



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA

**“RESPUESTA PATOLÓGICA A LA QUIMIOTERAPIA  
NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
LOCALMENTE AVANZADO EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS ENTRE LOS AÑOS  
2015 Y 2018”**

Autor: Alexander Chávez Huamaní

Asesor: Tatiana Vidaurre Rojas

LIMA – PERÚ

2019

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama invasivo es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer a nivel mundial y en el Perú es el segundo cáncer más frecuente en mujeres. De todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, más del 50% van a recibir quimioterapia neoadyuvante debido a la extensión de la enfermedad, el conocer el tipo de respuesta patológica después de la quimioterapia neoadyuvante ayuda a predecir el tiempo de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad. **Objetivo:** Evaluar la respuesta patológica en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2015 y 2018. **Material y método:** Se realizará un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con IHQ completa (receptores hormonales, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER2], Ki67) tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2015 y 2018, se realizará estadística descriptiva y comparativa entre los diferentes subtipos.

**Palabras Clave:** Cáncer de mama, Quimioterapia neoadyuvante. Respuesta patológica, subtipos moleculares.



# INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama invasivo es el más común entre las mujeres en todo el mundo, con una incidencia de 25.3% del total de nuevos casos de cáncer en el mundo, se estima que, en 2018 en el mundo se presentaron más de 2.014.000 nuevos casos de cáncer de mama, y presentó una mortalidad del 15.5% de todos los cánceres en mujeres (1), se estima que en el 2018 murieron alrededor de 569 000 mujeres por cáncer de mama y aunque está considerado como una enfermedad de países desarrollados, la mayoría (69%) de las defunciones por esa causa se registran en los países en desarrollo (2). En el Perú, el cáncer de mama aún sigue siendo primer cáncer más frecuente en mujeres, llegando a tener 6985 casos nuevos en el año 2018, representando el 19.5% de todos los cánceres en mujeres en el Perú, además el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en el Perú, con 1858 muertes en el 2018, representando el 11.5% de muertes de todos los canceres en mujeres en el Perú (3). En décadas previas, el manejo del cáncer de mama no metastásico era la resección quirúrgica. La creencia de que la diseminación del cáncer de mama era por vía locorregional generó tratamientos quirúrgicos cada vez más agresivos y mutilantes.

De todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, más del 50% van a recibir quimioterapia neoadyuvante (QTN), debido a que no son operables de inicio, por ser localmente avanzado, o no son tributarias de cirugía conservadora (4). Los ensayos clínicos con tratamientos secuenciales, en los cuales se administra primero las antraciclinas seguido de los taxanos, han demostrado mayor beneficio, con mejoras en las tasas de respuestas clínicas y patológicas. Con los años, estos regímenes se han convertido en la práctica más usada en nuestro medio.

Éste escenario nos permite la combinación de estrategias y aunque inicialmente la neoadyuvancia era reservada para reducir el tamaño y la extensión de la enfermedad localmente avanzada, actualmente ha adquirido otros usos como valorar la respuesta patológica como factor pronóstico de enfermedad (5). Sabemos que la respuesta patológica completa (RPC) a la quimioterapia neoadyuvante se asocia a una mayor una mayor sobrevida global y mayor tiempo libre de enfermedad, (5-7).

El propósito de este estudio fue el identificar los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama y su relación con la respuesta patológica para la toma de decisiones posteriores. Se ha demostrado con este tratamiento un incremento de la tasa de respuestas completas y un

aumento, no significativo, de pacientes con ganglios histológicamente negativos tratadas con esquemas de densidad de dosis (8). Los resultados a largo plazo demostraron que la quimioterapia adyuvante (quimioterapia estándar) y la quimioterapia neoadyuvante tienen beneficios similares respecto a la supervivencia global y libre de recurrencia, por lo que es importante analizar si existen otras ventajas que justifiquen la utilización de la segunda (9).

La primera de ellas es que la neoadyuvancia permite obtener una tasa más elevada de conservación de la mama, sin un aumento de recidivas tumorales en la mama ipsilateral. Los estudios señalan que los índices de cirugía conservadora de mama eran del 68% entre las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y del 60% entre las que recibieron quimioterapia adyuvante, además en el 23% de las pacientes que requerían mastectomía al momento del diagnóstico se les pudo realizar una cirugía conservadora tras la quimioterapia neoadyuvante (10).

