

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
UNAN-MANAGUA

Facultad de Ciencias médicas Managua  
Hospital Bertha Calderón Roque



Tesis para optar al título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

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

Autor

Dra. Emilia López Velásquez.  
Médico Residente IV Año Ginecología y Obstetricia

Tutor Clínico

Dr. Wagner Espinoza  
Especialista en Medicina interna  
Oncólogo-Médico  
Hospital Bertha Calderón R.

Asesor

Msc. Rosa Julia Gómez  
A. Metodóloga-Investigadora

Managua, Marzo, 2017

## RESUMEN

El presente estudio se efectuó en el Hospital Bertha Calderón Roque en un grupo de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, las cuales recibieron quimioterapia neoadyuvante y posteriormente fueron sometidas a cirugía, se planteó como objetivo: Evaluar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante según el sistema de clasificación de Miller y Payne. Este estudio fue descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal que contó con una población de estudio de 31 pacientes las cuales fueron candidatas a quimioterapia neoadyuvante, cumplieron el tratamiento y fueron operado en el HBCR.

Realizado el procesamiento de datos y analizada la información se llegó a los siguientes resultados: predominó el grupo entre los 56-65 años, la mayoría procedente de Managua, se presentó la hipertensión arterial crónica como comorbilidad más frecuente. El estadio clínico y tipo histológico fue el EC IIIA y el Carcinoma Ductal Infiltrante respectivamente. El esquema más utilizado como QT neoadyuvante fueron las antraciclinas y la respuesta patológica encontradas fue parcial (Grado 2-4) en un 74.2% y completa en un 19.4%.

Se considera, por lo tanto, que el grupo de edad más afectado en este periodo corresponde al de 56-65 años. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial crónica, el estadio clínico más frecuente fue el IIIA y el tipo histológico que predominó fue el carcinoma ductal infiltrante. El tipo de cirugía que más se realizó fue la mastectomía radical.

La respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante según la clasificación de Miller y Payne encontrada en este estudio fue Parcial en la mayoría de las pacientes (74.2%), Completa (19.4%) y solamente 6.5% (2 casos) no tuvieron respuesta al tratamiento.

## OPINIÓN DEL TUTOR

El cáncer de mama en estadios localmente avanzado es una de las patologías oncológicas más frecuente en nuestro hospital, día tras día acuden pacientes que luchan contra esta enfermedad con la esperanza de recibir un tratamiento que mejore su calidad de vida, por tal razón el uso de la quimioterapia neoadyuvante en este grupo de pacientes se ha convertido en el tratamiento de elección en esta institución.

Considero de mucha importancia este tema, ya que es de gran utilidad la evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia posterior al tratamiento y así establecer un manejo adecuado e individual para cada paciente, por lo tanto, tiene un impacto como un marcador pronóstico.

Felicito a la Dra. Emilia López por su esfuerzo y dedicación en la realización de este estudio de gran relevancia.

Esperando que sea de gran valor para esta institución y pueda ser considerado como punto de partida a investigaciones futuras.

Dr. Wagner Espinoza.  
Médico Internista  
Oncólogo-Médico

## DEDICATORIA

A todas esas **Valientes Guerreras** que luchan contra esta batalla, quienes merecen mi respeto y admiración por esas fuerzas increíbles de vivir y vencer.

A las que han sido vencedoras y a las que no lo lograron.

A todas aquellas que no se desesperaron, resistieron y hoy sonríen reflejando la victoria en sus ojos.

¡A ustedes mujeres, porque esta lucha no es de una, es de todas!

Dedicado a una guerrera en especial...Aurelia Pérez, mi morena.

Dedicado a una amiga, una gran persona, a quien quiero mucho y sé que un día no muy lejos, sus sueños serán alcanzados y será una excelente oncóloga. A mi amiga,  
Dra. Hilda Osorio.

## AGRADECIMIENTOS

**A Dios**, porque es bueno todo el tiempo. Por ser el centro de mi vida.

**A mis padres**, Orlando y Ana Isabel, porque me han dado lo mejor, me aman y me han permitido alcanzar una meta más en mi vida y, día a día me recuerdan que todo lo difícil se hace, y lo imposible, se intenta.

**A mi esposo**, Luis Alberto Quintanilla, mi complemento y ayuda idónea.

**A mis hermanos**, Ana Gabriela y Orlando, gracias por amarme, porque siempre estoy en sus oraciones y ustedes en las mías.

A mi tutor **Dr. Wagner Espinoza**, muchas gracias por guiarme, brindarme su apoyo y permitirme trabajar en este estudio.

A una persona en especial, que, sin su ayuda, su dedicación y su tiempo no hubiera culminado mi trabajo, muchas gracias **Dra. Sofía Vivas** por apoyarme. A usted el mérito por emplear la Clasificación de Miller y Payne para este estudio.

A mi asesora metodológica **Msc. Rosa Julia Gómez**, gracias tía por su disposición y su gran apoyo en la elaboración de este estudio.

A un gran ser humano y el mejor anestesiólogo, **Dr. Serge Amador**, su disposición por enseñar no tiene límites.

A todas aquellas personas que me ayudaron de alguna manera, mis amigos que han soportado mis días de máximo estrés, Leticia Sánchez, Norma Paladino y, Oscar Danilo López.

Gracias maestro, **Dr. Camilo Uriel Pravia**, por su apoyo.

A mi compañerita Indira Martínez, gracias por asesorarme siempre.

Y muchas gracias a todas aquellas personas que de alguna manera me ayudaron a terminar mi trabajo.



## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. JUSTIFICACIÓN	5
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
V. OBJETIVOS	7
VI. MARCO TEÓRICO	8
VII. DISEÑO METODOLÓGICO	28
VIII. RESULTADOS	34
IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS	40
X. CONCLUSIONES	43
XI. RECOMENDACIONES	44
XII. BIBLIOGRAFÍA	45
XIII. ANEXOS	48

## 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 segundo cáncer ginecológico más frecuente después del cáncer de cérvix. Cada año se diagnostican más de un millón de casos y fallecen 548 mil mujeres. Alrededor de 55% se presentan en estadios localmente avanzados en los países en vías de desarrollo por lo cual es necesario el tratamiento a través de la quimioterapia neoadyuvante y posteriormente valorar según la respuesta clínica el tipo de tratamiento quirúrgico.

No existe una definición aceptada de modo internacional de cáncer localmente avanzado, se trata de una enfermedad heterogénea que presenta un incremento en la recurrencia local y una disminución de la supervivencia. Se acepta por cáncer de mama localmente avanzado a tumores mayores de 5cm, fijos a la piel y/o pared, con involucro ganglionar fijo o supraclavicular, esto viene a representar los estadios clínicos IIB a IIIC de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).<sup>(9)</sup>

La quimioterapia primaria o neoadyuvante es el tratamiento de elección en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, entiéndase ésta como la aplicación de terapia sistémica antes del manejo definitivo, que en este caso es la cirugía. Con el objetivo de convertir tumores inoperables en operables, ya que reduce el tamaño tumoral para mejorar las opciones quirúrgicas, incrementar las cirugías conservadoras de la mama y determinar la respuesta al tratamiento neoadyuvante in vivo, lo que nos evalúa de modo indirecto la sensibilidad de la neoplasia a la quimioterapia, la respuesta patológica completa(RPC) como es el caso del presente estudio, definiendo una RPC como la ausencia de enfermedad residual en la mama, siendo el marcador más importante de la QT neoadyuvante.<sup>(9)(15)</sup>

La forma definitiva para evaluar la respuesta al tratamiento QNA es el estudio anatómico-patológico de la pieza quirúrgica, existiendo diferentes sistemas de evaluación de la respuesta patológica a la QNA, la más utilizada es la **Clasificación de Miller y Payne**, propuesta en el 2003 en donde se estratifica en cinco grados la respuesta al tratamiento, en función de la cantidad de células tumorales residuales en la pieza quirúrgica tras el tratamiento. Obtener una respuesta patológica completa está relacionado con un mejor pronóstico para la paciente ya que tiene un menor riesgo de recurrencia y una mejoría en supervivencia global. <sup>(15)</sup>

En el Hospital Bertha Calderón, donde día a día son captadas pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que son tratadas con quimioterapia neoadyuvante, no existe un sistema estandarizado que valore la respuesta patológica post tratamiento. Por lo tanto, se tomó en cuenta las características demográficas, el esquema terapéutico y número de ciclos de quimioterapia utilizado para posteriormente identificar las pacientes que consiguieron una respuesta patológica completa.

## II-ANTECEDENTES

En una revisión Cochrane de 2007, sobre quimioterapia preoperatoria en mujeres con cáncer de mama operable, analizando los resultados de 14 estudios, que agrupaban a un total de 5 500 mujeres, se objetivó que la tasa de RPC osciló entre 4,0% y 29,2% con quimioterapia preoperatoria. Así mismo, se comparó la supervivencia general, y supervivencia libre de enfermedad entre las mujeres con RPC y las mujeres que tenían enfermedad residual en el examen patológico. En ambos aspectos los datos son significativamente superiores en pacientes con RPC. <sup>(1)</sup>

Tresserra, F. y cols. Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: Correlación entre dos sistemas de gradación histológica. 2012, Barcelona- España. Se realizó un estudio en 51 pacientes con carcinomas infiltrantes de la mama sometidos a QNA, que incluyó variables anatomopatológicas consideradas en la pieza quirúrgica, estableciendo la respuesta patológica según el sistema de Miller y Payne (MyP) y el de carga tumoral residual (RCB) correlacionando los resultados de ambos sistemas en la misma lesión. Se clasificaron las lesiones según el sistema de gradación de MyP en grados del uno al cinco, y la correlación en la respuesta completa es buena entre los dos sistemas de gradación. Hubo discrepancias en la clasificación en la ausencia de respuesta entre ambos sistemas. <sup>(14)</sup>

Hage y cols., realizó un estudio clínico con quimioterapia neoadyuvante con Antraciclinas en cáncer de mama operable, compararon en 698 pacientes dos brazos de tratamiento, el primero con 5FU-epirrubicina-ciclofosfamida cuatro ciclos preoperatorios versus FEC cuatro ciclos post operatorios, en los resultados no se encontraron diferencias en supervivencia global o en supervivencia libre de progresión, pero se documentó una RCP en 4% versus 1% en el brazo preoperatorio comparado con el postoperatorio. <sup>(15)</sup>

En el estudio del NSABP B18 se sortearon 1,523 pacientes a dos brazos de tratamiento, el primero con doxorubicina 50mg/m<sup>2</sup> más ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup>(AC) cuatro ciclos preoperatorios versus AC cuatro ciclos postoperatorios, como resultado, se realizaron más cirugías conservadoras (67%) con la quimioterapia preoperatoria versus 59.8% con la quimioterapia postoperatoria. Se obtuvo 13% de RPC en los pacientes. <sup>(15)</sup>

Minckwitz y cols., en el estudio GEPARDUO, iniciaron tratamiento con dos ciclos de docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> más doxorubicina 50mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida, más tarde aquellos tumores con respuesta mayor al 50% fueron sorteados a 4 o 6 ciclos del mismo esquema. Del total, 1,390 respondieron (66.8%) logrando una respuesta patológica completa del 21% con seis ciclos y 23.5% con 8 ciclos respectivamente. <sup>(9)</sup>

Green y cols., incluyeron a 258 pacientes y los sortearon a recibir paclitaxel semanal (150mg/m<sup>2</sup> en ganglios positivos y 80mg/m<sup>2</sup> en negativos) por 12 aplicaciones, versus paclitaxel cada tres semanas(225mg/m<sup>2</sup>) por cuatro ciclos, ambos brazos continuaron con FAC por cuatro ciclos más, se encontró un incremento en la RPC a favor del paclitaxel semanal 28.2% versus 15.7% para paclitaxel cada tres semanas y un incremento en las cirugías conservadoras de mama 47% vs 38% a favor del nuevo de paclitaxel semanal. <sup>(15)</sup>

Ellis y cols., realizaron un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y carcinoma inflamatorio, se sortearon al tratamiento estándar con doxorubicina 60mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup> por cinco ciclos vs doxorubicina 24mg/m<sup>2</sup> semanal y ciclofosfamida oral 60mg/m<sup>2</sup>/día por 15 semanas, todos los pacientes recibieron paclitaxel semanal 12 aplicaciones antes de la cirugía, en los resultados no hubo diferencia entre ambos brazos de tratamiento(20.7%vs 24.4%), sin embargo, en el subgrupo IIIB y carcinoma inflamatorio hubo más respuesta patológica completa( RPC) con la QT metronómica pero no hubo diferencia en la SVG ni SVLE; en pacientes con RPC se encontró un incremento en SVLE. <sup>(15)</sup>

### III- JUSTIFICACIÓN

Actualmente se carece de antecedentes de estudios en el Hospital Bertha Calderón Roque relacionados con la evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, así como tampoco existe un sistema estandarizado por el servicio de Patología de esta institución que valore la respuesta patológica post tratamiento neoadyuvante. Razón que hace aún más de interés el presente estudio, dado que será por primera vez aplicada una Clasificación internacional (**Miller y Payne**) que valora la respuesta patológica en pacientes que recibieron neoadyuvancia y posteriormente fueron sometidas a cirugía. Esperando que sirva de punto de partida para investigaciones futuras.

Dado el incremento del cáncer de mama en los últimos años en Nicaragua, la mayoría de las pacientes que acuden al servicio de Oncología del HBCR se encuentran en estadios clínicos localmente avanzados por lo cual requieren de quimioterapia neoadyuvante como tratamiento inicial con el objetivo de convertir tumores inoperables en operables, y aumentar la supervivencia libre de enfermedad. Es por eso, que el interés del presente estudio tiene como finalidad determinar el tipo de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante, siendo este el aporte más importante que se le podrá presentar al personal médico que atiende a diario a las pacientes que cursan con este tipo de cáncer.

#### IV- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante según el sistema de Clasificación de Miller y Payne en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado operadas en el servicio de Oncología del HBCR en el I Semestre del año 2016?

## V- OBJETIVOS

### **OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante según el sistema de clasificación de Miller y Payne en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado operadas en el servicio de Oncología del HBCR en el I Semestre 2016.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Identificar características demográficas de la población en estudio.
2. Describir antecedentes patológicos y gineco-obstétricos de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.
3. Reconocer el estadio clínico y el tipo histológico en la paciente con cáncer de mama localmente avanzado.
4. Describir el tipo de esquema terapéutico utilizado como quimioterapia neoadyuvante y el número de ciclos utilizados.
5. Determinar el tiempo que transcurre entre el último ciclo de QT recibida y el tipo de cirugía realizada.
6. Conocer la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante según el **Sistema de Clasificación de Miller y Payne.**

## VI- MARCO TEÓRICO

### VI.1. Generalidades del cáncer de mama.

El cáncer de mama es considerado una enfermedad sistémica por la capacidad de provocar metástasis a distancia, existe proliferación anormal, desordenada de las células del epitelio glandular mamario (conductos, lobulillos) y en menor frecuencia del estroma. Su etiología es multifactorial y su aparición constituye la etapa final de una compleja secuencia de fenómenos celulares y moleculares. <sup>(3) (10)(13)</sup>

El riesgo de padecer esta enfermedad viene determinado por una serie de factores genéticos, ambientales y otros relacionados con el estilo de vida (cultural, dietética). Esto justifica, por un lado, la variación geográfica en cuanto a incidencia y mortalidad observada entre los diferentes países, y por otro, el hecho de que las tasas de incidencia se igualen en las poblaciones emigrantes en una o dos generaciones. La mayor parte de estos factores de riesgo se asocian a un riesgo moderado y, aunque no son en sí mismos causantes de la enfermedad, incrementan las posibilidades de que aparezca.

