

# Evaluación del tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el Seguro Popular, México

Claudia Arce-Salinas,\* Fernando Ulises Lara-Medina,\* Alberto Alvarado-Miranda,\*  
Noel Castañeda-Soto,\* Enrique Bargalló-Rocha,† María Teresa Ramírez-Ugalde,†  
Víctor Pérez-Sánchez,‡ Lesbia Rivera,§ Carlos Gambo-Vignole,§ Julieta Santamaría-Galicia,\*  
Rosa Isela Nieves-Casas,\* Héctor Morán-Muñoz,\* Alejandro Mohar-Betancourt||

\* Departamento de Tumores Mamarios, Oncología Médica; †Departamento Tumores mamarios, Cirugía Oncológica;

‡ Departamento de Patología; §Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional Cancerología.

|| Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional Cancerología. Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM.

*Evaluation of breast cancer treatment  
at a tertiary-level institution with  
Popular Health Insurance in Mexico*

## ABSTRACT

**Background.** In our country, breast cancer represents a major health problem. Only 45% of all population has access to health services, the consequence is delay in diagnosis and treatment. In Mexico, 66% of all new cases of breast cancer are diagnosed in locally advanced stages. From May 2007 the Health System Protection Against Catastrophic Expenses, called Seguro Popular (SP), breast cancer was included in covering the treatment of this neoplasm in any patient without access to social security. **Objective.** To evaluate the results and impact of SP in the adjuvant and neoadjuvant treatment of a group of patients diagnosed with breast cancer at an institution of national reference. **Material and methods.** We analyzed a group of 259 patients in stages (I-IIIc). The clinical stages I and II (55 patients) were treated with adjuvant chemotherapy FAC-T (fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, adriamycin 50 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC) followed by 12 weeks of paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> ± trastuzumab loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg); 204 patients in locally advanced stages (IIB-IIIc) received FAC-T ± trastuzumab followed by surgery. Adjuvant treatment consisted of endocrine therapy for hormone-sensitive patients and radiotherapy 50 cGy according to international standards. **Results.** The age at diagnosis was 47 years (range 23-68). 80% of them were locally advanced stages (IIB-IIIc) and were treated in a neoadjuvant setting, 20% was in early stages, treated with surgery and adjuvant chemotherapy. The disease-free survival and overall survival at 30 months was 85.7 and 90% respectively. Overall pathologic complete response was obtained in 15% of cases. In the subgroup analysis showed that 41% of patients HER2 (+), 29% of triple-negative patients and 9% of hormo-

## RESUMEN

**Antecedentes.** El cáncer en México representa un problema de salud pública. Sólo 45% de la población tiene acceso a servicios de salud, esto condiciona un retraso en el diagnóstico. En el país, 66% de los pacientes con cáncer reciben el diagnóstico de cáncer de mama en etapas localmente avanzadas. A partir de mayo 2007 el sistema de Protección de Salud Contra Gastos Catastróficos, denominado Seguro Popular (SP), incluyó el cáncer de mama, cubriendo el tratamiento de esta neoplasia en toda paciente sin acceso a la seguridad social. **Objetivo.** Evaluar los resultados y el impacto del SP en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante en un grupo de pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama en una institución de referencia nacional. **Material y métodos.** Se analizó un grupo de 259 pacientes en etapas (I-IIIc). Las etapas clínicas I y II (55 pacientes) fueron tratadas con quimioterapia adyuvante FAC-T (fluoracilo 500 mg/m<sup>2</sup>, adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfárida 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC), seguido de 12 semanas de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> ± trastuzumab dosis de carga de 4 mg/kg seguido de 2 mg/kg); 204 pacientes en etapas localmente avanzadas (IIB-IIIc) recibieron FAC-T ± trastuzumab, seguido de tratamiento quirúrgico. El tratamiento adyuvante consistió en terapia endocrina para pacientes hormono-sensibles y 50 Cgy radioterapia de acuerdo con los lineamientos internacionales. **Resultados.** La edad al diagnóstico fue de 47 años (intervalo de 23-68); 80% de ellas estaban en etapas localmente avanzadas (IIB-IIIc) y fueron tratadas de forma neoadyuvante y 20% en etapas tempranas, tratadas con cirugía y quimioterapia adyuvante. La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 30 meses fue de 85.7 y 90%, respectivamente. Se obtuvo respuesta patológica completa en 32.8% de los casos. En el análisis de subgrupos se demostró que 41% de las pacientes HER2(+), 29% de las pacientes triple-negativo y 9% de los tumores hormono-sensibles alcanzaron respuesta patológica completa (p = 0.0001). **Conclusión.** Este es el primer

ne-sensitive tumors achieved complete pathological response ( $p = 0.0001$ ). **Conclusion.** This is the first analysis of efficacy of adjuvant and neoadjuvant treatment in breast cancer since the introduction of popular secure non-entitled population. It is clear that treatment efficacy is similar to that reported in the literature, with 15% of pRC and survival to 30 months in 94-80%. The coverage of health expenditures treats a larger number of patients optimally. Along with this, efforts should be made to reduce the high frequency of diagnosis at advanced stage.

