



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA
TÍTULO DE MÉDICO

Respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en estadio III en SOLCA Loja durante el periodo 2010-2014.

TRABAJO DE TITULACIÓN.

AUTORA: Ríos Jaramillo, Lisbeth Gabriela

DIRECTOR: Castillo Córdova, Paúl Humberto, Dr.

LOJA – ECUADOR

2018



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2018

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Doctor.

Paúl Humberto Castillo Córdova

DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación “Respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en estadio III en Solca Loja durante el periodo 2010-2014” realizado por Ríos Jaramillo Lisbeth Gabriela ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, septiembre de 2018

f)

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

Yo, Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo declaro ser autora del presente trabajo de titulación: “Respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en estadio III en SOLCA Loja durante el periodo 2010-2014”, de la Titulación de Médico, siendo el Dr. Paúl Humberto Castillo Córdova director del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además, certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente aclaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad propiedad intelectual de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f.

Autor: Ríos Jaramillo Lisbeth Gabriela

Cédula: 1104717739

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo de investigación

A mis padres, Janneth y Yofre, quienes me han dado su cariño y apoyo incondicional, porque siempre han formado parte de mi vida y porque han sido mi mejor modelo a seguir. Ellos me han incentivado y alentado a combatir cada dificultad con sus palabras, con su amor y su comprensión.

A mis hermanos menores, Carolina y Joffre, porque siempre he querido ser el mejor ejemplo para ellos, convirtiéndose así en mi mayor motivación para seguir adelante y alcanzar mis metas de vida.

Al mejor amigo que pude encontrar durante mi formación universitaria, René. Desde el inicio hasta este punto, hemos compartido tantas alegrías y largas noches de estudio, y lo más importante, ahora compartimos la gran satisfacción de culminar juntos esta etapa tan importante de nuestras vidas.

A mis abuelos paternos Graciela y José Ángel y a mis abuelos maternos Carmela y Manuel, quienes desde pequeña me han alentado a seguir mis sueños, de quienes siempre he escuchado “estamos orgullosos de ti”.

- Lis

AGRADECIMIENTO

A Dios, por permitirme llegar a este punto, por poner en mi la vocación y por poner en mi camino los medios necesarios para que lo consiga.

Al Hospital SOLCA Loja, por permitirme acceder a sus instalaciones y bases de datos para realizar esta investigación.

A la Universidad Técnica Particular de Loja, especialmente a quienes forman parte de la Titulación de Medicina, mis maestros, quienes entienden más que nadie el esfuerzo que requiere el formarse como médico.

Al Doctor Paúl Castillo Córdoba, director de este proyecto de investigación, quien guio mi trayecto para poder culminar con éxito mi trabajo de fin de titulación.

- Lis

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CARÁTULA.....	i
APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	ii
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	vi
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
1. CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	6
1.1. Conceptos y generalidades.....	7
1.2. Epidemiología.....	7
1.3. Clasificación histológica y molecular del cáncer de mama.....	9
1.3.1. Clasificación histológica	9
1.3.2. Clasificación por inmunohistoquímica.....	10
1.4. Estadificación del cáncer de mama	12
Clasificación TNM	12
Estadios del cáncer de mama.....	12
1.5. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado.....	13
1.6. Valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante	15
1.7. Seguimiento y control del paciente con cáncer de mama	18
2. CAPÍTULO II: DISEÑO METODOLÓGICO	19
2.1. Objetivos.....	20
2.1.1. Objetivo general.....	20
2.1.2. Objetivos específicos.....	20
2.2. Metodología	21
2.2.1. Tipo de estudio	21
2.2.2. Universo.....	21
2.2.3. Muestra	21
2.2.4. Hipótesis.....	21
2.2.5. Operacionalización de variables	22
2.2.6. Métodos e instrumentos de recolección de datos	25
2.2.6.1. Métodos	25

2.2.6.2.	Instrumentos.....	25
2.2.7.	Procedimiento.....	25
2.2.8.	Plan de tabulación y análisis.....	25
3.	CAPÍTULO III: DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	27
3.1.	Resultados.....	28
3.1.1.	Resultado 1: Incidencia de cáncer de mama estadio III.....	28
3.1.2.	Resultado 2: Incidencia de cáncer de mama localmente avanzado por grupo etario.....	29
3.1.3.	Resultado 3: Incidencia de cáncer de mama localmente avanzado por zona de residencia.....	31
3.1.4.	Resultado 4: Estadios de cáncer de mama localmente avanzado por TNM	32
3.1.5.	Resultado 5: Clasificación por inmunohistoquímica de los tumores mamarios de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.....	33
3.1.6.	Resultado 6: Tratamiento inicial en pacientes de mama locamente avanzado.....	34
3.1.7.	Resultado 7: Tamaño del tumor mamario al momento del diagnóstico de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante.....	35
3.1.8.	Resultado 8: Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.....	36
3.1.9.	Resultado 9: Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en relación a la inmunohistoquímica de los tumores.....	37
3.1.10.	Resultado 10: Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en relación al estadio.....	38
3.2.	Discusión.....	39
	CONCLUSIONES.....	43
	RECOMENDACIONES.....	44
	BIBLIOGRAFÍA.....	45
	ANEXOS.....	52
Anexo 1:	Ficha de Observación.....	53
Anexo 2:	Clasificación TNM del cáncer de mama.....	54
Anexo 3:	Oficios de Solicitud de Datos a SOLCA.....	56
Anexo 4:	Evidencia del porcentaje del sistema antiplagio (URKUND).....	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia de cáncer de mama localmente avanzado.....	29
Tabla 2. Distribución por grupo etario de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.....	30
Tabla 3. Medidas estadísticas de la distribución por grupo etario de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.....	31
Tabla 4. Distribución por área de residencia de pacientes diagnosticados de cáncer de mama localmente avanzado.....	32
Tabla 5. Estadio clínico de cáncer de mama localmente avanzado por TNM.....	33
Tabla 6. Clasificación por inmunohistoquímica de los tumores mamarios de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.....	34
Tabla 7. Tratamiento inicial en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.....	35
Tabla 8. Tamaño del tumor mamario al momento del diagnóstico de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante.....	36
Tabla 9. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.....	37
Tabla 10. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en relación a la inmunohistoquímica de los tumores.....	38
Tabla 11. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en relación al estadio.....	39

RESUMEN

El objetivo general del presente proyecto, es valorar la respuesta clínica de los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en estadio III tratados con quimioterapia neoadyuvante en SOLCA Loja durante el periodo enero 2010-diciembre 2014, para determinar su grado de efectividad, a través de la revisión del estudio histopatológico postoperatorio. Se recogieron datos de 87 historias clínicas de pacientes con cáncer en estadio clínico III, es decir localmente avanzado (27,6%), de los cuales se incluyeron a 36 pacientes que recibieron neoadyuvancia (41,38%). En la muestra estudiada, el cáncer de mama estadio III se presentó en mujeres entre 60 y 69 años (33,33%), residentes en zonas urbanas. La mejor respuesta observada fue la respuesta completa menor (RCm) en el 19,44%. La mayoría de casos (64%) tuvo una respuesta parcial (RP) y el 5,56% no tuvo respuesta (NR). Cabe destacar que no hubo pacientes que hayan desarrollado una respuesta completa (RC). Según la inmunohistoquímica los tumores HER2/neu + y luminal A desarrollaron RCm en el 8,3% de casos cada uno, seguido de luminal B (2,8%). Los de tipo Luminal A y triple negativo no desarrollaron ninguna respuesta (NR) a la quimioterapia en el 2,8% respectivamente.

Palabras clave: Cáncer de mama, estadio III, quimioterapia neoadyuvante, respuesta clínica, inmunohistoquímica

ABSTRACT

The general objective of the present project is to evaluate the clinical response of patients diagnosed in stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy in SOLCA Loja between January 2010-December 2014, to determinate the grade of effectiveness through the postoperative histopathological study. Data from 87 clinical histories of patients with stage III (locally advanced) breast cancer were collected (27,6%); in this group, 36 patients who received neoadjuvant chemotherapy (41,38%) were included. In the sample studied, stage III breast cancer appears more frequently in women between the ages of 60 and 69 years old (33,33%) in urban areas. The best response observed was the lowest complete response (RCM) at 19,44%. The majority of cases (64%) had a partial response (PR) and 5,56% had no response (NR). It should be emphasized that there were no patients who developed a complete response (RC). According to immunohistochemistry, RCM was presented in HER2/neu + and luminal A (8.3%), followed by luminal B (2.8%). Luminal A and triple negative types did not develop any response (NR) in the 2.8%, respectively,

Key words: Breast cancer, stage III, neoadjuvant chemotherapy, clinical response, immunohistochemistry

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna no cutánea más común en el sexo femenino (Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2012). Constituye una problemática de salud actual con 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados en 2012 y es la quinta causa de muerte con 521 000 defunciones (El Comercio, 2013) (OMS, 2017). En Ecuador, el cáncer de mama es uno de los más frecuentes, se presentan cerca de 10.200 nuevos casos por año, y casi la mitad de ellos en etapas avanzadas de la enfermedad, lo cual disminuye las posibilidades de curación y supervivencia (MSP, 2012).

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) constituye un importante problema de salud, con una incidencia del 5-10% de todos los casos de cáncer de mama diagnosticados en países desarrollados, mientras que la incidencia en países en vías de desarrollo es del 30-50% de todos los casos nuevos (Burguete Vera, y otros, 2008) (SEOM, 2015).

El CMLA es aquel que se presenta con afectación significativa, ya sea primaria o ganglionar en ausencia de metástasis a distancia, por lo que requieren otra modalidad de tratamiento (Portelles Cruz, Rodríguez Alberteris, Fernández Sarabia, Sanz Pupo, & Oller Pousada, 2013).

Así, los tumores de mama localmente avanzados se caracterizan por:

- Presencia de un tumor ≥ 5 cm
- Compromiso de la piel o de la pared torácica
- Nódulos satélites
- Compromiso ipsilateral de los ganglios supraclaviculares, infraclaviculares y de la cadena mamaria interna
- Compromiso axilar ipsilateral de tipo conglomerado ganglionar

(Ospino, y otros, 2010)

En el manejo del CMLA, ha pasado a tener un papel importante el uso de la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y/o radioterapia, que se ha descrito como "terapia multimodal. Representa la terapéutica estándar de primera línea. Sus beneficios incluyen hacer operables tumores considerados inicialmente inoperables, elevar la posibilidad de efectuar cirugía conservadora, evaluar la respuesta al tratamiento específico y tratar precozmente la enfermedad. (Ballesteros, y otros, 2010) (Gutierrez, Schwartz, & Bravo, 2006) (Tusquets Trías de Bes, 2010)

El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia es el más eficaz y el que mayor tasa de remisiones completas consigue. Permite un estudio de efectividad de la quimioterapia

in vivo por lo que actualmente todos los estudios de efectividad de nuevos fármacos o combinaciones de antineoplásicos se realizan en neoadyuvancia. (Bajo Arenas, Lailla Vicens, & Xercavins Montosa, 2009)

Cuando se utiliza quimioterapia neoadyuvante la respuesta debe ser evaluada después del segundo ciclo de su administración mediante estudios de imagen (Guerra, y otros, 2007). El estudio histológico de la pieza quirúrgica se considera el *gold standard* para determinar la enfermedad residual. (Pla Farnós, 2015) (Brugés, Guzmán, Sánchez, Díaz, & Vergara, 2009)

Entre los métodos más frecuentemente usados para la valoración de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante son el Sistema de Miller & Payne (MyP) y el de la carga tumoral residual (RCB):

- Miller y Payne
 - Grado 1, no responde (NR): ausencia de respuesta
 - Grado 2, respuesta parcial menor (RPm): reducción menor, <30%
 - Grado 3, respuesta parcial (RP): reducción entre el 30%-90%
 - Grado 4, casi respuesta completa o respuesta completa menor (RCm): reducción >90%, pero no ausencia completa del tumor
 - Grado 5, respuesta completa (RC): ausencia de cáncer residual, puede haber CIS

- Carga tumoral residual
 - RCB 0 (RC): ausencia de tumor mamario y ganglionar
 - RCB I y II (RP): respuesta parcial
 - RCB III (NR): quimioresistencia

(Tresserra, y otros, 2013) (Cortés Hernández, 2014)

Las principales diferencias entre estos dos sistemas son debidas a la inclusión del estado ganglionar en el sistema RCB que, aunque más preciso, el hecho de considerar más variables lo hace más difícil de poner en la práctica (Tresserra, y otros, 2013).

El último estudio de este tipo a nivel nacional fue realizado y publicado en el año de 1996 en la ciudad de Guayaquil. La importancia está en que el cáncer de mama localmente avanzado aún no ha metastizado, lo que permite tratar precozmente la enfermedad y hacer operables tumores inicialmente irresecables por su tamaño, también permite la evaluación de la respuesta previamente al tratamiento quirúrgico, lo

que es necesario para poder dar a conocer los resultados tanto a médicos como a pacientes acerca de la enfermedad. Por esta razón, el presente estudio tiene como finalidad establecer la incidencia de cáncer de mama localmente avanzado y evaluar la respuesta clínica en los pacientes diagnosticados con cáncer de mama en estadio III que recibieron quimioterapia neoadyuvante en Solca Loja durante el periodo entre enero 2010 y diciembre 2014, para determinar el grado de efectividad del tratamiento a través de la revisión del estudio histopatológico postoperatorio.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, de enfoque longitudinal, realizado en el Instituto de Solca, Núcleo de Loja. El tipo de muestreo fue por conveniencia y para ello se utilizó las historias clínicas de pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama que cumplieran con los criterios de inclusión. Los datos se recolectaron en una ficha de observación realizada en Excel 2016.

Los datos específicos que se necesitaron para este estudio se enfocan en las variables planteadas.

Se analizaron 315 historias clínicas de pacientes con cáncer de mama, 87 pacientes se encontraban en estadio III. De estos 87 pacientes se excluyeron a 51 pacientes quienes, la mayoría recibió como tratamiento inicial cirugía, y entre otras causas, a historias clínicas con falta de datos como ganglios, reporte de tratamiento de otras instituciones, reporte de estudio de inmunohistoquímica, abandono del tratamiento, o pacientes que desarrollaron complicaciones y fallecieron.

Para la valoración de la respuesta clínica en base al estudio histopatológico se utilizó la Clasificación de Miller y Payne, puesto que en muchas historias clínicas no se reportaba el número de ganglios comprometidos. Esta se basa en la respuesta valorada a través del estudio histológico sin incluir ganglios.

