



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
RADIOTERAPIA

**CONTROL LOCORREGIONAL Y SOBREVIDA GLOBAL EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO
TRIPLE NEGATIVO QUE RECIBIERON RADIOTERAPIA ADYUVANTE
POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y
MASTECTOMÍA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS EN LIMA. EXPERIENCIA (2008-2013).**

Nombre del Autor: DRA. FELICITA DORIS RAMIREZ ROJAS

Nombre del Asesor: DR. ALBERTO LACHOS DÁVILA

LIMA – PERÚ

2020

2. RESUMEN

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo, en Lima metropolitana en el año 2012 fue la primera causa de muerte en las mujeres (12,1% del total). El 85% de los casos de cáncer de mama al momento del diagnóstico se encuentran en estadios localmente avanzados. Estudios recientes han señalado que el cáncer de mama triple negativo se caracteriza por presentarse en edades tempranas con una mayor prevalencia en mujeres afroamericanas e hispanas. En el tratamiento de dicha patología la quimioterapia neoadyuvante actualmente es el estándar de manejo inicial del cáncer de mama localmente avanzado, cuyo principal objetivo es conseguir una cirugía conservadora, controlar de forma temprana la enfermedad micrometástasis y disminuir el tamaño tumoral (downstaging), asimismo, la radioterapia tiene un rol fundamental en el control locorregional en el manejo del cáncer de mama localmente avanzado, la cual es administrada después de la cirugía cuyo objetivo fundamental es consolidar el tratamiento local.

El presente es un estudio de cohorte retrospectiva tiene como objetivo determinar el control locorregional y sobrevida global en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que recibieron radioterapia adyuvante posterior a quimioterapia neoadyuvante y mastectomía en el Instituto Nacional de enfermedades neoplásicas en Lima durante el periodo 2008-2013.

Para la recolección de la información se empleará una ficha, se revisará la base de datos del sistema del hospital (SISINEN). Se realizará un análisis multivariado, el cálculo de medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas y frecuencias absolutas para variables categóricas.

Palabras clave: Localmente avanzado, cáncer de mama, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia post mastectomía.

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en la mujer, siendo la segunda neoplasia más frecuente en todo el mundo, tanto en los países de altos como en muchos de los de bajos ingresos según lo establece la organización mundial de la salud (OMS) (1). En particular en nuestro país, en el registro de cáncer de Lima metropolitana (2) el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres, con una tasa de incidencia estandarizada de 33.8 casos por 100,000 mujeres. Así pues, representa el 17.6% de todas las neoplasias malignas en ellas y es la segunda causa de muerte por cáncer en Lima. En América Latina durante la última década, más del 20% de los casos de cáncer de mama y más del 20% de las muertes ocurrieron en mujeres menores de 45 años, a diferencia de países desarrollados donde la incidencia fue menor del 12% (3).

Los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratado con quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía y Radioterapia adyuvante se asocia con menores tasas de recurrencia locoregional; aproximadamente 10% a los 5 años, y una supervivencia global relativamente alta aproximadamente del 75% a los 5 años. Las tasas de supervivencia libre de recurrencia y Supervivencia global mejoraron significativamente con el aumento de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante, sin embargo, no existe variación en las tasas de control locorregional. (4)

La clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama se basa en la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y la sobreexpresión del HER2 (Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal). A partir de esta clasificación podemos destacar un subtipo caracterizado por la ausencia de expresión de estos tres receptores y su carácter agresivo y mal pronóstico: el cáncer de mama triple negativo (5). El cáncer de mama triple negativo se presenta con mayor frecuencia en edades tempranas, además de una mayor prevalencia en mujeres afroamericanas e hispanas (6).

Dentro de las modalidades de tratamiento, la cirugía ha sido el tratamiento que durante años fue el abordaje inicial del cáncer de mama, tanto en estadios tempranos como localmente avanzados, seguido de tratamientos adyuvantes muy importantes como la quimioterapia y la radioterapia. La cirugía, aunque inicialmente realizaba intervenciones quirúrgicas altamente mutilantes, actualmente ha podido desescalar la radicalidad hasta tratamientos conservadores de la mama y de la región axilar gracias a la quimio y radioterapia antes mencionada.

Se ha demostrado que el tratamiento multimodal en el manejo de cáncer de mama localmente avanzado mejora la sobrevida global de las pacientes con este diagnóstico, si tenemos en cuenta que la mayoría de estas pacientes se encuentran dentro de la población económicamente activa, la mejora en la sobrevida tiene impacto social y económico. La radioterapia es uno de los pilares de este tratamiento multimodal, teniendo un rol fundamental en el control locorregional y en la sobrevida global.

El propósito de este estudio es evaluar el control locorregional de la radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo tratados con quimioterapia neoadyuvante y mastectomía en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2008-2013.

