; 54. 345-361). Performance and reporting of clinical breast examination.
17. Melo-Sánchez, S. A., & Gelvez-Parra, L. T. (2015). Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. *Artículo de investigación científica y tecnológica UNAB*, 193-203.

18. Mohar, R. V.-G. (Enero-Abril 2015). *Cancer de mama en el Instituto Nacional de Cancerologia*. Mexico DF, Mexico: Revista Mexicana de Mastologia.
19. Morales-Acuña, M. A. (2015). Frecuencia de receptores hormonales, estrógeno, progesterona y Her2 Neu y comportamiento clínico e histológico de las pacientes atendidas con Cáncer de Mama en el Programa de Oncología del Hospital Huembes en el periodo comprendido 2005-2009. *Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua*, 23-46.
20. Pinder SE, P. E. (s.f.). *Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy*.
21. Pla Farnos, M. J. (2015). *Patrones de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y conservación mamaria*. Universidad Autónoma de Barcelona.
22. Ramirez-Torres Nicolas, M.-M. C.-B.-M.-A.-R.-A.-M.-R.-P.-A. (2015). *Analisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante al añadir docetaxelsecuencial a fluoracilo, epirrubicina y ciclofosfamida en paceintes con cancer de mama avanzado*. Guerrero, Mexico: Sociedad Mexicana de Oncologia.
23. Rebollo Francisco, G. d. (2012). *Quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirurgico en pacientes con cancer de mama localmente avanzado*. Huelva, España: Revista de Senologia y Patologia Mamaria.
24. Román, A., & Martí, C. (2014). Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. *Revista Clinica de senologia y cancerologia de Panamá*, 11-17.
25. Rosales-Delgado, S. Y. (2019). Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama según sus fenotipos moleculares en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte – 2017 al 2019. *UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO*, 17-22.

26. Ruvalcaba, E., Barreda, L., & et-al. (2014). Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama. *Gaceta Médica de México*, 161-170.
27. Sabadell-Mercadal, M. D. (2017). FENOTIPOS INTRÍNSECOS Y RESULTADOS CLÍNICOPATOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. *Universidad Autónoma de Barcelona*, 22-34, 67-89, 112-134.
28. Uribe, J., & Martínez, C. (2014). ESTRATEGIA EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE TUMORES LUMINALES B CON INHIBIDORES DE AROMATASA MEDIANTE EVALUACIÓN DEL KI67. *Revista Venezolana de Oncología*, 70-84.



XIII. Anexo

Figura 1: Distribución de las pacientes en estudio según rango de edad.