Otro beneficio demostrado del uso de quimioterapia neoadyuvante, es que la tasa de recurrencia ipsilateral es del 10,7% frente al 7,6% de las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante (42). Ello se debe a que ante la posibilidad de una respuesta parcial a la quimioterapia existirán restos de enfermedad microscópica residual en el tumor primario, y una cirugía conservadora podría dejar enfermedad microscópica residual, en ambos casos aumenta el riesgo de recurrencia ipsilateral (11).

La disminución de la masa del tumor, uno de los objetivos de la quimioterapia neoadyuvante, permite que los tumores grandes sean operables (12).

# Objetivos

## Objetivo Principal

Determinar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2015 al 2018.

## Objetivos Específicos

1. Describir los patrones histológicos de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama.
2. Calcular la reducción del volumen tumoral post quimioterapia y la correlación entre el volumen oncológico teórico post quimioterapia y el volumen oncológico quirúrgico respecto a los distintos patrones de respuesta.
3. Determinar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado según el tipo de patrón histológico y su respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

# **Material y Método**

## **Diseño del Estudio**

Estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

## **Población**

Todas las pacientes con cáncer de mama a las que se les haya indicado quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre enero del 2015 y diciembre del 2018.

## **Muestra Y Selección De La Muestra**

Todas las pacientes con cáncer de mama a las cuales se les ha indicado quimioterapia neoadyuvante de acuerdo al protocolo del Departamento de Mamas y Tumores Blandos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre enero del 2015 y diciembre del 2018, y cuya cirugía posterior y estudio anatomopatológico se ha realizado en el INEN que cumplan los de inclusión y exclusión.

## **Criterios De Inclusión**

Los criterios de inclusión a la investigación son los siguientes:

- Pacientes de sexo femenino con diagnóstico patológico de cáncer de mama localmente avanzado (tumor mayor a 2 cm).
- Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante de acuerdo con el protocolo del Departamento de Mamas y Tumores Blandos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- Cirugía posterior al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante realizada en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- Estudio patológico de la pieza operatoria realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

## **Criterios De Exclusión**

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- Interrupción del tratamiento quimioterápico por motivos diferentes a la progresión tumoral.
- Paciente que no se realizó la cirugía por motivos diversos
- Paciente que se realizó cirugía en otro centro.

- Paciente que se realizó estudio anatomopatológico en otro centro.

### **Variables A Estudio: Variable Continua (VC) O Variable Categórica (VCAT).**

VARIABLES CLÍNICAS:

Las variables clínicas a considerar son los parámetros y datos preliminares de la historia clínica del paciente, teniendo las siguientes dimensiones:

- Edad de la paciente (VC).
- Antecedentes familiares de cáncer de mama. (VC).
- Estado pre o postmenopáusico (VCAT). Menopausia: Ausencia total de menstruación de > 1 año.
- Tipo de lesión radiográfica (VCAT). Nódulo, microcalcificaciones, patrón distorsionante, nódulo y microcalcificaciones, otros.
- Multifocalidad (VCAT). Sí o no. Existencia de más de un foco tumoral en el mismo cuadrante.
- Multicentricidad (VCAT). Sí o no. Existencia de más de un foco tumoral en otro cuadrante.
- Estadaje y TNM. (VCAT)
- Tamaño tumoral mamográfico prequimioterapia (VC). Diámetros mayores del tumor en la mamografía (mm), previo a QMTN.
- Tamaño tumoral mamográfico postquimioterapia (VC). Diámetros mayores del tumor (mm) en la mamografía, al finalizar la QMTN.
- Respuesta clínico-radiológica (VCAT). RC (Respuesta completa): no tumor infiltrante visible ni palpable, RP (Respuesta parcial) >50 % diferencia de >50 % en los diámetros tumorales, EE (Enfermedad estable): diferencia de < 50 %, PRO (progresión), aumento de la medida de los diámetros tumorales.
- Volumen oncológico teórico postquimioterapia. Volumen teórico que representa el diseño teórico quirúrgico postquimioterapia (VC). Calculamos el volumen de una elipse, de acuerdo a la fórmula matemática:  $V = \frac{4}{3} \pi (a + 10) (b + 10) (c + 10)$ . Siendo a, b y c las medidas de la RNM postquimioterapia y 10 mm el margen considerado.



