



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POST GRADO**

**SOBREVIDA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA EN
RELACION A ADYUVANCIA O NEOADYUVANCIA EN EL HOSPITAL
ALMANZOR AGUINAGA ASENJO – ESSALUD PERIODO 2013 – 2018**

PROYECTO DE INVESTIGACION

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

AUTOR:

Baldomero Segundo Guillermo Moyano Ramírez

ASESOR:

Cristian Diaz Vélez

LAMBAYEQUE, MAYO 2020



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POST GRADO**

**SOBREVIDA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA EN
RELACION A ADYUVANCIA O NEOADYUVANCIA EN EL HOSPITAL
ALMANZOR AGUINAGA ASENJO – ESSALUD PERIODO 2013 – 2018**

**PROYECTO DE INVESTIGACION
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN**

ONCOLOGÍA MÉDICA

**Médico Cirujano: BALDOMERO SEGUNDO GUILLERMO MOYANO RAMÍREZ
AUTOR**

**Médico Cirujano: CRISTIAN DIAZ VÉLEZ
ASESOR**

DEDICATORIA

A mi padre Baldomero, quien sembró en mí el interés por el conocimiento y desde el cielo me acompaña como siempre en todos mis triunfos, a mi madre Clotilde, por todo el amor y dedicación a lo largo de toda mi carrera. A mis hermanas Gisela y Giuliana que con su ejemplo me enseñaron a superar los obstáculos a lo largo de mi camino profesional, a mis abuelos Juana, María y José que me guiaron desde niño el respeto, los valores y el sentimiento de humanidad por los demás. Y a la mujer que amo y compañera, mi esposa Pierina por su apoyo incondicional y el amor que me transmite cada día, finalmente a mi sobrino Anthony, quien es como mi hijo y desde su nacimiento toda su ternura e inocencia alegraba mis días de estudio, a mis hijas Belén y Luciana que con su cariño y ternura me hacen crecer como padre cada día.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por todas las bendiciones entregadas además de la oportunidad de ser un instrumento suyo para con nuestros semejantes en esta vocación.

A todos mis maestros, tutores y colegas que me brindaron su apoyo para concluir esta hermosa especialidad y en la realización de este trabajo académico.

INDICE

I. GENERALIDADES:	8
II. ASPECTO ADMINISTRATIVO:	9
A. REALIDAD PROBLEMÁTICA:	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	9
2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:	10
3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE ESTUDIO:	10
4. OBJETIVOS	11
B. MARCO TEÓRICO:	12
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:	12
2. BASES TEÓRICAS	14
3. HIPOTESIS	17
4. VARIABLES:	17
III. MARCO METODOLÓGICO:	17
1. TIPO DE INVESTIGACIÓN:	17
2. DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE HIPOTESIS:	17
3. POBLACIÓN	17
4. MUESTREO:	17
5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	18
6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
7. MATERIALES, METODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	18
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	18
IV. ASPECTO ADMINISTRATIVO:	19
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
ANEXOS	22

RESUMEN

El avance en la oncología ha permitido brindar los mejores tratamientos en cáncer de mama que aumentan su supervivencia y mejoran su calidad de vida.

Ante ello la presente investigación tiene por objetivo Precisar la sobrevida de pacientes con cáncer de mama con tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

Se realizará un estudio observacional-descriptivo, tipo descriptivo, analítico-transversal; para lo cual se revisarán 247 historias clínicas con el programa Epidat, con una proporción esperada del 72.8%, un nivel de confianza de 95% y una precisión del 5%.

El análisis de supervivencia se utilizará la prueba de Kaplan-Meier asociada a la prueba de log Rank, siendo el valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo.

Palabras clave:cáncer de mama, neoadyuvancia, adyuvancia, sobrevida.

ABSTRACT

Advances in oncology have allowed us to provide the best treatments for breast cancer that increase survival and improve quality of life.

Given this, the objective of this research is to specify the survival of patients with breast cancer with neoadjuvant or adjuvant treatment.

An observational-descriptive, descriptive, analytical-cross-sectional study will be carried out; For this, 247 medical records will be reviewed with the Epidat program, with an expected proportion of 72.8%, a confidence level of 95% and an accuracy of 5%.

Survival analysis will use the Kaplan-Meier test associated with the log Rank test, the value of $p < 0.05$ being statistically significant.