**CAPÍTULO I:
MARCO TEÓRICO**

1.1. Conceptos y generalidades

El cáncer de mama (o cáncer de seno) es una proliferación maligna de células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama (Longo, y otros, 2012). Las células sanas de la glándula mamaria degeneran y se transforman en tumorales, proliferando y multiplicándose de forma descontrolada, hasta constituir un tumor que se suele observar en estudios de imagen o se puede palpar como una protuberancia (American Cancer Society, 2016). (Villareal Ríos, y otros, 2014)

El CMLA es aquel que se presenta con afectación significativa, ya sea primaria o ganglionar en ausencia de metástasis a distancia, por lo que requieren otra modalidad de tratamiento (Portelles Cruz, Rodríguez Alberteris, Fernández Sarabia, Sanz Pupo, & Oller Pousada, 2013). Se define como los estadios III A, B y C, que incluye a tumores resecables y no resecables; el cáncer de mama inflamatorio (T4d) también es considerado como localmente avanzado, sin embargo, este tiene un curso clínico distinto (Del Castillo, y otros, 2013).

El estadio IIIA incluye a los tumores con ganglios axilares fijos entre sí y también incluye los tumores T3 N1 M0, que se puede tratar quirúrgicamente como primer tratamiento. El estadio IIIB incluye los tumores que invaden la piel y/o la pared torácica. El estadio IIIC incluye los tumores con afectación ganglionar infraclavicular o supraclavicular o de cadena mamaria interna. (Bajo Arenas, Lailla Vicens, & Xercavins Montosa, 2009)

Así, los tumores de mama localmente avanzados se caracterizan por: presencia de un tumor ≥ 5 cm, compromiso de la piel o de la pared torácica, nódulos satélites, compromiso ipsilateral de los ganglios supraclaviculares, infraclaviculares y de la cadena mamaria interna, o, compromiso axilar ipsilateral de tipo conglomerado ganglionar (Ospino, y otros, 2010).

1.2. Epidemiología

El cáncer de mama es una enfermedad hormonodependiente, siendo la proporción mujeres: varones cercana a 150:1 (Longo, y otros, 2012). Es la neoplasia maligna no cutánea más común en el sexo femenino y, teniendo en cuenta que la mujer que vive hasta los 90 años tiene una probabilidad de 1:8 de desarrollar cáncer de mama. Originado en la mama masculina es una neoplasia muy poco frecuente, siendo su incidencia global solo el 1% de la incidencia en las mujeres, con un riesgo a lo largo de la vida del 0,11% en comparación de aproximadamente 13% en mujeres. Además, en el 40% de hombres con cáncer mamario, la enfermedad se presenta en estado avanzado (III-IV). (Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2012) (Mesa, y otros, 2011)

El cáncer de mama constituye una problemática de salud muy importante. En el año 2012 se diagnosticaron 1,67 millones de nuevos casos, lo que lo convierte en el segundo tipo de cáncer más común en el mundo y, con diferencia, el más frecuente entre mujeres; además, es la quinta causa de muerte con 521 000 defunciones. (El Comercio, 2013) (OMS, 2017)

Según datos del Instituto Nacional del Cáncer, en el año 2016 el número de casos nuevos de cáncer fue de 454,8 por cada 100 000 hombres y mujeres por año y la mortalidad por cáncer de 171,2 por cada 100 000 habitantes, siendo el cáncer de seno el más común entre las mujeres, con más de 246 660 casos nuevos en Estados Unidos (14,6% del total de la incidencia de cáncer), al que le siguen el cáncer de pulmón y el de próstata. La mortalidad es más alta en hombres que en mujeres (207,9 por cada 100 000 hombres y 145,4 por cada 100 000 mujeres). (NIH, 2017)

Se estima que por cada 100 000 habitantes se diagnostican 124,9 casos nuevos de cáncer de mama femenino y 21,2 muertes por año.

Estimated New Cases in 2017	252,710
% of All New Cancer Cases	15.0%
Estimated Deaths in 2017	40,610
% of All Cancer Deaths	6.8%

Figura 1. Datos estadísticos 2017:
cáncer de mama femenino

Fuente: (NIH, 2017)

Elaboración: NCI Cancer Stats

En América Latina y el Caribe, el cáncer de mama también es el más frecuente entre las mujeres según la OPS en el 2012, se detectó esta neoplasia en más de 408 000 mujeres y se estima que para el 2030, se elevará un 46% (1-2% anual). Además, teniendo en cuenta el factor edad, durante el año 2013, el tumor maligno de mama es la segunda causa de mortalidad por neoplasias en mujeres de 20 años o más, y las tasas aumentan conforme aumenta la edad, falleciendo 63 de cada 100 000 mujeres de 80 años de edad o más). (INEGI, 2015) (AECC, 2014)

En Ecuador, el cáncer de mama es uno de los más frecuentes. Se presentan cerca de 10,200 nuevos casos por año, y casi la mitad de ellos en etapas avanzadas de la

enfermedad, lo cual disminuye las posibilidades de curación y supervivencia (MSP, 2012). Es la primera causa de muerte en el país, con un 35,4% y mueren aproximadamente 4.000 mujeres, registrándose una tasa anual de 11,6%, 500 000 casos nuevos y 250 000 muertes (Pendola, 2013).

El Registro Nacional de Tumores SOLCA (RNT) indica que el riesgo de las mujeres ecuatorianas de enfermar de cáncer de mama, en el transcurso de un año es de 32 por cada 100 000. De acuerdo con las investigaciones del RNT, hasta el año 2012 se demostró un incremento del riesgo mayor al 60% de contraer cáncer de mama en relación a los años 80. (SOLCA, 2016)

Según el Registro de Tumores de SOLCA Loja, se presentan 21,5 casos de cáncer de mama por cada 100 000 habitantes al año, lo que lo convierte en el segundo tipo de cáncer más frecuente entre la población femenina. De la misma forma, causa 8,3 muertes por cada 100 000 habitantes, siendo así la tercera causa de mortalidad por cáncer. La edad más frecuente de presentación tiene dos picos, entre los 55 y 59 años de edad y entre los 70 y 74 años, con una tasa estandarizada de 102 y 108 por cada 100 000 habitantes respectivamente. El cáncer de mama se encuentra más frecuentemente en personas con instrucción superior (38,51% que corresponde a 57 de 148 casos). (Resgistro de Tumores SOLCA Loja, 2007-2012)

Se señala que es curable en más de 95% de los casos, siempre que se detecte tempranamente (Rodríguez González, Rodríguez González, Triana Torres, & Mendoza Taño, 2012).

En Loja, el estadio III de cáncer de mama, supone el 24% de los casos del total de casos de cáncer de mama en la población femenina (Resgistro de Tumores SOLCA Loja, 2007-2012).

1.3. Clasificación histológica y molecular del cáncer de mama

1.3.1. Clasificación histológica

El cáncer de seno es, a menudo, un tipo de carcinoma denominado adenocarcinoma, ya que se origina en el tejido glandular de la mama, cuya unidad anatómica es la unidad terminal ducto-lobulillar (Pulgarín Ortega, 2011).

Lesiones invasivas

Carcinoma ductal infiltrante (CDI)

En el cáncer de seno se considera como el tipo más común (70 al 85%) ya que a estos pertenecen 8 de cada 10 casos de carcinoma ductal invasivo. Empieza en las células del revestimiento del conducto lácteo del seno, de este sitio pasa a la pared del conducto y crece en el tejido adiposo del seno. Una vez en esta zona, obtiene la capacidad de metastizar a otras regiones del cuerpo, tanto por vía linfática como sanguínea. (ACS, 2016)

Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)

Afecta aproximadamente a 1 de cada 10 de los cánceres invasivos, siendo mucho menos común. De manera similar al carcinoma ductal invasivo, este tipo de cáncer empieza en las células de los lobulillos de la mama y se puede difundir a otras regiones corporales. (ACS, 2016)

Lesiones no invasivas

Carcinoma ductal in situ (intraductal)

Es considerado un tipo de cáncer preinvasivo, esto quiere decir que las células del revestimiento de los conductos lobulillares adquirieron una apariencia cancerosa, pero no han ocupado el tejido circundante de la mama (membrana basal) y por lo tanto no existe metástasis fuera de la glándula mamaria. Se considera precancerosa por la predisposición de algunos de convertirse en cánceres invasivos, no obstante, la posibilidad de esto es variable. (ACS, 2016)

Carcinoma lobulillar in situ

Anteriormente era considerado como lesión premaligna, actualmente su primordial importancia está en que se considera como un marcador de riesgo de padecer en un futuro cáncer invasivo de mama. (ACS, 2016)

Enfermedad de Paget de la mama

Posee una incidencia del 1%, siendo muy baja. Tiene su comienzo en los conductos del seno y se propaga posteriormente hacia el pezón y la areola, presentándose con costras, escamas, sitios de sangrado o supuración, posteriormente, hipersensibilidad, ardor o prurito. En la mayoría de casos está asociado a carcinoma ductal in situ o infiltrante. (ACS, 2016)

1.3.2. Clasificación por inmunohistoquímica

Ya que los tumores semejantes y homogéneos tienen distintos comportamientos biológicos, se debe suponer que las diferencias se encuentran a nivel molecular y se

expresa con distintos genes, lo que les otorga diferente respuesta a los tratamientos. Esta heterogeneidad no puede ser explicada por parámetros clásicos, es donde se encuentran influyendo la presencia en el tumor de Receptores Hormonales (RE y RP) y receptor HER2/neu. Utilizando técnicas de micromatrices de ADN y análisis de genes, se han obtenido perfiles moleculares y agrupamiento de los mismos:

- Luminal A: RE y PR + HER2/neu negativo
Es el más común (50-60%), pueden ser ductales infiltrantes o lobulillares. Su grado histológico es bajo. Presentan receptores hormonales positivos y HER2/neu negativo.
- Luminal B: RE y PR + HER2/neu negativo o baja expresión
Supone el 10-20%. Su fenotipo es más agresivo que los A, con grado histológico más alto. También expresan receptores hormonales (ER y PR), pero se diferencian por un mayor índice proliferativo y posibilidad de HER2/neu positivo.
- HER2/neu positivo: RE y PR - HER2/neu alta expresión
Representan del 15-20%. No expresa receptores hormonales. El 75% tiene un grado histológico alto. En la última década los tratamientos anti-HER2 han mejorado sustancialmente la supervivencia. Tienen alta quimiosensibilidad y mejores respuestas que el Luminal B.
- Basal-like (Triple negativo): RE y PR - HER2/neu -
Representa el 10-20%. La ausencia de los 2 receptores hormonales y de HER2/neu caracteriza este subtipo. Son tumores con menor respuesta a la quimioterapia, por lo tanto su pronóstico es peor. La mayoría de los cánceres de mama en mujeres portadoras de BRCA1 son de este subtipo.

(Álvarez Hernández, y otros, 2014) (Ruvulcaba Limón, y otros, 2014)

En general, los tumores de tipo luminal A y luminal B HER2- son los que menos respuestas clínicas y patológicas desarrollan a la quimioterapia neoadyuvante, mientras que los subtipos no luminales son los que tienen mejores respuestas. Paradójicamente, la supervivencia es mejor en los subtipos luminales y peor en los no luminales. (Román Guindo, Martí Álvarez, Hardisson Hernáez, De Santiago García, & Sánchez Méndez, 2016) (Ruvulcaba Limón, y otros, 2014)

Si se discuten los tipos luminales, los tumores Luminales B muestran una mejor tasa de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante y una peor supervivencia libre de recidiva a los 5 y 10 años que los tumores Luminales A (Pla Farnós, 2015).

1.4. Estadificación del cáncer de mama

Clasificación TNM

El sistema TNM de estadificación del American Joint Committee on Cancer proporciona una estrategia para agrupar a las pacientes según el pronóstico. La T se refiere al tamaño y extensión del tumor primario, la N se refiere a la extensión en ganglios linfáticos cercanos del cáncer, y la M a si el cáncer ha hecho metástasis distantes. (Álvarez Hernández, y otros, 2014) (NIH, 2015)

Esta clasificación se puede ver en el anexo 2. (American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer, 2003)

Estadios del cáncer de mama

Según el T, N y M el cáncer de mama se agrupa en las siguientes etapas o estadios:

- **Estadio 0:** son lesiones premalignas. También se denomina carcinoma in situ (Tis). Las células tumorales están localizadas exclusivamente en la pared de los lobulillos o de los conductos galactóforos.
- **Estadio I** (T1, N0, M0): el tamaño del tumor es inferior a dos centímetros. No hay afectación de ganglios linfáticos ni metástasis a distancia.
- **Estadio II:** tumor entre 2 y 5 centímetros, con o sin afectación de ganglios axilares. Se subdivide en estadio IIA (T0, N1, M0 o T1, N1, M0 o T2 N0 M0) y en estadio IIB (T2, N1, M0 o T3, N0, M0)
- **Estadio III:** el tumor afecta a ganglios axilares y/o piel y pared torácica (músculos o costillas). Se subdivide en estadio IIIA (T0-2, N2, M0 o T3, N1-2, M0), estadio IIIB (T4, N0-2, M0) y estadio IIIC (T0-4, N3, M0).
- **Estadio IV:** el cáncer se ha diseminado, afectando a otros órganos como hueso o hígado (cualquier T, cualquier N, M1).

Esta clasificación en estadios está muy relacionada con el pronóstico de la enfermedad y la supervivencia. Así el porcentaje de supervivencia a los 5 años es del 100% en el estadio I y alrededor del 20% en el estadio IV.

(Breast Cancer Organization, 2017) (Álvarez Hernández, y otros, 2014)

La American Cancer Society estima que la tasa relativa de supervivencia a los 5 años para los cánceres de mama en etapa III es de aproximadamente 72% (American Cancer Society, 2016).

1.5. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado

La quimioterapia neoadyuvante se considera estándar para el tratamiento de los tumores malignos de mama localmente avanzados, y cada vez más se ha extendido su uso para tumores inicialmente inoperables (Pla Farnós, 2015).