Es de mucha importancia desarrollar el presente estudio, pues en la realidad de nuestro país, la mayoría de casos de cáncer de mama debutan en estadios localmente avanzados y con inmunofenotipo tipo triple negativo, de tal manera que se podrá evaluar el impacto de la radioterapia en el control locorregional y sobrevida global de estas pacientes.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el control locorregional y sobrevida global en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que recibieron radioterapia adyuvante posterior a quimioterapia neoadyuvante y mastectomía en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima. Experiencia (2008-2013)

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el control locorregional en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que intervienen en el estudio.

Determinar la sobrevida global a los 5 años en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que intervienen en el estudio.

Determinar la sobrevida específica de cáncer en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que intervienen en el estudio.

Determinar la sobrevida libre de metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que intervienen en el estudio.

Determinar las características epidemiológicas de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que intervienen en el estudio.

Determinar el estadio clínico inicial de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que intervienen en el estudio.

Determinar la respuesta al tumor primario en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que intervienen en el estudio.

Determinar el campo de tratamiento de radioterapia que recibieron las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que intervienen en el estudio.

Determinar la dosis de tratamiento de radioterapia que recibieron las pacientes con Cáncer de mama localmente avanzado triple negativo que intervienen en el estudio.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal, basado en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado triple negativo tratados con quimioterapia neoadyuvante, mastectomía y que hayan sido tratados con radioterapia adyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2008-2013.

b. POBLACIÓN

La población incluye a pacientes mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado triple negativo atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2008-2013.

c. MUESTRA

Incluye a las pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado triple negativo tratados con quimioterapia neoadyuvante, mastectomía y que hayan recibido radioterapia adyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2008-2013, las cuales cumplan los siguientes criterios de inclusión.

1. Resultado de anatomía patológica de biopsia de carcinoma infiltrante triple negativo y de cirugía.
2. Resultado de anatomía patológica de cirugía.
 - a. Diagnóstico histopatológico de cáncer de mama localmente avanzado.
 - b. Diagnóstico inmunofenotípico de cáncer de mama triple negativo.
3. Pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante completa y posteriormente fueron intervenidas de mastectomía y manejo quirúrgico de la axila.
4. Pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia externa completa.
5. Pacientes que luego de haber completado tratamiento tienen controles periódicos por 5 años en el Instituto nacional de enfermedades neoplásicas (INEN).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes varones.
3. Pacientes con cáncer de mama bilateral.
4. Pacientes con cáncer de mama temprano o metastásico.
5. Pacientes con cáncer de mama inflamatorio.
6. Pacientes irradiados previamente en la región mamaria.
7. Pacientes embarazadas.
8. Pacientes con cáncer de mama recurrente.

d. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

1. Edad
2. Tamaño tumoral clínico inicial.
3. Tamaño tumoral patológico post neoadyuvancia.
4. Grado de respuesta a la quimioterapia.
5. Estadío clínico del tumor.
6. Dosis de tratamiento con radioterapia externa.
7. Campos de tratamiento con radioterapia externa.
8. Sobrevida global
9. Control locoregional
10. Sobrevida específica
11. Sobrevida libre de metástasis

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variabl e	Tipo de variable	Escala de medic ión	Definición operaciona l	Dimensiones / categorías	Indicador	Fuente de recolec ción de datos
Edad	Independ iente cualitativa	Ordinal	Tiempo transcurrido en años vividos desde el nacimiento	18-19 20-39 40-59 60 a +	Edad en años	Historia clínica
Ec del tumoral	Independ iente cuantitati va	Ordinal	Tamaño del tumor radiológico	T1 < 2cm T2 >2- 5cm T3 >5cm	Tamaño por centímetros	Historia clínica
Tamaño tumoral patológi co post	Independ iente cuantitati va	Ordinal	Tamaño del tumor por anatomopatología	ypT0 : no hay tumor. ypT1 <2cm ypT2 >2- 5cm ypT3 >5cm	Tamaño por centímetros o compromiso de piel	Anatom ía patológ ica