Key words: breast cancer, neoadjuvant, adjuvant, survival.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

I. GENERALIDADES:

1. TÍTULO:

SOBREVIDA DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA EN RELACION A
ADYUVANCIA O NEOADYUVANCIA EN EL HOSPITAL ALMANZOR AGUINAGA
ASENJO – ESSALUD

PERIODO 2013 – 2018.

2. PERSONAL INVESTIGADOR:

Autor:

MC. MOYANO RAMIREZ BALDOMERO SEGUNDO GUILLERMO
(Residente del 3° año del Servicio de Oncología Médica del Hospital Almanzor
Aguinaga Asenjo)

Asesor:

MC. DIAZ VELEZ CRISTIAN (Medico Asistente del Hospital Almanzor
Aguinaga Asenjo)

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN: Observacional - Descriptivo, Tipo Retrospectivo.

4. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN: Analítico – Transversal

5. ÁREA DE INVESTIGACIÓN: Medicina Oncológica

6. LOCALIDAD E INSTITUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN: Hospital Almanzor Aguinaga
Asenjo.

7. FECHA DE INICIO-TERMINO: Octubre 2019 – Abril 2020.

II. ASPECTO ADMINISTRATIVO:

A. REALIDAD PROBLEMÁTICA:

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer a nivel mundial es uno de los problemas actuales en relación a la salud debido a su alta mortalidad entre los que lo portan. La OMS en el 2018 reportó 18.1 millones de nuevos casos de cáncer, entre ellos 9.6 millones murieron por esta enfermedad. ¹ El GLOBOCAN menciona que con respecto al sexo, uno de cada cinco hombres y una de cada seis mujeres en el mundo desarrollará cáncer, así como uno de cada ocho hombres y una de cada once mujeres muere a causa del cáncer.

De los diferentes tipos de cáncer los de pulmón, mama y colorectal son los tres principales en términos de incidencia y en conjunto estos tres son responsables de un tercio de la incidencia de la enfermedad y la carga de mortalidad en todo el mundo. ¹

El cáncer de mama es el principal cáncer en relación a incidencia que afecta a mujeres y la causa principal de muerte. En todo el mundo se estima que 2.1 millones de cáncer de mama son recientemente diagnosticados en el 2018, que representa 1 de cada 4 casos de cáncer entre las mujeres. ²

En el Perú en el 2018 se registraron 6985 casos nuevos de cáncer de mama y 1858 mujeres peruanas fallecieron por esta enfermedad. En Latinoamérica el 30% de las mujeres con cáncer de mama se encuentran en etapa III, sin embargo, esta situación es en otros países como Perú donde alrededor del 40 y 50% son detectados en etapas avanzadas, reduciendo sus alternativas de tratamiento. ³

Lambayeque se encuentra entre las 5 regiones con mayor número de muertes debido al cáncer de mama 11.9 por cada 100,000 habitantes según registro del Centro Nacional de Epidemiología, prevención y Control de Enfermedades del MINSA en el 2013. ⁴

Respecto al tratamiento del cáncer de mama la Sociedad Europea de Oncología (ESMO) menciona en el estado no metastásico el objetivo es la erradicación del tumor, ganglios linfáticos y prevenir la recurrencia. Como terapia local se ofrece cirugía, toma de muestra o exéresis de ganglios linfáticos axilares con consideración de radioterapia en el postoperatorio. La terapia sistémica puede ser neoadyuvante (preoperatoria), adyuvante (postoperatorio) o ambas. Ésta se determina según el subtipo histológico del cáncer de mama, así tenemos la administración de terapia endocrina para los tumores con receptor hormonal positivos, terapia con anticuerpos como el trastuzumab para los tumores que expresan Her2 positivo asociada a terapia endocrina (si la positividad es concurrente) o quimioterapia, finalmente si el tumor es triple negativo, quimioterapia sola. Si el tumor es metastásico el objetivo es prolongar la vida y paliar los síntomas. ⁵

Es así que el oncólogo médico debe proporcionar la mejor terapia posible en beneficio de cada paciente conociendo la historia natural de la enfermedad y los puntos donde puede intervenir a fin de curar o prolongar la sobrevivencia con una buena calidad de vida a favor del paciente.

2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Es la sobrevida menor en paciente con tratamiento adyuvante vs neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, periodo 2013-2018?