El cáncer localmente avanzado, inicialmente era tratado con quimioterapia adyuvante que se usaba en pacientes que tenían un mal pronóstico, donde la aplicación de tratamientos locales había demostrado una eficacia bastante limitada; actualmente en el manejo del CMLA, ha pasado a tener un papel importante el uso de la quimioterapia neoadyuvante. Esta cuenta con ciertos objetivos principales: hacer operables tumores considerados inicialmente inoperables, elevar la posibilidad de efectuar cirugía conservadora, evaluar la respuesta al tratamiento específico, tratar precozmente la enfermedad micrometastizada. (Ballesteros, y otros, 2010) (Gutierrez, Schwartz, & Bravo, 2006) (Tusquets Trías de Bes, 2010)

Por tanto, no se habla de tratamiento neoadyuvante aquellos casos con metástasis en los que el tratamiento será paliativo (Cordoba , Sabadell , & Xercavins, 2009).

El tratamiento habitualmente utilizado ha sido el uso de poliquimioterapia inicial con combinaciones de fármacos hasta alcanzar la máxima respuesta, seguido de un tratamiento local como la cirugía y radioterapia, que en conjunto se conoce como “terapia multimodal”. (Gutierrez, Schwartz, & Bravo, 2006) (Guerra, y otros, 2007)

Esta modalidad de tratamiento representa la terapéutica estándar de primera línea y su uso temprano es necesario ya que sus beneficios incluyen la posibilidad de eliminar la enfermedad microscópica diseminada y reducir el tamaño de la masa tumoral en aquellos pacientes quimiosensibles, lo que permitirá la realización de cirugía conservadora y la evaluación pronóstica del paciente. Sin embargo, los datos acerca de la relación entre la respuesta tumoral y el pronóstico son diferentes a los que se usan en el tratamiento adyuvante. (Portelles Cruz, Rodríguez Alberteris, Fernández Sarabia, Sanz Pupo, & Oller Pousada, 2013) (Zaharia & Gómez, 2013).

Añadiendo, la quimioterapia neoadyuvante da la posibilidad de evaluar in vivo la quimiosensibilidad del tumor, y en aquellos casos en los que se consigue respuesta completa, este es un factor de buen pronóstico, siendo mejor que en aquellos casos en

que hay enfermedad residual (Pla Farnós, 2015) (Fisher, Bryant, Wolkmark, & et al., 2008)

Algunos autores sugieren que la relación respuesta y supervivencia libre de enfermedad está asociado al tipo molecular. Así, una respuesta completa es un marcador deseable en las variantes no luminales HER2+ y triple negativo, pero no lo sería así para los tipos luminales, ya que, aunque la respuesta de estos últimos es mejor, su supervivencia es menor. (Román Guindo, Martí Álvarez, Hardisson Hernáez, De Santiago García, & Sánchez Méndez, 2016) (Ruvulcaba Limón, y otros, 2014) (Pla Farnós, 2015)

Según la III Jornada de Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama, se recomienda completar 6-8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, con el uso secuencial de antraciclinas y taxanos. Se debe controlar la respuesta tumoral cada 3-4 ciclos y si no se observa respuesta clínica luego de 4 ciclos, se recomienda administrar un tratamiento locorregional. El trastuzumab debe ser administrado en forma secuencial respecto a la QT. (Ballesteros, y otros, 2010)

Los regímenes basados en doxorubicina muestran una disminución del 5% del tamaño tumoral en más del 75% de los casos, y la incorporación de taxanos aumenta la tasa de respuesta y de cirugía conservadora en pacientes seleccionados. (El Saghir, Eniu, Carlson, & Hortobagyi, 2008) (Lee, Glick, Hayman, & Solin, 2002)

En cuanto a la hormonoterapia, se usa en pacientes altamente hormonosensibles. En mujeres postmenopáusicas se recomienda el uso de Inhibidores de la Aromatasa, sobre todo Letrozole y Exemestane. En las mujeres premenopáusicas se puede aplicar tratamiento hormonal en caso de rechazo o contraindicación de la quimioterapia neoadyuvante, agregando supresión ovárica. (Ballesteros, y otros, 2010)

Sin embargo, un estudio realizado dice que, excepto el Trastuzumab en tumores que sobreexpresan HERB2 y los tratamientos hormonales en tumores con receptores de estrógenos positivos, no hay ningún tratamiento que haya mostrado beneficio (Gonzalez Angulo, Morales Vasquez, & Hortobagyi, 2007) (Ward, Simpson, Hind, Rees, & Wilkinson, 2007).

Posteriormente, se han publicado estudios en los que se emplean taxanos en combinación con antraciclinas o de manera secuencial, demostrando un aumento del porcentaje de respuestas patológicas. En tumores que tienen sobreexpresión de HER2/neu, la administración de trastuzumab en combinación con epirubicina y paclitaxel consigue un porcentaje de respuestas completas del 66.7%. Los ensayos clínicos con tratamientos secuenciales, en los que se administraba primero las

antraciclinas seguido de los taxanos, han demostrado mayor beneficio, con mejor respuesta tanto clínica como patológica. (Guerra, y otros, 2007) (Zaharia & Gómez, 2013)

Dentro de las desventajas del uso de la terapia neoadyuvante se debe mencionar que existen factores que no pueden ser modificados por este tratamiento, como la relación tumor-mama, enfermedad multicéntrica, las microcalcificaciones dispersas y la coexistencia de procesos médicos que contraindiquen la radioterapia. Tampoco se cuenta con información referente a la incidencia de recurrencia local ipsilateral después de mastectomía en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con respuesta patológica completa (Zaharia & Gómez, 2013)

1.6. Valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante

La valoración de la respuesta es muy importante, se recomienda que esta se realice de manera precoz para monitorizarla, cuantificarla y sobre todo a realizar cambios (suspender) el tratamiento en caso de que no exista una respuesta (Portelles Cruz, Rodríguez Alberteris, Fernández Sarabia, Sanz Pupo, & Oller Pousada, 2013).

Cuando se utiliza quimioterapia neoadyuvante la respuesta debe ser evaluada después del segundo ciclo de su administración (Guerra, y otros, 2007). Si ha existido una respuesta mayor del 50% está indicado continuar hasta un mínimo de cuatro ciclos en el caso de que se estén usando antraciclinas, aunque en otras investigaciones se sugiere que, para la obtención de una mejor respuesta, se debe hacer uso de seis ciclos de AC. (Guerra, y otros, 2007)

En lo que se refiere a los métodos para la evaluación de la respuesta, esta se realiza considerando diferentes aspectos: respuesta clínica y patológica. Si bien el examen clínico y las imágenes convencionales (mamografía y ultrasonido) son los métodos reconocidos por los criterios internacionales para cuantificar la respuesta tumoral, la mayoría de autores encuentran una mejor concordancia entre la histología y la RM en la evaluación del tamaño tumoral después de la quimioterapia. (Lee, Glick, Hayman, & Solin, 2002) (Peintinger, H. M., & al., 2005)

Una respuesta radiológica completa en la RM no significa una respuesta patológica completa y la resección del lecho tumoral sigue siendo esencial en el tratamiento de estas pacientes. Por esto, el estudio histológico de la pieza quirúrgica se considera el *gold standard* para determinar la enfermedad residual. (Pla Farnós, 2015) (Brugés, Guzmán, Sánchez, Díaz, & Vergara, 2009)

Un metaanálisis de estudios no aleatorizados, muestra un espectro de respuestas clínicas completas que van del 10-66%, pero con bajas tasas de respuestas patológicas completas, que van del 3,5-30% (Brugés, Guzmán, Sánchez, Díaz, & Vergara, 2009). Para la valoración clínico-radiológica, los criterios más usados son los RECIST junto con los criterios de respuesta de la OMS. Tomando en cuenta el tamaño inicial del tumor, se considera que existe respuesta completa (RC) cuando hay desaparición del 100% del tumor; la respuesta es parcial (RP) cuando el tumor ha reducido su tamaño menos del 30%, esta categoría se puede subdividir en respuesta parcial mayor si la RP es $\geq 50\%$ o respuesta parcial menor si la RP $\leq 50\%$; se denomina progresión (PRO) cuando el tamaño del tumor es mayor al 20%, teniendo en cuenta que además debe existir un incremento absoluto de 5mm de diámetro, el hecho de que aparezcan una o varias lesiones también se considera progresión; y se denomina estabilización (EE) cuando la reducción del tamaño tumoral no es suficiente para calificar como respuesta parcial o su aumento de tamaño es insuficiente para clasificar como progresión. (Burguete Vera, y otros, 2008) (Portelles Cruz, Rodríguez Alberteris, Fernández Sarabia, Sanz Pupo, & Oller Pousada, 2013) (Pla Farnós, 2015)

Entre los métodos más frecuentemente usados para la valoración de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante son el Sistema de Miller & Payne (M&P) y el de la carga tumoral residual (RCB):

- Miller y Payne
 - Grado 1, no responde (NR): ausencia de respuesta
 - Grado 2, respuesta parcial menor (RPm): reducción menor, $<30\%$
 - Grado 3, respuesta parcial (RP): reducción entre el 30%-90%
 - Grado 4, casi respuesta completa o respuesta completa menor (RCm): reducción $>90\%$, aunque no una desaparición completa del tumor
 - Grado 5, respuesta completa (RC): ausencia de cáncer residual, puede haber CIS

- Carga tumoral residual
 - RCB 0 (RC): ausencia de tumor mamario y ganglionar
 - RCB I y II (RP): respuesta parcial
 - RCB III (NR): quimioresistencia

(Tresserra, y otros, 2013) (Cortés Hernández, 2014)

Las principales diferencias entre estos dos sistemas son debidas a la inclusión del estado ganglionar en el sistema RBC que, aunque más preciso, el hecho de considerar más variables lo hace más difícil de poner en la práctica, por esto se prefiere el sistema de Miller y Payne (Tresserra, y otros, 2013).

El pronóstico, en el caso del cáncer de mama localmente avanzado, depende del grado de enfermedad residual después del tratamiento. La ausencia de tumor residual en la mama y en los ganglios linfáticos después de la quimioterapia neoadyuvante, se asocian a un excelente pronóstico a largo plazo. (Portelles Cruz, Rodríguez Alberteris, Fernández Sarabia, Sanz Pupo, & Oller Pousada, 2013) (Zaharia & Gómez, 2013) (Guiliano, y otros, 1995)

La supervivencia global reportada por estos estudios de 43-95%, y la supervivencia libre de enfermedad, de los 28 a los 67 meses con períodos variables de seguimiento que oscilan entre los 27-96 meses. Las tasas de cirugía conservadora van de 62-85%. (Brugés, Guzmán, Sánchez, Díaz, & Vergara, 2009)

Por otro lado, los datos acerca de la relación entre la respuesta tumoral y el pronóstico son diferentes a los que se usan en el tratamiento adyuvante. En este caso, el pronóstico depende del grado de enfermedad residual después del tratamiento. La ausencia de tumor residual en la mama y en los ganglios linfáticos después de la quimioterapia neoadyuvante, se asocian a un excelente pronóstico a largo plazo. (Portelles Cruz, Rodríguez Alberteris, Fernández Sarabia, Sanz Pupo, & Oller Pousada, 2013) (Zaharia & Gómez, 2013)

La American Cancer Society estima que la tasa relativa de supervivencia a los 5 años para los cánceres de mama en etapa III es de aproximadamente 72% (ACS, 2016).

Si hay respuesta parcial y completa se debe realizar a) mastectomía (valorar grado de preservación de la mama) + disección axilar, b) radioterapia y quimioterapia adyuvante. Si no hay respuesta se prosigue con la mastectomía (valorar su factibilidad), seguida de radioterapia posoperatoria y quimioterapia coadyuvante. Si existe progresión el esquema a seguir es radioterapia, mastectomía y quimioterapia coadyuvante. (Ruiz Maquilón, Vera Landívar, & Contreras Villavicencio, 1996) (Ballesteros, y otros, 2010)

1.7. Seguimiento y control del paciente con cáncer de mama

No existe un consenso sobre cuál es el mejor control a efectuar en los pacientes con cáncer de mama no metastásico después de finalizar el tratamiento. Existen en general dos corrientes, a pesar de que los estudios realizados no han detectado diferencias en supervivencia entre ambas opciones. (Ospino, y otros, 2010)

- **Examen físico y anamnesis:** Se debe efectuar una cuidadosa anamnesis y examen físico cada 6 meses durante los primeros 5 años y anualmente hasta los 10 años. Se interrogará acerca de la aparición de nuevos síntomas y signos y el examen físico buscará una posible recidiva locorregional y la aparición de un nuevo tumor en la mama contralateral. Cuando se efectúa tratamiento conservador se debe realizar a los 6 meses de finalizar la radioterapia y cada 6 meses hasta la estabilización de las imágenes postoperatorias. Posteriormente se efectuará anualmente.
- **Examen ginecológico:** Se debe efectuar citología cérvicovaginal anual.
- **Analítica de sangre:** Incluye hematología, estudio de función hepática, iones, lactato deshidrogenasa y marcadores tumorales CEA y Ca 15.3. Puede permitir un diagnóstico precoz de las metástasis, pero no ha demostrado utilidad en alargar la supervivencia.

(Rubio, 2008)

**CAPÍTULO II:
DISEÑO METODOLÓGICO**

2.1. Objetivos

2.1.1. Objetivo general

- Valorar la respuesta clínica de los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en estadio III que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en SOLCA Loja durante el periodo enero 2010-diciembre 2014, para determinar su grado de efectividad, a través de la revisión del estudio de histopatología del postoperatorio.

2.1.2. Objetivos específicos

- Establecer la incidencia de cáncer de mama estadio III en los pacientes SOLCA Loja a través de la revisión de historias clínicas.
- Conocer el grupo etario con mayor incidencia de cáncer de mama estadio III en SOLCA Loja a través del análisis del expediente clínico.
- Clasificar la respuesta del tumor mamario en base a la historia clínica de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama estadio III en SOLCA Loja a través del reporte del estudio histopatológico.
- Determinar la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante de acuerdo a la inmunohistoquímica del tumor mamario en los pacientes con cáncer de mama estadio III en SOLCA Loja a través de la revisión de historias clínicas y la relación de estas variables.

2.2. Metodología

2.2.1. Tipo de estudio

Según el análisis realizado, el tipo de estudio es observacional, retrospectivo, descriptivo, de enfoque longitudinal.

2.2.2. Universo

Todas las historias clínicas de los pacientes atendidos en SOLCA Loja que fueron diagnosticados con Cáncer de Mama durante el periodo enero 2010-diciembre 2014.

2.2.3. Muestra

Tamaño de la muestra

Todas las historias clínicas de los pacientes atendidos y diagnosticados con cáncer de mama estadio III en SOLCA Loja durante el periodo enero 2010-diciembre 2014.