### VI.2. Factores de riesgo de cáncer de mama. <sup>(10) (13) (14)</sup>

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.

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.

La literatura también menciona factores de riesgo de cáncer mamario de menor importancia siendo estos el tabaquismo, trauma mamario y enfermedades como la diabetes o hipotiroidismo· (2)(13)

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

**Tabla 1.** Factores de riesgo y RR

### **VI.3. Histología del cáncer de mama**

Los tumores malignos infiltrantes de la mama pueden ser epiteliales, mesenquimatosos, mixtos, procesos linfoproliferativos o metástasis de tumores originados en otros órganos. La clasificación de la OMS contempla 18 tipos histológicos de cáncer infiltrante de mama siendo el más frecuentes el carcinoma ductal infiltrante. <sup>(7) (13)</sup>

#### **VI.3.1. Carcinoma Ductal Infiltrante(CDI)**

Es el tipo histológico más frecuente (75 %) de los tumores de mama son carcinomas ductales. Se caracterizan por una proliferación de células ductales que varían de tamaño, contenido citoplasmático y grado de diferenciación. En varias ocasiones se asocia a carcinoma intraductal. <sup>(13)</sup>

Las células del CDI suelen expresar E-cadherina que puede determinarse mediante inmunohistoquímica lo que permite diferenciarlo de otros tipos histológicos.

#### **VI.3.2. Carcinoma Lobulillar Infiltrante**

Es el segundo tipo histológico más frecuente 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 solido o clásico, alveolar y pleomórfico. No expresa E-cadherina. <sup>(13)</sup>

Este carcinoma se destaca por presentar dificultades diagnosticas desde el punto de vista clínico y radiológico, clínicamente se muestra como una masa palpable y en la mastografía aparece una distorsión de la arquitectura.

**VI.3.3. Otros carcinomas** menos frecuentes, son el carcinoma medular, tubular, cribiforme infiltrante, mucinoso, y papilar infiltrante.

#### VI.4. Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama <sup>(7)(13)</sup>

El cáncer de mama constituye una patología muy heterogénea, con una historia natural diferente entre los distintos tipos de tumores y los pacientes que la padecen. Es por ello, que adquiere una gran importancia el estudio de toda una serie de características que indicaran si el tumor se comportara de una forma agresiva o no, y poder establecer así una estrategia terapéutica adecuada. <sup>(2)(3)</sup>

Los **factores pronósticos** no informan sobre la evolución de la enfermedad sin tratamiento, reflejando la mayor o menor agresividad del tumor.

Los **factores predictivos** nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado.

Clásicamente se han considerado como factores pronósticos clinicopatológicos la edad, el tamaño tumoral, el grado y tipo histológico y la afectación ganglionar, siendo este último el de mayor importancia.

Se puede considerar que actualmente la medicina evoluciona hacia terapia más personalizada y con ello los factores predictivos moleculares y biológicos van adquiriendo más importancia frente a los factores pronósticos clásicos.

##### VI. 4.1. Edad

Las mujeres mayores postmenopáusicas tienen mayores concentraciones de receptores estrogénicos en el tumor y presentan características de buen pronóstico (bien diferenciado, índice bajo de proliferación). En cambio, las mujeres menores de 35 años presentan tumores con factores patológicos adversos (grado histológico alto, invasión linfovascular) tamaño tumoral grande, mayor afectación ganglionar, receptores hormonales negativos. <sup>(10)</sup>

### VI.4.2. Tamaño tumoral

Es un factor importante para la clasificación del estadio clínico y para la selección del tratamiento adyuvante. El tumor debe ser medido al menos en dos dimensiones y la mayor es utilizada para la estadificación.

La relación entre el tamaño y el pronóstico es prácticamente lineal, a mayor tamaño peor pronóstico. El tamaño también afecta el compromiso axilar, existe afectación axilar en aproximadamente el 15% de las pacientes con tumores menores de 1.1cm, en relación al 60% de los tumores mayores de 5.5cm.

La última edición del AJCC Cancer Staging Manual establece que el tamaño microscópico del componente infiltrante del tumor es el único dato que se debe tener en cuenta para el estadiaje T del cáncer de mama, ya que se han demostrado diferencias importantes entre el tamaño macroscópico y microscópico, así como que la medición del componente infiltrante es la única que se correlaciona con el pronóstico.

### VI. 4.3. Tipo histológico

La histología por sí sola no define el pronóstico de las pacientes y depende del estadio clínico. En relación con estos criterios y según el tipo histológico, los tumores pueden agruparse en categorías de distinto pronóstico: (7) (10)

<b><i>Pronóstico excelente</i></b> (SG a 10 años >80%)	Carcinoma tubular puro Carcinoma cribiforme Carcinoma mucinoso Carcinoma tubulolobulillar Carcinoma adenoide-quístico
<b><i>Pronóstico bueno</i></b> (SG a 10 años 60-80%)	Carcinoma tubular mixto Carcinoma lobulillar clásico
<b><i>Pronóstico intermedio</i></b> (SG a 10 años 50-60%)	Carcinoma medular Carcinoma lobulillar, variante
<b><i>Pronóstico malo</i></b> (SG a 10 años <50%)	Carcinoma ductal infiltrante Carcinoma lobulillar, pleomórfico Carcinoma micropapilar infiltrante

SG: Supervivencia Global

#### **VI. 4.4. Márgenes de resección**

La presencia de células neoplásicas en el margen de resección aumenta el riesgo de recidiva local tras tratamiento conservador. Se define como afectación de márgenes, la presencia de células tumorales en contacto directo con la tinta china con la que se marca el borde.

#### **VI.4.5. Necrosis tumoral**

La necrosis tumoral es un fenómeno que va asociada a tumores de alto grado y por lo tanto de mal pronóstico. Su presencia parece ser que disminuye la supervivencia y por ello se ha incluido en algunos sistemas de gradación.

#### **VI.4.6. Grado histológico**

Tumores poco diferenciados presentan más riesgos de metástasis y peor supervivencia global, independiente del tamaño tumoral o el estado de los ganglios axilares.

Algunas evidencias sugieren que además de ser un factor pronóstico, el grado de diferenciación puede ser un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia, utilizándose para tomar decisiones de tratamiento adyuvante. La combinación del tipo histológico y del grado, proporciona una mejor estimación de pronóstico, que el grado histológico solo.

El método de gradación de los carcinomas de mama, debe realizarse en todos los tipos histológicos del carcinoma infiltrante de mama, a excepción del carcinoma medular. La clasificación más utilizada es la escala de Scarff-Bloom Richardson modificada por Elston y Ellis y el índice pronóstico de Nottingham NPI.

#### **VI.4.7. Componente intraductal**

Debido al componente intraductal, estas pacientes tienen mayor frecuencia de márgenes afectados y más recidivas locales. En estos casos es importante extirpar la lesión con un margen de seguridad suficientemente amplio (al menos 1cm). Inicialmente se observó que pacientes con dicho componente presentaba mayor índice de recidivas, pero en estudios

recientes se ha demostrado que, si los bordes quirúrgicos están libres, la presencia de un CIS no es un factor pronóstico independiente de recidiva local, sino que además va asociado a un aumento de la supervivencia resultando ser un factor pronóstico independiente favorable.

#### **VI.4.8. Afectación ganglionar**

La afectación ganglionar axilar continúa siendo uno de los principales factores pronósticos. Se considera que todas las mujeres con compromiso axilar deben recibir tratamiento sistémico adyuvante ya que aproximadamente el 70% de las pacientes con ganglios positivos recidiva a los 10 años frente al 30% de las pacientes con ganglios negativos.

#### **VI.4.9. Invasión vasculo linfática (IVL)**

Es un factor que se correlaciona con un mal pronóstico. En el último consenso de St. Gallen se incluyó como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante. La supervivencia libre de enfermedad a 7 años con IVL y grado alto es de 67% frente al 92% sin IVL y grado bajo.

### **VI.5. FACTORES BIOLÓGICOS Y MOLECULARES <sup>(7)</sup> <sup>(13)</sup>**

#### **VI.5.1. Receptores hormonales (RH)**

Se determinan mediante inmunohistoquímica y son un poderoso factor pronóstico y predictivo de respuesta a la hormonoterapia y a la quimioterapia. La expresión de receptores estrógenos (RE) y progesterona (RP) positivos se asocian a menor agresividad tumoral. Es útil repetir la determinación de RH en las metástasis y recidivas locales, ya que el pronóstico en estos casos empeora cuando el tumor inicial fue positivo y posteriormente se negativiza. En el consenso de St. Gallen del 2009 se consideró que la hormonoterapia está indicada en todos los casos en que haya expresión de RE, prescindiendo de los RP.

No obstante, los tumores con elevada expresión de RE y RP son los que más se benefician del tratamiento hormonal.

### **VI.5.2. Oncogén HER2**

Se encuentra amplificado entre el 15% y el 30% de los carcinomas de mama. Es un importante factor predictor de respuesta a la quimioterapia con antraciclinas y al tratamiento antidiaria con el anticuerpo antiHER2.

El método de detección es inmunohistoquímica y semicuantitativo, obteniéndose una gradación que va del 1 al 3. Se considera positivo si se detecta una alta expresión (+++/+++ en más del 30%).

### **VI.5.3. Ki67**

Informa el índice de proliferación celular. La actividad de este antígeno se detecta por el anticuerpo monoclonal MIB-1.

Valores altos se correlacionan con mal pronóstico, asociándose a tumores de alto grado histológico, afectación ganglionar o ausencia de receptores hormonales.

### **VI.5.4. Angiogénesis**

La neoangiogénesis está regulada por el factor de endotelio vascular (VEGF) cuya presencia se relaciona con un mal pronóstico. Su importancia radica no solo en su interés pronostico sino también por su carácter predictivo gracias a la incorporación de fármacos antiangiogénicos.

### VI.6. Estadificación clínica del cáncer de mama.

Hoy en día el sistema de estadificación más utilizado y con significado pronóstico demostrado es el conocido como TNM. Elaborado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) y su agrupación para estadiaje. <sup>(2) (10)</sup>

ESTADIO	T	N	M
0	T <sub>ix</sub>	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1M1	M0
	T1	N1M1	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

## VI.7. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE <sup>(2)(6) (12)</sup>

Se define como toda serie de procedimientos encaminados a formular agentes citotóxicos previos a la cirugía de mama. El pilar de este tratamiento emplea agentes como antraciclinas, antimetabolitos, agentes alquilantes y taxanos.

La quimioterapia neoadyuvante (QNA) se empezó a utilizar en la década de 1980 en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, siendo actualmente el tratamiento estándar en el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio.

Su objetivo principal era convertir tumores inoperables en operables, así como también conseguir una cirugía conservadora, disminuir la frecuencia de mastectomías y vaciamientos axilares, controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica, disminuir el tamaño tumoral y valorar la quimiosensibilidad del tumor in vivo. Sin embargo, su uso se ha ampliado en los últimos años para situaciones de enfermedad inicialmente operable. Por otra parte, el tratamiento neoadyuvante presenta como ventajas la posibilidad de evaluar marcadores biológicos de respuesta a la quimioterapia.

### VI.7.1. Indicaciones de quimioterapia neoadyuvante. <sup>(10)</sup>

Actualmente las indicaciones de QNA son:

**VI.7.1.1. Pacientes con carcinomas localmente avanzados y carcinoma inflamatorio:** En estos casos es el tratamiento estándar. Son tumores con baja supervivencia por lo que su objetivo es conseguir un control local de la enfermedad y mejorar la supervivencia global hasta del 25% en 10 años.

**VI.7.1.2. Pacientes con cáncer de mama operables pero que presentan un tamaño tumoral grande en relación al volumen de la mama.**

Mejora la tasa de cirugía conservadora por la disminución del tamaño tumoral. Debe considerarse en aquellos tumores que cumplan todos los criterios de cirugía conservadora excepto por el tamaño del tumor.

No obstante, la QNA es óptima para todos aquellos casos que reciban quimioterapia adyuvante, por lo que cualquier paciente candidata a recibir quimioterapia debe considerarse la posibilidad de QNA incluso si fuese factible realizar cirugía conservadora de entrada.

En cambio, **no estaría indicada la QNA** en los siguientes casos.

- ✚ Aquellos con incierta evidencia de beneficio de la adyuvancia sistémica, con lo que se realizaría cirugía de entrada.
- ✚ Tumor primario/ganglios no medibles.
- ✚ Pacientes que no la van a cumplir.
- ✚ La no existencia de equipo multidisciplinario.

Diferentes ensayos y metaanálisis avalan el uso del tratamiento primario no presentando diferencias respecto al tratamiento adyuvante en términos de mortalidad.

La respuesta a la quimioterapia primaria presenta un valor pronóstico que ha sido evidenciado por diversos trabajos desde hace más de 25 años, pero aquellos pacientes que consiguen con el tratamiento una respuesta patológica completa (principalmente si existe remisión completa patológica en la mama y la axila), son los que obtienen el mayor beneficio en supervivencia a largo plazo de este tipo de alternativa de tratamiento, lo que ha sido demostrado por diferentes estudios. Por este motivo, la remisión completa patológica es un objetivo habitual en la mayoría de los estudios que evalúan la eficacia del tratamiento neoadyuvante. <sup>(5)(6)</sup>

## **VI.8. Esquema terapéutico y número de ciclos óptimos.** <sup>(12)</sup> <sup>(13)</sup> <sup>(14)</sup>

La respuesta clínica tumoral se observa en un 70-80% de las pacientes con QNA, que varía en función del tipo de QT y el número de ciclos recibidos.

Hasta el momento, a pesar de los claros beneficios de la neoadyuvancia, el esquema óptimo de QNA no está establecido, no existe todavía un consenso sobre que esquema terapéutico es el mejor. Los regímenes de tratamiento varían desde monoterapias a tratamientos combinados o secuenciales.

Fisher et al, establecieron en 1997, la indicación de QNA con antraciclinas, pero su tasa de respuesta completa es tan solo del 12 – 26%. La adición de taxanos al régimen de antraciclinas va acompañado de una mayor RPC y de supervivencia. No obstante, el cáncer de mama presenta una gran heterogeneidad tumoral y el impacto pronóstico de la RPC se basa en los diferentes perfiles tumorales.

En el 2005, el estudio GEPARDUO (Von Minckwitz et al, 2005) evaluó en 913 pacientes diferentes esquemas de taxanos: esquemas concomitantes Doxorubicina y Docetaxel(AD) versus su utilización secuencial, la tasa de RPC y de cirugía conservadora fueron superiores en el grupo secuencial (14.3% vs 7% y 63.4% vs 58.1% respectivamente).