3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE ESTUDIO:

El cáncer de mama en el Perú es una de las neoplasias que causa gran morbilidad y afecta la calidad de vida de las mujeres que la padecen si estas no se tratan de manera temprana y oportuna, del mismo modo conlleva a altos costos en salud que se podrían controlar y hasta curar si la intervención es de manera temprana.

La oncología se encuentra en constante cambio debido a las investigaciones en los diferentes ámbitos de las innumerables neoplasias que afectan a las personas, uno de los campos que más se ha logrado avanzar es el cáncer de mama con tratamiento que ahora permiten mejor aún más la sobrevida de las mujeres que la padecen.

Existe pocos estudios que comparen estos dos tratamientos neoadyuvante y adyuvante sobre todo en la población latina, es por ello que el presente trabajo permitirá conocer en la población con neoplasia de mama si es la neoadyuvancia o la adyuvancia la que aporta mayor sobrevida en las mujeres que padecen esta enfermedad y así ayudará a entregar el mejor tratamiento para este grupo de pacientes.

4. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL:

1. Precisar la sobrevida de pacientes con cáncer de mama con tratamiento neoadyuvante o adyuvante en el servicio de Oncología del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo periodo 2013-2018.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Comparar la sobrevida global de pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante y adyuvante.
2. Comparar la sobrevida libre de enfermedad de pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante y adyuvante.

B. MARCO TEÓRICO:

1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Priya Rastogi y Col, en USA – 2008; publicó actualizaciones de los protocolos nacionales B-18 y B-27 del proyecto quirúrgico adyuvante de mama e intestino. El protocolo B-18, estaba conformado por 1523 pacientes, siendo aleatorizados a recibir quimioterapia neoadyuvante 763 y quimioterapia adyuvante 760. El grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante alcanzó una respuesta clínica objetiva de 79% (43% con respuesta parcial y 36% respuesta completa), 13% tuvieron respuesta patológica completa (pCR). Respecto a las sobrevidas de los grupos estudiados no se alcanzó diferencia estadísticamente significativas (HR = 0,99; IC del 95%, 0,85 a 1,16; P = 0,90), se estimó que las supervivencias a 5, 8 y 16 años fueron 81%, 72% y 55%, respectivamente, en el grupo con quimioterapia adyuvante y 80%, 72% y 55%, respectivamente, en el grupo de quimioterapia neoadyuvante. En tanto la sobrevida libre de enfermedad (SLE) para el B-18 se produjo 434 eventos en el grupo de tratamiento postoperatorio y 410 eventos en el grupo preoperatorio, sin diferencias significativas en ambos grupos (HR = 0.93; IC 95%, 0.81 a 1.06; P = .27), siendo las estimaciones de SLE a 5, 8 y 16 años de 67%, 55% y 39% en el grupo de quimioterapia adyuvante y 67%, 58% y 42% en el grupo de quimioterapia neoadyuvante, respectivamente. Por otro lado el Protocolo B-27 conformado por 2411 pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos para recibir cuatro ciclos de AC (adriamicina y ciclofosfamida) cada 21 días antes de la cirugía. El grupo 1 y 3 no recibió quimioterapia neoadyuvante adicional, sin embargo el grupo 2 luego del tratamiento con AC continuó con T (docetaxel) preoperatorio y los del grupo 3 luego de la cirugía recibieron 4 ciclos postoperatorio de T. Los resultados de este estudio fue que el 86% en los dos grupos asignados para recibir AC preoperatoria solamente (grupos 1 y 3) lograron una respuesta clínica en comparación con el 91% de los pacientes en el grupo preoperatorio AC y T (P <.001) . La tasa de respuesta clínica completa (cCR) aumentó de 40% a 63% con la adición de cuatro ciclos de T (P <.001). La tasa de pCR aumentó del 13% en los grupos 1 y 3 al 26% en el grupo 2 (P <.001). No hubo diferencia significativa en la sobrevida global (P en los tres brazos = .76) y las estimaciones de supervivencia a 5 y 8 años fueron 82% y 74% en el grupo 1, 83% y 75% en el grupo 2, y 82% y 75% en el grupo 3, respectivamente. No hubo diferencia significativa en la sobrevida libre de enfermedad, se informaron 304, 292 y 286 eventos en los grupos 1, 2 y 3 (grupo 2 v grupo 1: HR = 0,92; IC del 95%, 0,78 a 1,08; P = 0,29; grupo 3 v grupo 1: HR = 0,92; IC del 95% , 0,78 a 1,08; P = .29) y las estimaciones de SSE a 5 y 8 años fueron 68% y 59% en el grupo 1, 71% y 62% en el grupo 2, y 70% y 62% en el grupo 3, respectivamente. Aunque no hubo diferencias significativas en la SG o la SSE en general en el Protocolo B-18, las mujeres menores de 50 años parecieron beneficiarse de la quimioterapia preoperatoria versus postoperatoria.⁶