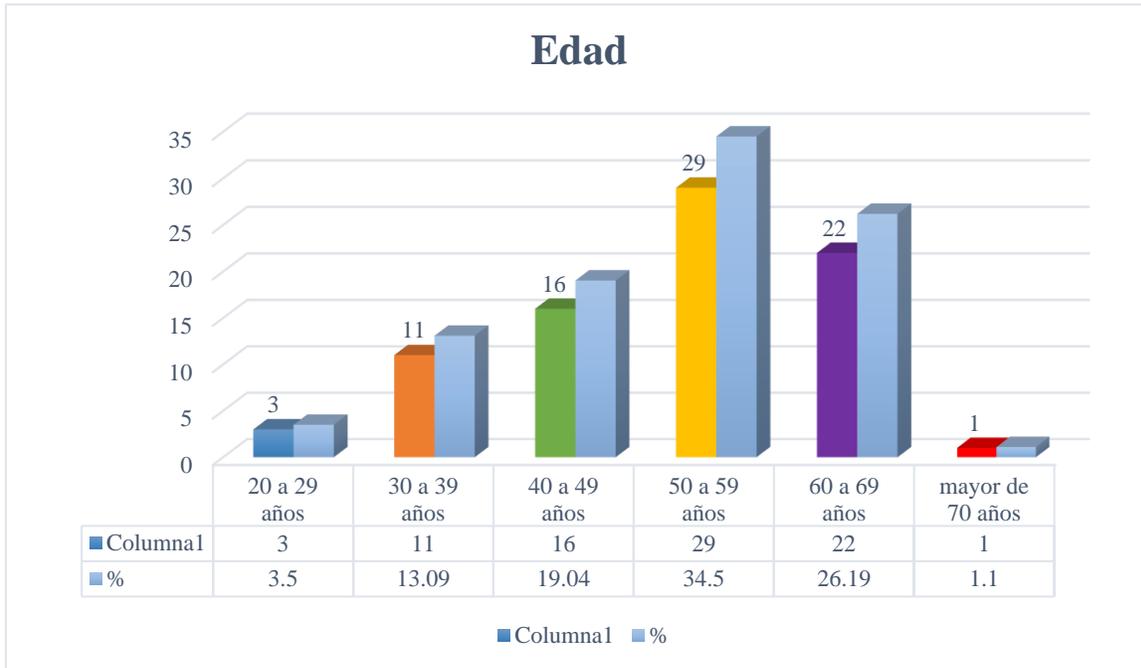


Figura 2: Procedencia de las pacientes en estudio

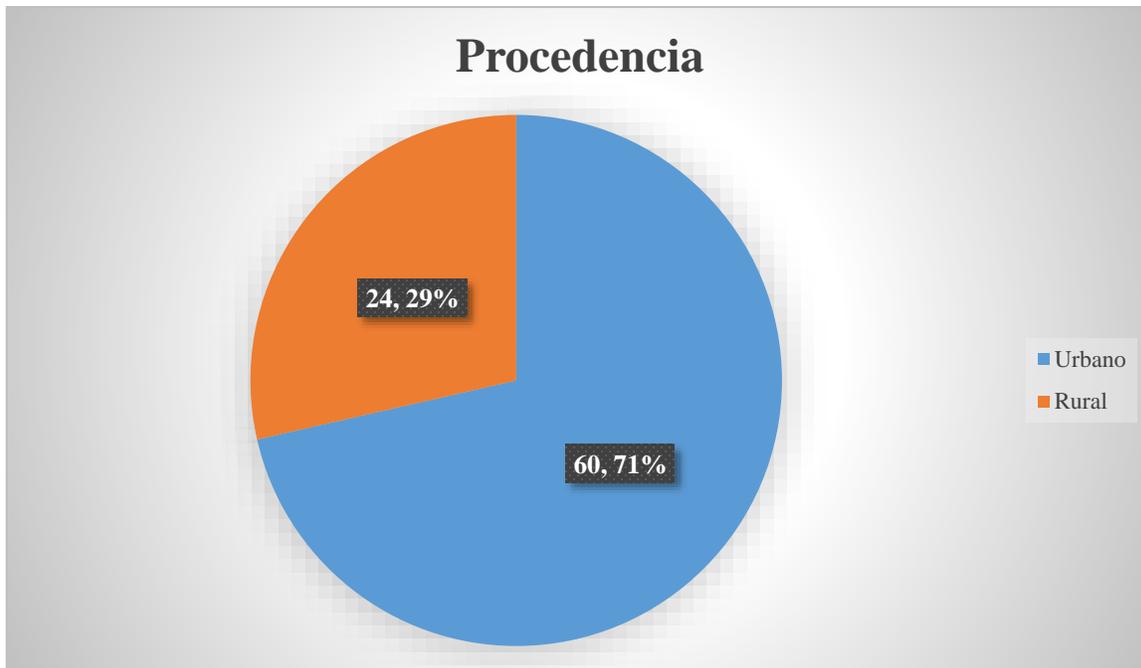


Figura 3: Estado civil de la población en estudio

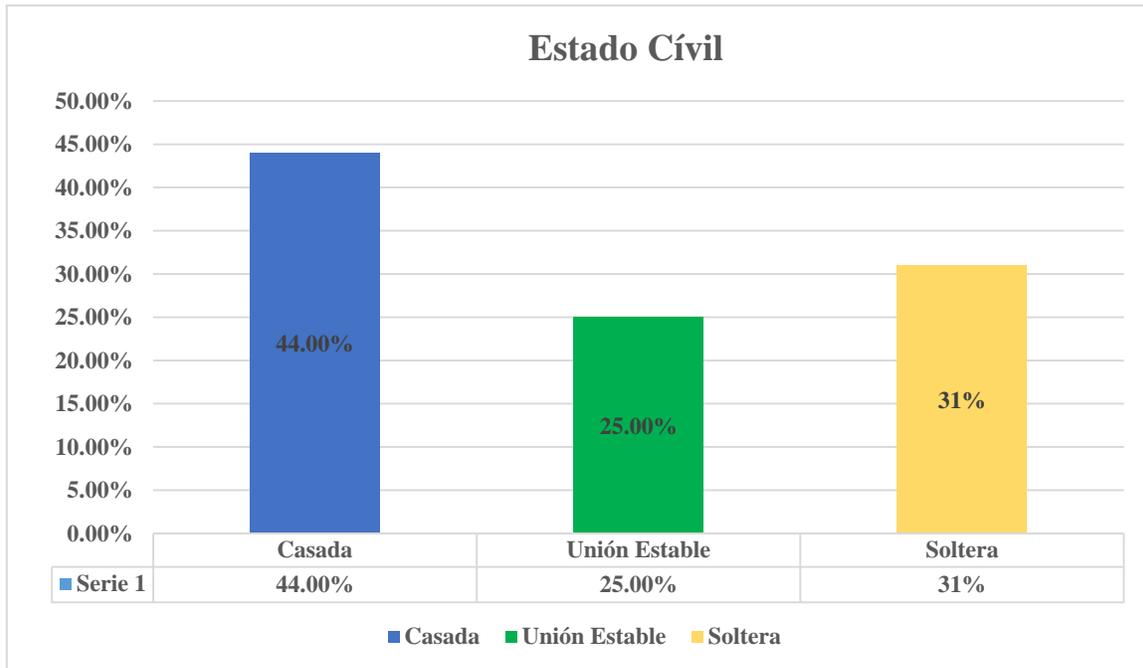


Figura 4: Escolaridad de las pacientes en estudio