La prolongación de la QT más allá de 3-4 meses aumenta la tasa de respuestas, pero a expensas también de un aumento de la toxicidad. (Bear HD et al, 2006).

**El número de ciclos que actualmente se utiliza y con buena tolerancia es de 6-8 ciclos.**

En St. Gallen 2011 se concluyó que:

- Todo esquema de neoadyuvancia debería incluir antraciclinas y taxanos.
- Los regímenes utilizados en adyuvancia también pueden ser usados en neoadyuvancia.
- Tumores HER2 positivos deberían incluir tratamiento antiHER2.

Una combinación de IV ciclos de antraciclinas seguidas de IV ciclos de taxanos (paclitaxel semanal o docetaxel trisemanal) es la combinación que consigue el porcentaje de mayor RPC. No obstante, existe un grupo de pacientes de bajo riesgo en los que la adición de taxanos tiene un beneficio mínimo. Por lo cual es necesario identificar factores pronósticos que ayuden a individualizar el régimen de QNA apropiado para estos pacientes con la mínima toxicidad. <sup>(4)(9)</sup>

### Los regímenes más habituales son:

- AC(adriamicina-ciclofosfamida) cada 21 días x 4 ciclos. + Docetaxel cada 21 días x 4 ciclos.
- TAC(docetaxel-adriamicina-ciclofosfamida) cada 21 días x 6 ciclos.
- FEC(ciclofosfamida-epirrubicina-5fluorouracilo) cada 21 días x 4 ciclos + Paclitaxel semanal x 12 semanas.
- Cualquiera de ellos junto a trastuzumab semanal x 24semanas en pacientes HER2 positivo.
- 

### VI.8.1. Terapia con Antraciclinas.

Las antraciclinas son uno de los citostáticos más potentes de los que se dispone actualmente, son producidos por *Streptomyces peucetius*. Estos compuestos pigmentados tienen un núcleo de antraquinona asociado a un aminoazúcar y poseen múltiples mecanismos de acción. <sup>(2) (13)</sup>

Dada la estructura plana de la mitad antraquinona, estos fármacos actúan como intercaladores en la doble hélice del ADN, inhiben la topoisomerasa II, promueven la formación de radicales libres hidroxilos y se unen a fosfolípidos alterando directamente las membranas celulares, dañan la estructura de la membrana y por ende alteran su función.

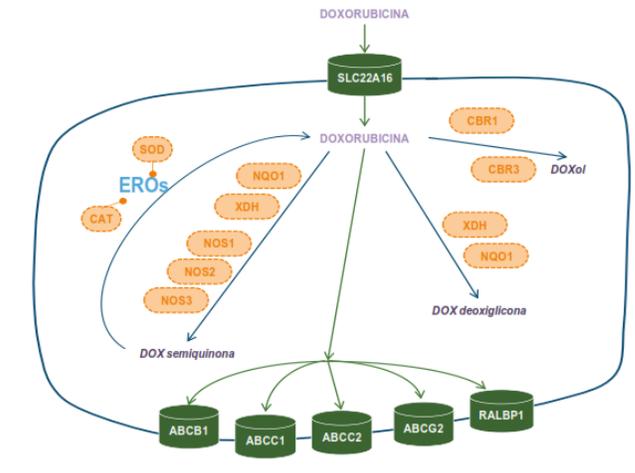


Figura 1.6. Transporte y metabolismo de doxorubicina (adaptado de [87]).

La eficacia de las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina) han sido probadas como tratamiento de primera línea en el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) y en el cáncer de mama operable.

Los regímenes de antraciclinas en neoadyuvancia incrementan la probabilidad de respuesta tanto en el tumor primario como en los ganglios axilares cuando se comparan con los regímenes adyuvantes. Pero la mayoría de las pacientes alcanzan una respuesta subóptima y los estudios han fallado en mostrar beneficio directo en la supervivencia, evidenciado en el estudio NSABP B-18. Así los taxanos fueron incorporados en el escenario neoadyuvante. La adición de paclitaxel y docetaxel en pacientes con CMLA con falla al tratamiento con antraciclinas en quimioterapia primaria, ha resultado en una tasa de respuesta total desde 18 a 50%. (2)

El efecto secundario más grave de las antraciclinas es la toxicidad cardíaca. Su incidencia es dosis dependiente y generalmente ocurre a dosis más altas que las utilizadas en el tratamiento adyuvante, siendo el riesgo de cardiotoxicidad con dosis estándar de 1-3%, aunque depende de la población estudiada. Otras toxicidades importantes de las antraciclinas son la mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal.

### VI.8.2. Terapia con Taxanos.

Los taxanos estabilizan los micro túbulos e inducen la detención del ciclo celular en G2; así mismo, han sido empleados en el tratamiento de varias clases de tumores, incluido el cáncer de mama. Dos tipos de agentes en particular (el paclitaxel y el docetaxel) se han utilizado en pacientes con cáncer de mama. El paclitaxel y el docetaxel se recomiendan en secuencia cuando se ha empleado un régimen con antraciclinas y no hay una respuesta clínica o incluso hay progresión de la enfermedad. <sup>(2)</sup>

Los tumores que no responden a dos ciclos de terapia neoadyuvante probablemente son quimiorresistentes (en tasas de RPC), incluyendo esquemas con taxanos, antraciclinas o ambos.

La farmacocinética de los taxanos es altamente variable. El docetaxel y paclitaxel se metabolizan en el hígado y se excretan a través de la bilis, eliminándose vía heces.

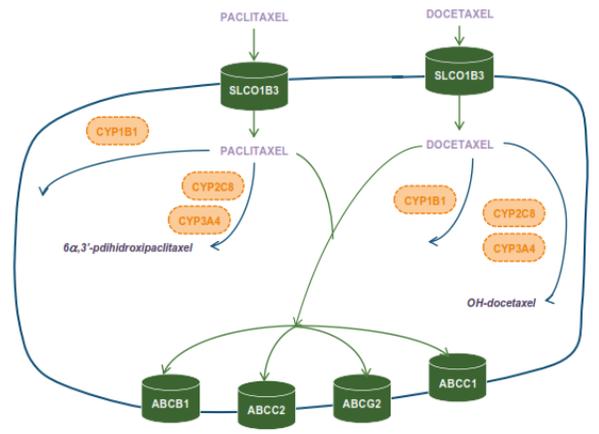


Figura 1.5. Transporte y metabolismo de los taxanos (adaptado de [86,87]).

### VI.8.3. Terapias de taxanos en combinación con antraciclinas

La combinación de taxanos y antraciclinas muestra mayores tasas de RCC y RPC, con impacto sobre el porcentaje de cirugía conservadora de la mama.

Los resultados del ensayo NSABP muestran altas tasas de respuesta patológica completa con la adición secuencial de paclitaxel después de completar los ciclos de antraciclinas preoperatorios. <sup>(2)</sup>

Actualmente, la administración de esquemas secuenciales con antraciclinas y taxanos consigue una tasa de respuestas completas patológicas de alrededor de un 26 a un 36%, que son superiores a las conseguidas con antraciclinas. Se considera que tratamientos más prolongados (superiores a tres meses) con uno seis a ocho ciclos de quimioterapia consiguen mayores tasas de remisión patológica completa respecto a cuatro ciclos (34% vs 17%).

El tratamiento con taxanos de forma secuencial a un tratamiento primario con antraciclinas mejora las tasas de respuesta, sobre todo en tumores mal diferenciados. Se aprecia un mayor beneficio en la continuidad de este tipo de intervenciones en pacientes que no han tenido una respuesta inicial.

Los tratamientos concomitantes con este tipo de agentes muestran un mayor grado de toxicidad, sin ser superiores al tratamiento secuencial en términos de cirugía conservadora, supervivencia libre de enfermedad y recurrencias.

De esta manera pudiera ser apropiado considerar el uso de taxanos como agentes de segunda línea en pacientes con cáncer de mama resistentes a antraciclinas.

#### **VI.8.4. Taxanos como monoagente**

Los estudios que emplean una terapia con taxanos como agente de elección primaria son, en su mayoría, fase II. En pacientes que no han recibido antraciclinas se han observado tasas de RCC entre 9% y 31%, muy similares a las encontradas en los tratamientos en los cuales se emplean antraciclinas; dichos estudios se han realizado en pacientes con cáncer de mama temprano y avanzado. La administración de paclitaxel semanal se asocia a mayor respuesta patológica completa. <sup>(2)</sup>

Las principales toxicidades de los taxanos, son la mielosupresión, la neuropatía periférica, y las reacciones de hipersensibilidad. Sin olvidar otras reacciones adversas que son muy frecuentes como son las gastrointestinales o las alteraciones hepatobiliares.

### **VI.9. Valoración del intervalo de tiempo entre la finalización de la quimioterapia neoadyuvante y el procedimiento quirúrgico.**

El periodo entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la cirugía en un tema controversial y en pleno debate en la actualidad. La mayoría de los estudios aseveran que existe un periodo de 4 semanas desde la finalización del tratamiento neoadyuvante para que ocurra algún grado de regresión tumoral. A pesar que numerosos estudios ratifican estos resultados, existen discrepancias.

La importancia de incorporar la cirugía en el régimen de tratamiento locorregional después de la administración de quimioterapia preoperatoria, incluso cuando el tratamiento sistémico neoadyuvante haya derivado en la completa desaparición del tumor, ya demuestra que la cirugía conservadora de la mama después de la quimioterapia preoperatoria, se acompaña de disminución de las tasas de recidiva locorregional.

### **VI.10. Valoración de la respuesta patológica completa.**

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, por lo que la respuesta a los diferentes tratamientos es variable entre los diferentes casos.

No existe un consenso sobre el método más adecuado de evaluar la respuesta patológica completa. Sin embargo, son necesarios métodos que sean reproducibles por diferentes patólogos para facilitar la interpretación de los resultados. <sup>(2)(3)</sup>

La QNA produce una serie de cambios histopatológicos en el tumor primario y en los ganglios linfáticos afectados, entre los que se incluyen modificaciones en el tamaño tumoral, en las características y la densidad de la celularidad, en la apariencia histológica, en el grado de diferenciación tumoral, la presencia y las características de la invasión vascular linfática y variaciones en la expresión de factores pronósticos y predictivos. Muchos de estos cambios morfológicos están relacionados con la respuesta patológica de la lesión al agente quimioterapéutico aplicado. Para medir esta respuesta patológica

existen múltiples sistemas de gradación que utilizan distintos parámetros morfológicos de evaluación con gran variabilidad entre ellos.

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. <sup>(2) (13)</sup>

Para establecer el grado de respuesta patológica completa, independientemente del método utilizado, es imprescindible seguir unos estándares a la hora de efectuar el muestreo histopatológico, determinando el tamaño del lecho tumoral y muestreándolo de forma exhaustiva para evaluar la presencia o no de tumor residual. <sup>(12)</sup>

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.

Entre los sistemas de gradación de la respuesta patológica, existen por las menos 11 clasificaciones publicadas, los más utilizados son el sistema Miller y Payne (MyP) y el sistema elaborado por en el MD Anderson Center que establece la carga tumoral residual (RCB) se basa en cálculo de una fórmula matemática que incluye el tamaño del lecho tumoral, el porcentaje del área global de celularidad tumoral, el porcentaje de tumor in situ, el número de ganglios metastásicos y el tamaño en mm de metástasis mayor, siendo este este sistema más preciso que MyP, pero el hecho de considerar más variables, lo hace más difícil de utilizar en la práctica. <sup>(2)(5)</sup>

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. <sup>(2)</sup> <sup>(12)</sup>

Grado	Definición
1	Sin cambios o cambios mínimos en la celularidad global.(pNR)
2	Mínima disminución de la celularidad de <30%. (pPR)
3	Reducción de células tumorales entre 30-90%. (pPR)
4	Marcada disminución de la celularidad. Reducción de células tumorales >90%. ( casi pPR)
5	Ausencia de Ca infiltrante, estroma fibroelástico, macrófagos. Puede persistir Ca in situ. (pCR)

**Tabla 5:** Clasificación de Miller y Payne. Fuente: (Sahoo, 2009) (31). Elaboración propia.  
 pCR: Respuesta completa patológica, pPR: Respuesta parcial patológica pNR No respuesta patológica.

A pesar de tener un valor pronóstico, esta clasificación no contempla el tamaño tumoral ni el número y tamaño de las metástasis a ganglios. Además, está sujeta a una mayor subjetividad por parte del patólogo. <sup>(2)</sup>

La respuesta a la QNA es un predictor de respuesta a largo plazo y da información pronóstica después de un breve tiempo de seguimiento, a diferencia de los estudios en adyuvancia que proporcionan resultados a 5-10 años de seguimiento. Por tanto, la respuesta patológica completa se asocia al incremento del control local y de supervivencia.

Los pacientes con una RPC después de la quimioterapia tienen un pronóstico mejor que aquellas con enfermedad residual, por lo que, la RPC es un buen marcador indirecto de eficacia de la quimioterapia en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Es ampliamente aceptado que la respuesta completa a la quimioterapia, a nivel anatomopatológico, guarda una estrecha relación con las tasas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global, siendo en todas las series estudiadas de mejor pronóstico las pacientes que alcanzan respuesta patológica a la quimioterapia.

La remisión patológica en el tumor primario parece, por tanto, ser un fiel reflejo de la respuesta de las posibles micrometástasis a distancia. La respuesta patológica a la QNA, tanto del tumor primario como de las metástasis ganglionares, se correlaciona 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. <sup>(12) (13)</sup>

## VII- DISEÑO METODOLÓGICO

### **Tipo de Diseño:**

Estudio Descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal.

**Nombre Común:** Morbi-mortalidad.

**Lugar de estudio:** Servicio de Oncología del Hospital Bertha Calderón.

**Período de Estudio:** I Semestre 2016.

**Universo:** 120 pacientes operadas de cáncer de mama en el I Semestre del año 2016.

### **Población a Estudio:**

51 Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado operadas por el servicio de Oncología del Hospital Bertha Calderón Roque en el I Semestre del año 2016 que recibieron QT Neoadyuvante.

### **Muestra:**

Se tomaron por conveniencia del estudio 31 pacientes que recibieron QT Neoadyuvante y posteriormente fueron operadas las cuales cumplen con los criterios de inclusión, durante el I Semestre del año 2016 en el HBCR correspondiente al 61% de la población a estudio.

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado candidatas a quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes que cumplieron el esquema completo de quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes que fueron sometidas a cirugía posterior a la quimioterapia operadas por el servicio de Oncología.
- Pacientes con reportes macroscópico y microscópico, así como los bloques celulares y láminas de la pieza quirúrgica post quimioterapia completos.

### **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con expedientes clínicos incompletos.
- Pacientes que no cumplieron quimioterapia neoadyuvante.
- Paciente que fallecieron durante el tratamiento.
- Pacientes con progresión de la enfermedad o metástasis durante el tratamiento.
- Pacientes con antecedentes de cáncer de mama no estadificado por cirugía previa.