Asselain B y Col, en UK – 2004; publicó un metaanálisis de 10 ensayos aleatorizados donde comparan la quimioterapia neoadyuvante versus adyuvante en el cáncer de mama

temprano, con una mediana de seguimiento de 9 años, involucró a 4756 mujeres de las cuales el 69% que corresponde a 1349 de 1947 pacientes asignadas a quimioterapia neoadyuvante tuvieron una respuesta clínica completa o parcial. Las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante se asociaron con recurrencia local más frecuente que la quimioterapia adyuvante: la recurrencia local a los 15 años fue del 21,4% para el grupo de quimioterapia neoadyuvante frente al 15,9% para la quimioterapia adyuvante evidenciando un aumento del 5,5% (IC 95% 2.4–8.6). Respecto a la recurrencia a distancia, no se determinaron diferencias significativas entre la quimioterapia neoadyuvante y la quimioterapia adyuvante (riesgo a 15 años 38.2% para neoadyuvancia versus 38% para la adyuvancia. La mortalidad por cáncer de mama (34.4% frente a 33.7%; 1.06 (0.95–1.18); $p = 0.31$), o muerte por cualquier causa (40.9% vs 41.2%; 1.04 (0.94–1.15); $p = 0.45$). Este metanálisis demuestra que la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama que se someten a quimioterapia es la misma si se administra antes o después de la cirugía.⁷

Patricia Cortazar y Col, en USA – 2014; lideró un metanálisis que incluyó 13.125 pacientes de 12 estudios más importantes de QT neoadyuvante: AGO 1 (n=668), ECTO (n=1355), EORTC 10994/BIG 1-00 (n=1856), GeparDuo (n=907), GeparQuattro (n=1495), GeparTrio (n=2072), GeparTrio-Pilot (n=285), NOAH (n=334), NSABP B-18 (n=1523), NSABP B-27 (n=2411), PREPARE (n=733), and TECHNO (n=217). La mediana de seguimiento general para la Sobrevida libre de eventos (SLE) fue 5.4 años (IC 95% 5.33–5.44) y para la sobrevida global fue 5.37 años (5.31–5.43). La respuesta patológica completa se asoció positivamente con Sobrevida libre de eventos (HR 0.49, IC 95% 0.33–0.71) y sobrevida global (SG) (0.43, 0.23–0.71). En las pacientes con receptor hormonal positivo y HER2 negativo, la asociación entre respuesta patológica completa y sobrevida global fue más fuerte en pacientes con neoplasias de alto grado que en aquellos con tumores de bajo grado. De los pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa en el subgrupo HER2 positivo independientemente del estado del receptor hormonal, se asoció un resultado mejor a largo plazo (SLE: HR 0.39, IC 95% 0.31–0.50; SG: 0.34, 0.24–0.47). La fuerza de la asociación aumentó en el subgrupo con receptores hormonales negativos (SLE: 0.25, 0.18–0.34; OS: 0.19, 0.12–0.31). Los resultados más favorables después de la respuesta patológica completa se registraron en pacientes con tumores HER2 positivos, receptores hormonales negativos que recibieron trastuzumab (SLE: 0.15, 0.09–0.27; SG: 0.08, 0.03–0.22), y en el subgrupo triple negativo. Estos estudios demuestran que la obtención de una respuesta patológica completa (RCp) después de quimioterapia neoadyuvante se correlaciona con una supervivencia mejor.⁸

Kaliks R y Col, en San Antonio – 2018; fue presentado un metaanálisis de más de 27.000 pacientes mostró diferencia muy significativa en el pronóstico de las pacientes que alcanzaron RCp. Sobre todo en cáncer triple negativo, seguido de tumores HER-2 positivo, pero también fue observado en tumores Receptor hormonal positivo. Con una reducción de la mortalidad en general (HR 0.22, 95% PI: 0.15-0.30).⁹

2. BASES TEÓRICAS

La neoplasia maligna de mama se clasifica como adenocarcinomas que surge de la unidad ductolobulillar terminal y de acuerdo a su sitio de origen se pueden subclasificar en ductal y lobulillar. En estos epitelios se puede observar además hiperplasia, hiperplasia atípica, el carcinoma in situ e invasivo.