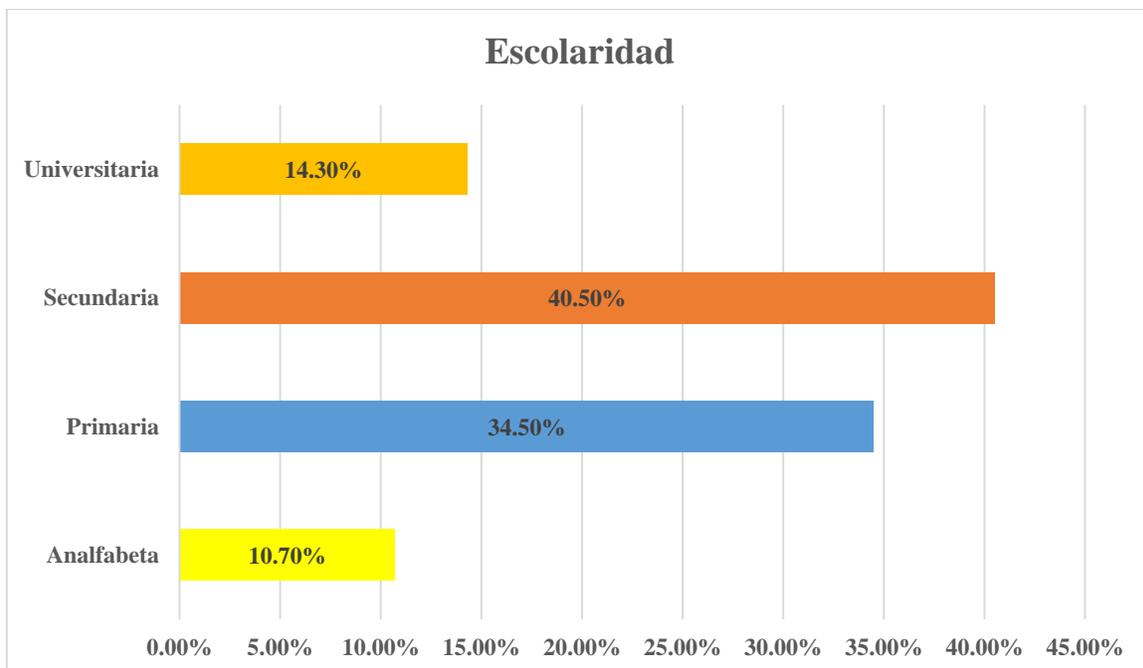


Figura 5: Ocupación de las pacientes en estudio.

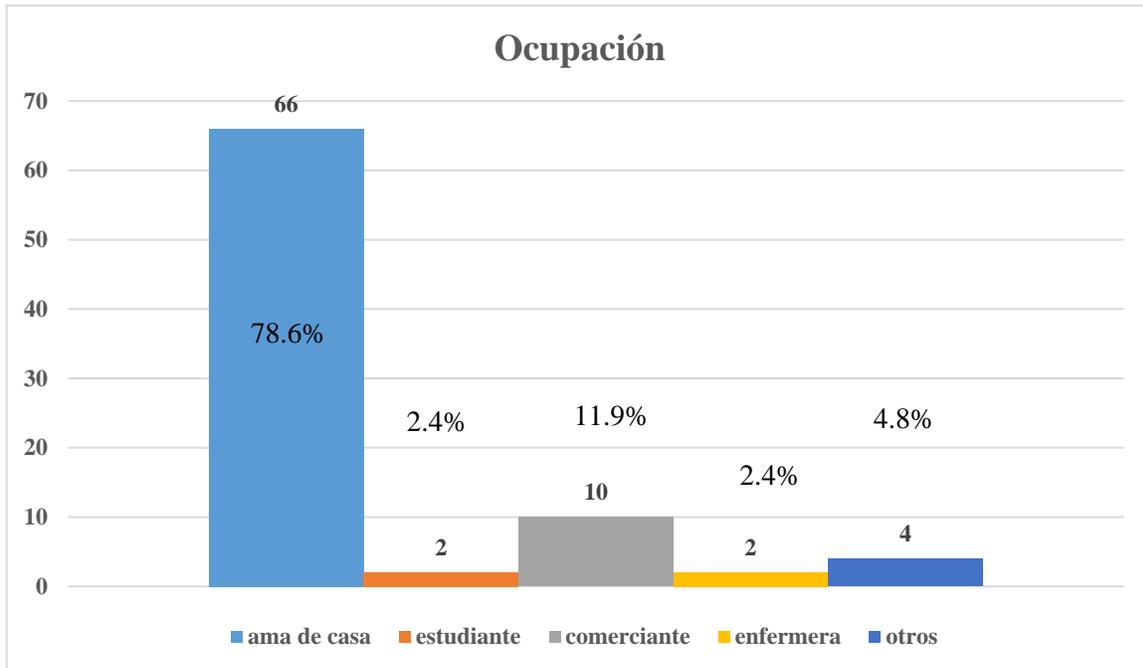


Figura 6: Comorbilidades asociadas a las pacientes que recibieron QNA.

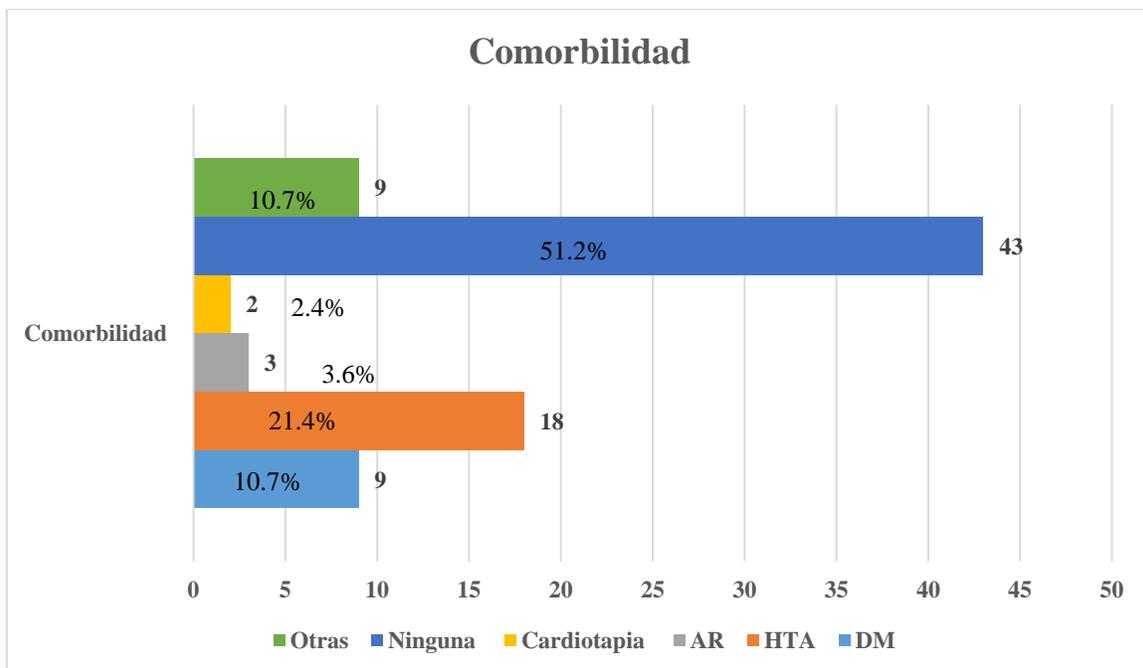


Figura 7: Estadio clínico al momento de la evaluación inicial.