En el período comprendido al I Semestre del año 2016 se operaron en total 120 pacientes con cáncer de mama según el registro de cirugías realizadas por el servicio de oncología del Hospital Bertha Calderón Roque, de las cuales solo 51 pacientes cumplieron criterios de inclusión y formaron parte del estudio. Se excluyeron un total de 20 por las siguientes razones: a 1 paciente fue diagnosticada con Tumor Phyllodes, y en 19 pacientes no se disponía de láminas y reportes macroscópicos completos necesarios para gradar la respuesta patológica según la **Clasificación de Miller y Payne**.

Cabe mencionar, que del universo (120) 69 pacientes no fueron incluidas en este estudio ya que: 46 pacientes fueron candidatas a cirugía por no encontrarse en estadios localmente avanzados, 12 pacientes progresaron a enfermedad metastásica, 9 pacientes no eran estadificables por cirugía previa y 2 pacientes fallecieron durante el tratamiento.

### **Fuente de información:**

La obtención de la información fue a través de:

- La revisión de Expedientes Clínicos.
- Cuaderno de registro de pacientes que reciben QT neoadyuvante en el servicio de oncología del HBCR.
- Se revisó las historias y reportes macroscópico, microscópico, así como los
- bloques celulares y láminas de todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama que recibieron como tratamiento primario quimioterapia en el Hospital

Bertha Calderón Roque y posteriormente fueron operadas en I semestre del año 2016.

- Reporte anatomopatológico de pieza quirúrgica definitiva mediante la **Clasificación de Miller y Payne(MyP)** realizada por el servicio de Patología.

### **Recolección de la información:**

Para la recolección de la información se diseñó una ficha en donde se reflejó todas las variables sujetas a estudio. A continuación, se detallan las variables por orden de objetivo:

#### **Variables**

Edad  
IMC  
Procedencia  
Comorbilidades  
Paridad  
Estadio Clínico  
Tipo histológico  
Tipo de esquema terapéutico  
Numero de ciclos de QT recibidos  
Intervalo de tiempo entre finalización de QNA y cirugía  
Tamaño del tumor en valoración primera vez  
Clasificación de Miller y Payne.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADORES	ESCALA
<b>Edad</b>	Tiempo biológico transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de realizar el estudio.	Edad en años	1) < de 25 2) 25 a 35 3) 36 a 45 4) 46 a 55 5) 56 a 65 6) 66 a 75 7) >de 75
<b>IMC</b>	Relación entre el peso y la talla utilizado para identificar el sobrepeso y la obesidad en el adulto.	Peso(Kg) y talla(m <sup>2</sup> ) según la OMS	Bajo peso: <18.5 Normal: 18.5-24.9 Sobrepeso: 25.0-29.9 Obesidad I: 30.0-34.9 Obesidad II: 35.0- 39.9 Obesidad III: ≥40
<b>Procedencia</b>	Lugar de origen	Departamento	1. Managua 2. Chinandega 3. León 4. Masaya 5. Granada 6. Boaco 7. Carazo 8. Chontales 9. Estelí 10. Jinotega 11. Madriz 12. Matagalpa 13. Nueva Segovia 14. RAAN 15. RAAS 16. Rio San Juan 17. Rivas
<b>Paridad</b>	Número de descendientes	No. de hijos	1. Nulípara 2. Multípara
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de uno o más trastornos que se añaden al enfermedad inicial.	Antecedentes patológicos descritos en el expediente clínico	1. Diabetes mellitus tipo 2 2. Hipertensión arterial crónica 3. Cardiopatía 4. Enfermedad tiroidea 5. Dos o más enfermedades 6. Ninguna.
<b>Estadio clínico</b>	Clasificación según el TNM	Expedientes clínicos (Valoración del Gineco-Oncólogo)	<b>IIA</b> <b>IIB</b> <b>IIIA</b> <b>IIIB</b> <b>IIIC</b>

<b>Tipo histológico</b>	Reporte histológico a través de biopsia de mama.	Reporte de patología.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ductal</li> <li>2. Lobulillar</li> <li>3. Medular</li> <li>4. Papilar</li> <li>5. Carcinoma de alto grado de malignidad.</li> </ol>
<b>Esquema terapéutico</b>	Grupo farmacológico recibido para el tratamiento neoadyuvante	Esquema terapéutico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antraciclinas</li> <li>2. Taxanos</li> <li>3. Antraciclinas + Taxanos</li> </ol>
<b>Número de esquemas recibidos</b>	Cantidad de dosis recibidas durante el tratamiento	Esquema de tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. IV ciclos</li> <li>2. VI - VIII ciclos</li> <li>3. XII ciclos</li> <li>4. Mayor a XII ciclos.</li> </ol>
<b>Intervalo entre QT y cirugía</b>	Tiempo que transcurre entre el último ciclo de QT recibido y la cirugía.	Intervalo de tratamiento y cirugía	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dos semanas</li> <li>2. Cuatro semanas</li> <li>3. Ocho semanas</li> <li>4. Mayor 12 semanas</li> </ol>
<b>Tipo de cirugía realizada</b>	Tratamiento quirúrgico que consiste en extirpar la mama.	Procedimiento quirúrgico realizado.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CC</li> <li>2. MRM</li> </ol>
<b>Tamaño del tumor por clínica</b>	Medida en cm del tumor en la mama	Examen físico por Gineco-Oncólogo descrito en expediente clínico.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menor a 2cm</li> <li>2. Dos a 5cm</li> <li>3. Mayor de 5cm y menor 10cm</li> <li>4. Igual o mayor a 10cm</li> </ol>
<b>Sistema de valoración de la respuesta patológica</b>	Clasificación de Miller y Payne.	Estudio de la pieza quirúrgica	<p><b>Grado 1:</b> ausencia de respuesta</p> <p><b>Grado 2:</b> reducción menor (inferior 30%)</p> <p><b>Grado 3:</b> algo de reducción (30-90%)</p> <p><b>Grado 4:</b> reducción marcada (mayor al 90%)</p> <p><b>Grado 5:</b> ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber CIS.</p>

## PLAN DE ANÁLISIS

Una vez recolectados los datos fueron procesados por medio del paquete estadístico SPSS versión 24. Para su análisis se obtuvieron tablas de frecuencia y tablas cruzadas según el tipo de variables y los objetivos del estudio; además se presentará en gráficos que concuerden con el interés del estudio.

**Se consideró para el análisis como variable dependiente:** La Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante.

### a) Tablas de frecuencia:

Características demográficas

Estadio clínico

Tipo histológico

Tipo de esquema terapéutico

### b) tablas cruzadas:

Edad / Respuesta patológica a la QNA

Procedencia / Respuesta patológica a la QNA

Comorbilidades/ Respuesta patológica a la QNA

Estadio clínico/ Respuesta patológica a la QNA

Tipo histológico/ Respuesta patológica a la QNA

Tipo de esquema terapéutico / Respuesta patológica a la QNA

Número de ciclos de QT recibidos / Respuesta patológica a la QNA

Intervalo entre finalización de QT y cirugía / Respuesta patológica a la QNA

Tamaño del tumor por clínica/ Respuesta patológica a la QNA.

Edad/ Tipo de esquema terapéutico

Estadio clínico / Tipo de esquema terapéutico

Tipo de esquema terapéutico/ Número de ciclos recibidos.

Número de ciclos/ Estadio clínico.

Los **Resultados** se mostrarán en tablas y gráficos.

## VIII- RESULTADOS

En el período comprendido al I Semestre del año 2016 se operaron 120 pacientes por cáncer de mama, de las cuales solo 51 fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante por cáncer de mama localmente avanzado, sin embargo, solo 31 pacientes cumplieron criterios de inclusión y formaron parte del estudio.

En el estudio, el grupo de edad que más predominó fue entre los 56 y 65 años que corresponden a 38.7%, (12) seguido en orden de frecuencia, el grupo de edades entre 46 a 55 años con un porcentaje similar 32.3% (10) siendo el grupo etáreo menos afectado las pacientes en edades de 25 a 35 años y aquellas mayores de 75 años. (Tabla 1).

En cuanto a la procedencia de las pacientes, la mayoría que corresponde a un 42% son originarias del departamento de Managua, le siguen aquellas procedentes de Rivas con un 9.7%(3) y las menos afectadas proceden de otros departamentos de Nicaragua con 3.2% (1) en cada uno de ellos. (Tabla 1).

Con respecto al índice de masa corporal la mayoría de las pacientes se encontraban en obesidad, siendo aquellas en obesidad I el mayor porcentaje que corresponde al 41.9%, seguidas de aquellas en obesidad II y obesidad III con un 12.9% y 3.2% respectivamente. El resto de las pacientes se encuentran en sobrepeso que corresponde a 41.9 % (13) (Tabla 1).

En cuanto a la comorbilidad, la mayoría de las pacientes presentan otras enfermedades además de su patología oncológica, siendo la hipertensión arterial crónica la más frecuente con un 38.7%(12), seguido de dos o más enfermedades con un 16.1%, y el resto de las pacientes no tenían otra enfermedad que corresponde al 38.7% (Tabla 2).

En relación a la paridad, la gran mayoría de las pacientes que corresponden al 94%(29) fueron múltiparas y solo el 6%(2) no tuvieron hijos. (Tabla 3).

De las 31 pacientes incluidas en el estudio, la gran mayoría de ellas se encontraron en estadio clínico localmente avanzado correspondiendo al estadio IIIA el más frecuente con un 45.2%(14), seguido del Estadio IIIB con 41.9%(13) y con menos frecuencia se encontraron en Estadio IIB y IIIC con un 3.2% y 6.5% respectivamente (Tabla 4).

El tipo histológico más frecuente encontrado fue el **Carcinoma Ductal Infiltrante** con un 96.7% (30) que corresponde a la gran mayoría de las pacientes, y solo una paciente presentó una estirpe histológico diferente y menos frecuente que es el Carcinoma Lobulillar Infiltrante correspondiente al 3.3%. (Tabla 5.)

Con respecto al esquema terapéutico utilizado como neoadyuvancia fue el régimen con antraciclinas el más utilizado; siendo el esquema solo con antraciclinas el más frecuente con un 45.2% (14), seguidos de grupo de pacientes que utilizó ambos regímenes, antraciclinas y taxanos, correspondiente al 41% (13), y los menos utilizados fueron los taxanos como monoagentes con un 12.9%(4) (Tabla 6).

En relación al número de ciclos de QT neoadyuvante, la mayoría de las pacientes recibió de VI a VIII ciclos que corresponde a 54.8%(17), seguido de aquellas que recibieron IV ciclos con un 35.5%(11) y solo 3 pacientes recibieron doce o más de doce ciclos de QT correspondiendo al 6.5% y 3.2% respectivamente. (Tabla 7).

El intervalo de tiempo encontrado desde la finalización del último ciclo de QT recibido y la realización de la cirugía correspondió en un mayor porcentaje 29% (9) a las 8 semanas seguido del intervalo igual o mayor a las 12 semanas correspondiente a 25.8%(8), le siguen aquellas que tuvieron 6 semanas de intervalo con un 19.4%(6) y solo 3 pacientes tuvieron 2 semanas de intervalo entre la finalización de la QT y su cirugía que corresponde al 9.7% (Tabla 8).

La cirugía realizada fue en la gran mayoría de las pacientes mastectomía radical correspondiente al 96.8%(30) y solo en una paciente se le realizó cirugía conservadora de mama más disección radical axilar que corresponde a un 3.2% (Ver Tabla 9).

Con respecto al tamaño tumoral encontrado a la exploración clínica en valoración por primera vez, la mayoría de las pacientes que corresponden a 48.4%(15) presentaron tumores en el rango de 5cm y menos de 10cm, seguido de 25.8% (8) pacientes con tumores entre 2cm y menos de 5cm, y solo 6.5% (2) presentaron tumores menores de 2cm (Ver Tabla 10).

Con respecto a la respuesta patológica según Miller y Payne, el 45.2%(14) presentaron grado 3 que se corresponde con una respuesta parcial, seguidas de 19.4% (6) con Grado 5 o respuesta patológica completa y 16.1%(5) grado 4 también considerada respuesta parcial. Con 12.9% (4) presentaron Grado 2. Y solamente hubo 6.5%(2) no tuvieron ninguna respuesta a la quimioterapia. (Ver Tabla 11).

En relación a la edad y grado de respuesta patológica post quimioterapia, se observó lo siguiente: el 19.4%(6) tenían edades de 46-55 años y el grado de respuesta fue 3, seguido por 12.9% (4) de 36-45 años con igual respuesta Grado 3, y el 9.7% (3) tuvieron el mismo grado de respuesta. Igualmente se observó que el 12.9%(4) con edades de 56-65 años tuvieron una respuesta parcial Grado 4. Con respecto al Grado 5 se encontró 6.5% (2) para los grupos de edades de 46 a 65 años y 56 a 65 años (Ver Tabla 12).

Con respecto a la relación entre la procedencia y la respuesta patológica se observó: 16.1%(5) procedían del departamento de Managua y la respuesta patología fue Grado 3, seguido del 9.7% (3) y 6.5%(2) también de Managua, pero con respuesta Grado 4 y Grado 5 respectivamente. Y con la misma respuesta Grado 5 las pacientes de los departamentos de Rivas, Boaco, Chontales y Matagalpa con un 3.2% para cada una. (Ver Tabla 13).

En cuanto al IMC y el grado de respuesta se encontró lo siguiente: El 22.6%(7) tuvieron sobrepeso y la respuesta patológica fue Grado 3, y con la misma respuesta 12.9%(4) con Obesidad I. Con respecto al Grado 5 se encontró 12.9%(4) con Obesidad I y con la misma respuesta patológica 6.5%(2) con sobrepeso. Con respuesta Grado 4 se encontró 6.5%(2) y 6.5%(2) en sobrepeso y Obesidad respectivamente. Y solo un paciente (3.2%) con Obesidad III con la misma respuesta. En el Grado 2 se encontró 6.5%(2) con obesidad I y sobrepeso respectivamente. (Ver tabla 14).

En relación a las comorbilidades y el grado de respuesta patológica se encontró: 22.6%(7) no tenían ninguna otra enfermedad y la respuesta fue Grado 3, seguido de un 16.1%(5) con hipertensión arterial crónica con la misma respuesta patológica. Y con respuesta Grado 5, 9.7%(3) con dos o más enfermedades crónicas al igual que 6.5%(2) sin ninguna enfermedad con la misma respuesta patológica completa. (Ver Tabla 15).

En cuanto al estadio clínico y la respuesta patológica, se pudo observar que el 22.6%(7) tuvieron respuesta Grado 3 y se correspondían con un estadio clínico IIIA y IIIB respectivamente. Con respuesta Grado 4 se encontró 9.7%(3) en estadio IIIB y con Grado 5 se encontraron 12.9%(4) en estadio clínico IIIA. (Ver Tabla 16).

Con respecto al tipo histológico y la respuesta patológica se encontró lo siguiente: 45.6%(13) con carcinoma Ductal Infiltrante, tuvieron una respuesta Grado 3. Seguido del 19.4%(6) con respuesta Grado 5 y el 16.1%(5) con una respuesta grado 4 con el mismo tipo histológico. Y solo 3.2%(1) con carcinoma Lobulillar Infiltrante tuvo una respuesta patológica Grado 2. (Tabla 17).