Tipo de muestreo

El tipo de selección que se aplicó fue por conveniencia.

Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama estadio III en SOLCA Loja durante el periodo enero 2010-diciembre 2014.

Criterios de exclusión

- Historias clínicas con pacientes cuyo tratamiento inicial haya sido distinto a quimioterapia neoadyuvante.
- Historias clínicas de pacientes que por alguna razón no terminaron el tratamiento.
- Historias clínicas de pacientes con datos necesarios incompletos por razones varias.

2.2.4. Hipótesis

Aproximadamente el 80% de los pacientes muestran una respuesta parcial a la quimioterapia neoadyuvante, pero tan solo 10%-20% tienen una respuesta histológica completa. Y aunque los tumores son semejantes y homogéneos, tienen distintos comportamientos biológicos, lo que origina la variabilidad de respuesta al tratamiento. Esta heterogeneidad se debe a la presencia en el tumor de Receptores Hormonales (RE y RP) y receptor HER2/neu. En general, los tumores de tipo luminal A (hormonales +) y luminal B son los que menos respuestas clínicas y patológicas desarrollan a la

quimioterapia neoadyuvante, mientras que los subtipos no luminales son los que tienen mejores respuestas. (Ruvulcaba Limón, y otros, 2014) (Burguete Vera, y otros, 2008)

2.2.5. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Estadificación del cáncer de mama	Grado de avance del tumor dentro del cuerpo		<p>Etapa 0: Son lesiones premalignas. También se denominan in situ (Tis). Las células tumorales se encuentran exclusivamente en la pared de los conductos o lobulillos. Se considera carcinoma ductal in situ (DCIS), el carcinoma lobulillar in situ (algunas veces en esta categoría) y la enfermedad de Paget sin masa tumoral.</p> <p>Etapa I: El tamaño del tumor es inferior a 2 cm. No hay afección de ganglios linfáticos ni metástasis a distancia.</p> <p>Etapa II: El tumor mide de 2-5 cm, con o sin afección de ganglios axilares.</p> <p>Etapa III: El tumor afecta a ganglios axilares y/o piel y pared torácica (músculos o costillas).</p> <p>Estadio IV: El cáncer se ha diseminado, afectando a otros órganos.</p>	<p>Etapa 0: Tis N0 M0</p> <p>Etapa IA: T1 N0 M0</p> <p>Etapa IB: T0/T1 N1 M0</p> <p>Etapa IIA: T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0</p> <p>Etapa IIB: T2 N1 M0 T3 N0 M0</p> <p>Etapa IIIA: T0 N2 M0 T1-3 N2 M0</p> <p>Etapa IIIB: T4 N0-2 M0</p> <p>Etapa IIIC: Cualquier T N3 M0</p> <p>Etapa IV: Cualquier T Cualquier N</p>

				M1
Inmuno histoquímica	Prueba de laboratorio en la que se usan ciertos anticuerpos para identificar antígenos en muestras de tejido. Así se distinguen perfiles moleculares de cada tumor.	Luminal A Luminal B HER2/neu positivo Basal Like o Triple Negativo	<p>Luminal A Es el más común (50-60%). Estos tumores pueden ser ductales infiltrantes o lobulillares. Su grado histológico es bajo. Presentan receptores hormonales positivos y HER2/neu negativo.</p> <p>Luminal B Supone el 10-20%. Su fenotipo es más agresivo que los A, con grado histológico más alto. También expresan receptores hormonales (ER y PR), pero se diferencian por un mayor índice proliferativo y posibilidad de HER2/neu positivo.</p> <p>HER2/neu positivo Representan del 15-20%. No expresa receptores hormonales. El 75% tiene un grado histológico alto. En la última década los tratamientos anti-HER2 han mejorado sustancialmente la supervivencia. Tienen alta quimiosensibilidad y mejores respuestas que el Luminal B.</p> <p>Basal-like o Triple negativo Representa el 10-20%. La ausencia de los 2 receptores hormonales y de HER2/neu caracteriza este subtipo. Son tumores menos quimiosensibles. La mayoría de los cánceres de mama en mujeres portadoras de BRCA1 son de este subtipo.</p>	
Respuesta Clínica	Respuesta que desarrolla la masa tumoral en cuanto a su tamaño luego de recibir tratamiento	Clasificación de Miller y Payne	- Grado 1, no hay respuesta: Ausencia de respuesta - Grado 2 (Respuesta parcial menor): reducción menor <30%	Grado 1 (NR) Grado 2 (RPM) Grado 3

			<p>- Grado 3 (Respuesta parcial): reducción entre el 30%-90%</p> <p>- Grado 4 (Casi respuesta completa o Respuesta Completa menor): reducción >90%</p> <p>- Grado 5 (Respuesta Completa): ausencia de cáncer residual, puede haber Carcinoma in situ</p>	<p>(RP)</p> <p>Grado 4 (RCm)</p> <p>Grado 5 (RC)</p>
Quimioterapia	<p>Modalidad terapéutica empleada en el tratamiento del cáncer cuyo objetivo es destruir las células tumorales con el fin de reducir la enfermedad. Suele usarse como tratamiento sistémico.</p>	<p>Quimioterapia de inducción o neoadyuvante</p> <p>Quimioterapia concomitante</p> <p>Quimioterapia neoadyuvante o complementari a a otro tratamiento</p>	<p>Quimioterapia de inducción o neoadyuvante: Se aplica antes de cualquier otro tratamiento local, como radioterapia o cirugía. Tiene 2 objetivos principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminuir el tamaño del tumor para poder realizar tratamientos locales menos agresivos y reducir el riesgo de recaída. • Destruir células tumorales de focos que no se hayan podido detectar por su reducido tamaño. <p>Quimioterapia concomitante: Generalmente con radioterapia, el objetivo es realizar al mismo tiempo un tratamiento sistémico y otro local que se potencien entre sí y así la eficacia terapéutica.</p> <p>Quimioterapia adyuvante o complementaria a otro tratamiento: Tras otros tratamientos. Con este se pretende que reduzca el riesgo de recaída, por lo tanto, aumenta la supervivencia y se logra resolución.</p>	

Fuente: American Cancer Society

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

2.2.6. Métodos e instrumentos de recolección de datos

2.2.6.1. Métodos

De acuerdo a los objetivos que se plantearon, el método de recolección de datos que se utilizó fue la observación.

2.2.6.2. Instrumentos

Ficha de observación o de recolección de datos (anexo 1).

2.2.7. Procedimiento

Una vez aprobado el proyecto, se procedió de la siguiente manera:

- Revisión bibliográfica para el desarrollo del proyecto.
- Se solicitó permiso a las autoridades del hospital para revisión de las historias clínicas (anexo 3).
- Se coordinó con el personal responsable de estadística y docencia, la recolección de la información necesarios para la investigación en el Hospital.
- Se identificó a los pacientes diagnosticados con cáncer de mama, como universo, en el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2014 que cumplieron los criterios de inclusión (estadio III) en el Registro de Tumores de SOLCA núcleo de Loja y en la base de datos del Hospital "Sistema de Gestión Hospitalaria", versión 0.3.1.364, año 2011.
- Se ingresó la información de las historias clínicas en la ficha de observación elaborada según las variables del estudio y variables anexo necesarias: sexo, edad, lugar de residencia, etapa de cáncer, inmunohistoquímica, tratamiento inicial, tamaño del tumor al momento del diagnóstico, evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante según Miller y Payne y fecha de fallecimiento (anexo 1).
- Recolectada la información, la ficha de observación se manejó como base de datos para su tabulación y análisis estadístico utilizando el programa Excel 2016.

2.2.8. Plan de tabulación y análisis

Se registraron todos los datos obtenidos mediante la ficha de observación realizada en una hoja de Excel 2016, elaborada a partir de la matriz de variables.

Las variables cualitativas fueron representadas a través de frecuencia y porcentaje.

Para la valoración de la respuesta clínica se utilizó la Clasificación de Miller y Payne, actualmente la más utilizada según la bibliografía para el estudio histopatológico. Esta se basa en la respuesta valorada a través del estudio histológico, considerado como el *gold standard*.

Se analizaron inicialmente 315 historias clínicas de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en búsqueda de aquellos que cumplían el estadio III de cáncer de mama, con un total de 87 pacientes. De estos 87 pacientes se excluyeron a 51 pacientes quienes, la mayoría recibió como tratamiento inicial cirugía, y entre otras causas, a historias clínicas con falta de datos como ganglios, reporte de tratamiento de otras instituciones, reporte de estudio de inmunohistoquímica, abandono del tratamiento, o pacientes que desarrollaron complicaciones y fallecieron.

**CAPÍTULO III:
DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

3.1. Resultados

Durante el periodo de estudio entre enero de 2010 a diciembre 2014 se obtuvo un total de 315 pacientes, de los cuales 87 fueron diagnosticados con cáncer de mama en estadio III (localmente avanzado).

3.1.1. Resultado 1: Incidencia de cáncer de mama estadio III

Tabla 1. Incidencia de cáncer de mama localmente avanzado enero 2010 a diciembre 2014

Estadio clínico	Frecuencia	Porcentaje
Estadios I, II y IV	228	72,4%
Cáncer de mama Estadio III	87	27,6%
Total	315	100,0%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

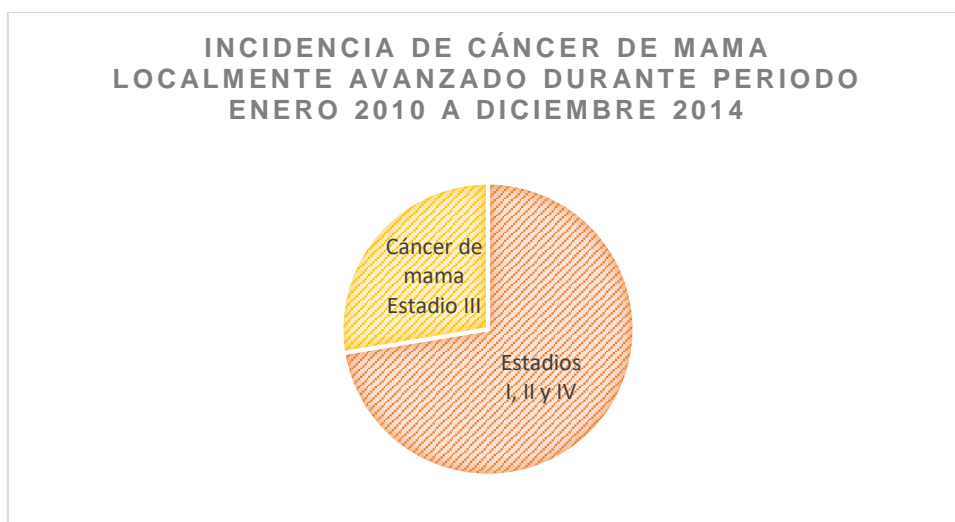


Figura 1. Incidencia de cáncer de mama localmente avanzado enero 2010 a diciembre 2014

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

En la figura N.1 podemos apreciar que el estadio III, se presentó en el 27,6% de los casos del periodo estudiado, representando poco más de un cuarto del total de pacientes, es decir a 87 de un total de 315 casos que fueron diagnosticados con cáncer de mama localmente avanzado.

3.1.2. Resultado 2: Incidencia de cáncer de mama localmente avanzado por grupo etario

Tabla 2. Distribución por grupo etario de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado periodo enero 2010 a diciembre 2014

Edad	Frecuencia	Porcentaje
<29	0	0,00%
30-39	2	2,30%
40-49	14	16,09%
50-59	23	26,44%
60-69	29	33,33%
70-79	13	14,94%
80-89	6	6,90%
>90	0	0,00%
Total	87	100,00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

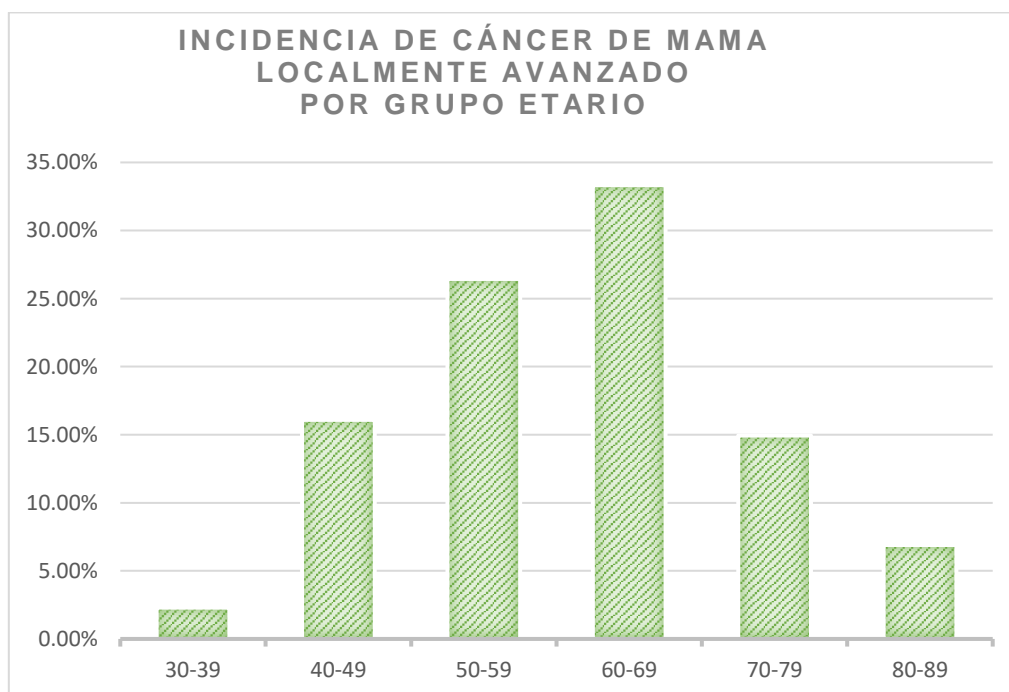


Figura 2. Incidencia de cáncer de mama localmente avanzado por grupo etario durante el periodo enero 2010 a diciembre 2014

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

Tabla 3. Medidas estadísticas de la distribución por grupo etario de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado

Medida Estadística	Valor
Promedio	60,092
Mediana	60
Moda	70
DE	11,602
Xmax	89
Xmin	35

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborador por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

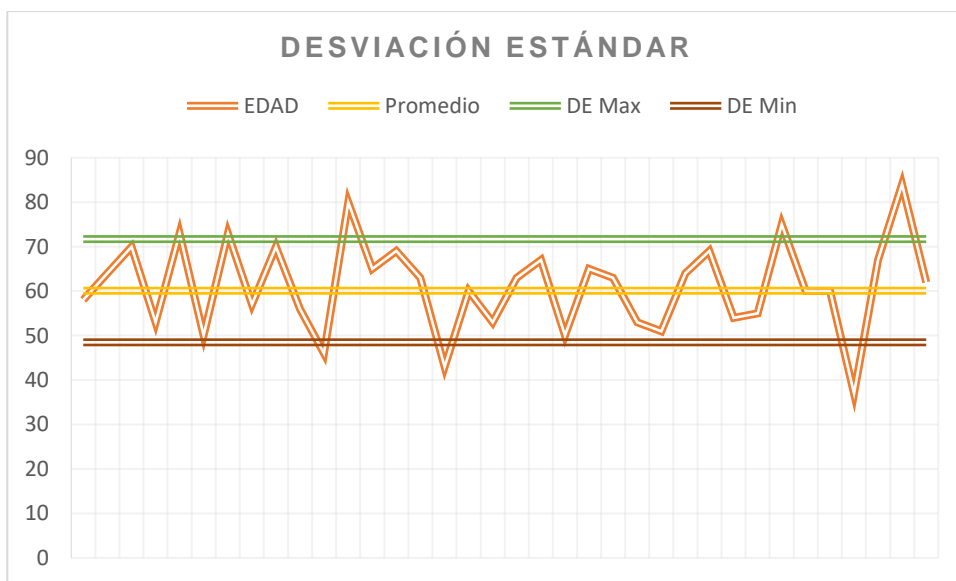


Figura 3. Promedio (media) y desviación estándar de la distribución por grupo etario de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

La figura N.2 muestra que el mayor número de casos de cáncer de mama localmente avanzado se presentó en los pacientes entre los 50 y 69 años de edad, sobre todo entre los pacientes de 60 a 69 años de edad con un 33%, que sería un tercio de los pacientes del periodo estudiado.