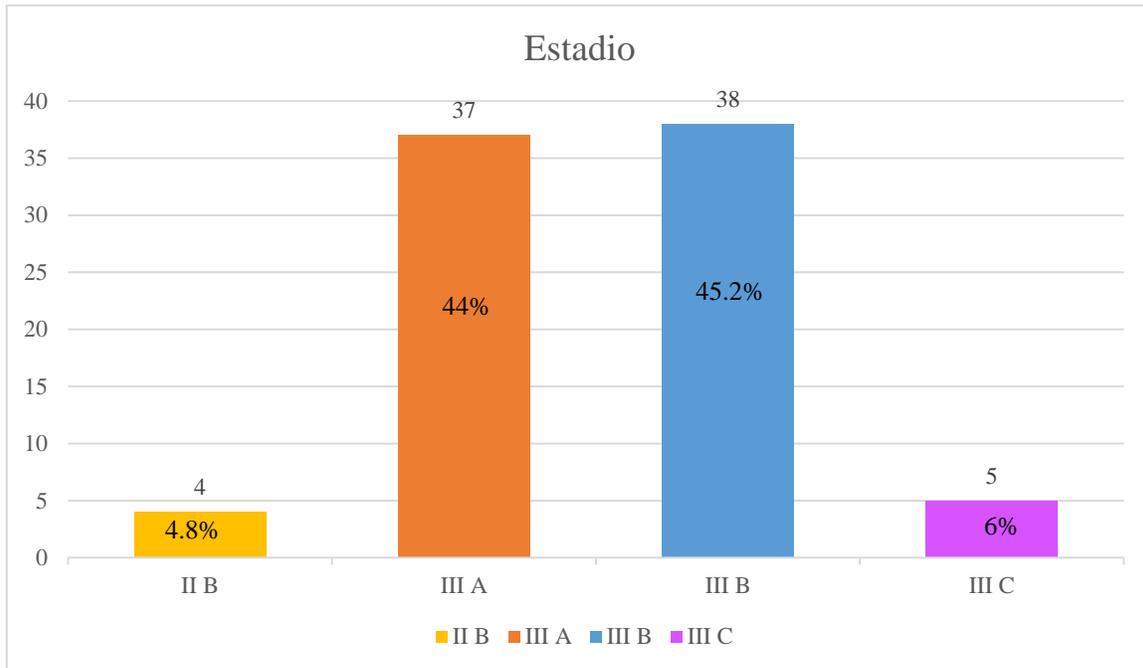


Figura 8: Distribución del paciente acorde la estirpe histológica.

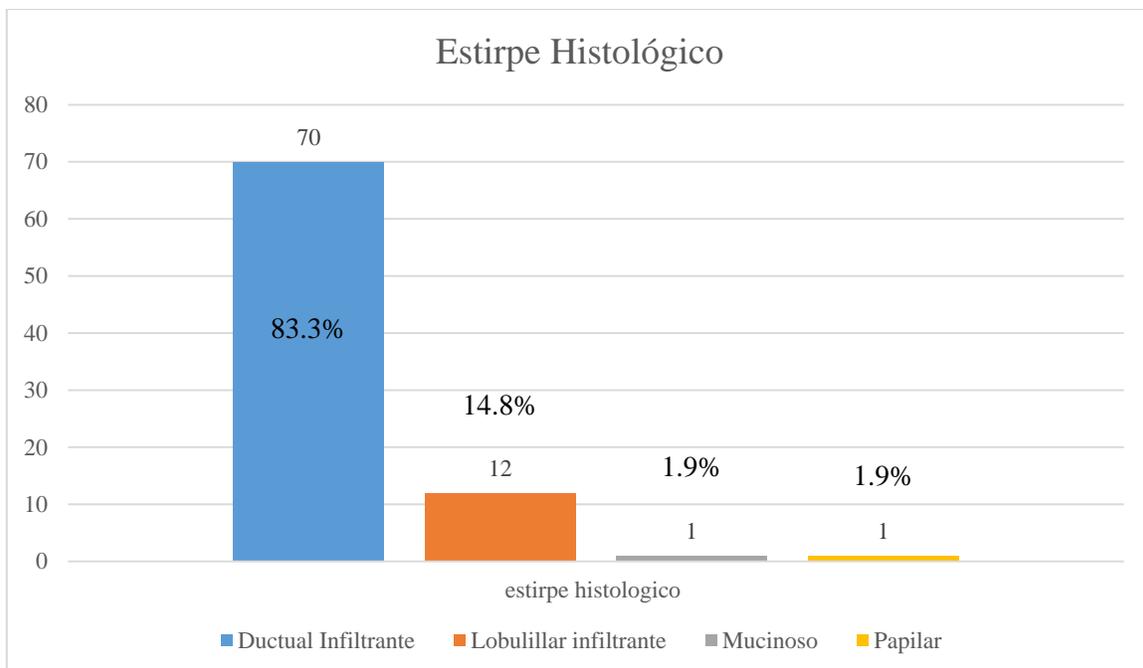


Figura 9: Tipo molecular del cáncer de mama en el grupo de estudio.

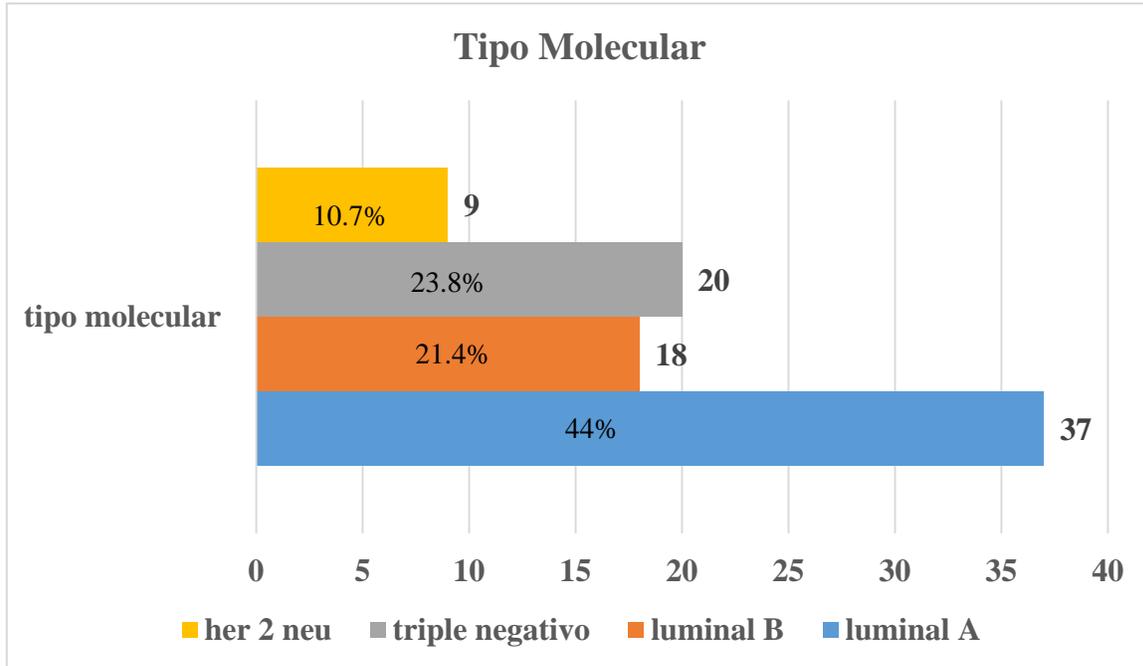


Figura 10: Índice de proliferación celular en base a KI 67

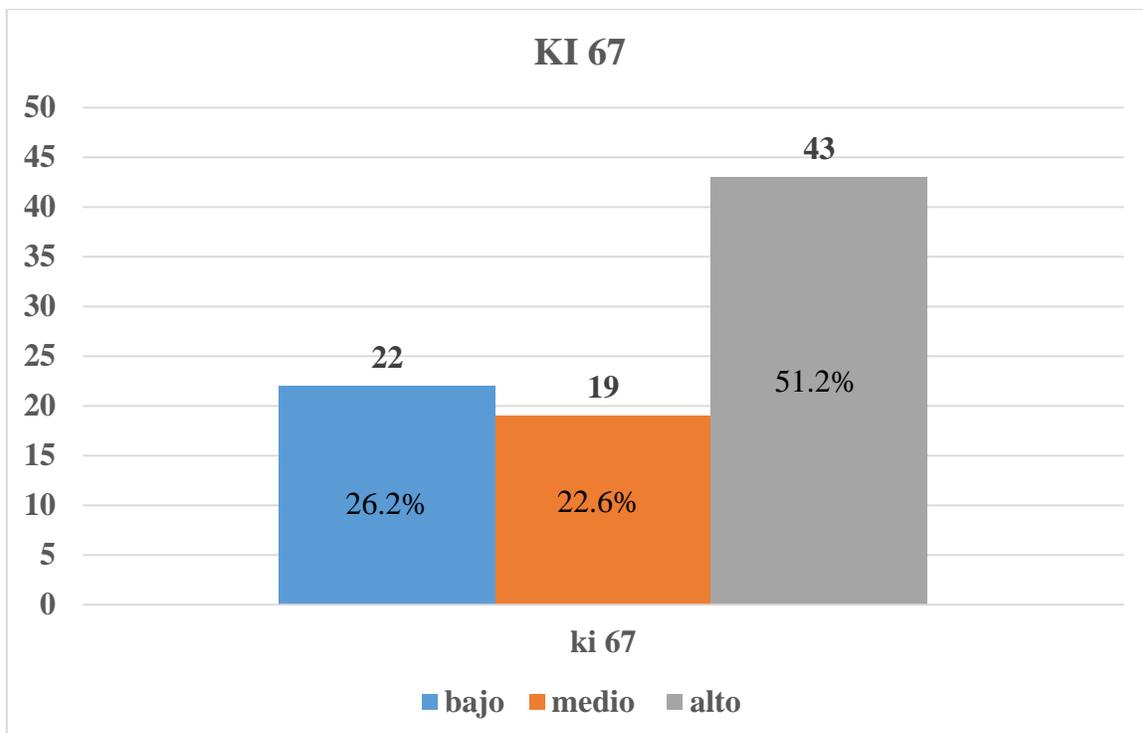


Figura 11: Régimen de tratamiento QNA recibido.