La American Cancer Society menciona al carcinoma ductal invasivo como el más frecuente, presentando el 80% de pacientes se encuentran en este grupo.¹⁰

El cáncer de mama es relativamente raro antes de los 35 años, encima de esta edad la incidencia crece progresivamente. Existen múltiples factores que aumentan el riesgo para esta patología entre ellos los ambientales como la edad en la cual mientras mayor edad, mayor riesgo será.

Por otra parte tenemos a la raza, la blanca tiene mayor riesgo que la negra; la obesidad mayor riesgo en la postmenopausia; la menarquia precoz y menopausia tardía también aumenta el riesgo sería explicado por el mayor número de ciclos menstruales¹¹; la gravidez tardía y la nuliparidad claramente aumentan el riesgo; el consumo de alcohol aumenta linealmente el riesgo; la radioterapia previa al tórax como en el casos de la Enfermedad de Hodgkin; la reposición hormonal con estrógenos más progesterona y la dieta rica en carbohidratos libres aumentan el riesgo.

La mortalidad de esta enfermedad se correlaciona directamente con la extensión de la misma y el fenotipo de esta, como Luminal, Her-2 o Triple negativo que determinarán su comportamiento y agresividad.

Rubín menciona que los años de supervivencia están en relación con el estadio clínico así tenemos que mientras para el estadio IV la supervivencia es menor, en el estadio I de la enfermedad es mucho mayor.¹²

La AJCC (Joint Committee on Cancer Staging) por sus siglas en inglés, utiliza el TNM un sistema internacional para determinar el volumen de enfermedad, es decir, la carga tumoral del individuo y agrupar pacientes con pronóstico similares. Esto se basa en criterios anatómicos, fundamentalmente, en la extensión de la enfermedad local, determinada por T, en la extensión de la enfermedad ganglionar N y la presencia o no de metástasis sistémicas, determinada por M.

De acuerdo con la posición de T, N y M se determina la estadificación para este paciente y es la clave de la oncología para determinar las modalidades propedéuticas de la estadificación sistémica y como definir las estrategias de tratamiento para este paciente y estimar los datos del pronóstico de acuerdo a la estadificación.¹³

Así tenemos ciertos factores pronósticos que ayudan en la selección de grupos de riesgo y permiten un tratamiento específico según las características del paciente y el tumor.¹⁴

Actualmente en la oncología mamaria moderna con el descubrimiento e incorporación de factores biológicos en la práctica clínica, es evidente que, para la misma estadificación, los pacientes evolucionan de maneras diferentes de acuerdo con la biología tumoral. Entonces por ejemplo podemos tener un paciente con un T3N1M0, con

inmunohistoquímica compatible con triple negativo; otro paciente con T3N1M0 con luminal B por el KI alto; también tenemos una paciente T3N1M0, pero con HER-2 enriquecido y finalmente una paciente con T3N1M0, pero con inmunohistoquímica compuesta por marcadores que determinan que tiene un Triple positivo. Es decir, volumen de enfermedad similar, pero con características biológicas completamente diferentes que van a determinar estrategias de tratamiento sistémico diferentes, con la incorporación de acuerdo con esta biología tumoral, de uno u otro tratamiento, lo que impactará directamente en la posibilidad de curación de esta paciente.

Se incorporó ahora el estadiamiento pronóstico en la estadificación. Este estadiamiento pronóstico se subdivide en clínico y patológico. Aquí se incorporaron directamente a las características anatómicas: el grado histológico, determinado por la sigla G, variando de 1 a 3, HER-2, positivo o negativo. Receptor de estrógeno, positivo o negativo y receptor de progesterona, también positivo o negativo.