La figura N.3 muestra que la media de edad de presentación fue a los 60 años con una DE de 11,6. Hubo un mayor número de casos a los 70 años; siendo la edad mínima de presentación de 35 años y la edad máxima de 89 años.

3.1.3. Resultado 3: Incidencia de cáncer de mama localmente avanzado por zona de residencia

Tabla 4. Distribución por área de residencia de pacientes diagnosticados de cáncer de mama localmente avanzado durante el periodo enero 2010 a diciembre 2014

Zona	Frecuencia	Porcentaje
Urbano	74	85,06%
Rural	13	14,94%
Total	87	100,00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

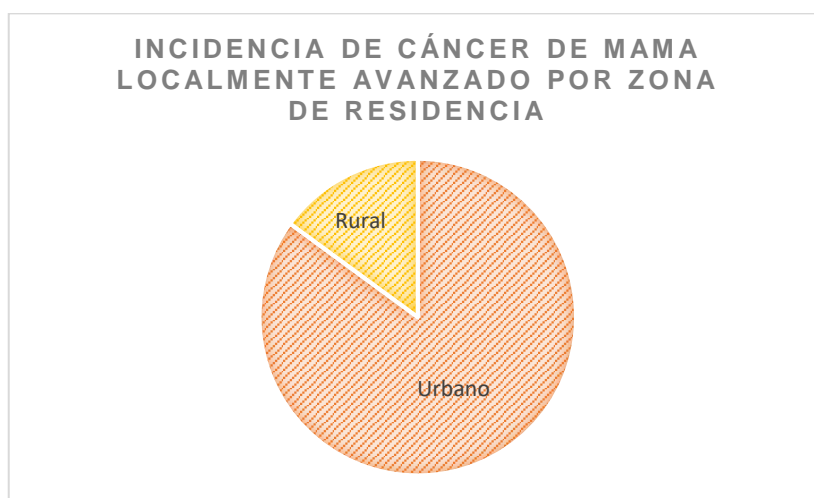


Figura 4. Distribución por área de residencia de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborador por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

La figura N.4 muestra que un mayor número de casos de cáncer de mama localmente avanzado en el periodo estudiado, se presentó en pacientes de la zona urbana (85% de los casos) en comparación con la zona rural (15% de los casos). Esto en relación a que el 79.3% de la población habita en las áreas urbanas del cantón.

3.1.4. Resultado 4: Estadios de cáncer de mama localmente avanzado por TNM

Tabla 5. Estadio clínico

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
IIIA	35	40,23%
IIIB	29	33,33%
IIIC	23	26,44%
Total	87	100,00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

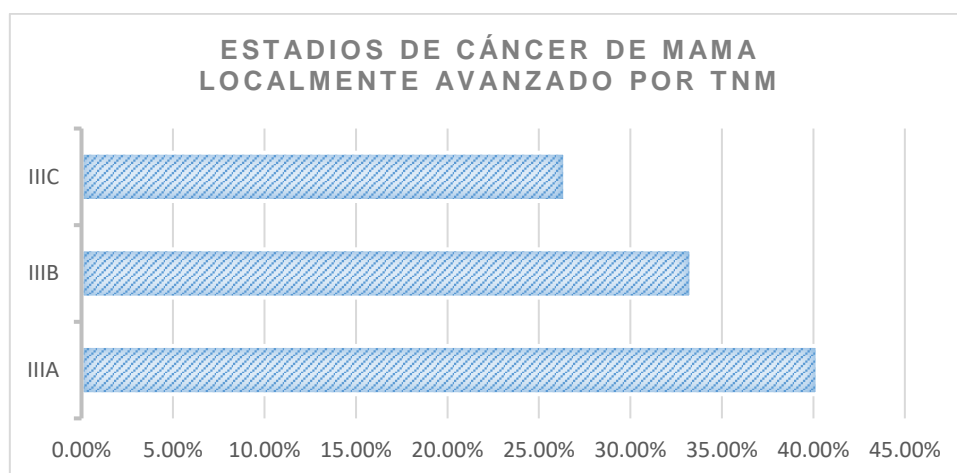


Figura 5. Estadios de cáncer de mama localmente avanzado por TNM

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

La figura N.5 representa los estadios IIIA, IIIB y IIIC de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado durante el periodo del estudio, se observa que el estadio más frecuente fue el estadio IIIA con 35 pacientes del total, que representa el 40,23%; el segundo más frecuente es el estadio IIIB con 29 casos con un porcentaje del 33,33%.

Por último, el estadio IIIC es el menos frecuente con 23 pacientes que representa el 26,44%, un poco más del un cuarto de casos totales.

3.1.5. Resultado 5: Clasificación por inmunohistoquímica de los tumores mamarios de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado

Tabla 6. Inmunohistoquímica de los tumores mamarios de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado durante el periodo enero 2010-diciembre 2014

Inmunohistoquímica	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	43	49,43%
Luminal B	11	12,64%
HER2/neu positivo	19	21,84%
TRIPLE NEGATIVO	14	16,09%
Total	87	100,00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

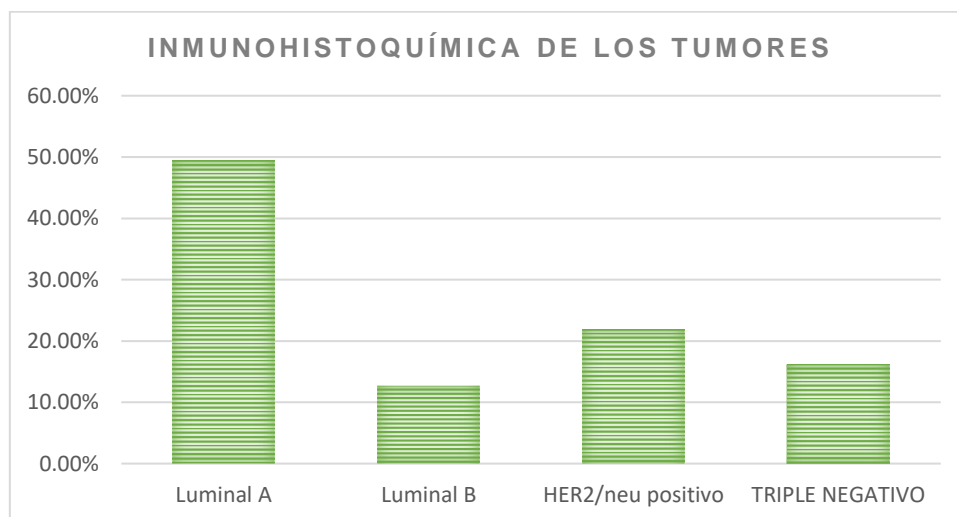


Figura 6. Clasificación por inmunohistoquímica de los tumores

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

En la figura N.6 se puede ver que, en base a la inmunohistoquímica, 43 tumores fueron del tipo luminal A, que corresponde al 49% de los casos; el segundo más frecuente fue el de tipo HER2/neu positivo con 19 casos que corresponde el 22%, seguido del tipo triple negativo que estuvo presente en 14 casos (16,09%). El menos frecuente es el de tipo luminal B con 11 casos, que representa el 12,64%.

3.1.6. Resultado 6: Tratamiento inicial en pacientes de mama localmente avanzado

Tabla 7. Tipo de tratamiento inicial que recibieron los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado durante el periodo enero 2010 a diciembre 2014

Tipo de tratamiento inicial	Frecuencia	Porcentaje
Pacientes tratados con Cirugía	51	58,62%
Pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante	36	41,38%
Total	87	100,00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

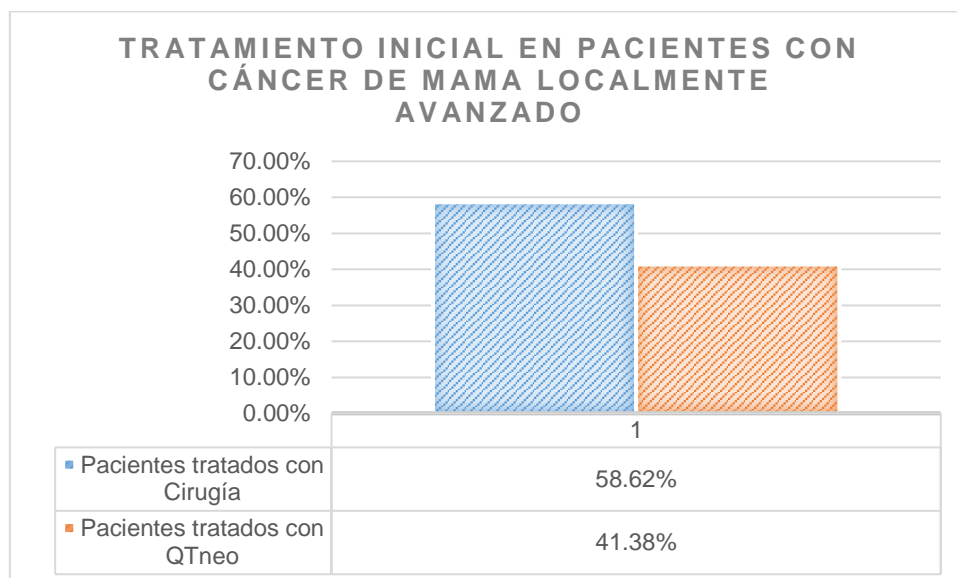


Figura 7. Tratamiento inicial en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

La figura N.7 muestra que, en su mayoría, los pacientes de cáncer de mama localmente avanzado recibieron como primera línea de tratamiento la cirugía (que posteriormente se asocia a quimioterapia y /o radioterapia). Así de los 87 pacientes, 51 pacientes recibieron cirugía, que representa el 58,62%, mientras que los que recibieron neoadyuvancia como primer paso del tratamiento fueron 36 pacientes, que representa el 41,38%.

3.1.7. Resultado 7: Tamaño del tumor mamario al momento del diagnóstico de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante

Tabla 8. Tamaño inicial del tumor mamario de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante

Tamaño inicial del tumor	Frecuencia	Porcentaje
T1 <2 cm	2	5,56%
T2 2-5 cm	19	52,78%
T3 >5 cm	15	41,67%
Total	36	100,00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

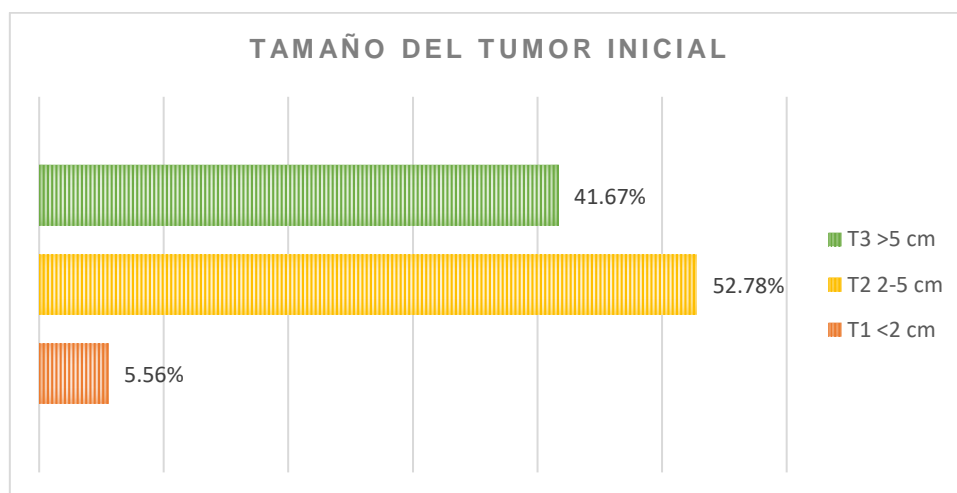


Figura 8. Respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

La figura N.8 muestra el tamaño del tumor al momento del diagnóstico de los 36 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, que en 19 pacientes correspondió a T2, es decir, un tamaño entre 2 y 5 cm en un 52,78% de los casos. 15 pacientes (41,67% de los casos) tuvieron tamaños tumorales en T3, es decir > 5 cm. Solo en 2 pacientes (5,56%) el tamaño tumoral fue ≤ 2 cm, es decir el tumor se encontraba en T1.

La media del tamaño tumoral fue 6,03 cm en los 36 pacientes y el tamaño tumoral más frecuente fue de 4cm, presentándose en el 27,78% de casos. El tamaño tumoral mínimo fue de 2 cm y el más grande de 24 cm.