## VARIABLES HISTOLÓGICAS:

Son todos los aspectos del Cáncer encontrado y tratado en el paciente

- Tipo histológico (VCAT). Según clasificación de la OMS.
- Grado histológico (VCAT) G1 G2 G3. Según la clasificación de Nottingham
- Receptores de estrógenos (VCAT)  $<10\%$   $\geq 10\%$
- A pesar que la guía del American Society of Clinical Oncology (ASCO) y el College of American Pathologist (CAP) recomienda desde 2010 establecer el punto de corte para diferenciar entre “positivo” y “negativo” en el 1%, en el estudio utilizaremos el porcentaje mayor o igual al 10 % como receptor de estrógeno positivo. San Gallen 2015 (13) comenta que el grupo de 1 al 10 % puede resultar controvertido debido a que la probabilidad de respuesta a tratamiento hormonal es baja y debe valorarse correctamente el beneficio-riesgo de un tratamiento hormonal. Por este motivo hemos categorizado el grupo en  $< 10\%$  o  $\geq 10\%$
- Receptores progestágenos (VCAT)  $< 20\%$  y  $\geq 20\%$ . Sant Gallen 2015 (13).
- Ki-67 (VCAT)  $< 20\%$  o  $\geq 20\%$ . San Gallen 2015 (13).
- Sobreexpresión de Her-2-neu. (VCAT). Positivo y negativo según la Guía ASCO medido como el Anticuerpo policlonal DAKO, el ++ se confirma con FISH
- Necrosis tumoral (VCAT): Si o No
- Infiltrado inflamatorio (VCAT): Si ( $> 10\%$  de linfocitos en el estroma tumoral). No ( $< 10\%$ ).

- Carcinoma in situ asociado (VCAT) No, Focal, Extenso (> 25% de células tumorales)  
Estadaje postquimioterapia ypTNM
- Cuantificación histológica de la respuesta: NSABP-18, Miller y Payne, Sataloff.
- Necrosis tumoral (VCAT): Si o No
- Estado de los márgenes (VCAT). Libres >10 mm, cercanos 2-9 mm, afectos
- < 2 mm. De acuerdo con el protocolo vigente de la UFM.
- Tamaño microscópico postquimioterapia en mm (VC). Tamaño del tumoral residual postquimioterapia. (De acuerdo con recomendaciones, suma en caso de diferentes nidos celulares).
- Patrón histológico de respuesta a QMTN. (VCAT). Patrón concéntrico: reducción en un único volumen. Patrón en nidos celulares y Patrón mixto
- Tipos de células viables: Individuales, pequeños nidos separados, grandes nidos tumorales, áreas difusa o mixta.
- Volumen oncológico quirúrgico (VC) Volumen calculado a partir de las medidas de la pieza quirúrgica, calculando el volumen como el de una elipse, según la misma fórmula aplicada a los volúmenes teóricos.  $V=4/3 \pi a \times b \times c$ , siendo a, b y c las tres medidas de la pieza quirúrgica. A este volumen, en caso de existir, se sumarán los volúmenes de las ampliaciones de los márgenes.

#### VARIABLES DE TRATAMIENTO

Se refiere al tipo de tratamiento a realizar de acuerdo al diagnóstico:

- Tipo de tratamiento quimioterápico, esquema que incluye antraciclinas y taxanos y en caso de Her 2 positivo Trastuzumab neoadyuvante y adyuvante hasta completar 1 año (Anexo 1).
- Cirugía realizada (VCAT). Tumorectomía, Cuadrantectomía, hemimastectomía, mastectomía.
- Necesidad de ampliación de márgenes intraoperatoria (VCAT). Si o no. Indicación peroperatoria de ampliación de márgenes por indicación del patólogo por márgenes afectos en la cirugía inicial.

El resumen de las variables se presenta en el cuadro de operacionalización de las variables a continuación:

| Variables            | Definición Conceptual  | Definición Operacional   | Indicadores  | Tipo         | Escala de Medición                   | Valores y Categorías                             |
|----------------------|--|--|--|--------------|--------------------------------------|--|
| Variable Clínica     | Son todos los parámetros de salud del paciente para determinar su estado general de la patología | Evaluación preliminar del paciente, recolección de datos y muestras categóricas        | Valores de las pruebas continuas y categóricas               | Cuantitativa | Datos y resultados de estudios       | Valores numéricos, porcentajes y datos numéricos |
| Variable Histológica | Son todos los aspectos del Cáncer encontrado y tratado en el paciente                            | Diagnóstico y análisis de los síntomas y características del cáncer de mama encontrado | Valores de las medición en la escala Nottingham y San Gallen | Cuantitativa | Resultados de pruebas de laboratorio | Diagnóstico de Cáncer de Mama                    |
| Variable Tratamiento | Se refiere al tipo de tratamiento a realizar de acuerdo al diagnóstico:                          | Descripción del tratamiento a aplicar  | Tipo de tratamiento  | Cualitativa  | Prescripción medica                  | Proceso medico                                   |