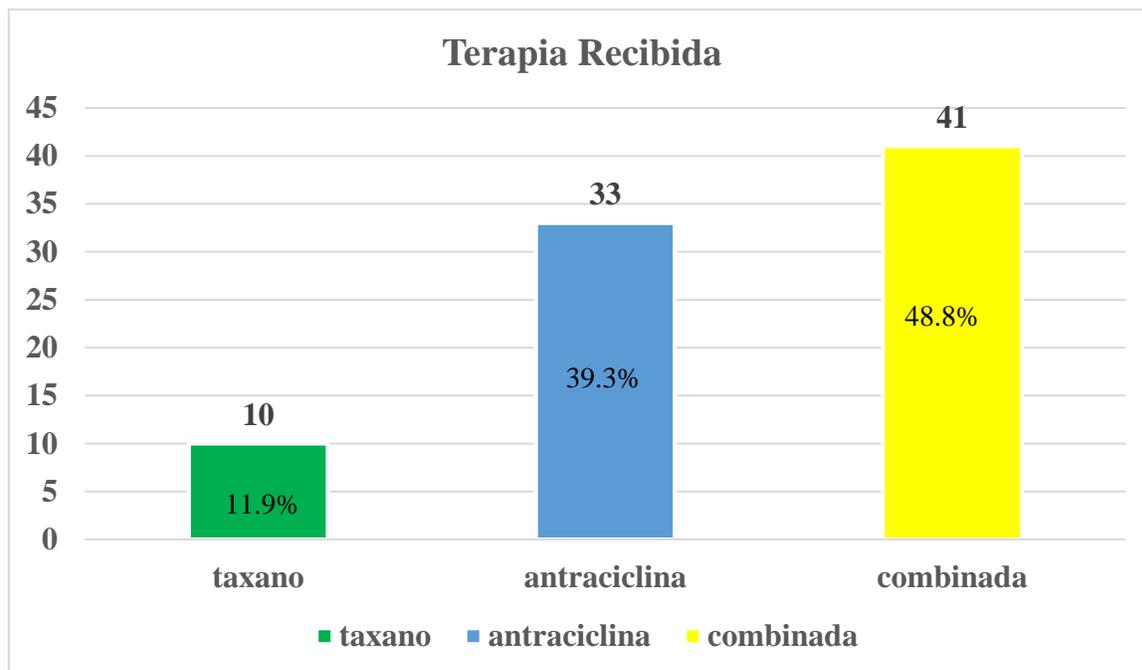


Figura 12: Uso de terapia QNA dos líneas

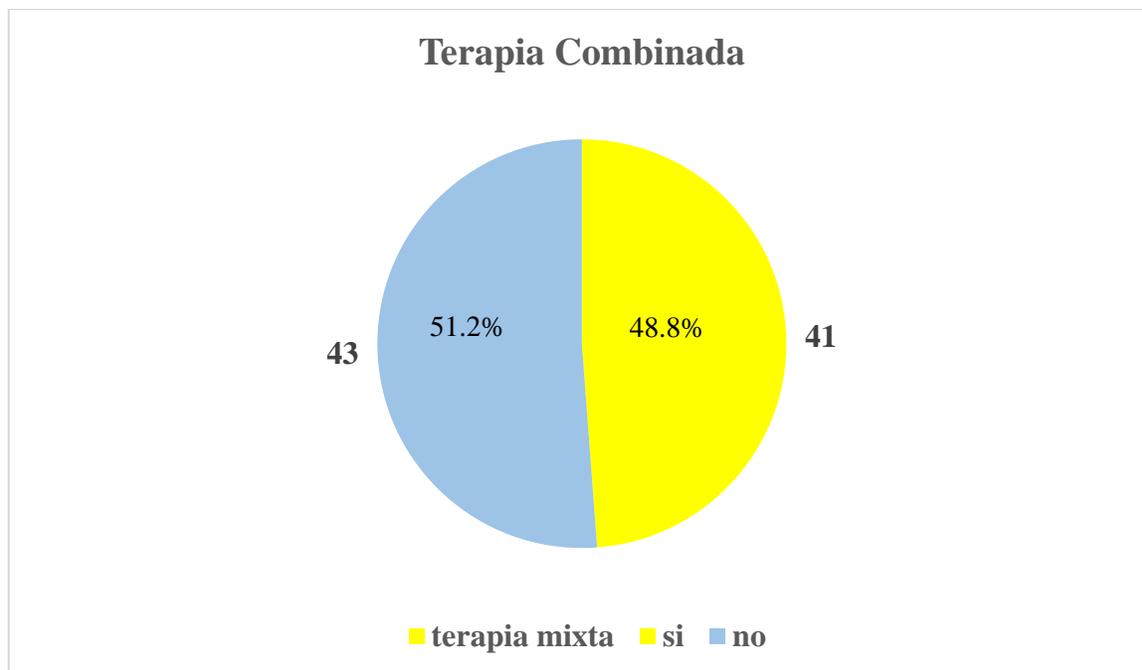


Figura 13: Uso de Taxanos como única línea de QT

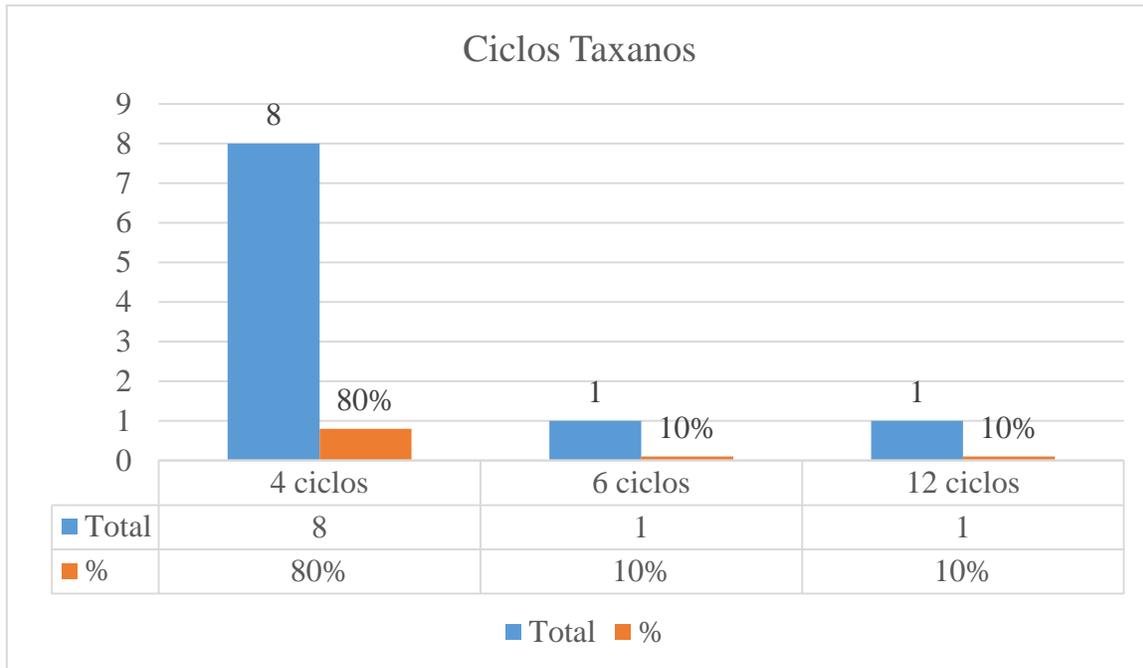


Figura 14: Uso de Antraciclinas como única línea de QT

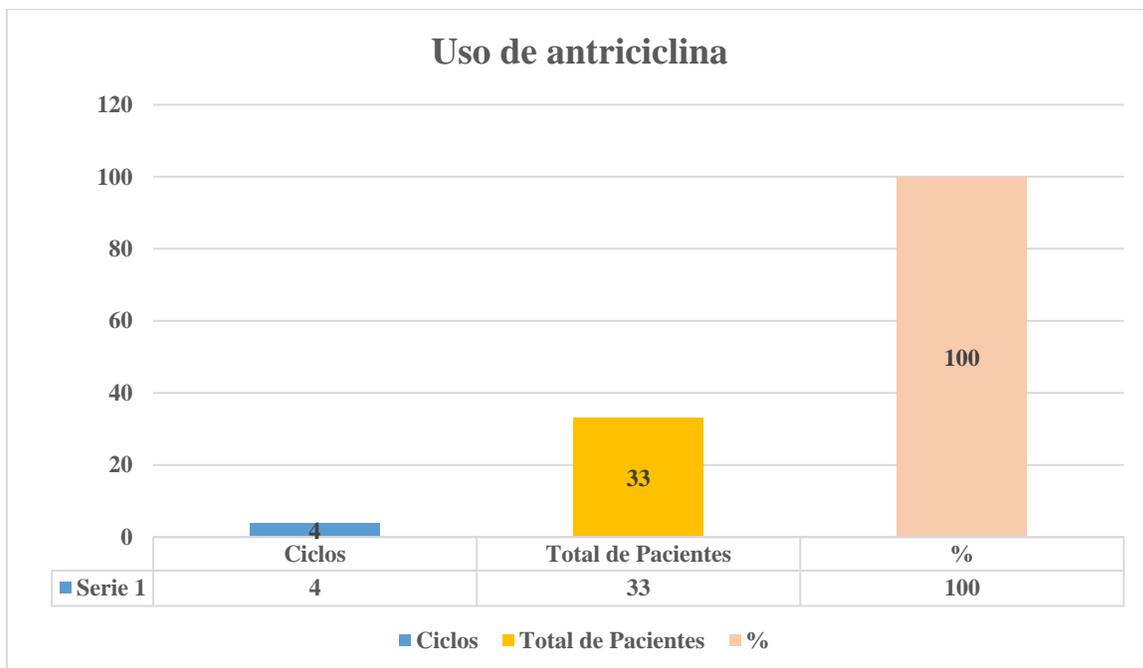


Figura 15: Respuesta patológica según escala Miller y Payne

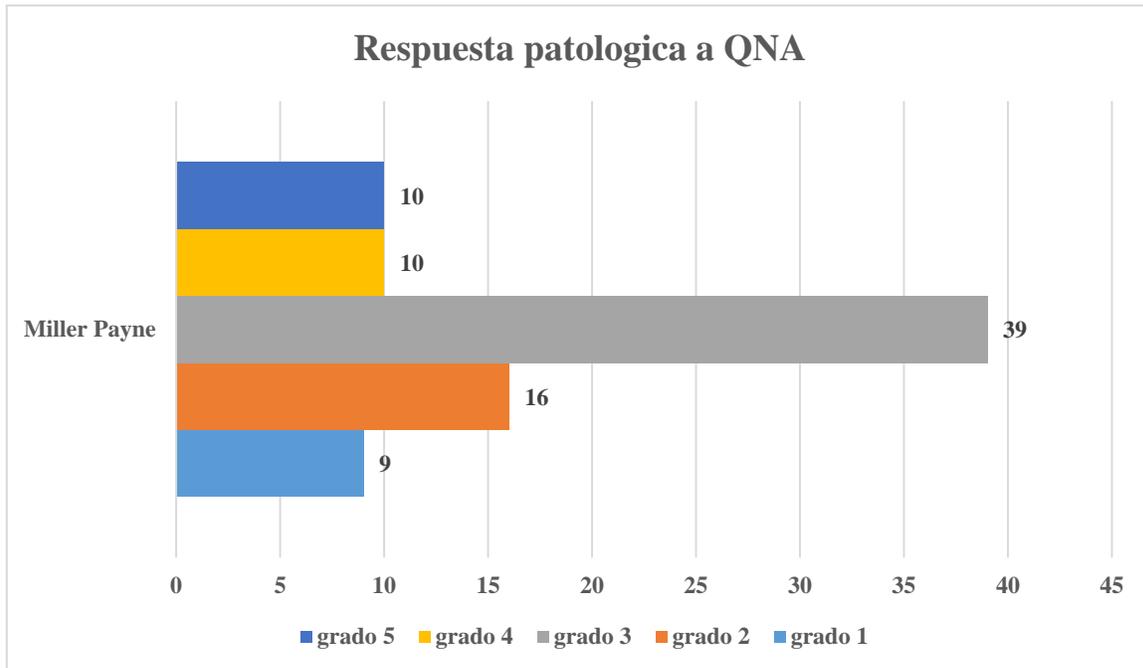


Figura 16: Respuesta patológica a QNA.