En relación al tipo de quimioterapia utilizada como neoadyuvancia y la respuesta patológica se encontró: 25.8%(8) utilizaron esquema con antraciclinas+ taxanos y tuvieron una respuesta patológica grado 3, seguido de 19.4%(6) tratados solo con antraciclinas que tuvieron el mismo grado de respuesta. Y consiguieron una respuesta Grado 5, 12.9%(4) y 3.2%(1) que utilizaron como monoagentes antraciclinas y taxanos respectivamente. Con respuesta Grado 4, 9.7%(3) solo con antraciclinas (Ver Tabla 18).

En cuanto al número de ciclos utilizados y el grado de respuesta patológica se encontró la misma respuesta Grado 3 con un 19.4%(6) para los que cumplieron IV ciclos y VI-VIII ciclos respectivamente. Seguidos de 9.7%(3) con respuesta Grado 5 para los que cumplieron IV ciclos y VI-VIII ciclos respectivamente. Con respecto al Grado 4 de respuesta se encontró 9.7%(3) que cumplieron de VI-VIII ciclos. Y con respuesta Grado 1 se encontró 6.5%(2) que cumplieron VI-VIII ciclos. (Tabla 19).

En relación a la respuesta patológica y el intervalo de tiempo entre el último ciclo y la cirugía se encontró lo siguiente: 16.1%(5) con intervalo de tiempo de seis semanas y doce o más semanas respectivamente tuvieron una respuesta patológica Grado 3. Seguido de 12.9%(4) que tuvieron ocho semanas con respuesta Grado 4. Con 9.7%(3) que tuvieron ocho semanas de intervalo alcanzaron una respuesta Grado 3. Con respecto al Grado 5 se encontró 6.5%(2) con intervalo de cuatro semanas e igual o más de doce semanas respectivamente. (Ver Tabla 20).

Con respecto al tamaño del tumor por clínica y la respuesta patológica se observó: 19.4%(6) con tumor mayores de 5cm y menor de 10cm tuvieron una respuesta Grado 3, seguido de 16.1%(5) con tumores mayores de 10cm con la misma respuesta. Con respecto al Grado 4 se encontró 12.9%(4) con tumores mayores de 5cm. Y con el mismo porcentaje 9.7%(3) con tumores menores de 5cm con respuesta Grado 3 y Grado 5 respectivamente. (Tabla 21).

En cuanto a la relación entre el tipo de QT neoadyuvante recibido y la edad se encontró: 22.6% (7) que recibieron antraciclinas + taxanos se encontraban entre las edades de 46 a 55 años. Seguido de 19.4% (6) que recibieron solo antraciclinas con edades de 56 a 65 años. Al igual que 16.1%(5) tratadas con el mismo esquema terapéutico en edades de 36 a 45 años. Y 12.9%(4) recibieron ambos esquemas en edades de 56 y 65 años. Con respecto a las que recibieron solo taxanos se encontró 6.5%(2) en el mismo grupo de edades. (Ver tabla 22).

Con respecto al número de ciclos de QT y el tipo de esquema terapéutico se encontró lo siguiente: 32.3% (10) recibieron de VI-VIII ciclos de quimioterapia con antraciclinas y taxanos. De igual manera, 32.3%(10) cumplieron IV ciclos solo con antraciclinas. Seguido de 12.9%(4) cumplieron VI-VIII solo con antraciclinas. Y 9.7% (3) cumplieron de VI a VIII ciclos solo con taxanos. (Ver tabla 23).

En relación al tipo de esquema como QT neoadyuvante y el estadio clínico se observó lo siguiente: 22.6%(7) que recibieron antraciclinas se encontraban en estadio IIIA, seguido de 19.4% (6) tratadas con antraciclinas + taxanos en estadio IIIA y IIIB. Y 16.1%(5) tratadas solo con antraciclinas en estadio IIIB, y con el mismo estadio fueron tratadas solo con taxanos 6.5%(2). (Tabla 24).

## IX- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

El cáncer de mama localmente avanzado constituye una enfermedad heterogénea, por lo que la respuesta a los diferentes tratamientos es variable entre los diferentes casos. No existiendo un consenso sobre el método más adecuado de evaluar la respuesta patológica; sin embargo, se utilizó el sistema de Clasificación de Miller y Payne para gradar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

En nuestro estudio, el grupo de edad predominante con cáncer de mama localmente avanzado fue entre los 56 a 65 años de edad. Lo cual corresponde con estudios similares como el realizado por Portillas, A. et al que analizan la relación entre la edad y el cáncer de mama demuestran que la incidencia aumenta con la edad, y más del 70% de los casos ocurre en mayores de 50 años como es el caso en este estudio, donde se refleja que ha mayor edad, menor respuesta patológica completa.

En relación a otras características demográficas se observó que la mayoría eran originarias del departamento de Managua, sin embargo, esto no refleja que estas pacientes sean las más afectadas, podría deberse al acceso en los servicios de salud, habiendo dificultad para transportarse desde otras regiones por diversas características socioeconómicas. Ninguna de las pacientes en nuestro estudio se encontró en su peso normal, la gran mayoría de ellas sufren de obesidad en algún grado. Así como también, la mayoría tenían comorbilidades, la hipertensión arterial crónica fue la más frecuente, lo cual se corresponde con la edad en que se encontraban estas pacientes.

La paridad de las pacientes difirió a lo descrito en muchos estudios, ya que la gran mayoría fue múltipara, no asociando la nuliparidad como factor de riesgo en este caso.

Al determinar el estadio clínico más frecuente se encontró el IIIA lo cual corresponde con la definición de cáncer localmente avanzado al igual que en otras literaturas, como Hernández, H. et al donde se demuestra que el 50% de las pacientes con cáncer de mama se encuentran en estadios avanzados.

La estirpe histológica más frecuente fue el carcinoma Ductal infiltrante como lo descrito en numerosos estudios observándose este tipo en más del 70% de los casos. De igual manera se demostró que el tipo Lobulillar es menos frecuente, como se encontró en este estudio.

En relación al tipo de quimioterapia neoadyuvante utilizada en estas pacientes el régimen solo con antraciclinas fue el más frecuente, lo cual difiere con otros estudios M. Velasco Capellas, et al. donde se observó que una combinación de 4 ciclos de antraciclinas seguidas de 4 ciclos de taxanos (paclitaxel semanal o docetaxel trisemanal) se asocian a mejores resultados y consiguen un mayor porcentaje de RPC. Sin embargo, otros estudios ME Straver, demuestran que al igual que en este estudio el régimen con antraciclinas fue el más utilizado en el 50% de los casos y se utilizaron IV ciclos al observar buena respuesta clínica al segundo ciclo. Esto último no se corresponde con nuestro estudio, donde se encontró que el número de ciclos recibidos fue de VI-VIII ciclos. Por el contrario, Evans y col, coinciden pues, sugieren el empleo de VI ciclos cuando se utilizan antraciclinas para obtener mejor respuesta.

Con respecto al intervalo de tiempo entre el último ciclo cumplido y la cirugía se encontró un periodo de 8 semanas, lo cual difiere con algunos estudios donde se considera un periodo de 4 semanas desde la finalización del tratamiento neoadyuvante para evitar algún grado de regresión tumoral. A pesar que numerosos estudios ratifican estos resultados, existen discrepancias.

La cirugía realizada fue en la mayoría mastectomía radical, coincide con otros estudios Portelles, A. donde predominó la mastectomía radical en el 74% lo cual se debió a que la mayoría de las pacientes tuvo respuesta parcial. Pero difiere de otros estudios donde el uso de quimioterapia incrementó la tasa de cirugías conservadoras.

La respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante evaluada de acuerdo con la **Clasificación de Miller y Payne** reflejó que la gran mayoría de las pacientes presentó algún grado de respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante, la mayoría tuvo respuesta patológica parcial de un 74% y se obtuvo una respuesta patológica completa del 19.4%. Lo cual coincide con otros estudios realizados por Pla, Marie. donde evalúan

igual la respuesta a la QT encontrando que el mayor número de pacientes estudiados tuvo una respuesta parcial, a diferencia de Robín L Jones. que solo obtienen un menor porcentaje de respuesta parcial, y tuvieron una RPC del 90%.

Nuestro estudio se corresponde con la literatura analizada, donde pudimos encontrar diferentes tasas de respuesta patológica debido no solo a diferentes tipos de tumores y pacientes, sino a diferentes tipos de quimioterapia, dosis, ciclos y otros factores como el peso, la raza, comorbilidades, dieta, y otros hábitos que interfieren en la respuesta patológica completa al tratamiento.

## X- CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo se resumen a continuación:

- ❖ El cáncer de mama localmente avanzado se presentó comúnmente entre los 56-65 años, la mayoría procedente de Managua.
- ❖ La hipertensión arterial crónica fue la comorbilidad más frecuente.
- ❖ El estadio clínico más frecuente fue el EC IIIA y el tipo histológico que prevaleció fue el Carcinoma Ductal Infiltrante.
- ❖ El tipo de esquema más utilizado como quimioterapia neoadyuvante fue las antraciclinas y se utilizaron regímenes de VI a VIII ciclos.
- ❖ El intervalo de tiempo entre la finalización de la quimioterapia y la cirugía fue de 8 semanas y se realizó mastectomía radical en la mayoría de las pacientes.
- ❖ La respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado según la clasificación de Miller y Payne fue Parcial en la mayoría de las pacientes, hubo una menor respuesta patológica completa y solamente dos casos no respondieron al tratamiento.

## XI- RECOMENDACIONES

1. Al Servicio de Patología: Estandarizar un sistema de evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante que facilite la interpretación de los resultados obtenidos tras los cambios post quimioterapia para dirigir individualmente la terapia adyuvante según sea necesaria en cada paciente.
2. Al Servicio de Oncología: Mejorar el intervalo de tiempo entre la finalización de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía con el fin de obtener mejores tasas de respuestas patológicas completas.
3. A los Residentes: Proponer otros estudios que determinen los factores predictivos de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama en estadios localmente avanzados.

## XII- BIBLIOGRAFÍA

1. Baena-Cañada, José M. (2011) Efecto de la quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas en la angiogenia del cáncer de mama. Unidad de gestión clínica de patología mamaria. Servicio de Oncología médica. Servicio de Patología. Cádiz, España.
2. Boso, Virginia. (2016) Estudio farmacogenético del tratamiento del cáncer de mama basado en antraciclinas y taxanos. Tesis Doctoral. Biomédica y Farmacia. Valencia, España.
3. Brugés, Ricardo. (2012) Neoadyuvancia en cáncer de mama. Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1 No. 9-85. Bogotá, Colombia.
4. Cortez, Ana Olivia. (2008). Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama localmente avanzado. Comparación de dos esquemas a base de taxanos versus antraciclinas. Unidad de investigación en epidemiología clínica.Vol.76. Jalisco, México.
5. Chávez, Asunción. (2007). Criterios de valoración de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama. Boletín de GEICAM. Pp.10-12.
6. Fan, Fang. (2009). Evaluation and reporting of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. The Open Pathology Journal. Kansas City, KS, USA. 3 (58-63).

7. Godoy, Alí. (2012). Pacientes con carcinoma de mama tratados con quimioterapia neoadyuvante factores predictivos de respuesta patológica completa. Revista Venez Oncol. Caracas, Venezuela. 24(4)280-289.
8. Gómez, Teresa. (2012) Estudio del flujo de información sobre taxanos en el tratamiento sistémico del cáncer de mama. Universidad de Salamanca.
9. Hernández, Carlos Alberto. (2011). Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. Revista de Evidencia e investigación clínica. Oncología médica. Oaxaca, México. 4(2) 54-64.
10. Hernández, Gerardo. (2011). Cáncer de mama Estadios Clínicos I y II. Revista Venezolana de Oncología.
11. López, José Antonio (2008). Neoadyuvancia vista por el patólogo. Criterios para valoración de respuesta tras tratamiento neoadyuvante. Boletín GEICAM. Madrid. 12:11.
12. MD, Anderson. (2015). Detailed pathology methods for using residual cancer burden. The University of Texas, Center.
13. Morales, Ma. Amparo. (2015). Frecuencia de receptores hormonales y comportamiento clínico de las pacientes atendidas con cáncer de mama en Hospital Carlos Roberto Huembes. Tesis Doctoral.
14. Pla, María José. (2015). Patrones de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y conservación mamaria. Universidad Autónoma de Barcelona.

15. Tresserra, Francisco. (2013). Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: Correlación entre dos sistemas de gradación histológica. Revista de Senología y patología mamaria. Barcelona, España. 26(3):77-84.
  
16. Velasco, Capellas. M. et al. (2012). Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. Revista de Senología y patología mamaria. Servicio de Oncología Médica. Barcelona, España. 25(1):14-21.

# ANEXOS

Tabla No.1: Características sociodemográficas de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR- I Semestre 2016.					
	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
<b>Grupo etáreo</b>			<b>Procedencia</b>		
25 a 35 años	1	3.2			
36 a 45 años	6	19.4	Managua	13	41.9
46 a 55 años	10	32.3	Chinandega	2	6.5
56 a 65 años	12	38.7	Masaya	1	3.2
66 a 75 años	1	3.2	Granada	2	6.5
> 75 años	1	3.2	Boaco	2	6.5
<b>IMC</b>			Carazo	1	3.2
Normal	0	0	Chontales	2	6.5
Sobrepeso	13	41.9	Estelí	2	6.5
Obesidad I	13	41.9	Jinotega	1	3.2
Obesidad II	4	12.9	Matagalpa	2	6.5
Obesidad III	1	3.2	Rivas	3	9.7
TOTAL	31	100	TOTAL	31	100

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

<b>Tabla No 2.</b>		
<b>Comorbilidades de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre 2016.</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Diabetes Mellitus Tipo 2	2	6.5
HTA crónica	12	38.7
Dos o más enfermedades	5	16.1
Ninguna	12	38.7
Total	31	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

<b>Tabla No. 3.</b>		
<b>Paridad de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre 2016.</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Nulípara	2	6.5
Multípara	29	93.5
Total	31	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

<b>Tabla No.4</b> <b>Estadio clínico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre 2016.</b>		
Estadio	Frecuencia	Porcentaje
<b>IIA</b>	1	3.2
<b>IIB</b>	1	3.2
<b>IIIA</b>	14	45.2
<b>IIIB</b>	13	41.9
<b>IIIC</b>	2	6.5
Total	31	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

<b>Tabla No.5</b> <b>Tipo Histológico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre 2016.</b>		
Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Ductal Infiltrante	30	96.7
Lobulillar Infiltrante	1	3.3
Total	31	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No 6.**

**Tipo de QT neoadyuvante recibido en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre 2016.**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Antraciclinas	14	45.2
Taxanos	4	12.9
Antraciclinas + Taxanos	13	41.9
Total	31	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No. 7.**

**Número de ciclos de QT recibido en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre 2016.**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
IV Ciclos	11	35.5
VI a VIII ciclos	17	54.8
XII Ciclos	2	6.5
Más de XII Ciclos	1	3.2
Total	31	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