## Procedimientos y Técnicas

Se puede estructurar el estudio en tres partes:

Estudio retrospectivo (Variables clínicas, de tratamiento, histológicas asistenciales, volúmenes quirúrgicos). Donde se tomaran la muestra de la población y se determinara cada uno de los valores por individuo para determinar posteriormente los indicadores histológicos de cada paciente registrado en la base de datos.

Por consiguiente, se tendrá la revisión de todos los casos por un mismo patólogo para categorizar la variable principal, patrón de respuesta con el fin de determinar el tratamiento para cada caso según corresponda el diagnostico.

Finalmente se tendrá el seguimiento clínico patológico de cada paciente para tener la curva de supervivencia de los mismos y así obtener las conclusiones de la investigación.

Cada paso se presenta en el siguiente diagrama de Gantt.

| Actividad  | Periodo  |          |          |          |          |          |          |          |          |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|  | Semana 1 | Semana 2 | Semana 3 | Semana 4 | Semana 5 | Semana 6 | Semana 7 | Semana 8 | Semana 9 |
| Obtencion de la Muestra                            |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Recopilacion de Datos de la Variable Clínica       |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Revisión de Datos                                  |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Recopilacion y Analisis de la Variable Histologica |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Revisión de Datos                                  |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Analisis y resumen de la Variable de Tratamiento   |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Discusion  |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Conclusiones                                       |          |          |          |          |          |          |          |          |          |

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2018.
3. Registro de cáncer de lima metropolitana. 2004 – 2005. Volumen IV. Jefatura institucional. Dirección de control del cáncer. Departamento de epidemiología y estadística del cáncer. Av. Angamos Este 2520 – Lima 34, PERÚ.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
5. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans W, Boughey J, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Annals of Oncology*. 2015;26(7):1280-91.
6. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;JCO. 2011.38. 8595.
7. WHO Chronic Disease Department (CDC) (2012) Breast cancer Burden, Policies and Programmes assessment tool. Inventory by INEN, Peru.
8. Tanioka M, Shimizu C, Yonemori K, Yoshimura K, Tamura K, Kouno T, et al. Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *British journal of cancer*. 2010;103(3):297-302.
9. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Garcia-Conde J, et al. First report of the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Effects of primary systemic therapy (PST) on loco-regional disease [ abstract] . *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:34a.
10. Von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3506-15.

11. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol. 2002;20(6):1456-66.
12. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK. Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (CRp) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC-final results of a prospective phase III randomized trial [ abstract] . Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21:35a.

### **PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA**

| <b>Presupuesto:<br/>RECURSOS</b>       | <b>UNIDAD DE<br/>MEDIDA</b> | <b>NÚMERO</b> | <b>COSTO<br/>UNITARIO (S/.)</b> | <b>TOTAL (S/.)</b> |
|--|-----------------------------|---------------|---------------------------------|--------------------|
| <b>Recursos humanos</b>                |                             |               |                                 |                    |
| Asesor                                 | Personas                    | 1             | -                               | -                  |
| Investigador principal                 | Personas                    | 1             | -                               | -                  |
| <b>Recursos materiales perecibles:</b> |                             |               |                                 |                    |
| Lapiceros                              | Unidad                      | 20            | 1                               | 20                 |
| Tinta negra para impresora             | Unidad                      | 2             | 60                              | 120                |
| Tinta color para impresora             | Unidad                      | 2             | 90                              | 180                |
| Papel bond                             | Unidad                      | 1 millar      | 18                              | 18                 |
| Gastos de luz (al mes)                 | Mensual                     | 4             | 30                              | 120                |
| <b>Servicios</b>                       |                             |               |                                 |                    |
| Internet (x cada mes)                  | Mes                         | 4             | 90                              | 360                |
| <b>TOTAL DE GASTOS</b>                 |                             |               |                                 | <b>818</b>         |

#### **FUENTE DE FINANCIAMIENTO:**

Recursos propios del investigador