3.1.8. Resultado 8: Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante

Tabla 9. Respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado durante el periodo enero 2010-diciembre 2014

Miller y Payne	Frecuencia	Porcentaje
G1: NR	2	5,56%
G2: RPm	4	11,11%
G3: RP	23	63,89%
G4: RCm	7	19,44%
G5: RC	0	0,00%
Total	36	100,00%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

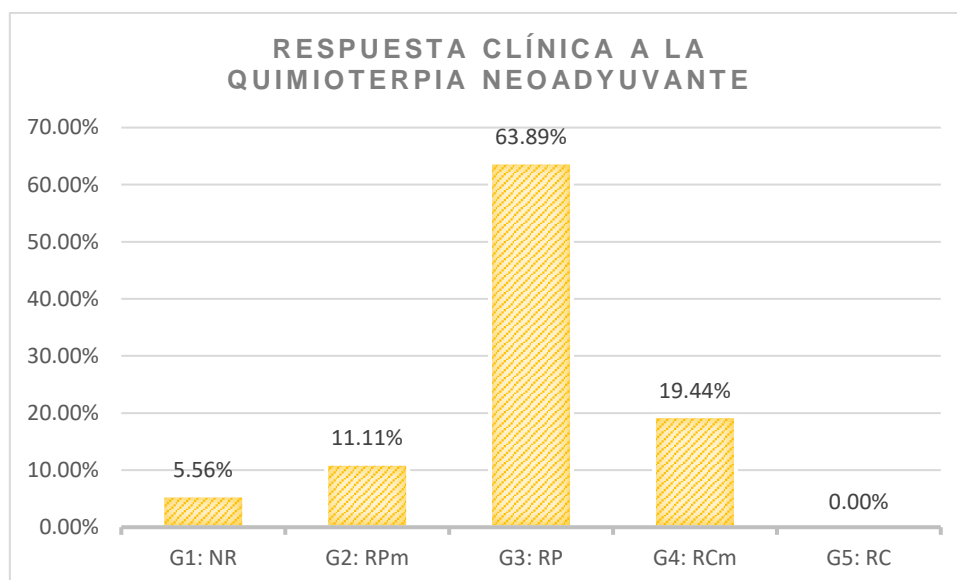


Figura 9. Respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

La figura N.9 muestra la respuesta que tuvieron los tumores al tratamiento neoadyuvante: 2 pacientes (5,56%) no tuvieron respuesta (NR), 4 pacientes (11,11%) tuvieron una respuesta parcial menor (RPm), 23 pacientes (64%) obtuvo una respuesta parcial (RP), 7 pacientes (19,44%) tuvieron una respuesta completa menor (RCm).

No hubo pacientes que hayan desarrollado una respuesta completa (RC).

3.1.9. Resultado 9: Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en relación a la inmunohistoquímica de los tumores

Tabla 10. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en relación a la inmunohistoquímica de los tumores en los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado durante el periodo enero 2010-diciembre 2014

	G1: NR	G2: RPm	G3: RP	G4: RCm	G5: RC	Total
Luminal A	2,8%	5,6%	27,8%	8,3%	0,0%	44,4%
Luminal B	0,0%	2,8%	5,6%	2,8%	0,0%	11,1%
HER2/neu positivo	0,0%	0,0%	13,9%	8,3%	0,0%	22,2%
TRIPLE NEGATIVO	2,8%	2,8%	16,7%	0,0%	0,0%	22,2%
Total	5,6%	11,1%	63,9%	19,4%	0,0%	100,0%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

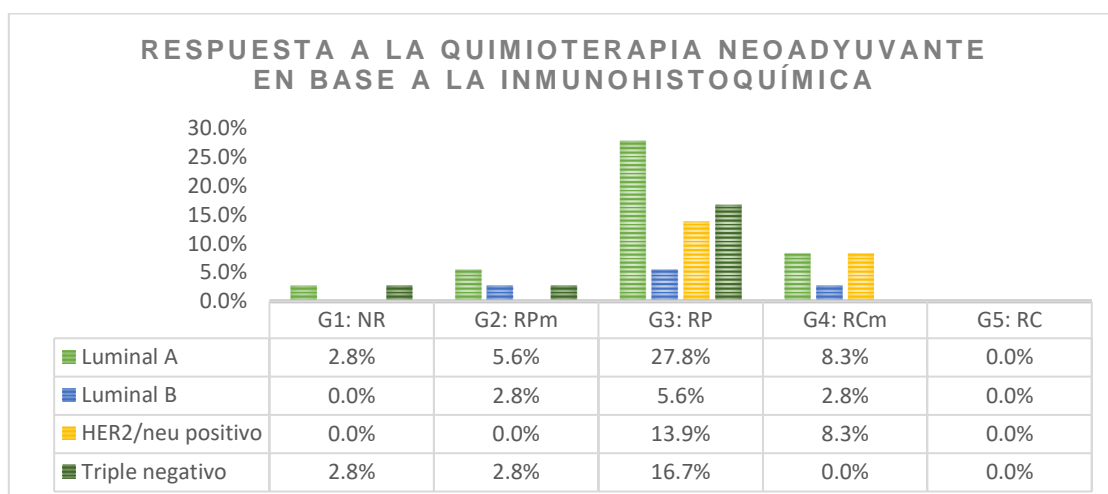


Figura 10. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en relación a la inmunohistoquímica

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

En el gráfico N.10 se puede observar que de los 36 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, los tumores que mejor respuesta desarrollaron, fueron aquellos HER2/neu + y los del tipo luminal A con 3 pacientes (8,3%) cada uno, seguido de los de tipo luminal B (1 paciente, 2,8%) quienes tuvieron una respuesta completa menor (RCm). La mayoría de los tumores (10 pacientes, 27,8%) desarrollaron respuesta parcial (RP) en todos los tipos, sobre todo los luminal A.

Aquellos que no desarrollaron ninguna respuesta a la quimioterapia (NR) fueron los de tipo Luminal A y triple negativo, ambos en 2 pacientes (2,8%).

3.1.10. Resultado 10: Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en relación al estadio

Tabla 11. Respuesta a la neoadyuvancia en base al estadio de cáncer localmente avanzado

	G1: NR	G2: RPm	G3: RP	G4: RCm	G5: RC	Total
IIIA	0,0%	0,0%	19,4%	8,3%	0%	27,7%
IIIB	5,6%	2,8%	27,8%	8,3%	0%	44,5%
IIIC	0,0%	8,3%	16,7%	2,8%	0%	27,8%
Total	5,6%	11,1%	63,9%	19,4%	0,0%	100,0%

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

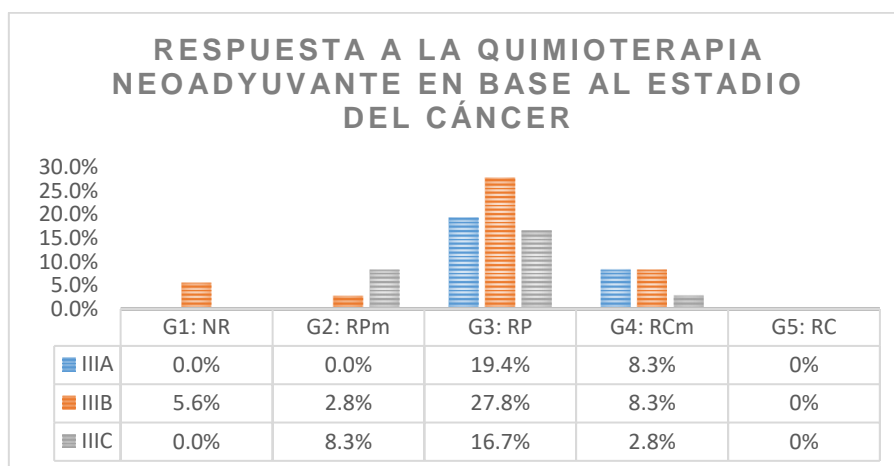


Figura 11. Respuesta a la neoadyuvancia en base al estadio de cáncer localmente avanzado

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaborado por: Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo

En el gráfico N.11 se evidenció que tanto los estadios IIIA como IIIB tuvieron una respuesta completa menor en el 8,3%, cada uno con un total de 6 pacientes de los 36; sin embargo, todos los estadios desarrollaron mayoritariamente una respuesta parcial (RP) siendo el estadio IIIB el que mayor número de casos con RP obtuvo (10 casos, 7,8%).

3.2. Discusión

El cáncer de mama constituye una problemática de salud muy importante, siendo así que en el año 2016 el número de casos nuevos en el mundo, fue de 454,8 por cada 100 000 hombres y mujeres por año (NIH, 2017). En Ecuador, el cáncer de mama es uno de los más frecuentes, se presentan cerca de 10.200 nuevos casos por año, y casi la mitad de ellos en etapas avanzadas de la enfermedad (MSP, 2012).

El cáncer de mama localmente avanzado, tiene una incidencia del 10% de los casos de cáncer de mama en países desarrollados y del 30-50% en países en vía de desarrollo (Burguete Vera, y otros, 2008). En este estudio, poco más de un cuarto del total de los 315 casos de cáncer de mama diagnosticados en el periodo se encontraban localmente avanzados, con una incidencia del 27,6% (87 pacientes), acercándose a lo reportado en países en vías de desarrollo. De este, 35 pacientes pertenecen al estadio IIIA que representa el 40,23%, en el estadio IIIB hay 29 casos con un porcentaje del 33,33%, por último, en el estadio IIIC hay 23 pacientes que representan el 26,44%, un poco más del 1 cuarto de casos totales.

Respecto a la edad, el cáncer de mama localmente avanzado afectó a un grupo etario amplio que comprende desde los 50 a los 69 años de edad, siendo más frecuente entre los 60 y 69 años, la edad media de presentación es a los 60 años con una desviación estándar de 11,6. El mayor número de casos fue a los 70 años; la edad mínima de presentación fue a los 35 años y la edad máxima a los 89 años. Así, diversos estudios demuestran que es raro que el cáncer de mama se presente antes de los 25 años, pero a partir de esta edad, sufre un incremento hasta llegar a su máxima incidencia en la etapa posmenopáusica (Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2012). Mauri *et al.* publicaron un metaanálisis con nueve ensayos con una media de edad entre los 53 y los 66 años (Mauri, Pavlidis, & Ioannidis, 2005). Gazet *et al.* publicaron un estudio con 200 pacientes con cáncer con una edad promedio de 70 años (Gazet, y otros, 2004). En otro estudio se incluyó 72 pacientes con una edad promedio de 64 años (Smith, Ebbs, Dixon, Skene, & Blohmer, 2005).

En este estudio el 85% de casos se presentó en la población urbana, siendo 5,6 veces más frecuente que en la población de áreas rurales. Estudios a nivel mundial reportan que aproximadamente 2/3 de los pacientes con cáncer de mama residen en zonas urbanas, mientras que el tercio restante reside en áreas rurales o suburbanas (Porter, 2009). Esto ocurre en referencia a que, por ejemplo, en nuestro cantón, el 79,3% de la población se encuentra en áreas urbanas, y el 20,7% restante en las zonas rurales (SNI, 2014). En este punto, también es importante destacar un reporte de investigación del

Registro de Tumores SOLCA Loja realizado entre el 2007 y 2012, en el que hace referencia a que el cáncer de mama es más frecuente en pacientes con un nivel de instrucción superior (Registro de Tumores SOLCA Loja, 2007-2012).

Basado en la inmunohistoquímica, el 49% de los tumores fueron del tipo luminal A, que corresponde a 43 casos, el segundo más frecuente fue el de tipo HER2/neu positivo con el 22% que corresponde a 19 casos, seguido del tipo triple negativo que estuvo presente en el 16,09% con 19 casos. El menos frecuente es el de tipo luminal B con el 12,64% que son 14 casos. Esto es comparable con un estudio cuyos datos refieren que el tipo luminal A se encuentra en el 70% de los tumores de mama (Julie, Hall, Couse, & Korach, 2001). Zepeda *et al.* refiere que el tipo luminal B supone el 12% de los casos de cáncer de mama (Zepeda Castilla, Racinos Money, Cuellar Hubbe, Robles Vidal, & Maffs Molina, 2008). El receptor HERB2/neu lo sobreexpresan alrededor del 25% de los tumores de mama (Simmon & et al., 2007) y el cáncer de mama triple negativo representa del 15% al 20% de estos (Lara Medina, y otros, 2011).

En este estudio, la mayoría de los pacientes de cáncer de mama localmente avanzado recibieron como primera línea de tratamiento la cirugía (que posteriormente se asocia a quimioterapia y /o radioterapia). El 41,38% (36 pacientes) recibió quimioterapia neoadyuvante. La quimioterapia neoadyuvante se considera estándar para el tratamiento de los tumores malignos de mama localmente avanzados y cada vez se ha extendido su uso para tumores inicialmente operables (Fisher, Bryant, Wolkmark, & et al., 2008).

Algunos expertos sostienen que la RC debe ser considerada como la total ausencia de tumor invasivo en la mama y en la axila, al evidenciarse que pacientes con tumor residual en axila tienen peor pronóstico (Penault Llorca, Abrial, Raoelfils, & et al., 2008). Existen por lo menos 11 clasificaciones para graduar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, sin embargo, Tresserra *et al.* en su artículo publicado en el 2013 sugieren que destacan el sistema de Miller y Payne (MyP) y el de la carga tumoral residual (RCB). El sistema de MyP no valora ganglios ni invasión vascular y aunque el sistema RCB es más preciso requiere más variables, lo que hace más difícil de utilizar en la práctica (Tresserra, y otros, 2013), por esta razón se ha aplicado la escala de MyP. La mejor respuesta que se produjo, utilizando la clasificación de Miller y Payne, fue la respuesta completa menor (RCm), es decir una reducción del tamaño tumoral >90% pero no una ausencia total de este, siendo así en 7 pacientes, 19,44% de los casos. La mayoría de casos (23 pacientes, 64%) tuvo una respuesta parcial (RP), es decir una disminución del tamaño tumoral entre 30-90%. 4 pacientes (11,11%) tuvieron una respuesta parcial

menor (RPM, disminución <30%) y 2 pacientes (5,56%) no tuvieron respuesta alguna (NR). Cabe destacar que no hubo pacientes que hayan desarrollado una respuesta completa (RC), es decir una ausencia total de tumor residual determinada por histopatología. Considerando esto, los principales estudios muestran que, aunque los espectros de respuestas clínicas completas van del 10-66%, hay una baja tasa de respuestas patológicas, entre 3,5% al 30% (Brugés, Guzmán, Sánchez, Díaz, & Vergara, 2009). Por estadios, tanto los estadios IIIA como IIIB tuvieron una respuesta completa en el 8,3% respectivamente, con un total de 12 pacientes de los 36 y 1 paciente del estadio IIIC que tuvo RCm. Todos los estadios desarrollaron mayoritariamente una respuesta parcial (RP) siendo el estadio IIIB el que mayor número de casos con RP obtuvo (7,8%, 10 casos).