Con esta nueva incorporación al estadiaje clásico se percibe que el grupo de mejor pronóstico en la oncología moderna son los pacientes triple positivos, una vez que estos datos fueron utilizados basados en pacientes que utilizaron quimioterapia, trastuzumab y hormonoterapia. Entonces los pacientes que tuvieron acceso al tratamiento oncológico moderno estándar para enfermedad HER-2 evolucionaron mejor hoy que los pacientes luminales A. De tal manera que se demostró que los criterios de mejor pronóstico hoy en la oncología moderna es tener grado histológico bajo o una biología tumoral favorable. Y la biología tumoral más favorable hoy y que tiene mejor pronóstico son los triples positivos, seguidos de los luminales no Her-2, seguidos de los HER-2 enriquecidos y, por último, los que tienen peor pronóstico son los triples negativos.

En De Vita se informa que el grado de afectación ganglionar axilar del cáncer de mama es el factor pronóstico más establecido y fiable para su posterior enfermedad metastásica y la supervivencia. Esto no es sorprendente puesto que refleja la evidencia de potencial metastásico real ganglionar axilar.¹⁵

El estadiaje basado en la AJCC es como sigue: respecto al T: tamaño del tumor, tenemos Tx: tumor no puede ser clasificado, T0: sin evidencia del tumor primario, Tis: Carcinoma in situ, T1: tumor con menos de 2 cm (T1mic: microinvasión ≤ 0.1 cm en su mayor dimensión, T1a: tumor >0.1 y ≤ 0.5 cm, T1b: tumor >0.5 y ≤ 1.0 cm, T1c: tumor >1.0 cm y ≤ 2.0 cm), T2: tumor >2.0 cm y ≤ 5.0 cm, T3: tumor > 5.0 cm, T4: tumor de cualquier tamaño con: T4a: extensión a pared torácica, T4b: edema, o ulceración, o nódulos cutáneos satélites, confinados a una misma mama, T4c: ambos T4a + T4b, T4d: carcinoma inflamatorio. N para nódulos regionales así, Nx: linfonodos regionales no pueden ser evaluados, N1: metástasis para linfonodo axilar ipsilateral móvil, N2 (N2a: metástasis para GLs ipsilaterales niveles I y II que son clínicamente fijos o coalescentes, N2b: metástasis para GLs de la mamaria interna en la ausencia de metástasis axilar), N3 (N3a: linfonodulo infraclavicular ipsilateral, N3b: Linfonódulo en mamaria interna más nódulo axilar ipsilateral, N3c: linfonódulo supraclavicular ipsilateral).¹⁶

La quimioterapia neoadyuvante es importante porque evalúa in vivo la sensibilidad del tumor a la quimioterapia, facilita la cirugía (mama y axila) a una mejor cosmesis. Obtiene respuestas patológicas completas (pCR) y pronóstico en especial las más proliferativas, además en escenarios de estudios clínicos podría permitir el desescalonamiento en el tratamiento en excelentes respondedoras y evaluación de nuevas terapias en el contexto de pobre respuesta a la terapia neoadyuvante.¹⁷

La pCR a la terapia neoadyuvante es asociada con mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en cáncer de mama temprano. En un estudio publicado por Cornelia Liedtke et al en el 2008 donde 1118 pacientes en el MD Anderson Cancer Center recibieron quimioterapia neoadyuvante en estadio clínico I – III, donde muestra que los pacientes que tuvieron pCR sea triple negativo o no triple negativo tenían una sobrevida mucho mejor quienes no tenían pCR en los pacientes no triple negativos y mucho peor en triple negativos, mostrando que esta pCR es un marcador pronóstico en todos los subgrupos especialmente en el triple negativo.¹⁸

El tratamiento adyuvante debe ser considerado luego del tratamiento quirúrgico de la mama. El grupo colaborativo de investigadores de cáncer de mama temprano (EBCTCG por sus siglas en inglés) realizó un meta-análisis entre 100 000 mujeres en 123 ensayos aleatorizados muestra que el tratamiento adyuvante con quimioterapia y terapia endocrina muestra reducción de la mortalidad y recurrencia en todos los grupos de edad.¹⁹

3. HIPOTESIS

Hipótesis Global

La sobrevida de pacientes con cáncer de mama con tratamiento neoadyuvante es mayor vs el tratamiento adyuvante en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo – Essalud.

Consecuencia Lógica:

Si la sobrevida de pacientes con cáncer de mama con tratamiento neoadyuvante es mayor, entonces las pacientes que reciben este tratamiento tendrán una expectativa mayor comparado con el tratamiento adyuvante solo.