**Key words.** Breast cancer. Adjuvant chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy. Seguro Popular.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en México representa un importante problema de salud pública, ya que es la primera causa de morbi-mortalidad.<sup>1</sup> Palacio-Mejía<sup>2</sup> demostró que en México la tendencia de mortalidad por cáncer de mama ha sido ascendente: una tasa estandarizada de 5.6 muertes por cada 100,000 mujeres en 1979 a 10.1 en 2006.

En países desarrollados es frecuente diagnosticar esta enfermedad en etapas clínicas tempranas.<sup>3</sup> Lo contrario ocurre en México, donde el diagnóstico se realiza en etapas clínicas localmente avanzadas (IIB-IIIIC), al igual que en otros países en vías de desarrollo como Perú o Nigeria.<sup>4,5</sup> Una de las razones del retraso en el diagnóstico es consecuencia de dificultades para el acceso a la detección y tratamiento.<sup>6</sup> Tradicionalmente en México las instituciones de seguridad social cubren la atención médica para 40-45% de la población, el otro 50% sin protección financiera dependía de servicios públicos otorgados por parte de la Secretaría de Salud con pagos por evento. Esta realidad se transformó con la creación del Seguro Popular (SP) en 2003. Este nuevo esquema de seguridad social incorporó el cáncer cérvico-uterino en 2005 y cáncer de mama en 2007.<sup>7</sup>

El tratamiento sistémico primario en cáncer de mama localmente avanzado es la primera elección.<sup>8</sup> Tiene como objetivo reducir la aparición de clonas quimo resistentes y un mejor control de la enfermedad micrometastásica, así como la disminución del tamaño tumoral para favorecer su resección y la posibilidad de realizar cirugía conservadora de mama.<sup>8,9</sup> La evaluación de la respuesta patológica completa (RPC), es decir, la ausencia de enfermedad en tejido mamario y axilar, después de quimioterapia, es uno de los objetivos más importantes de la quimioterapia sistémica primaria, ya que es predictor de una mejor supervivencia.<sup>9</sup>

Se ha demostrado que la tasa de RPC tiene un margen entre 10-14% con esquemas basados en an-

álisis de eficacia del tratamiento adyuvante y neoadyuvante en cáncer de mama desde la introducción del Seguro Popular en población no-derechohabiente. Es evidente que la eficacia del tratamiento es similar a la informada en la literatura: 32.8% de rPC y supervivencia a 30 meses de 94-80%. La cobertura de los gastos de salud permite tratar a una mayor cantidad de pacientes de forma óptima. Junto con ello debe realizarse un esfuerzo para reducir la alta frecuencia de diagnóstico en etapa avanzada.

**Palabras clave.** Cáncer de mama. Quimioterapia adyuvante. Quimioterapia neoadyuvante. Seguro Popular.

traciclinas. La adición de taxanos a la quimioterapia neoadyuvante ha demostrado incrementar dicha respuesta: de 22 hasta 33%.<sup>10-12</sup> La adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante incrementa la RPC de 22 hasta 65%.<sup>13,14</sup>

El tratamiento adyuvante tiene como objetivo disminuir recurrencias e incrementar el periodo libre de enfermedad.<sup>15</sup>

## OBJETIVO

Describir la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en un grupo pacientes con cáncer de mama tratadas bajo el régimen de gastos catastróficos. El objetivo secundario fue evaluar la tasa de RPC en un grupo de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con antraciclinas y taxanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyó un total de 259 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, quienes recibieron el diagnóstico y tratamiento durante 2007 y 2008 en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de México, bajo el régimen de tratamiento aprobado y financiado por el SP.

Se analizó un grupo consecutivo de pacientes con cáncer de mama (confirmado histológicamente) en etapas clínicas I-IIIIC, menores de 70 años de edad y mayores de 18. Adecuado estado de desempeño físico, definido en la escala de Karnofsky  $\geq 70\%$ . El abordaje diagnóstico incluyó mastografía bilateral, radiografía de tórax, ultrasonido abdominal y gammagrafía ósea, así como la fracción de eyección ventricular (FEVI) (considerada normal cuando es  $\geq 55\%$ ). En todos los casos se determinó expresión de receptores hormonales y factor de crecimiento epidérmico HER-2 con técnica de inmunohistoquímica; en los casos de HER2 indeterminado o 2+ se realizó FISH.