En cuanto al tamaño de la masa tumoral al momento del diagnóstico en los 36 pacientes estudiados, se observó que en 2 pacientes (5,56%) el tumor correspondió a T1, 19 pacientes (52,78%) se ubicaron en T2 y, 15 pacientes (41,67%) se hallaban en T3. Añadiendo, el promedio (media) del tamaño tumoral fue de 6,03 cm y el tamaño más frecuentemente hallado fue de 4 cm, presentándose en 9 pacientes, que corresponde al 27,78% de casos. En cuanto al tamaño tumoral mínimo, este fue de 2 cm y el más grande de 24 cm. En un estudio el promedio del tamaño tumoral inicial fue de 6 cm (Ruvulcaba Limón, y otros, 2014). En el estudio de Semiglazov *et al.* con 271 pacientes, el 18% de los pacientes tenían estadio T1-2 y el 82% correspondía a T3 (Semiglazov, y otros, 2014). En otro estudio con una muestra de 1523 pacientes, los estadios estaban distribuidos de la siguiente forma: T1: 28%, T2: 59% y T3: 13% (Wolmark, Wang, Mamounas, Bryant, & Fisher, 2011).

Cualquier tipo de análisis necesita considerar la heterogeneidad del cáncer de mama, incluyendo los tipos moleculares intrínsecos (Pla Farnós, 2015), ya que es la inmunohistoquímica lo que otorga diferente comportamiento al tratamiento en tumores aparentemente homogéneos. Así, de los 36 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, los tumores que mejor respuesta desarrollaron frente a esta modalidad, fueron aquellos HER2/neu + y los del tipo luminal A, cada uno con 6 pacientes (8,3%), seguido de los de tipo luminal B (1 paciente, 2,8%) quienes tuvieron una respuesta completa menor (RCm). La mayoría de los tumores desarrollaron respuesta parcial (RP) en todos los casos, siendo así en el 63,9% y dentro de estos, los del tipo luminal A el 27,8%. Aquellos que no desarrollaron ninguna respuesta a la quimioterapia (NR) fueron los de tipo Luminal A y triple negativo, cada uno con 1 caso (2,8%). Según la bibliografía, los tumores de tipo luminal A y luminal B HER2- son los que menos respuestas clínicas y patológicas desarrollan a la quimioterapia neoadyuvante, mientras que los subtipos no

luminales son los que tienen mejores respuestas. Paradójicamente, la supervivencia es mejor en los subtipos luminales y peor en los no luminales. (Román Guindo, Martí Álvarez, Hardisson Hernáez, De Santiago García, & Sánchez Méndez, 2016) (Ruvulcaba Limón, y otros, 2014)

Con estos datos, se puede destacar que, con lo propuesto en la hipótesis, la respuesta clínico-patológica a la quimioterapia neoadyuvante estuvo por debajo de lo encontrado en la literatura (10-10% de respuesta histológica completa) ya que en el presente estudio en ningún caso hubo una ausencia total del tumor. Por otro lado, los tumores que mejor respuesta desarrollaron HER2/neu + y los del tipo luminal A con una reducción del tamaño >90%. Además, 2 pacientes con tumores de tipo Luminal A y triple negativo, cada uno con un caso respectivamente, no desarrollaron ninguna respuesta. Comparando esto con la bibliografía, los tumores de tipo luminal A y luminal B HER2- suelen ser los que menos respuestas clínicas y patológicas desarrollan, mientras que los subtipos no luminales son los que tienen mejores respuestas

CONCLUSIONES

Luego del análisis de los datos y su comparación con la literatura, se pudo llegar a las siguientes conclusiones:

- La incidencia de cáncer de mama en estadio III (localmente avanzado) en SOLCA Loja durante el periodo estudiado fue del 27,6%, afectando mayoritariamente a un grupo etario amplio que comprende desde los 50 a los 69 años de edad, con edad media de presentación a los 60 años. El mayor número de casos fue a los 70 años con una desviación estándar de 11,6; la edad mínima de presentación fue a los 35 años y la edad máxima a los 89 años. El 85% de casos se presentó en la población urbana, siendo 5,6 veces más frecuente que en la población de áreas rurales.
- El 41,38% de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado recibieron como primera línea de tratamiento quimioterapia neoadyuvante. La mejor respuesta que se produjo fue la respuesta completa menor (RCm) en el 19,44% de los casos. La mayoría de casos (64%) tuvo una respuesta parcial (RP) y el 5,56% no tuvieron respuesta alguna (NR). Cabe destacar que no hubo pacientes que hayan desarrollado una respuesta completa (RC).
- La inmunohistoquímica (IHQ) es lo que otorga diferente comportamiento al tratamiento en tumores aparentemente homogéneos. Así, de los 36 pacientes, los tumores que desarrollaron mejor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, fueron aquellos de tipo HER2/neu + y luminal A, quienes tuvieron una respuesta completa menor (RCm) en el 16,63% en conjunto. Sin embargo, para los cuatro tipos de tumores determinados por IHQ, la respuesta parcial (RP) fue la que con mayor frecuencia se desarrolló, siendo así en el 63,9% y dentro de estos los del tipo luminal A el 27,8%. Aquellos que no desarrollaron ninguna respuesta a la quimioterapia (NR) fueron los de tipo Luminal A y triple negativo, ambos en el 5,6% de casos.

RECOMENDACIONES

- La base de datos del Hospital “Sistema de Gestión Hospitalaria” de SOLCA debería ser actualizada y complementar las historias con datos importantes y necesarios, tanto historias clínicas como exámenes de laboratorio e imagen, así se podría incluir estos para proyectos de este tipo con el fin de poder recolectar una mayor cantidad de datos para una población significativa.
- Ampliar el rango de la investigación solicitando a los centros de atención de primer nivel que deriven a pacientes con historias clínicas completas, de manera que se puedan recolectar datos de distintas instituciones para así poder conocer más extensamente los casos de cáncer de mama localmente avanzado, así como poder conocer más de la historia médica de un mismo paciente, esto nos podría ayudar a identificar factores asociados como factores de riesgo no conocidos, primeros síntomas de la enfermedad manejados en otras instituciones, exámenes realizados que el paciente no aporta, etc.
- Proponer investigaciones que complementen este proyecto, como factores de riesgo asociados y su influencia en la respuesta al tratamiento, sobrevida libre de enfermedad en el mismo grupo estudiado, respuesta patológica que incluya estudio de ganglios y esquemas farmacológicos de tratamiento que se asocian a una mejor respuesta, además de respuesta radiológica; de esta manera se lograría un estudio completo de la enfermedad en la ciudad y el país que contribuya significativamente, ya que el último estudio realizado y publicado de este tipo a nivel nacional fue en el año de 1996 en la ciudad de Guayaquil.
- Para el control de la respuesta que tienen los pacientes a la quimioterapia neoadyuvante, se podría establecer un protocolo fijo de evaluación y seguimiento en base a los protocolos que se siguen internacionalmente y que se adecue a las condiciones de accesibilidad local, ya que en muchos pacientes el proceso de control resulta difícil de evaluar y a criterio del personal de salud que lleve el caso individual.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACS. (05 de Mayo de 2016). *Tasas de supervivencia del cáncer de seno*. Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tasas-de-supervivencia-del-cancer-de-seno.html>
2. ACS. (24 de Mayo de 2016). *Tipos de cáncer de seno*. Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tipos-de-cancer-de-seno.html>
3. AECC. (02 de Septiembre de 2014). *Incidencia del Cáncer de mama*. Obtenido de Asociación Española Contra el Cáncer: <https://www.aecc.es/sobreelcancer/cancerporlocalizacion/cancermama/paginas/incidencia.aspx>
4. Álvarez Hernández, C., Vich Pérez, P., Brusint, B., Cuadrado Rouco, C., Díaz García, N., & Robles Díaz, L. (2014). Actualización del cáncner de mama en Atención Primaria (III/IV). *Semergen*, 460-472.
5. American Cancer Society. (24 de Mayo de 2016). *¿Qué es el cáncer de seno?* Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>
6. American Cancer Society. (24 de Mayo de 2016). *Cáncer de seno*. Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>
7. American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. (2003). *TNM classification for breast cancer*. Obtenido de MEDwave: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3486>
8. Bajo Arenas, J., Lailla Vicens, J., & Xercavins Montosa, J. (2009). *Fundamentos de Ginecología*. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.). Obtenido de http://www.sego.es/Content/pdf/Fundamentos_Gine_WEB.pdf

9. Ballesteros, G., Campos, M., Muller, B., Ciudad, A. M., Orlandi, L., Donoso, A. M., . . . Barriga, C. (28 de Agosto de 2010). *Revisión de la Literatura sobre Tratamiento del Cáncer de Mama Localmente Avanzado*. Obtenido de Medwave: http://www.mastologia.cl/consensosyguia/cnsns_2010/13.pdf
10. Breast Cancer Organization. (26 de Enero de 2017). *Stages of Breast Cancer*. Obtenido de Breastcancer.org: <http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/staging>
11. Brugés, R., Guzmán, L., Sánchez, O., Díaz, S., & Vergara, É. (2009). Neoadyuvancia en cáncer de mama. *REV COLOMB CANCEROL*, 157-174.
12. Burguete Vera, J., Mainero Ratchleous, F., Vargas Solano, J., Burgos Portillo, I., Bernechea Miranda, A., & Uriban Aguilar, I. (2008). Respuesta clínica y patológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama etapa clínica III. *Revistas Biomédicas Latinoamericanas*, 52-55.
13. Cordoba, O., Sabadell, M., & Xercavins, J. (2009). Fundamentos de Ginecología. En *Cáncer de mama IV* (págs. 535-542). Madrid: SEGO.
14. Cortés Hernández, V. O. (2014). *Mastografía por Emisión de Positrones en la Evaluación de la Respuesta a la Quimioterapia Neoadyuvante en Cáncer de Mama Localmente Avanzado*. Obtenido de INCan México: <http://incan-mexico.org/incan/docs/tesis/2014/altaespecialidad/Tesis%20ON%20Cortes%20H.pdf>
15. Del Castillo, C., Maturana, M., Peralta, O., Rencoret, C., Solá, A., & Solé, J. (2013). *Cáncer de Mama Localmente Avanzado y Cáncer de Mama Inflamatorio*. Obtenido de II Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama: <http://mastologia.cl/images/consenso03/13.pdf>
16. El Comercio. (12 de Diciembre de 2013). *Aumenta la incidencia del cáncer de mama, según la OMS*. Obtenido de Diario El Comercio: <http://www.elcomercio.com/tendencias/salud/aumenta-incidencia-del-cancer-mama.html>
17. El Saghir, N. S., Eniu, A., Carlson, R., & Hortobagyi, G. (2008). Locally Advanced Breast Cancer Treatment Guideline Implementation With Particular Attention to Low- and Middle-Income Countries. *Cancer* 113, 2315-2324.

18. Fisher, B., Bryant, J., Wolkmark, N., & et al. (2008). Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 2672-2685.
19. Gazet, J., Ford, H., Coombers, R., Bland, J., Sutcliffe, R., & Quilliam, J. (2004). Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 207-214.
20. Gonzalez Angulo, A., Morales Vasquez, F., & Hortobagyi, G. (2007). Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol*, 1-22.
21. Guerra, J., Moreno, F., Ciruelos, E., Cortés, H., Enrech, S., Jara, C., . . . Manso, L. (2007). *Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama*. Obtenido de OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros:
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_cancermama.pdf
22. Guiliano, A., Dale, P., Turner, R., Morton, D., Evans, S., & Krasne, D. (1995). Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*, 394-399.
23. Gutierrez, J., Schwartz, R., & Bravo, M. (2006). Terapia sistémica neoadyuvante en cáncer de mama. *Rev. Med. Clin. Condes*, 216-220.
24. INEGI. (16 de Octubre de 2015). *Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Lucha Contra el Cáncer de Mama*. Obtenido de Instituto Nacional de Estadística y Geografía:
<http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2015/mama0.pdf>
25. Julie, M., Hall, J. M., Couse, J., & Korach, K. S. (2001). The Multifaceted Mechanisms of Estradiol and Estrogen Receptor Signaling. *The Journal of Biological Chemistry*, 36869-36872.
26. Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N., & Aster, J. (2012). *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*. Barcelona: Elsevier Inc.
27. Lara Medina, F., Pérez Sánchez, V., Saavedra Pérez, D., Blake Cerda, M., Arce, C., Motola Kuba, D., . . . Arrieta, O. (2011). Triple Negative Braste Cancer in Hispanic Patients. *National Cancer Institute*, 3658-3669.
28. Lee, J., Glick, H., Hayman, J., & Solin, L. (2002). Decision-Analytic Model and Cost-Effectiveness Evaluation of Postmastectomy Radiation Therapy in High-

- Risk Premenopausal Breast Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2713-2725.
29. Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, L., & Loscalzo, J. (2012). *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Médico, D.F.: The McGraw-Hill Companies.
 30. Mauri, D., Pavlidis, N., & Ioannidis, J. (2005). Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.*, 188-194.
 31. Mesa, G., Matute, G., Estrada, M., Ocampo, A., Restrepo Carlos, & Estrada, J. (2011). Cáncer mamario en hombres. *Rev Colomb Cir*, 293-307.
 32. MSP. (27 de Octubre de 2012). *El Ministerio de Salud comprometido en la lucha contra el cáncer de mama*. Obtenido de Ministerio de Salud Pública: <http://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-comprometido-en-la-lucha-contra-el-cancer-de-mama/>
 33. MSP. (27 de Octubre de 2012). *El Ministerio de Salud comprometido en la lucha contra el cáncer de mama*. Obtenido de Ministerio de Salud Pública: <http://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-comprometido-en-la-lucha-contra-el-cancer-de-mama/>
 34. NIH. (09 de Marzo de 2015). *Estadificación*. Obtenido de Instituto Nacional del Cáncer: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
 35. NIH. (2017). *Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer*. Obtenido de National Cancer Institute: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
 36. NIH. (22 de Marzo de 2017). *Estadísticas del cáncer*. Obtenido de Instituto Nacional del Cáncer: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
 37. OMS. (Febrero de 2017). *Cáncer*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
 38. Ospino, R., Cendales, R., Cifuentes, J., Sánchez, Z., Galvis, J., & Bobadilla, I. (2010). Supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con radioterapia posterior a mastectomía en el Instituto Nacional de Cancerología. *REV COLOMB CANCEROL*, 210-224.