<b>Tabla No. 8.</b>		
<b>Tiempo transcurrido entre el último ciclo de QT recibido y la cirugía en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre 2016.</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Dos semanas	3	9.7
cuatro semanas	5	16.1
seis semanas	6	19.4
ocho semanas	9	29.0
≥ Doce semanas	8	25.8
Total	31	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

<b>Tabla No.9</b>		
<b>Tipo de tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre 2016.</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Cirugía conservadora	1	3.2
Mastectomía Radical	30	96.8
Total	31	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

<b>Tabla No.10</b>		
<b>Tamaño del tumor en valoración 1ra vez en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre 2016.</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
menor 2cm	2	6.5
Dos cm a 5cm	8	25.8
mayor 5cm y < a 10cm	15	48.4
≥ a 10cm	6	19.4
Total	31	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

<b>Tabla No. 11</b>		
<b>Respuesta patológica según Miller y Payne en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre 2016.</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>GRADO 1 (NO RESPUESTA)</b>	2	6.5
<b>GRADO 2 (PARCIAL)</b>	4	12.9
<b>GRADO 3 (PARCIAL)</b>	14	45.2
<b>GRADO 4 (PARCIAL)</b>	5	16.1
<b>GRADO 5 (COMPLETA)</b>	6	19.4
Total	31	100.0

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No 12.**  
**Respuesta patológica a la QT neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado según el grupo etáreo, HBCR- I Semestre, 2016.**

		Clasificación de Miller y Payne				
		Grado 1	Grado 2	Grado3	Grado 4	Grado 5
<b>Edad</b>	25 a 35 años					
	% del total	0.0%	3.2%	0.0%	0.0%	0.0%
	36 a 45 años					
	% del total	3.2%	0.0%	12.9%	0.0%	3.2%
	46 a 55 años					
	% del total	0.0%	3.2%	19.4%	3.2%	6.5%
	56 a 65 años					
	% del total	3.2%	6.5%	9.7%	12.9%	6.5%
	66 a 75 años					
	% del total	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.2%
	>75 años					
	% del total	0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	0.0%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No. 13.**  
**Respuesta patológica a la QT neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado según la procedencia, HBCR-I Semestre, 2016.**

PROCEDENCIA		Clasificación de Miller y Payne				
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Managua						
	% del total	3.2%	6.5%	16.1%	9.7%	6.5%
Chinandega						
	% del total	0.0%	3.2%	3.2%	0.0%	0.0%
Masaya						
	% del total	0.0%	3.2%	0.0%	0.0%	0.0%
Granada						
	% del total	0.0%	0.0%	3.2%	3.2%	0.0%
Boaco						
	% del total	0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	3.2%
Carazo						
	% del total	0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	0.0%
Chontales						
	% del total	0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	3.2%
Estelí						
	% del total	3.2%	0.0%	0.0%	3.2%	0.0%
Jinotega						
	% del total	0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	0.0%
Matagalpa						
	% del total	0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	3.2%
Rivas						
	% del total	0.0%	0.0%	6.5%	0.0%	3.2%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No. 14**

**Repuesta patológica a la QT neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado según el IMC, HBCR- I Semestre, 2016.**

		Clasificación según Miller y Payne				
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>IMC</b>	Sobrepeso					
		% del total	0.0%	6.5%	22.6%	6.5%
	Obesidad I					
		% del total	3.2%	6.5%	12.9%	6.5%
	Obesidad II					
		% del total	3.2%	0.0%	9.7%	0.0%
	Obesidad III					
		% del total	0.0%	0.0%	0.0%	3.2%
Total						
	% del total	6.5%	12.9%	45.2%	16.1%	19.4%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No. 15**  
**Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según comorbilidades de las pacientes con**  
**cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre, 2016.**

		Clasificación según Miller y Payne				
		Grado 1	Grado 2	Grado3	Grado 4	Grado 5
Comorbilidad	Diabetes Mellitus Tipo 2					
	% del total	0.0%	3.2%	0.0%	3.2%	0.0%
	HTA crónica					
	% del total	6.5%	3.2%	16.1%	9.7%	3.2%
	Dos o más enfermedades					
% del total	0.0%	0.0%	6.5%	0.0%	9.7%	
	Ninguna					
% del total	0.0%	6.5%	22.6%	3.2%	6.5%	
Total						
% del total		6.5%	12.9%	45.2%	16.1%	19.4%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No.16**

**Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según el estadio clínico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR- I Semestre, 2016.**

		Clasificación según Miller y Payne				
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Estadio Clínico</b>	IIA					
		% del total	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	IIB					
		% del total	0.0%	0.0%	0.0%	3.2%
	IIIA					
		% del total	3.2%	6.5%	22.6%	0.0%
	IIIB					
		% del total	3.2%	6.5%	22.6%	9.7%
	IIIC					
		% del total	0.0%	0.0%	0.0%	3.2%
Total	Recuento	2	4	14	5	6
	% del total	6.5%	12.9%	45.2%	16.1%	19.4%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No. 17**

**Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según el tipo histológico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR- I Semestre, 2016.**

		Clasificación de Miller y Payne					
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Tipo Histológico	Ductal Infiltrante	% del total	6.5%	9.7%	45.2%	16.1%	19.4%
	Lobulillar Infiltrante	% del total	0.0%	3.2%	0.0%	0.0%	0.0%
Total		Recuento	2	4	14	5	6
		% del total	6.5%	12.9%	45.2%	16.1%	19.4%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No.18**

**Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según el tipo de esquema terapéutico utilizado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR- I Semestre 2016.**

			Clasificación según Miller y Payne				
			Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Tipo QT neoadyuvante	Antraciclinas	Recuento	0	1	6	3	4
		% del total	0.0%	3.2%	19.4%	9.7%	12.9%
	Taxanos	Recuento	2	1	0	0	1
		% del total	6.5%	3.2%	0.0%	0.0%	3.2%
	Antraciclinas + Taxanos	Recuento	0	2	8	2	1
		% del total	0.0%	6.5%	25.8%	6.5%	3.2%
Total		Recuento	2	4	14	5	6
		% del total	6.5%	12.9%	45.2%	16.1%	19.4%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No.19**

**Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según el número de ciclos recibidos en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR, I Semestre, 2016.**

			Clasificación de Miller y Payne				
			Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Número de ciclos recibidos	IV Ciclos	Recuento	0	0	6	2	3
		% del total	0.0%	0.0%	19.4%	6.5%	9.7%
	VI a VIII ciclos	Recuento	2	3	6	3	3
		% del total	6.5%	9.7%	19.4%	9.7%	9.7%
	XII Ciclos	Recuento	0	1	1	0	0
		% del total	0.0%	3.2%	3.2%	0.0%	0.0%
	Más de XII Ciclos	Recuento	0	0	1	0	0
		% del total	0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	0.0%
	Total	Recuento	2	4	14	5	6
		% del total	6.5%	12.9%	45.2%	16.1%	19.4%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No. 20**

**Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según el intervalo entre último ciclo y cirugía, HBCR- I Semestre, 2016.**

			Clasificación de Miller y Payne					
			Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	
Tiempo transcurrido entre el último ciclo de QT y cirugía	Dos semanas	Recuento	0	1	1	0	1	
		% del total	0.0%	3.2%	3.2%	0.0%	3.2%	
	cuatro semanas	Recuento	1	1	0	1	2	
		% del total	3.2%	3.2%	0.0%	3.2%	6.5%	
	seis semanas	Recuento	0	0	5	0	1	
		% del total	0.0%	0.0%	16.1%	0.0%	3.2%	
	ocho semanas	Recuento	0	2	3	4	0	
		% del total	0.0%	6.5%	9.7%	12.9%	0.0%	
	Igual o más de Doce semanas	Recuento	1	0	5	0	2	
		% del total	3.2%	0.0%	16.1%	0.0%	6.5%	
	Total		Recuento	2	4	14	5	6
			% del total	6.5%	12.9%	45.2%	16.1%	19.4%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Tabla No. 21

Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según el tamaño del tumor a la exploración clínica por primera vez en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre, 2016.

			Clasificación de Miller y Payne				
			Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Tamaño del tumor por clínica	menor 2cm	Recuento	0	0	0	1	1
		% del total	0.0%	0.0%	0.0%	3.2%	3.2%
	Dos cm a 5cm	Recuento	0	2	3	0	3
		% del total	0.0%	6.5%	9.7%	0.0%	9.7%
	>5cm y < a 10cm	Recuento	2	2	6	4	1
		% del total	6.5%	6.5%	19.4%	12.9%	3.2%
	≥10cm	Recuento	0	0	5	0	1
		% del total	0.0%	0.0%	16.1%	0.0%	3.2%
Total		Recuento	2	4	14	5	6
		% del total	6.5%	12.9%	45.2%	16.1%	19.4%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No.22**

**Relación entre el tipo de esquema terapéutico recibido como QT neoadyuvante y la edad de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR – I Semestre, 2016.**

			Tipo de QT neoadyuvante			
			Antraciclinas	Taxanos	Antraciclinas + Taxanos	
Grupo etáreo	25 a 35 años	Recuento	0	0	1	
		% del total	0.0%	0.0%	3.2%	
	36 a 45 años	Recuento	5	1	0	
		% del total	16.1%	3.2%	0.0%	
	46 a 55 años	Recuento	3	0	7	
		% del total	9.7%	0.0%	22.6%	
	56 a 65 años	Recuento	6	2	4	
		% del total	19.4%	6.5%	12.9%	
	66 a 75 años	Recuento	0	1	0	
		% del total	0.0%	3.2%	0.0%	
	>75 años	Recuento	0	0	1	
		% del total	0.0%	0.0%	3.2%	
	Total		Recuento	14	4	13
% del total			45.2%	12.9%	41.9%	

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

**Tabla No. 23**

**Número de ciclos de QT recibido según el tipo de esquema terapéutico en pacientes con cancer de mama localmente avanzado, HBCR- I Semestre, 2016.**

			Número de ciclos de QT recibido				Total
			IV Ciclos	VI a VIII ciclos	XII Ciclos	Más de XII Ciclos	
Tipo de QT neoadyuvante recibido	Antraciclinas	Recuento	10	4	0	0	14
		% del total	32.3%	12.9%	0.0%	0.0%	45.2%
	Taxanos	Recuento	0	3	1	0	4
		% del total	0.0%	9.7%	3.2%	0.0%	12.9%
	Antraciclinas + Taxanos	Recuento	1	10	1	1	13
		% del total	3.2%	32.3%	3.2%	3.2%	41.9%
Total		Recuento	11	17	2	1	31
		% del total	35.5%	54.8%	6.5%	3.2%	100.0%

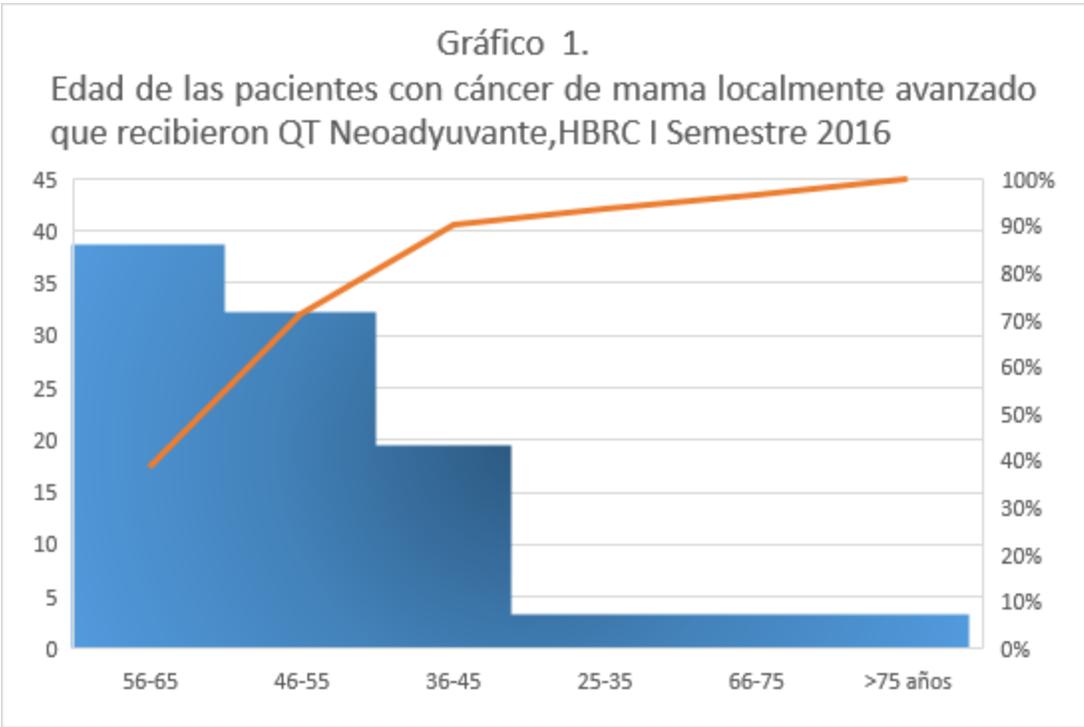
FUENTE: Ficha de recolección de datos.

Tabla No. 24

Tipo de QT neoadyuvante recibido según el estadio clínico de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR- I Semestre, 2016.

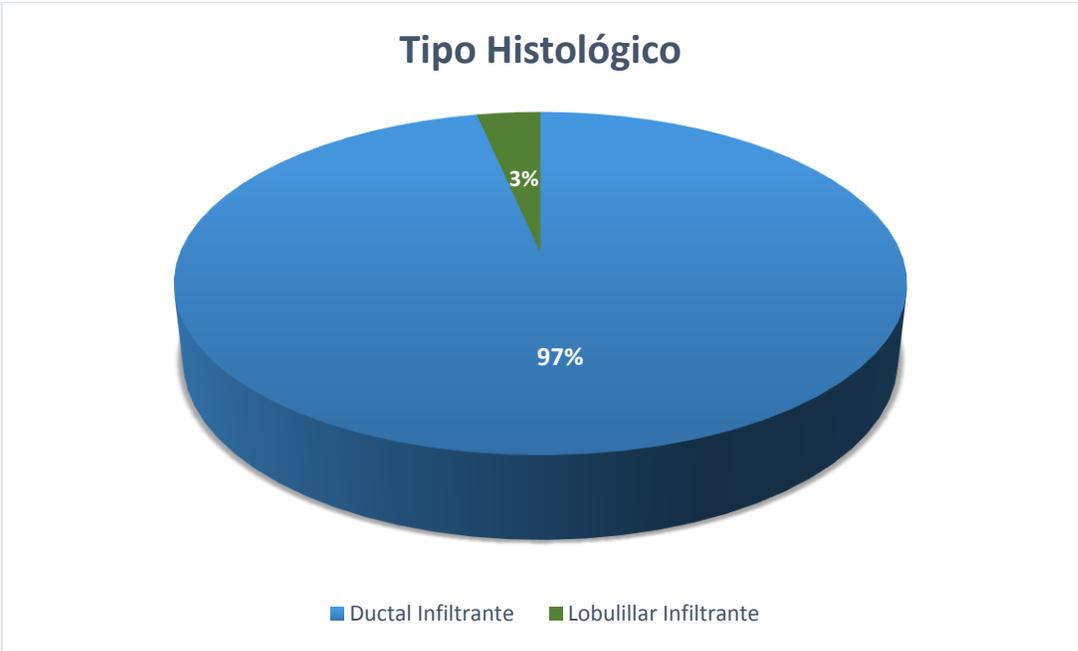
			Esquema terapéutico			Total
			Antraciclinas	Taxanos	Antraciclinas + Taxanos	
Estadio Clínico	IIA	Recuento	1	0	0	1
		% del total	3.2%	0.0%	0.0%	3.2%
	IIB	Recuento	0	0	1	1
		% del total	0.0%	0.0%	3.2%	3.2%
	IIIA	Recuento	7	1	6	14
		% del total	22.6%	3.2%	19.4%	45.2%
	IIIB	Recuento	5	2	6	13
		% del total	16.1%	6.5%	19.4%	41.9%
	IIIC	Recuento	1	1	0	2
		% del total	3.2%	3.2%	0.0%	6.5%
Total		Recuento	14	4	13	31
		% del total	45.2%	12.9%	41.9%	100.0%

FUENTE: Ficha de recolección de datos.