Fue excluida toda paciente con tumor inflamatorio o con antecedente de cáncer previo –excepto cáncer de

cérvix uterino *in situ*-, pacientes que recibieron tratamiento oncológico previo, embarazadas o lactando. Las pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel grado 3-4, progresión clínica o radiológica (local o sistémica) de la enfermedad, o insuficiencia cardíaca congestiva, o disminución en la FEVI (disminución de 10% con respecto a la FEVI basal) fueron eliminadas del esquema de tratamiento propuesto, recibieron tratamiento alterno establecido por el médico tratante; sin embargo, fueron consideradas como falla en el análisis.

El esquema de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante fue el siguiente: cuatro ciclos de 5-fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup>, adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC), administrados con intervalos de 21 días, seguidos de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> SC real de forma semanal durante 12 semanas. Las pacientes con sobreexpresión de HER2 recibieron, además, trastuzumab semanal concomitante con el paclitaxel a dosis de carga de 4 mg/kg, seguido de 2 mg/kg; posteriormente recibieron trastuzumab trisemanal 6 mg/kg durante 40 semanas. La premedicación consistió en ondansetrón y dexametasona durante la administración de FAC y ranitidina, clorfeniramina, ondansetrón y dexametasona para paclitaxel.

En casos de leucopenia grado 3-4 o neutropenia grado 2-4 se difirió la administración de quimioterapia una semana. Los casos de neutropenia grave con fiebre recibieron tratamiento hospitalario. En casos de neutropenia prolongada (más de dos ciclos) se utilizó filgrastim. En caso de reacción de hipersensibilidad grado 3 o 4 se suspendió de forma definitiva la administración de paclitaxel. Los casos de neuropatía sensitiva grado 1-2 fueron tratados con neuromodulador, sin hacer modificaciones de dosis. En casos de neuropatía sensitiva grado 3-4 se suspendió el paclitaxel.

En un lapso de 2-6 semanas del término de la quimioterapia, las pacientes fueron sometidas a cirugía radical o conservadora. Se consideraron como inoperables los tumores > 5 cm o persistencia de edema de la piel; estos casos fueron referidos a radioterapia y posteriormente a cirugía.

Recibieron radioterapia 50 Gy las pacientes con tumor inicial > 5 cm o con afección cutánea, o que en la evaluación patológica final hayan tenido metástasis en más de cuatro ganglios o 1-3 con ruptura capsular, o extensión a tejidos grasos; asimismo, las pacientes sometidas a tratamiento conservador. A las pacientes con RE o RPg positivos se les administró tamoxifén 20 mg al día por cinco años.

El seguimiento de las pacientes fue clínico y con estudios de laboratorio, incluyendo biometría hemática y pruebas de función hepática; trimestral los primeros dos años; semestral los siguientes tres; posteriormente cada año. También se realizó mastografía anual.

El análisis de supervivencia se calculó con el método de Kaplan-Meier y se utilizó la prueba de log-rank para la comparación de distribución entre los dos grupos. Las medidas de tendencia central (mediana e intervalos) fueron utilizados para variables demográficas y la prueba  $\chi^2$  para comparación entre proporciones. Valores de  $p \leq 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos. El paquete estadístico utilizado fue SPSS v16.

## RESULTADOS

En el INCan, entre 2007 y 2008, se documentaron 1,247 casos nuevos de cáncer de mama (597 y 650, respectivamente), de los cuales 47% se registraron en mujeres menores de 50 años. El 60% de todos los casos se encontró en etapas localmente avanzadas (IIB-IIIC), en 66 pacientes (5.3%) no se logró establecer la etapa clínica por haber recibido algún tipo de tratamiento fuera del instituto, principalmente quirúrgico; 22 casos (1.7%) correspondieron a tumor *phyllodes* de cualquier grado y sarcoma. En el cuadro 1 se detallan las etapas clínicas del grupo de pacientes analizadas.

Se encontró que 20% de los casos tuvieron sobreexpresión o amplificación de HER2; 21.6% fueron tumores triple negativos (TTN) y 58.4% fue catalogado como RE y/o RP positivo.

El análisis de respuesta a tratamiento, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global se

Cuadro 1. Etapas clínicas.

Etapla clínica	2008	2009	Total (%)
<i>In situ</i>	16	5	21 (1.7)
I	42	42	84 (6.7)
IIA	84	95	179 (14.4)
IIB	118	108	226 (18.1)
IIIA	128	125	253 (20.3)
IIIB	92	112	210 (16.8)
IIIC	21	22	43 (3.4)
IV	64	79	143 (11.5)
Sarcomas/phyllodes	11	11	22 (1.7)
No valorables	15	51	66 (5.4)
Total	597	650	1247 (100)
HER2 positivo	121	128	249 (20)
Triple negativo	129	140	269 (21.6)
RE+ o RP +	358	380	738 (58.4)

Cuadro 2. Características demográficas de las pacientes incluidas con cáncer de mama.