4. VARIABLES:

Independiente: Sobrevida

Dependientes: Tratamiento (Adyuvante y Neoadyuvante)

Intervinientes: Tamaño tumoral, estadiaje, edad, grado histológico, cirugía, radioterapia, estado de receptor HER-2 y receptor hormonal.

III. MARCO METODOLÓGICO:

1. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

- Diseño: Estudio descriptivo, observacional de tipo retrospectivo.

2. DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE HIPOTESIS:

Diseño no experimental de tipo Ex post facto (Después del hecho)

3. POBLACIÓN

Pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo entre los periodos 2013 – 2018.

4. MUESTREO:

Las mujeres con cáncer de mama en el periodo 2013-2018 del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo que recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante de la ciudad de Chiclayo, fue de 1291 entre los años estudiados, con un intervalo de confianza de 95%, una precisión del 5% y con una población esperada del 72.8% se determinó mediante el programa Epidat la muestra final de 247 historias clínicas.

5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Cáncer de mama comprobado histológicamente.
- Cáncer de mama unilateral y medible
- Cáncer de mama hasta estadio clínico IIIC
- Cáncer de mama con resultado positivo o negativo para receptor de estrógeno, progesterona por inmunohistoquímica y HER 2 por inmunohistoquímica y/o FISH.

6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cáncer de mama bilateral.
- Falta de adherencia al tratamiento neoadyuvante y adyuvante.

7. MATERIALES, METODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizara a través de una ficha cuyos datos serán obtenidos de la revisión de historias clínicas del archivo del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo.

La historia clínica es un documento privado obligatorio y sometido a reserva en el cual se registran cronológicamente las condiciones de salud de una persona, los actos médicos y demás procedimientos ejecutados por el equipo de salud que interviene en su atención.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se realizará el análisis estadístico con el programa SPSS, para el análisis de supervivencia se utilizará la prueba de Kaplan-Meier asociada a la prueba de log Rank, siendo el valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo.

IV. ASPECTO ADMINISTRATIVO:

CRONOGRAMA:

TIEMPO ACTIVIDADES	AÑO 2019			AÑO 2020			
	MESES						
	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR
FASE DE PLANEAMIENTO							
1. Revisión bibliográfica							
2. Elaboración de Proyecto							
3. Presentación del Proyecto y obtención de permisos/autorizaciones.							
FASE DE EJECUCIÓN							
4. Registro de Datos							
5. Análisis estadístico							
6. Interpretación de datos							
FASE DE COMUNICACIÓN							
7. Elaboración del Informe							
8. Presentación de Informe							

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biomédica y Salud: Epidemiología [Internet]. SINC; c2008-2019. Nuevos casos de cáncer en el mundo; 2018 septiembre 12 [cited 2019 Dic 23]; [about 1 screen]. Available from: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/En-2018-ha-habido-18-1-millones-de-nuevos-casos-de-cancer-en-el-mundo>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394–424.
3. Salud [Internet]. Peru21. 2019 julio 06 [cited 2019 Dic 23]; [about 1 screen]. Available from: <https://peru21.pe/vida/salud/peru-40-50-casos-cancer-mama-diagnostican-etapas-avanzadas-488762-noticia/>
4. <http://www.diariomedico.pe/?p=12481>
5. Cardoso F, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines [Internet]. Switzerland: disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/early-breast-cancer>.
6. Rastogi P, Anderson S, Bear H, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26:778-785, 2008.
7. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 19: 27–39, 2018.
8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384: 164–172, 2014.
9. Kaliks R, Bines J, Barrios C, et al. Mama. Enfermedad localmente avanzada [Internet]. São Paulo: disponible en: <https://mocbrasil.com/es/moc-tumores-solidos/cancer-de-mama/2-mama-enfermedad-localmente-avanzada/>
10. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* July 2000, July Vol 124:966-978
11. Pinto AE, Andre S, Pereira T, Nobrega S, Soares J. C-erB-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER +) breast cancer patients with poor prognosis. *Ann Oncol* 2001 Apr; 12(4): 525-533.