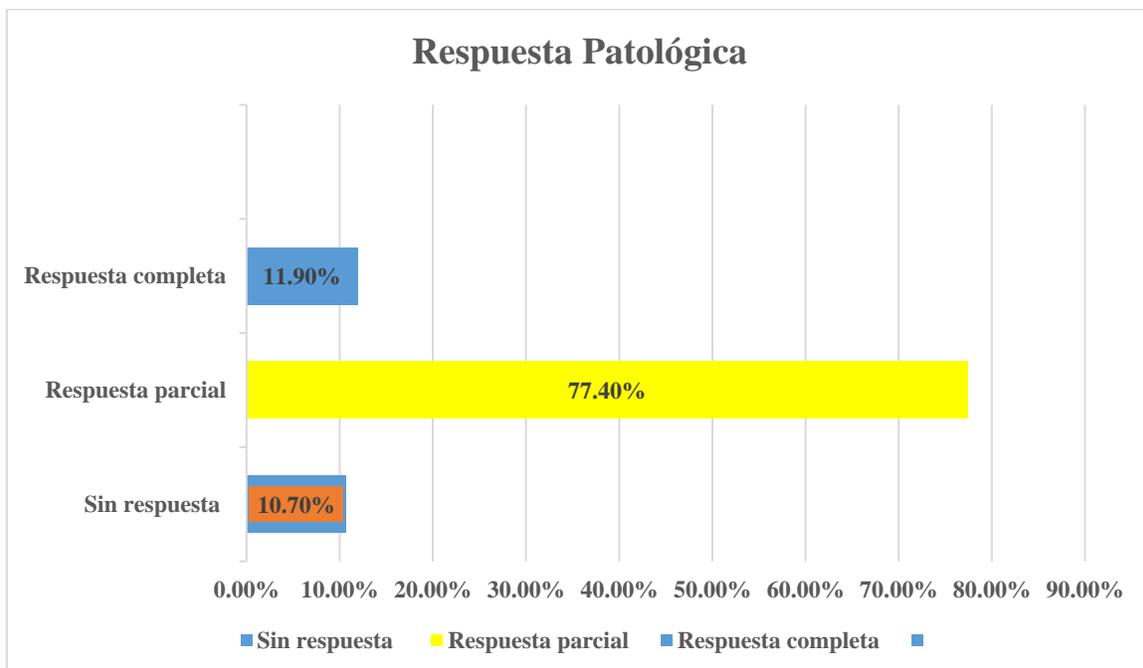


Figura 17: Intervalo desde que finaliza QNA hasta que se realiza Cirugía

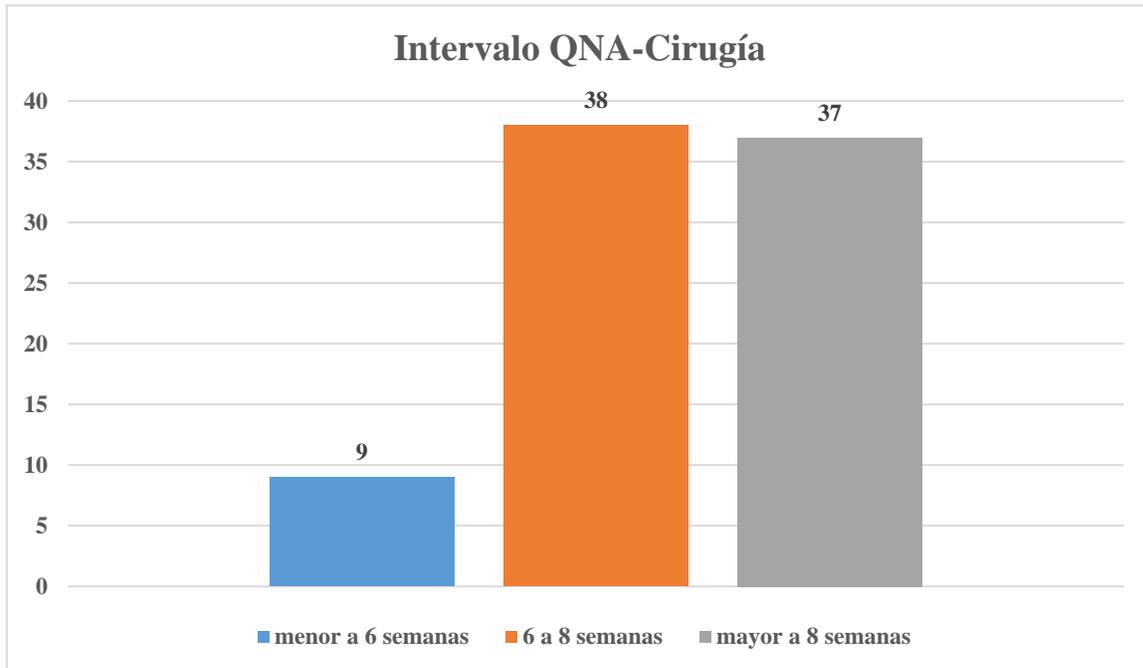


Figura 18: Respuesta patológica en axila

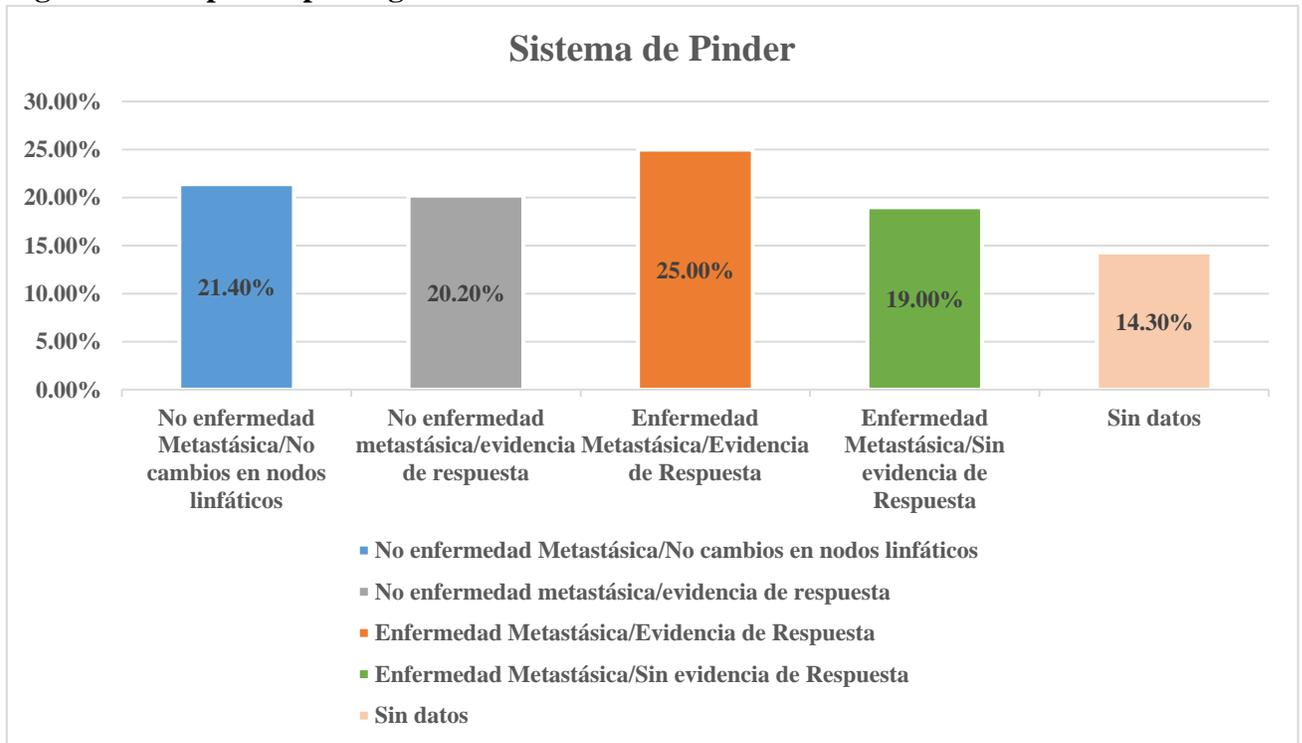
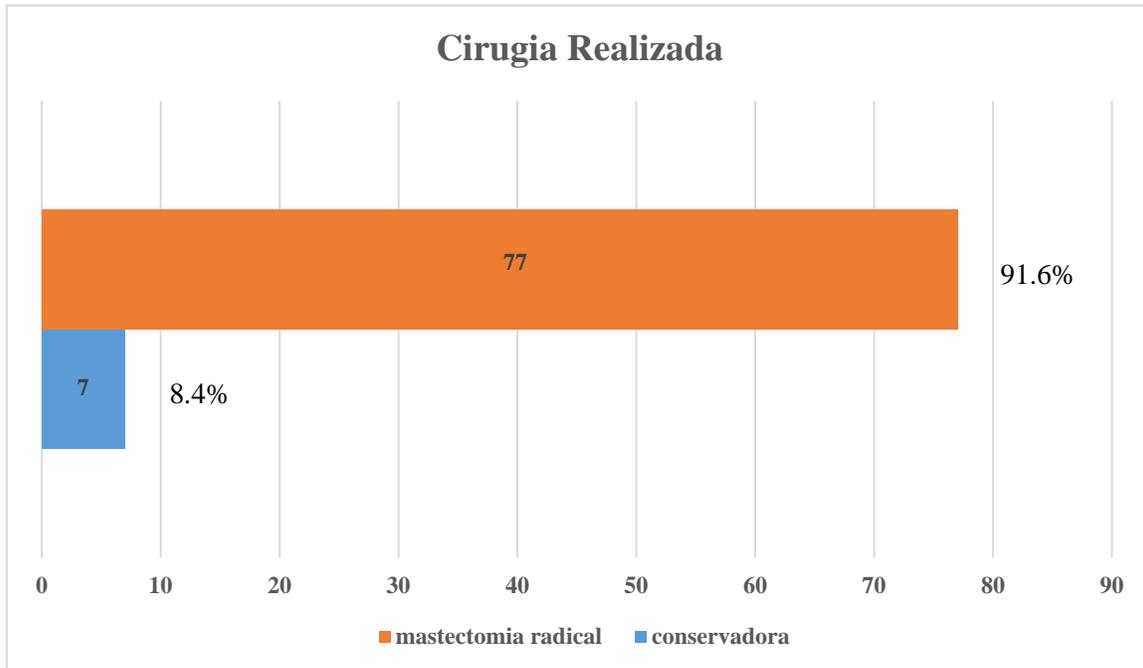


Figura 19: Tipo de Cirugía realizada



Cuadro 1: *Coefficiente de Correlación Tau B o C de Kendall,*

Tabla de contingencia Edad * MillerPayne									
			MillerPayne					Total	
			Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5		
Edad	20 a 29 años	Recuento	0	3	0	0	0	3	
		% del total	0.0%	3.6%	0.0%	0.0%	0.0%	3.6%	
	30 a 39 años	Recuento	2	4	3	1	1	11	
		% del total	2.4%	4.8%	3.6%	1.2%	1.2%	13.1%	
	40 a 49 años	Recuento	1	2	8	1	4	16	
		% del total	1.2%	2.4%	9.5%	1.2%	4.8%	19.0%	
	50 a 59 años	Recuento	6	5	12	4	2	29	
		% del total	7.1%	6.0%	14.3%	4.8%	2.4%	34.5%	
	mayor de 60	Recuento	0	2	16	4	3	25	
		% del total	0.0%	2.4%	19.0%	4.8%	3.6%	29.8%	
	Total		Recuento	9	16	39	10	10	84
			% del total	10.7%	19.0%	46.4%	11.9%	11.9%	100.0%

Medidas simétricas					
		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	.185	.084	2.198	.028
	Tau-c de Kendall	.168	.076	2.198	.028
	Correlación de Spearman	.227	.102	2.115	.037 ^c
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.201	.096	1.863	.066 ^c
N de casos válidos		84			
a. Asumiendo la hipótesis alternativa.					
b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.					
c. Basada en la aproximación normal.					

Cuadro 2

Tabla de contingencia Obesidad * MillerPayne								
			MillerPayne					Total
			Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Obesidad	Si	Recuento	5	5	18	1	3	32
		% del total	6.0%	6.0%	21.4%	1.2%	3.6%	38.1%
	No	Recuento	4	11	21	9	7	52
		% del total	4.8%	13.1%	25.0%	10.7%	8.3%	61.9%
Total		Recuento	9	16	39	10	10	84
		% del total	10.7%	19.0%	46.4%	11.9%	11.9%	100.0%

Medidas simétricas					
		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Phi	.271			.186
	V de Cramer	.271			.186
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.144	.105	1.320	.191 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.139	.106	1.270	.208 ^c
N de casos válidos		84			
a. Asumiendo la hipótesis alternativa.					
b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.					
c. Basada en la aproximación normal.					