**Gráfico 2.**

Tipo histológico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado  
 HBCR, I Semestre 2016.



Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico 3:  
Clasificación del IMC de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR- I Semestre 2016

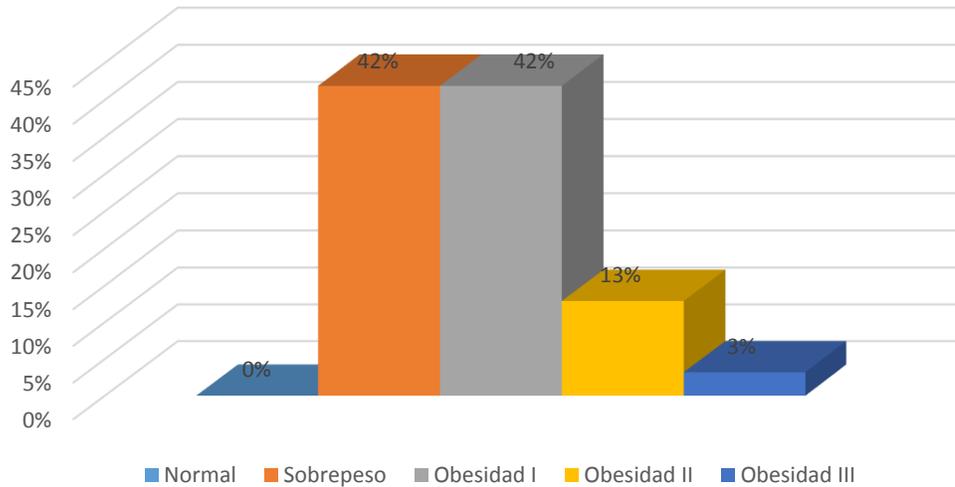
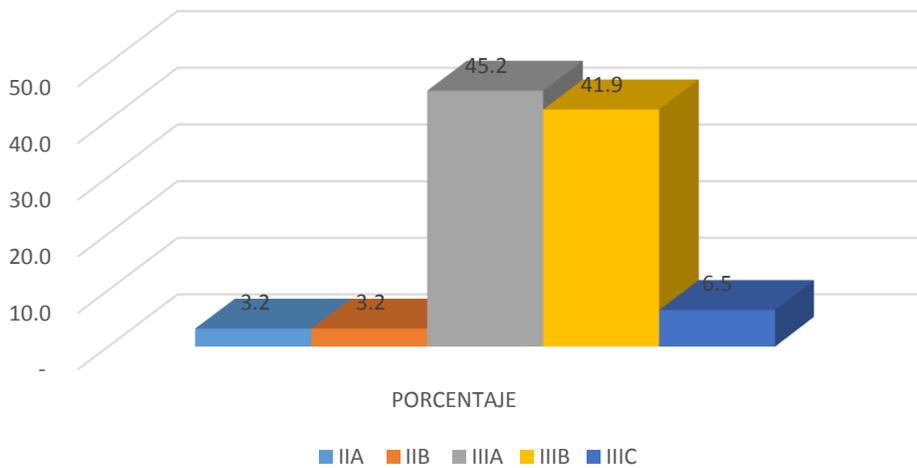
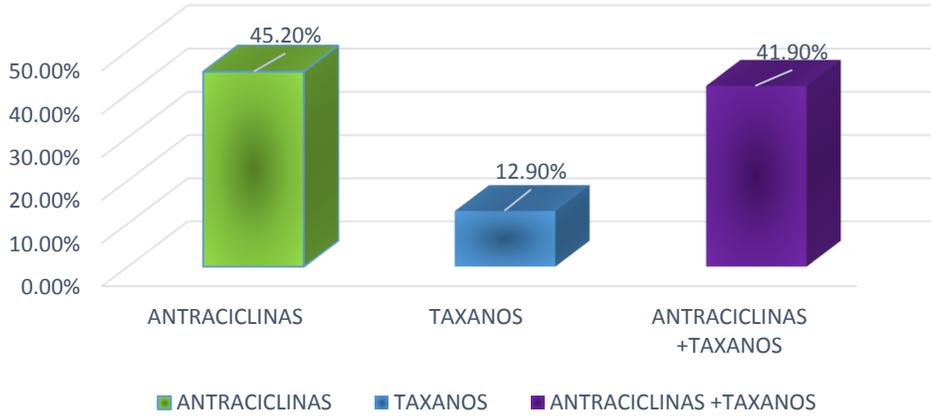


Gráfico 4.  
Estadio clínico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado operadas, HBCR- I Semestre, 2016

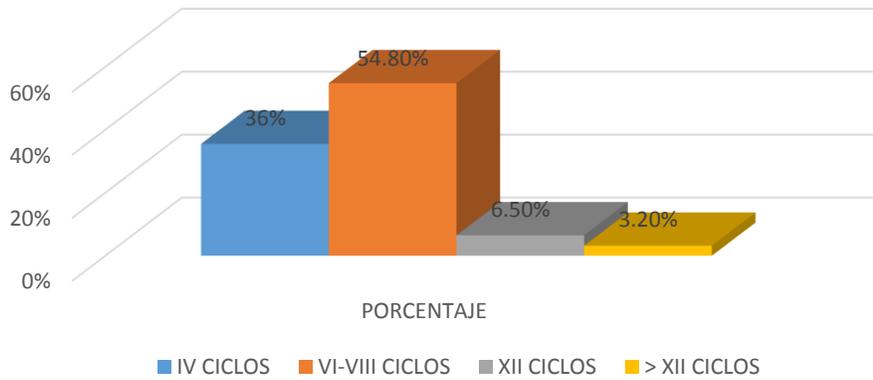


Fuente: Ficha de recolección de datos.

**Gráfico 5.**  
**Tipo de esquema terapéutico utilizado como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre, 2016.**

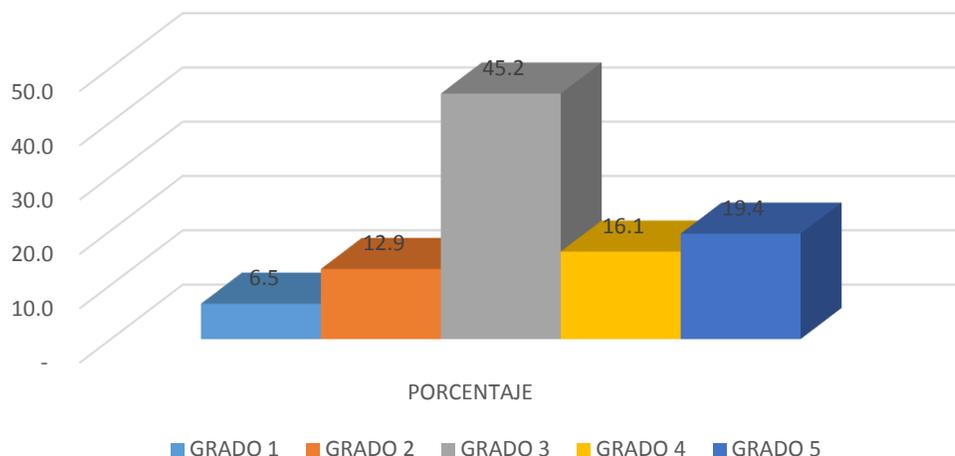


**Gráfico 6.**  
**Número de ciclos de QT neoadyuvante recibidos por las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR-I Semestre, 2016.**

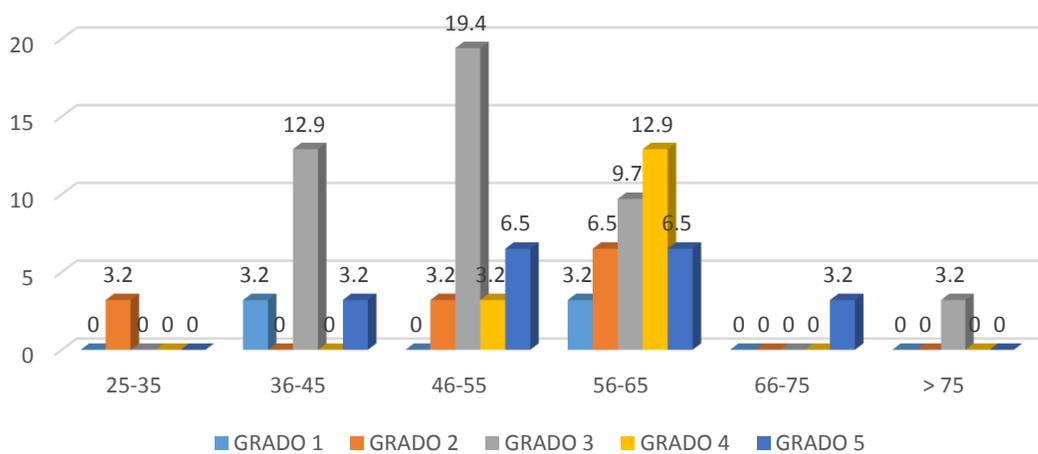


Fuente: Ficha de recolección de datos.

**Gráfico 7.**  
 Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante según Miller y Payne en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.



**Gráfico 8.**  
 Respuesta patológica según Miller y Payne en relación al grupo etáreo, HBCR I Semestre 2016



Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico 9.  
 Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según comorbilidades de la paciente, HBCR I Semestre 2016

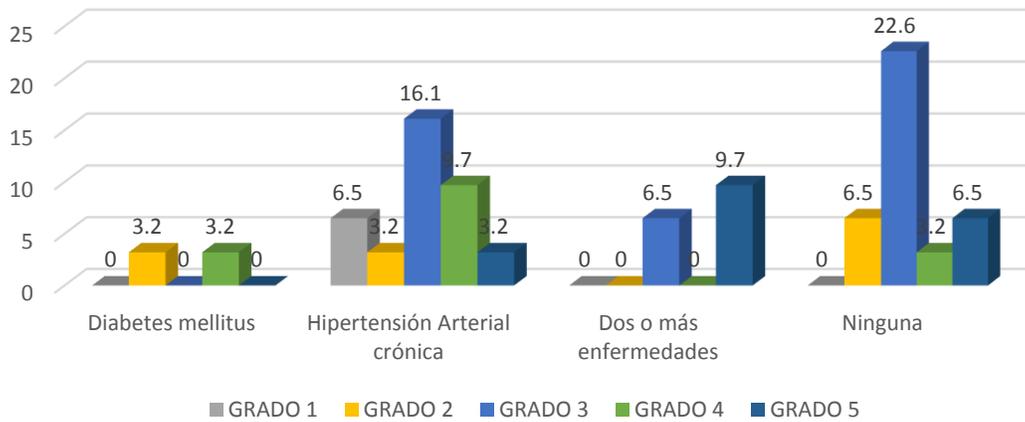
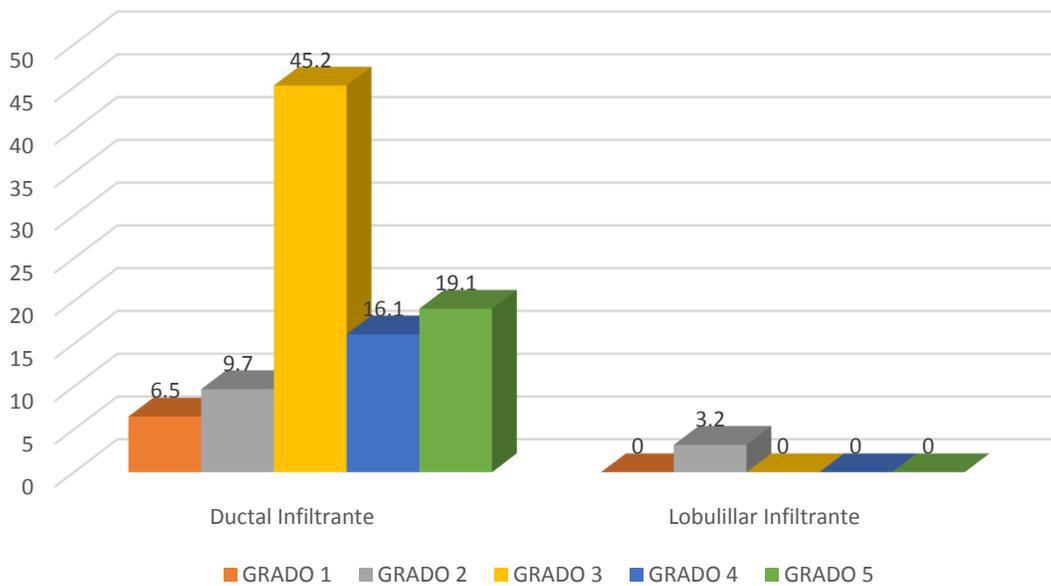


Gráfico 10.  
 Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según el tipo histológico, HBCR I Semestre 2016.



Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico 11.  
 Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según el estadio clínico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, HBCR. I Semestre 2016

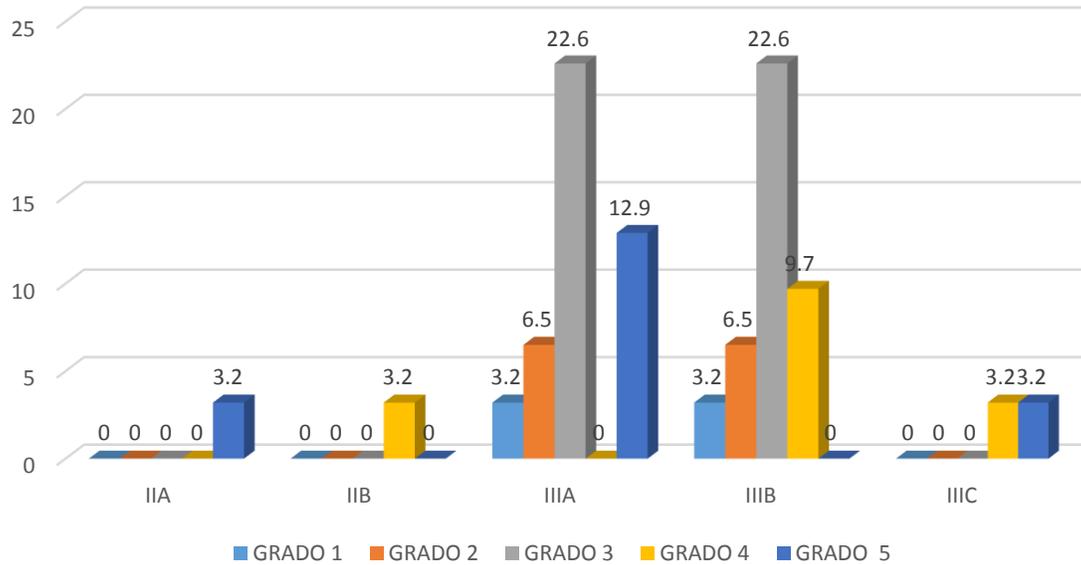
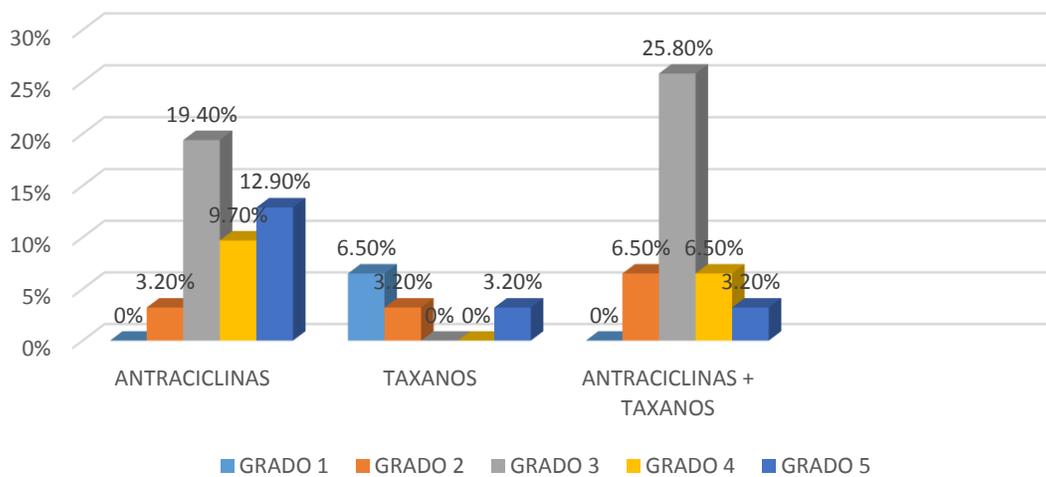
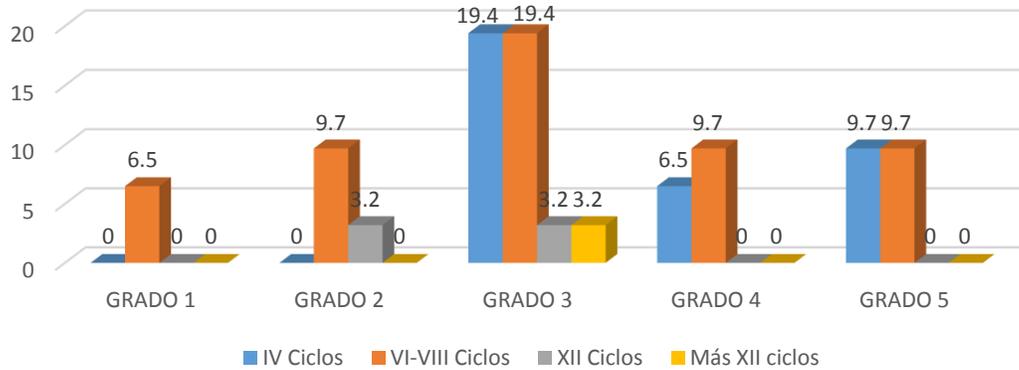


Gráfico 12.  
 Respuesta patológica según el tipo de esquema terapéutico recibido como QT neoadyuvante, HBCR-I Semestre, 2016.

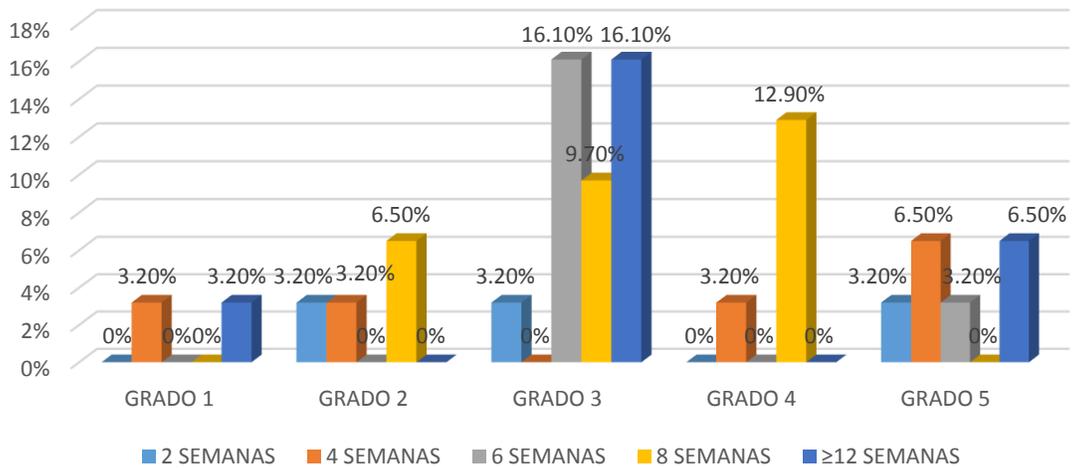


Fuente: Ficha de recolección de datos.

**Gráfico 13.**  
 Respuesta patológica a la QT neoadyuvante según el número de ciclos recibidos. HBCR, I Semestre 2016



**Gráfico 14.**  
 Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante (Miller y Payne) según el intervalo de tiempo entre el último ciclo y cirugía, HBCR-I Semestre, 2016



Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico 15.  
 Respuesta patológica según el tamaño del tumor a la exploración clínica en valoración primera vez, HBCR-I Semestre.

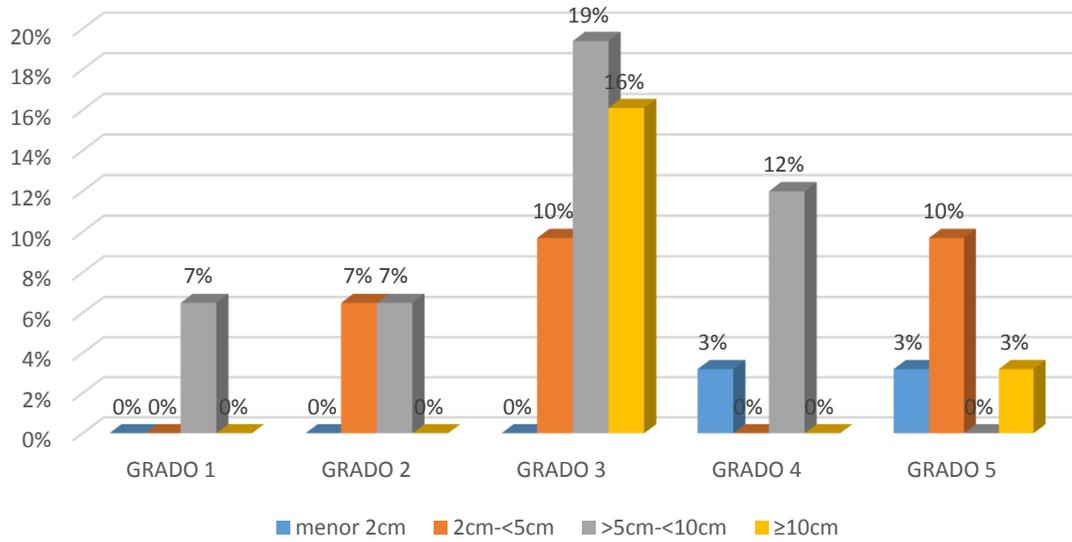
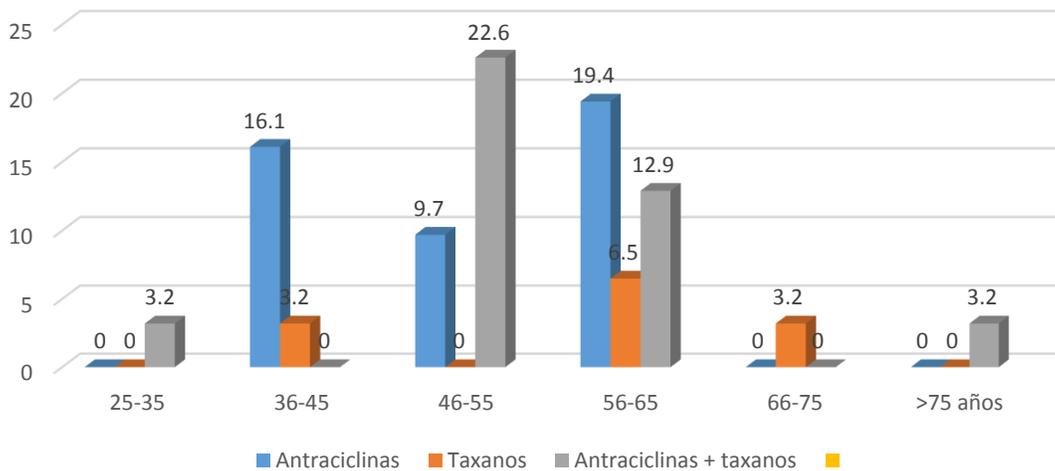


Gráfico 16.  
 Tipo de esquema terapéutico según la edad en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. HBCR, I Semestre 2016 .



Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico 17.  
 Tipo de esquema terapéutico utilizado como QT neoadyuvante según el estadio clínico.  
 HBCR, I Semestre 2016

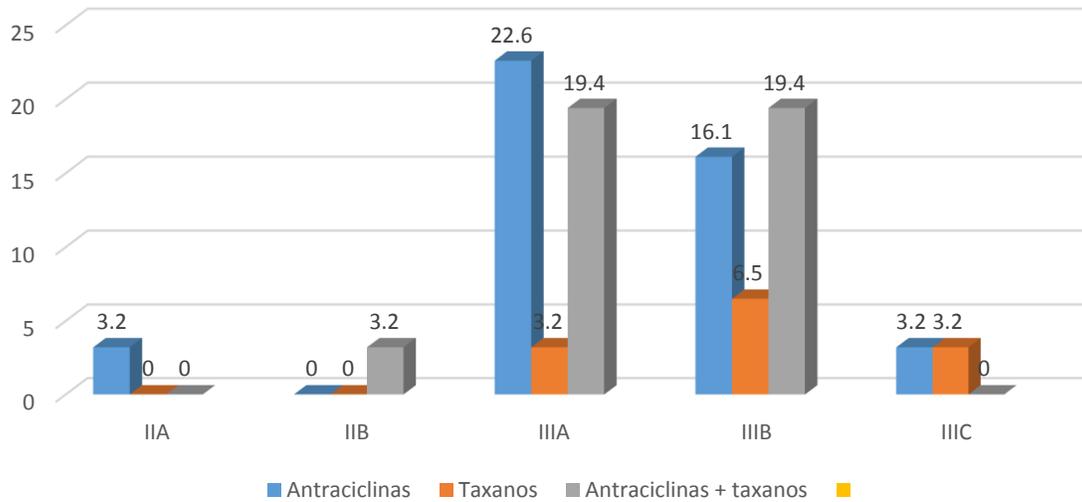
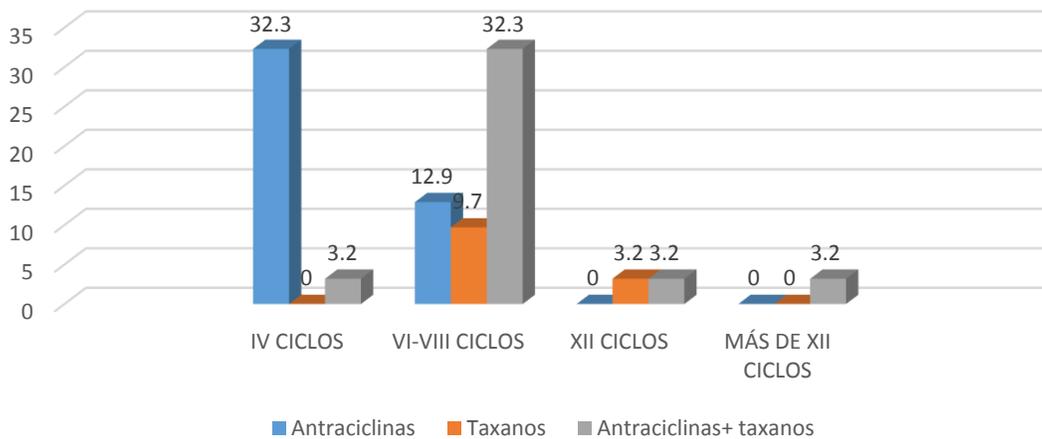
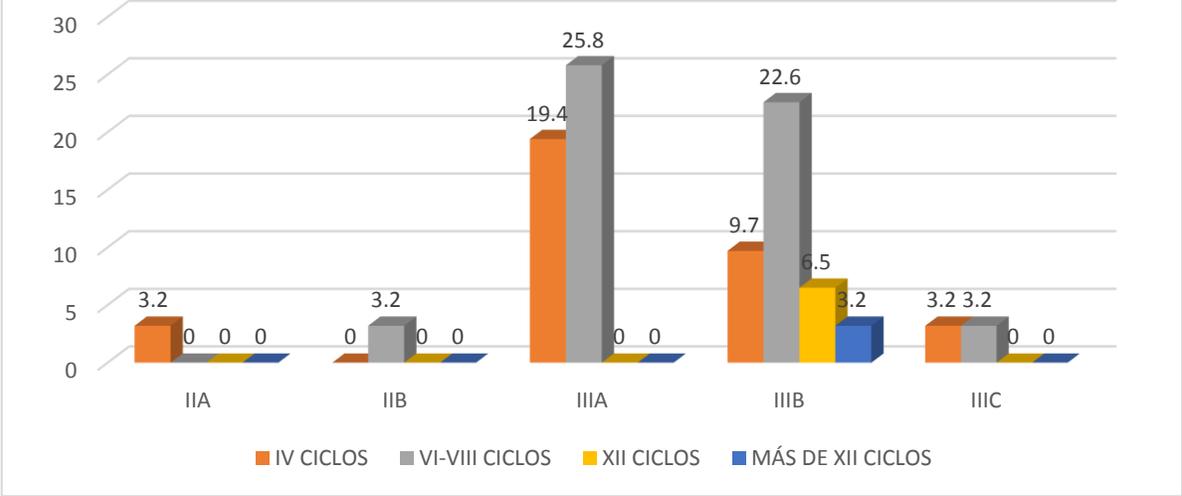


Gráfico 18.  
 Número de ciclos de QT neoadyuvante según el tipo de esquema terapéutico. HBCR, I Semestre 2016



Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico 19.  
 Número de ciclos recibidos según el estadio clínico en pacientes  
 con cáncer de mama localmente avanzado,  
 HBCR- I Semestre 2016.



Fuente: Ficha de recolección de datos.