39. Peintinger, F., H. M., K., & al., e. (2005). "Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-bases survival analysis. *J Clin Oncol*, 1941-1950.
40. Penault Llorca, F., Abrial , C., Raoelfils, I., & et al. (2008). Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol*, 1221-1228.
41. Pendola, L. (14 de Octubre de 2013). 4.000 muertes al año por cáncer de mama en Ecuador. *Diario La Hora*.
42. Pla Farnós, M. (2015). *Patrones de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y conservación mamaria*. Obtenido de Universidad Autónoma de Barcelona:
<http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/371468/mjpf1de1.pdf?sequence=1>
43. Portelles Cruz, A., Rodríguez Alberteris, Y., Fernández Sarabia, P., Sanz Pupo, N., & Oller Pousada, J. (Diciembre de 2013). *Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado*. Obtenido de Correo Científico Médico:
<http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v17n4/ccm03413.pdf>
44. Porter, P. L. (2009). Global trends in breast cancer incidence and mortality. *Salud Publica Mex*, 141-146.
45. Pulgarín Ortega, J. (2011). *Histopatología de la Glándula Mamaria*. Madrid: FESSITESS ANDALUCIA.
46. Registro de Tumores SOLCA Loja. (2007-2012). *Registro Poblacional del Cáncer*. Loja.
47. Rodríguez González, J., Rodríguez González, A., Triana Torres, A., & Mendoza Taño, R. (2012). Conocimientos de los factores de riesgo sobre cáncer de mama. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 673-683.
48. Román Guindo, A., Martí Álvarez, C., Hardisson Hernández, D., De Santiago García, F., & Sánchez Méndez, J. (2016). Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar*, 120-124.
49. Rubio, I. (2008). Cirugía del tumor primario en cáncer de mama metastásico: ¿podemos contribuir a mejorar la supervivencia? *Cir Esp*, 61-64.

50. Ruiz Maquilón, M. S., Vera Landívar, G., & Contreras Villavicencio, S. (1996). *Cáncer de mama localmente avanzado: Epidemiología, diagnóstico y tratamiento 1994-1996*. Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.
51. Ruvulcaba Limón, E., Barreda Zelaya, L., García Orozco, N., Morales Vásques, F., Bautista Piña, V., Maffuz Aziz, A., & Rodríguez Cuevas, S. (2014). Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama. *Gaceta Médica de México*, 161-170.
52. Semiglazov, V., Topuzov, E., Bavli, J., Moiseyenko, V., Ivanova, O., Seleznev, I., . . . Chepic, O. (2014). Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol*, 591-595.
53. SEOM. (24 de Marzo de 2015). *Cáncer de Mama*. Obtenido de Sociedad Española de Oncología Médica: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama?showall=1>
54. Simmon, D. J., & et al. (2007). Human Breast Cancer, correlation of relapse and survival with amplification on the HER2/neu oncogen. *Science*, 177-182.
55. Smith, I., Ebbs, M., Dixon, J., Skene, A., & Blohmer, J. (2005). Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*, 108-116.
56. SNI. (2014). *Ficha de cifras generales, Cantón Loja, Zona 7*. Obtenido de Sistema Nacional de Información: http://app.sni.gob.ec/sni-link/sni/Portal%20SNI%202014/FICHAS%20F/1101_LOJA_LOJA.pdf
57. SOLCA. (18 de Octubre de 2016). *Día Mundial del Cáncer de Mama*. Obtenido de ISSUU: https://issuu.com/solcaquito/docs/dia_mundial_del_cancer_de_mama
58. Tresserra, F., Martínez, M. Á., González, M., Rodríguez, I., Viteri, S., Baulies, S., & Fábregas, R. (2013). Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlación entre 2 sistemas de gradación histológica. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 77-84.

59. Tusquets Trías de Bes, I. R. (2010). Terapia Neoadyuvante. *Sociedad Española de Oncología Médica*, 81-82.
60. Villareal Ríos, E., Escorcía Reyes, V., Martínez Gonzáles, L., Vargas Daza, E., Galicia Rodríguez, L., Cervantes Becerra, R., & López Ramos, J. (2014). Natural history of breast cancer diagnostic procedures. *Panamerican Journal of Public Health*, 172-178.
61. Ward, S., Simpson, E., Hind, D., Rees, A., & Wilkinson, A. (2007). Taxanes in the treatment of early breast cancer. *Health Technol Assess*, 1-114.
62. Wolmark, N., Wang, J., Mamounas, E., Bryant, J., & Fisher, B. (2011). Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 96-102.
63. Zaharia, M., & Gómez, H. (2013). La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 73-78.
64. Zepeda Castilla, E. J., Racinos Money, E., Cuellar Hubbe, M., Robles Vidal, C. D., & Maffs Molina, E. (2008). Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cirugía y Cirujanos*, 87-93.

ANEXOS

Anexo 1: Ficha de Observación

UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA																							
Ficha de Observación																							
Nombre	N. de cédula	N. de Historia Clínica	Sexo	Edad	Fecha de nacimiento	Edad	Fecha de diagnóstico	Lugar de residencia	Zona	Etapa III			Tratamiento										
										T													
										N													
										M													
										Estadio A, B, C													
										Imunohistoquímica													
										Quimioterapia													
										Radioterapia													
										Hormonoterapia													
										Cirugía													
										Paliativos													
										Esquema de quimioterapia													
										Tamaño del tumor pretratamiento													
										Tamaño del Tumor postratamiento (histopatológico)													
										Respuesta Clínica de Miller & Payne													
										Fecha de Fallecimiento													

Anexo 2: Clasificación TNM del cáncer de mama

T	
Se refiere al tamaño y extensión del tumor principal (tumor primario).	
Tx	No determinado.
T0	Sin evidencia de tumor primario (no palpable).
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis(DCIS)	Carcinoma ductal in situ.
Tis(LCIS)	Carcinoma lobulillar in situ.
Tis(Paget)	Enfermedad de Paget del pezón no asociada a masa tumoral.
T1	Tumor menor de 2 cm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 0.1 cm, pero no > 0.5 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor > 0.5 cm, pero no > 1.0 cm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 1.0 cm, pero no > 2.0 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 2 cm, pero no > 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 5 cm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con: <ul style="list-style-type: none"> ○ Extensión directa a la pared torácica ○ Compromiso de piel ○ Carcinoma inflamatorio
N	
Se refiere al alcance hacia los ganglios linfáticos cercanos.	
Nx	No evaluados.
N0	Ausencia de adenopatías palpables.
N1	Metástasis axilares homolaterales móviles palpables
N2	Metástasis axilares homolaterales fijas o metástasis en mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imagen o detectables por examen clínica, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares
N2a	Metástasis en linfonodos axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis en mamaria interna homolateral detectables por estudios de imágenes o examen clínico (menos linfocintigrafía), en ausencia de evidencia clínica de linfonodos metastásicos axilares.
N3	Metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales o metástasis en linfonodos de mamaria interna homolateral detectable por estudio de imágenes o examen clínico y la presencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares, o metástasis en linfonodos supraclaviculares homolaterales, con o sin compromiso de linfonodos axilares o de mamaria interna.

N3a	Metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales y linfonodos axilares.
N3b	Metástasis en linfonodos homolaterales de mama interna y linfonodos axilares.
N3c	Metástasis en linfonodos supraclaviculares.
M	
Se refiere a si el cáncer ha hecho metástasis a otras partes del cuerpo.	
Mx	No evaluados.
M0	Sin metástasis demostrables.
M1	Metástasis presentes (incluso adenopatías supraclaviculares)

Adaptado de: (American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast

Cancer, 2003)

Anexo 3: Oficios de Solicitud de Datos a SOLCA



UTPL
UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

Oficio N° 083 CTM - UTPL
Loja, 3 de octubre de 2016

Dr. José Molina Manzano
DIRECTOR MÉDICO HOSPITAL SOLCA LOJA
Presente

De nuestras consideraciones:

Reciba un cordial y atento saludo, me permito agradecerle por su valiosa colaboración en la formación académica de los estudiantes de la Titulación de Medicina de la Universidad Técnica Particular de Loja.

A la vez le solicito de la manera más comedida autorice a quien corresponda para que se brinde el acceso al Departamento de Estadística a los estudiantes de la carrera con la finalidad que puedan realizar la recolección de datos para desarrollar el Trabajo de Fin de Titulación aprobado.

En agradecimiento a su gentil atención, me suscribo de usted, reiterándole mis sentimientos de consideración y estima.

Atentamente,


Dr. Victor Hugo Vaca Merino
COORDINADOR DE LA TITULACIÓN DE MEDICINA DE LA UTPL



Adjunto: listado de estudiantes con temas de Proyectos de Fin de Titulación aprobados.

San Cayetano Alto s/n
Loja-Ecuador
Telf.: (092-7) 2 701 444 - ext. 3063
Informacion@utpl.edu.ec
Apartado Postal: 11-01-608
www.utpl.edu.ec



Recibido R71

*UTPL
En atención a su solicitud y
conceder el acceso a los estudiantes
de la carrera de medicina de la
UTPL para el desarrollo de su
trabajo de fin de titulación
con el fin de que puedan
realizar la recolección de datos
para el desarrollo de su
trabajo de fin de titulación.
13 Oct 2016*

Loja, 30 de septiembre de 2016

Dr. Victor Hugo Vaca Merino
Director de la Titulación de Medicina

De nuestras consideraciones:

Reciba un cordial y respetuoso saludo y nuestros deseos de éxito en sus funciones. Por medio del presente, de la manera más comedida, le manifestamos lo siguiente:

Los estudiantes de noveno ciclo de la Titulación de Medicina hemos recibido la aprobación del proyecto del Trabajo de Fin de Titulación, por lo que solicitamos de la manera más comedida se realice la gestión de los permisos respectivos y formales para que podamos acceder al registro de historias clínicas en el Instituto del Cáncer SOLCA Loja, con el fin de realizar la recolección de datos necesarios para nuestro trabajo de investigación.

Seguros de contar con su aceptación, nos suscribimos de usted no sin antes expresarle nuestro sincero reconocimiento.

Atentamente,


Mónica Brigette Alvear Terán
CI: 1104579436


Ana Belén Arias Román
CI: 1104740418

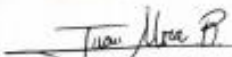

René Fernando Castillo Guamán
CI: 1104880669


Julio Alejandro Cedeño Cueva
CI: 1105140295



Christian Manuel Granda Jaramillo
CI: 1104689110


Ximena Thalía Guarnizo Poma
CI: 1105657710


Gabriela del Rocío Martínez Arias
CI: 1104806755


Juan Fernando Mora Betancourt
CI: 1104723323


Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo
CI: 1104717739


Katherine Laura Zúñiga Torres
CI: 1104992787

Adjunto: Listado de estudiantes con temas de Proyectos de Fin de Titulación.

NOMBRE	TEMA DE TFT	NÚMERO DE CÉDULA
Mónica Briggette Alvear Terán	Incidencia de Proctitis Actínica en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata tratados con radioterapia en el hospital de Solca de la ciudad de Loja durante el periodo enero 2009-diciembre 2010	1104579436
Ana Belén Arias Román	Relación de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento y la presencia de patologías tiroideas en el Hospital Solca Loja 2010-2015	1104740418
René Fernando Castillo Guamán	Incidencia y supervivencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en Solca Loja durante el periodo 2010-2014	1104880669
Julio Alejandro Cedeño Cueva	Tiempo de duplicación del PSA como factor pronóstico para recaída o progresión en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia en el Instituto de cáncer Solca Loja, en el año 2009, en un seguimiento a 5 años.	1105140295
Christian Manuel Granda Jaramillo	Falsos positivos para diagnóstico de cáncer de mama en la biopsia, posterior a un estudio de imagen BIRADS 4A o mayor durante periodo 2010-2011 en el Instituto del Cáncer SOLCA Loja	1104689110
Ximena Thalia Guarnizo Poma	Incidencia de Proctitis Actínica en pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix tratadas con radioterapia en el hospital de SOLCA de la ciudad de Loja durante el periodo enero 2009-diciembre 2010	1105657710
Gabriela del Rocío Martínez Arias	Falsos positivos para diagnóstico de cáncer de mama en la biopsia, posterior a un estudio de imagen BIRADS 4A o mayor durante periodo 2009-2010 en el Instituto del Cáncer SOLCA Loja	1104806755
Juan Fernando Mora Betancourt	Incidencia y estadificación por medio de la clasificación Gleason en pacientes con Cáncer de Próstata en Solca-Loja en el periodo 2010-2014	1104723323
Lisbeth Gabriela Ríos Jaramillo	Respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes diagnosticados con cáncer de mama estadio III en Solca Loja durante el periodo 2010-2014	1104717739
Katherine Laura Zúñiga Torres	Cáncer de tiroides en pacientes diabéticos en el hospital Solca Loja en los años 2010 a 2015	1104992787

Anexo 4: Evidencia del porcentaje del sistema antiplagio (URKUND)

The screenshot displays the URKUND interface. At the top, the logo 'URKUND' is visible. Below it, a list of document details is provided:

- Documento: [Tesis.docx](#) (D29418597)
- Presentado: 2017-06-16 15:47 (-05:00)
- Presentado por: lisriosj@gmail.com
- Recibido: praldaz.utpl@analysis.orkund.com
- Mensaje: Tesis2017 [Mostrar el mensaje completo](#)

A yellow highlight indicates that 8% of the 36 pages in the document consist of text present in 15 sources.

Below the details is a toolbar with icons for zooming and navigation. The zoom level is set to 52%, and the document is at page #170. A checkbox labeled 'Activo' is present.

The main content area shows a preview of a document with the following text:

UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA

Y BIOMÉDICA TITULACIÓN DE MÉDICO

Respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes diagnosticados de cáncer de mama en estadio III en SOLCA Loja durante el periodo 2010-2014.

TRABAJO DE TITULACIÓN.

AUTORA: Ríos Jaramillo, Lisbeth Gabriela DIRECTOR: Castillo Córdova, Paúl Humberto, Dr.

LOJA - ECUADOR 2017

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Doctor. Paúl Humberto Castillo Córdova DOCENTE DE LA TITULACIÓN