Cuadro 3

Tabla de contingencia Estadio * Miller Payne								
			Miller Payne					
			Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Estadio	II B	Recuento	2	2	0	0	0	4
		% del total	2.4%	2.4%	0.0%	0.0%	0.0%	4.8%
	III A	Recuento	2	5	20	3	7	37
		% del total	2.4%	6.0%	23.8%	3.6%	8.3%	44.0%
	III B	Recuento	4	7	18	6	3	38
		% del total	4.8%	8.3%	21.4%	7.1%	3.6%	45.2%
	III C	Recuento	1	2	1	1	0	5
		% del total	1.2%	2.4%	1.2%	1.2%	0.0%	6.0%
Total		Recuento	9	16	39	10	10	84
		% del total	10.7%	19.0%	46.4%	11.9%	11.9%	100.0%

Medidas simétricas					
		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	-.024	.106	-.231	.818
	Tau-c de Kendall	-.021	.092	-.231	.818
	Correlación de Spearman	-.027	.119	-.241	.810 ^c
Intervalo por intervalo	R de Pearson	-.014	.121	-.130	.897 ^c
N de casos válidos		84			
a. Asumiendo la hipótesis alternativa.					
b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.					
c. Basada en la aproximación normal.					

Cuadro 4

Estadio clínico y respuesta patológica

			Sin respuesta	Respuesta Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
Estadio	II B	Recuento	2	2	0	4
		% dentro de Respuesta	22.2%	3.1%	0.0%	4.8%
		% del total	2.4%	2.4%	0.0%	4.8%
	III A	Recuento	2	28	7	37
		% dentro de Respuesta	22.2%	43.1%	70.0%	44.0%
		% del total	2.4%	33.3%	8.3%	44.0%
	III B	Recuento	4	31	3	38
		% dentro de Respuesta	44.4%	47.7%	30.0%	45.2%
		% del total	4.8%	36.9%	3.6%	45.2%
	III C	Recuento	1	4	0	5
		% dentro de Respuesta	11.1%	6.2%	0.0%	6.0%
		% del total	1.2%	4.8%	0.0%	6.0%
Total	Recuento	9	65	10	84	
	% dentro de Respuesta	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	10.7%	77.4%	11.9%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10.745 ^a	6	.097
Razón de verosimilitud	9.099	6	.168
Asociación lineal por lineal	.261	1	.610
N de casos válidos	84		

Cuadro 5

Estirpe histológica y respuesta patológica

			Sin respuesta	Respuesta Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
Estirpe	Ductal	Recuento	7	55	7	69
		% dentro de Respuesta	77.8%	84.6%	70.0%	82.1%
		% del total	8.3%	65.5%	8.3%	82.1%
	Lobulillar	Recuento	1	10	2	13
		% dentro de Respuesta	11.1%	15.4%	20.0%	15.5%
		% del total	1.2%	11.9%	2.4%	15.5%
	Mucinoso	Recuento	1	0	0	1
		% dentro de Respuesta	11.1%	0.0%	0.0%	1.2%
		% del total	1.2%	0.0%	0.0%	1.2%
	Papilar	Recuento	0	0	1	1
		% dentro de Respuesta	0.0%	0.0%	10.0%	1.2%
		% del total	0.0%	0.0%	1.2%	1.2%
Total	Recuento	9	65	10	84	
	% dentro de Respuesta	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	10.7%	77.4%	11.9%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16.225 ^a	6	.013
Razón de verosimilitud	9.226	6	.161
Asociación lineal por lineal	.629	1	.428
N de casos válidos	84		

Cuadro 6

Tipo molecular y respuesta patológica

			Sin respuesta	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
Tipo Molecular	Luminal A	Recuento	3	29	5	37
		% dentro de Respuesta	33.3%	44.6%	50.0%	44.0%
		% del total	3.6%	34.5%	6.0%	44.0%
	Luminal B	Recuento	4	10	4	18
		% dentro de Respuesta	44.4%	15.4%	40.0%	21.4%
		% del total	4.8%	11.9%	4.8%	21.4%
	Triple Negativo	Recuento	1	18	1	20
		% dentro de Respuesta	11.1%	27.7%	10.0%	23.8%
		% del total	1.2%	21.4%	1.2%	23.8%
	Her 2 Neu	Recuento	1	8	0	9
		% dentro de Respuesta	11.1%	12.3%	0.0%	10.7%
		% del total	1.2%	9.5%	0.0%	10.7%
Total	Recuento	9	65	10	84	
	% dentro de Respuesta	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	10.7%	77.4%	11.9%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.311 ^a	6	.216
Razón de verosimilitud	9.011	6	.173
Asociación lineal por lineal	.757	1	.384
N de casos válidos	84		

Cuadro 7

Terapia recibida y respuesta patológica

			Sin respuesta	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
Terapia Recibida	Taxano	Recuento	0	10	0	10
		% dentro de Respuesta	0.0%	15.4%	0.0%	11.9%
		% del total	0.0%	11.9%	0.0%	11.9%
	Antraciclina	Recuento	3	24	6	33
		% dentro de Respuesta	33.3%	36.9%	60.0%	39.3%
		% del total	3.6%	28.6%	7.1%	39.3%
	Combinada	Recuento	6	31	4	41
		% dentro de Respuesta	66.7%	47.7%	40.0%	48.8%
		% del total	7.1%	36.9%	4.8%	48.8%
Total	Recuento	9	65	10	84	
	% dentro de Respuesta	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	10.7%	77.4%	11.9%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.952 ^a	4	.292
Razón de verosimilitud	6.961	4	.138
Asociación lineal por lineal	.620	1	.431
N de casos válidos	84		

Cuadro 8

Intervalo QNA-cirugía y respuesta patológica

			Sin respuesta	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
Intervalo QNA y Cirugía	Menor 6 semanas	Recuento	0	7	2	9
		% dentro de Respuesta	0.0%	10.8%	20.0%	10.7%
		% del total	0.0%	8.3%	2.4%	10.7%
	6 a 8 semanas	Recuento	3	29	6	38
		% dentro de Respuesta	33.3%	44.6%	60.0%	45.2%
		% del total	3.6%	34.5%	7.1%	45.2%
	Mayor 8 semanas	Recuento	6	29	2	37
		% dentro de Respuesta	66.7%	44.6%	20.0%	44.0%
		% del total	7.1%	34.5%	2.4%	44.0%
Total	Recuento	9	65	10	84	
	% dentro de Respuesta	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	10.7%	77.4%	11.9%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.901 ^a	4	.298
Razón de verosimilitud	5.879	4	.208
Asociación lineal por lineal	4.782	1	.029
N de casos válidos	84		

Cuadro 9

		Tabla cruzada Estirpe y respuesta patológica en axila						Total
		Respuesta Patológica Axila					Sin dato	
		No enfermedad Metastásica / No cambios en nodos linfáticos	No enfermedad metastásica / evidencia de respuesta	Enfermedad Metastásica/ Evidencia de Respuesta	Enfermedad Metastásica / Sin evidencia de Respuesta			
Estirpe	Ductal	Recuento	13	16	15	14	11	69
		%	72.2%	94.1%	71.4%	87.5%	91.7%	82.1%
		% del total	15.5%	19.0%	17.9%	16.7%	13.1%	82.1%
	Lobulillar	Recuento	4	1	6	1	1	13
		%	22.2%	5.9%	28.6%	6.3%	8.3%	15.5%
		% del total	4.8%	1.2%	7.1%	1.2%	1.2%	15.5%
	Mucinoso	Recuento	0	0	0	1	0	1
		%	0.0%	0.0%	0.0%	6.3%	0.0%	1.2%
		% del total	0.0%	0.0%	0.0%	1.2%	0.0%	1.2%
	Papilar	Recuento	1	0	0	0	0	1
		%	5.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.2%
		% del total	1.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.2%
Total	Recuento	18	17	21	16	12	84	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	21.4%	20.2%	25.0%	19.0%	14.3%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14.054 ^a	12	.297
Razón de verosimilitud	12.660	12	.394
Asociación lineal por lineal	1.292	1	.256
N de casos válidos	84		

Cuadro 10

		Tipo molecular y respuesta patológica en axila						Total
		Respuesta Patológica en Axila						
		No enfermedad Metastásica / No cambios en nodos linfáticos	No enfermedad metastásica / evidencia de respuesta	Enfermedad Metastásica / Evidencia de Respuesta	Enfermedad Metastásica / Sin evidencia de Respuesta	Sin dato		
Tipo Molecular	Luminal A	Recuento	7	6	8	8	8	37
		% dentro de Respuesta	38.9%	35.3%	38.1%	50.0%	66.7%	44.0%
		% del total	8.3%	7.1%	9.5%	9.5%	9.5%	44.0%
	Luminal B	Recuento	4	1	6	5	2	18
		% dentro de Respuesta	22.2%	5.9%	28.6%	31.3%	16.7%	21.4%
		% del total	4.8%	1.2%	7.1%	6.0%	2.4%	21.4%
	Triple Negativo	Recuento	5	8	4	2	1	20
		% dentro de Respuesta	27.8%	47.1%	19.0%	12.5%	8.3%	23.8%
		% del total	6.0%	9.5%	4.8%	2.4%	1.2%	23.8%
	Her 2 Neu	Recuento	2	2	3	1	1	9
		% dentro de Respuesta	11.1%	11.8%	14.3%	6.3%	8.3%	10.7%
		% del total	2.4%	2.4%	3.6%	1.2%	1.2%	10.7%
Total	Recuento	18	17	21	16	12	84	
	% dentro de Respuesta	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	21.4%	20.2%	25.0%	19.0%	14.3%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.242 ^a	12	.426
Razón de verosimilitud	12.504	12	.406
Asociación lineal por lineal	3.361	1	.067
N de casos válidos	84		