neoadyuvancia				ypT4 compromiso de piel, edema de piel, nódulos en piel o de la pared costal		
Grado de respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante	Independiente cualitativa	Ordinal	Tipo de respuesta influenciada por el tratamiento sistémico y reflejada en la patología de la cirugía	pCR= respuesta patológica completa no pCR= respuesta patológica incompleta	Clasificación según normas de anatomía patológica	Anatomía patológica.
Estadio clínico	Independiente cualitativa	Ordinal	Estadaje que dará información sobre el pronóstico de la enfermedad	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV	Estadaje según AJCC 7ma edición.	Historia clínica.
Dosis de tratamiento con radioterapia externa	Dependiente cuantitativa	Ordinal	Dosis de terapia radiante	5000 cGy 4005 cGy	Dosis medida en cGy	Historia clínica.
Campos de tratamiento en radioterapia	Dependiente cualitativa	Nominal	Área delimitada clínica donde se aplicará terapia radiante.	Supraclavicular Infraclavicular Axilar Parrilla costal	Área anatómica de tratamiento con radiación.	Historia clínica.
Sobrevivida global	Dependiente Cuantitativa	Nominal	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa	Número absoluto	Desde la fecha de inicio de terapia hasta la fecha de fallecimiento	Historia clínica.
Control locorregional	Dependiente Cuantitativa	Nominal	Tiempo de inicio de tratamiento hasta metástasis a nivel local o regional.	Número absoluto	Metástasis a nivel de pared costal o región axilar o supraclavicular ipsilaterales	Historia clínica.

					al tumor inicial.	
Sobrevida específica de cáncer	Dependiente Cuantitativa	Nominal	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por causa oncológica.	Número absoluto	Paciente que fallece por cáncer.	Historia clínica.
Sobrevida libre de metástasis a distancia	Dependiente Cuantitativa	Nominal	Tiempo desde el inicio de tratamiento hasta que sufre de enfermedad metastásica a distancia.	Número absoluto	Paciente presenta metástasis a órganos nobles o ganglios no regionales.	Historia clínica.

e. Procedimientos y Técnicas de Recolección de Datos

Para la recolección de la información se usará una ficha de recolección de datos que ha sido creada para consignar las variables del estudio (Edad, tamaño tumoral clínico inicial, tamaño tumoral patológico post neoadyuvancia, grado de respuesta a la quimioterapia, estadio clínico del tumor, dosis de tratamiento con radioterapia externa, campos de tratamiento con radioterapia externa, sobrevida global, control locoregional, sobrevida específica, sobrevida libre de metástasis).

Se solicitará al departamento de epidemiología del INEN la base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado. Se revisará las historias clínicas de dichos pacientes y se seleccionará aquellas que cumplan con los criterios de inclusión. Se incluirán las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (Estadio clínico IIB, IIIA, IIIB y IIIC) con inmunofenotipo triple negativo que hayan iniciado y completado un esquema de quimioterapia neoadyuvante, siendo tratados quirúrgicamente y que posteriormente hayan recibido radioterapia adyuvante, se excluirán las historias clínicas de pacientes con cáncer de mama temprano (Estadio clínico IA, IB, IIA) y IVB.

El estadiaje clínico seguirá la guía de cáncer de mama propuesta por la 7ma edición de AJCC Cancer Staging Manual.

Se coordinará con el personal del servicio social del INEN, y además se revisará la base de datos del RENIEC obteniendo la fecha de función de las pacientes en caso éstos hayan fallecido, así mismo se comunicara vía telefónica con los pacientes y/o familiares según los registros del sistema informático del INEN (SISINEN). Se utilizarán estos datos para calcular la sobrevida específica y la sobrevida global a los 5 y 10 años. La información será manejada únicamente por los autores del estudio y se guardará confidencialidad de la misma.

f. Aspectos éticos del estudio

Durante el desarrollo de este proyecto se respetarán los principios éticos instaurados en la declaración de Helsinki de 1964. El presente estudio será evaluado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Departamento de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se basa en la recolección de información de las historias clínicas mediante códigos que aseguraban el anonimato de los pacientes. Al ser un estudio retrospectivo no se modificará la evolución normal de la enfermedad. Es muy importante resaltar que se mantendrá en el anonimato toda la información obtenida de los pacientes evaluados en el estudio.

g. Plan de Análisis de Datos

Los datos obtenidos durante la investigación, por medio de la revisión de historia clínica se ordenarán y procesarán en una computadora personal, valiéndonos del programa SPSS 19.0. La información descriptiva será evaluada con porcentajes para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas. El cálculo de la curva de sobrevida global, se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía posterior a la quimioterapia neoadyuvante hasta el fallecimiento del paciente o el último control realizado por lo tanto se evaluará en meses.

La sobrevida libre de enfermedad fue definida desde la fecha de cirugía hasta la fecha de recidiva de la enfermedad.

Se realizará análisis multivariado, cálculo de medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas, frecuencias para variables categóricas y para la asociación entre las variables se utilizará el Chi cuadrado y test de Fisher.

Se trabajará con el sistema estadístico SPSS considerando un $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Para determinar la Sobrevida Global y Sobrevida libre de Enfermedad se construirán curvas de Kaplan-Meier.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kohler B, Sherman R, Howlader N, Jemal A. et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(6).
2. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C. et al. Postoperative Radiotherapy in High-Risk Premenopausal Women with Breast Cancer Who Receive Adjuvant Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(14):949-955.
3. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist*. 2013;18 Suppl:26-34.
4. Klein J, Tran W, Watkins E, Vesprini D, Wright F, Look Hong N. et al. Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy: a retrospective cohort analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1).
5. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):102-9.
6. Alluri P, Newman LA. Basal-like and triple-negative breast cancers: searching for positives among many negatives. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(3):567-77.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Este proyecto será solventado por los investigadores.