12. Bracko M, Us-Krasovec M, Cufer T, Lamovec J, Zidar A, Goehde W. Prognostic significance of DNA ploidy determined by high-resolution flow cytometry in breast carcinoma. *Anal Quant CytolHistol* 2001 Feb; 23(1): 56-66.
13. Cancer.org [homepage on the Internet]. Atlanta: American Cancer Society Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2010 May 12; cited 2010 May 13]. Available from: <http://www.cancer.org/>.
14. Schinzinger, 1889; Beatson, 1896; Toft y Gorski, 1966; Jensen et al., 1968, pág. 109).
15. Lluch h. Cancer de mama. En: Díaz R, García C, editores. *Oncología Clínica Básica*. España: Aran Ediciones; 2000. p. 371- 85.
16. Toth BA, Forley BG, Calabria R. Retrospective study of the skinsparing mastectomy in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104:77-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597677>.
17. Liedtke C, Mazouni C , Hess KR , et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1275-1281, 2008.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379: 432–44, 2012.

ANEXOS
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

ID: _____

Historia Clínica: _____

Edad: _____

Peso: _____ Talla: _____

Antecedentes familiares: SI () NO ()

T clínico

N clínico

Estadio clínico

T1 ()

N0 ()

IIA() IIB()

T2 ()

N1 ()

IIIA() IIIB()

T3 ()

N2 ()

IIIC()

T4 ()

N3 ()

Tipo histológico:

Grado Histológico: G1 () G2 () G3 ()

Fenotipo:

Luminal A ()

Luminal B ()

Her2 ()

Triple negativo ()

Triple positivo ()

Tratamiento Neoadyuvante

QT neoadyuvante:

Cursos de QT neoadyuvante:

Fecha de Inicio de Qt neoadyuvante

Fecha de término de Qt neoadyuvante

Respuesta clínica:

RC () RP () EE () PE ()

Tratamiento Adyuvante

Qt () Qt y Rt secuencial ()

Esquema de QT adyuvante

Cursos de QT adyuvante

Fecha de inicio de Qt adyuvante

Fecha de término de Qt adyuvante

Radioterapia: Sí () No ()

Fecha de inicio de Rt:

Fecha de término de Rt

Fecha de último control:

Estado:

Viva con enfermedad ()

Viva sin enfermedad ()

Perdida de vista ()

Fallecida ()

Fallecida por enfermedad: Si () No ()

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición	Dimensiones	Indicador	Subindicador	Escala de Medición
Etapa clínica al diagnóstico	Datos capaces de suministrar información sobre un enfermo en particular	Tamaño Tumoral Patológico	Bajo Riesgo	< 1cm	Ordinal
			Riesgo intermedio	>1<2 cm	
			Alto riesgo	> 2 cm	
		Grado Histológico	Grado I		Ordinal
			Grado II		
			Grado III		
		Edad	Riesgo mínimo/bajo	> 35 años	Ordinal
			Riesgo intermedio	< 35 años	
		Estadíaaje	Estadio 0	Tis N0 M0	Ordinal
			Estadio IA	T1N0M0	
			Estadio IB	T0N1miM0	
				T1N1miM0	
			Estadio IIA	T0 N1 M0	
				T1 N1 M0	
				T2 N0 M0	
			Estadio IIB	T2 N1 M0	
				T3 N0 M0	
			Estadio IIIA	T0 N2 M0	
				T1 N2 M0	
				T2 N2 M0	
				T3 N1 M0	
				T3 N2 M0	
			Estadio IIIB	T4 N0 M0	
				T4 N1 M0	
				T4 N2 M0	
			Estadio IIIC	Cualquier T N3 M0	
			Estadio IV	qT qN M1	
		Receptor HER2	Positivo		Nominal
			Negativo		

		Receptor Hormonal	Positivo		Nominal
			Negativo		
Recibió cirugía	Cualquier procedimiento quirúrgico en la mama tumoral	Cirugía conservadora	SI		Nominal
			NO		
		Mastectomía radical Modificada	SI		Nominal
			NO		
Radioterapia	Recibe esquema completo de radioterapia	-	SI	-	Nominal
			NO		
Quimioterapia Neoadyuvante	Quimioterapia antes de cirugía	-	SI	-	Nominal
			NO		
Quimioterapia adyuvante	Quimioterapia después de cirugía	-	SI	-	Nominal
			NO		
Tiempo de supervivencia	Tiempo desde el diagnostico hasta el estado final	-	AÑOS	-	Ordinal
			MESES		