Cuadro 11

Tratamiento recibido y respuesta patológica en axila

		Respuesta Patológica en Axila					Total	
		No enfermedad Metastásica / No cambios en nodos linfáticos	No enfermedad metastásica / evidencia de respuesta	Enfermedad Metastásica / Evidencia de Respuesta	Enfermedad Metastásica / Sin evidencia de Respuesta	Sin dato		
Terapia Recibida	Taxano	Recuento	0	2	3	3	2	10
		% dentro de Respuesta	0.0%	11.8%	14.3%	18.8%	16.7%	11.9%
		% del total	0.0%	2.4%	3.6%	3.6%	2.4%	11.9%
	Antraciclina	Recuento	11	8	8	4	2	33
		% dentro de Respuesta	61.1%	47.1%	38.1%	25.0%	16.7%	39.3%
		% del total	13.1%	9.5%	9.5%	4.8%	2.4%	39.3%
	Combinada	Recuento	7	7	10	9	8	41
		% dentro de Respuesta	38.9%	41.2%	47.6%	56.3%	66.7%	48.8%
		% del total	8.3%	8.3%	11.9%	10.7%	9.5%	48.8%
Total	Recuento	18	17	21	16	12	84	
	% dentro de Respuesta	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0 %	
	% del total	21.4%	20.2%	25.0%	19.0%	14.3%	100.0 %	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.484 ^a	8	.303
Razón de verosimilitud	11.676	8	.166
Asociación lineal por lineal	.200	1	.654
N de casos válidos	84		

Cuadro 12

		Estadio				Total	
		II B	III A	III B	III C		
Estirpe	Ductal	Recuento	4	30	30	5	69
		% dentro de Estadio	100.0%	81.1%	78.9%	100.0%	82.1%
		% del total	4.8%	35.7%	35.7%	6.0%	82.1%
	Lobulillar	Recuento	0	6	7	0	13
		% dentro de Estadio	0.0%	16.2%	18.4%	0.0%	15.5%
		% del total	0.0%	7.1%	8.3%	0.0%	15.5%
	Mucinoso	Recuento	0	0	1	0	1
		% dentro de Estadio	0.0%	0.0%	2.6%	0.0%	1.2%
		% del total	0.0%	0.0%	1.2%	0.0%	1.2%
	Papilar	Recuento	0	1	0	0	1
		% dentro de Estadio	0.0%	2.7%	0.0%	0.0%	1.2%
		% del total	0.0%	1.2%	0.0%	0.0%	1.2%
Total	Recuento	4	37	38	5	84	
	% dentro de Estadio	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	4.8%	44.0%	45.2%	6.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.501 ^a	9	.875
Razón de verosimilitud	6.605	9	.678
Asociación lineal por lineal	.018	1	.894
N de casos válidos	84		

Tabla 13

Respuesta patológica del tumor primario en relación con respuesta patológica en axila

			Sin respuesta	Respuesta Parcial	Respuesta Completa	Total
Respuesta Patológica Ganglios	No enfermedad Metastásica / No cambios en nodos linfáticos	Recuento	0	8	10	18
		%	0.0%	12.3%	100.0%	21.4%
	No enfermedad metastásica/ evidencia de respuesta	Recuento	0	17	0	17
		%	0.0%	26.2%	0.0%	20.2%
	Enfermead Metastásica / Evidencia de Respuesta	Recuento	1	21	0	21
		%	11.1%	30.8%	0.0%	25.0%
	Enfermedad Metastásica/ Sin evidencia de Respuesta	Recuento	7	9	0	16
	%	77.8%	13.8%	0.0%	19.0%	
Total		Recuento	9	66	10	84
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	63.225 ^a	8	.000
Razón de verosimilitud	54.520	8	.000
Asociación lineal por lineal	24.088	1	.000
N de casos válidos	84		

Medidas simétricas

		Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	-.539	.061	-5.790	.000 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	-.554	.066	-6.019	.000 ^c
N de casos válidos		84			

Ficha de Recolección

Tema: " Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama en el Hospital Bertha Calderón Roque noviembre 2018 a noviembre 2019"

I) Sociodemografía

Edad: < 19 años () 20 a 29 a () 30 a 39 a () 40 a 49 a () 50 a 59 a () 60 a más ()

Procedencia: urbano () rural () **Estado Civil:** casada () unión libre () soltera ()

Escolaridad: Analfabeta () Primaria () secundaria () universitaria ()

Ocupación: Ama de casa () comerciante () estudiante () otro ()

Comorbilidad: Sana () DM2 () HTA() SHG() IVU() Inmunológica ()

Obesidad() Otra ()

II) Estadificación

T (0 a 4):_____ **M (0 a 1):**_____ **N (0 a 2):**_____

Estadio: II B () IIIA () III B () III C ()

Estirpe Histológico:

Ductal Infiltrante: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()

Lobulillar Infiltrante: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()

Mucinoso: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()

Papilar: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()

Tipo Molecular: RE (+ / -): _____ **RP (+ / -):**_____ **HER/2 (+ / -):**_____

Luminal A () Luminal B () Triple Negativo () Her 2 Neu ()

Ki 67: Menor de 15% () 15 a 30 % () Mayor de 30% ()

Terapia

Terapia Recibida: Taxano () Antraciclina () Combinada ()

Número de ciclos: 4/4 () 6/6 () 8/8 ()

Respuesta patológica a neoadyuvancia

pT (0 a 4): _____ **pM (0 a 1):** _____ **pN (0 a 2):** _____

Estadio: EC 0 () I () II A () II B () IIIA () IIIB () IIIC () IV ()

Grado de respuesta Miller Payne (Grados):

Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()

Intervalo Quirúrgico: menor 6 semanas () 6 – 8 semanas () mayor 8 semanas ()

Cirugía Realizada: Mastectomía Radical () Cirugía Conservadora ()

Respuesta Final (Si/No): _____

Consentimiento Informado

Tema: “ *Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama en el Hospital Bertha Calderón Roque noviembre 2018 a noviembre 2019*”

Objetivo: Determinar cuál es la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante según los fenotipos moleculares del cáncer de mama en el Hospital Bertha Calderón Roque de noviembre 2018 a noviembre 2019

Yo subdirectora médica, certifico que he sido informada con veracidad y claridad con respecto a la investigación académica que el Dr. Carlos Mauricio Zerón Parrales realizará respetando los criterios de ética y privacidad además que respetará la confiabilidad e intimidad de la información recolectada.

Autorizo la recolección de información.

Firma de la subdirectora médica

Índice

Dedicatoria

Agradecimientos

Resumen

Opinión del Tutor

I.	Introducción.....	1
II.	Antecedentes.....	2
	Estudios Internacionales.....	2
	Estudios Nacionales.....	7
III.	Justificación.....	8
	Originalidad.....	8
	Conveniencia institucional.....	8
	Relevancia Social.....	8
	Valor Teórico.....	8
	Relevancia Metodológica.....	8
IV.	Planteamiento del problema.....	9
	Caracterización.....	9
	Delimitación.....	9
	Formulación.....	9
	Sistematización.....	9
V.	Objetivos.....	10
	Objetivo General.....	10
	Objetivos Específicos.....	10

VI.	Marco Teórico	11
	Factores de Riesgo para cáncer de mama.....	12
	Abordaje diagnóstico.....	13
	Métodos de imagen.....	14
	Estadificación	15
	Clasificación TMN	16
	Clasificación Histológica.....	18
	Clasificación Molecular De Los Tumores	19
	Tratamiento	20
	Quimioterapia Neoadyuvante.....	23
	Clasificación Miller y Payne, de respuesta patológica.....	25
	Graduación de la Respuesta Patológica HBCR.....	26
VII.	Diseño Metodológico	28
	Tipo de estudio	28
	Área de estudio	28
	Universo	28
	Muestra	28
	Criterios de Inclusión	29
	Unidad de Análisis	29
	Obtención de la información	29
	Métodos, Técnicas e Instrumentos para la	
	Recolección de Datos e Información	30
	Lista de variables por objetivo.....	30

	Matriz de Operacionalización de Variables.....	31
	Plan de Tabulación y Análisis Estadístico.....	38
	Consideraciones éticas.....	39
VIII.	Resultados.....	40
IX.	Discusión y Análisis	46
X.	Conclusiones.....	50
XI.	Recomendaciones	51
XII.	Referencias Bibliográficas.....	52
XIII.	Anexos	56