RECURSOS	PRESUPUESTO			
	MEDIDAS	UNIDADES	IMPORTE POR UNIDAD	TOTAL (S/.)
MATERIALES				
Impresiones	Hojas	500 paginas	0.10	50.00
	Impresiones	90 paginas	1.20	108.00
Escritorio	Lapiceros	5 unidades	1.50	7.00
	Lápices	3 unidades	1.00	3.00
	Correctores	2 unidades	3.00	6.00
	Borradores	1 unidad	1.00	1.00
HUMANOS				
Investigador	Horas	Libre disposición	0	0
Colaborador	Horas	Libre disposición	0	0
Estadista	Horas	Libre disposición	1000.00	1000.00
GASTOS INDIRECTOS / OTROS GASTOS				
Transporte	Gasolina	10 galones	13.00	125.00
			TOTAL	1300.00
				0

FASES		FEB	MAR	ABR	MAY
CONCEPTUAL	Protocolo de Investigación	X			
	Búsqueda Bibliográfica	X			
	Elaboración Protocolo	x			
	Presentación Comité de Ética	X			
	Conseguir Financiamiento	X			
DE RECOLECCION	Entrenamiento Personal de Apoyo	X			
	Recolección de Datos	X	X		
ANALITICA	Análisis de Tesis			X	
DE REDACCION	Redacción de Resultados			X	
DE PRESENTACIÓN	Defensa de Tesis				X
DE DIFUSIÓN	Presentación a una Revista				X
	Publicación en una Revista				X

8. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente: N° de Historia Clínica:
Edad: Sexo: DNI:
Lugar de nacimiento: Lugar de procedencia:

1. ¿En qué fecha paciente fue diagnosticada de cáncer de mama?

___ / ___ / _____

2. Según los datos, ¿cuál es el estadio clínico de la paciente?

EC I: () EC II: () EC III: () EC IV: ()

3. Según los registros, ¿Cuál es el tipo histológico al que pertenece?

- Ductal: ()
- Lobulillar: ()
- Sarcoma: ()
- Papilar intraquístico: ()
- OTROS: ()

4. Fecha de inicio de Quimioterapia neoadyuvante?

___ / ___ / _____

5 ¿Cuál fue el esquema de quimioterapia recibida?

- AC: ()
- PACLITAXEL: ()
- ACT: ()
- TC: ()
- TSH: ()
- AC-TH: ()
- CARBO/DOCE: ()

● OTROS: _____

6. ¿En qué fecha término tratamiento con quimioterapia neoadyuvante ?

___ / ___ / _____

7. ¿Cuál fue la fecha de la mastectomía? : ___ / ___ / _____

8. La paciente fue sometido a :

a. BGC () b. DRA ()

9. Indicar, ¿Cuál fue el compromiso ganglionar clínico encontrado?

N0 () N1 () N2 () N3 ()

10. Mencionar el compromiso ganglionar patológico registrado posterior a la neoadyuvancia:

N0 () N1 () N2 () N3 ()

11. ¿Existe presencia de Infiltración linfovascular?

SI () NO ()

12. Indicar, ¿A qué grado histológico corresponde?

GH 2: () GH2: () GH3: ()

13. ¿Cuál fue el fraccionamiento de radioterapia externa recibida?

- Hipofraccionado ()
- Convencional ()
- otros ()

14. ¿Cuál es la fecha de inicio de tratamiento con radioterapia externa?

___ / ___ / _____

15. ¿Cuándo finalizó tratamiento con radioterapia externa?

___ / ___ / _____

16. ¿Qué campos de tratamiento recibió?. Colocar (X)

- PARRILLA COSTAL + SCV , Grupo III AXILAR: ()
- PARR + ASCV : ()
- PARR : ()
- OTROS:

17. ¿Hubo recurrencia locorregional?

Si () b. No ()

18. Si la respuesta es SÍ, ¿Cuándo fue la fecha de la recurrencia?

___ / ___ / _____

18. ¿Dónde fue la recurrencia?

- PARRILLA COSTAL
- SCV
- AXILAR
- CMI

19. ¿Hubo metástasis a distancia?

Si () b. No ()

12. Si la respuesta es SÍ, ¿Cuándo fue la fecha de la metástasis?

___ / ___ / _____

21. ¿Cuál fue el lugar de la metástasis?

- PULMÓN
- CEREBRO
- HÍGADO
- ÓSEO
- OTRAS _____

22. Fecha de última evaluación por nuestra institución?

___ / ___ / _____