Características	Neoadyuvante HER2- 108 (%)	Neoadyuvante HER2+ 92 (%)	Adyuvante HER2- 24 (%)	Adyuvante HER2+ 31 (%)
• Edad	45 (23-67)	47 (27-68)	47 (29-57)	51 (27-63)
• Etapa clínica				
I	-	-	3 (12.5)	1 (3)
IIA	-	-	8 (33.3)	15 (47)
IIB	38 (35.2)	23 (25)	8 (33.3)	9 (30)
IIA	35 (32.4)	40 (44)	5 (20.8)	5 (17)
IIB	30 (27.8)	21 (23)	- 1	(3)
IIC	5 (4.6)	7 (8)	-	-
• Tipo histológico				
Ductal	92 (85)	86 (93.5)	20 (83)	29 (93.5)
Lobulillar	16 (15)	6 (6.5)	4 (17)	2 (6.5)
• Grado nuclear				
Bajo	19 (17.6)	3 (3.5)	7 (29)	2 (6.5)
Intermedio	30 (27.8)	24 (26)	6 (25)	6 (19)
Alto	55 (50.9)	60 (65)	10 (42)	19 (62.5)
No determinado	4 (3.7)	5 (5.5)	1 (4)	4 (13)
• Receptor estrógeno				
Positivo	65 (62)	14 (15.2)	17 (71)	12 (39)
Negativo	40 (38)	78 (84.8)	7 (29)	19 (41)
• Permeación vascular				
Presente	16 (15)	23 (25)	5 (20.8)	4 (13)
Ausente	92 (85)	69 (75)	19 (70.2)	27 (87)
• Receptor progesterona				
Positivo	46 (44)	16 (17)	9 (37.5)	8 (27)
Negativo	59 (56)	82 (83)	15 (62.5)	22 (73)
• Triple negativo				
Presente	39 (36)	-	4 (17)	-
Ausente	69 (64)	-	20 (83)	-
• Tamaño del tumor	5 cm	6 cm (0-20)		
• Ganglios clínicos				
N0	4 (3.7)	5 (5)	7 (29.2)	14 (47)
N1	60 (54.6)	43 (47)	14 (58.3)	14 (47)
N2	40 (37)	37 (40)	3 (12.5)	2 (6)
N3	4 (3.7)	7 (8)	-	-

realizó en 259 pacientes elegidas de forma aleatoria en razón 1:1 respecto a la sobreexpresión o no de HER2. En esta cohorte, 204 mujeres estaban en etapas localmente avanzadas y fueron tratadas de forma neoadyuvante y 55 mujeres en etapas tempranas tratadas con cirugía y quimioterapia adyuvante.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 47 años (intervalo de 23-68); 155 de ellas (60%) eran premenopáusicas. Catorce pacientes (5%) tenían enfermedad bilateral al diagnóstico. Las características generales de las pacientes se describen en el cuadro 2.

A 30 meses de seguimiento, 57/259 pacientes (14%) tuvieron recurrencia, la supervivencia libre de enfer-

medad (SVLE) fue de 78% (Figura 1). Los sitios más comunes de recurrencia fueron: 18 casos a tejidos blandos, 12 recurrencias locales, 13 en hígado, nueve a SNC, cinco a pulmón, cinco a hueso. Al mismo tiempo de seguimiento, 12 (5%) pacientes fallecieron; en una, la causa de muerte fue tromboembolia pulmonar y el resto por progresión de la enfermedad.

#### Eficacia del tratamiento adyuvante

Se incluyó a un total de 55 pacientes, 30 de ellas HER2 positivo y 25 HER2 negativo; cuatro de

ellas con TTN y 21 hormono-sensibles. El 90% de ellas fueron tratadas con mastectomía radical y 10% con cirugía conservadora  $\pm$  ganglio centinela. La mediana del tamaño del tumor fue de 2.5 cm (intervalo 0.5-8 cm). La mediana de ganglios axilares resecados fue de 17 (intervalo 1-32). El análisis de los ganglios axilares reportó que en 27% de los casos los ganglios fueron negativos, en 53% hubo metástasis de 1-3 ganglios, en 11% metástasis de 4-9 ganglios y en 9% más de diez ganglios metastásicos. El 100% de los casos recibieron la terapia adyuvante planeada.

La mediana de seguimiento fue de 30 meses (2-50 meses); a esa fecha fueron documentadas cinco recurrencias sistémicas: dos en hígado, dos en SNC y una en hueso. La SVLE fue de 90%, no hubo diferencias en supervivencia entre las pacientes HER2 positivas y negativas (Figura 2).

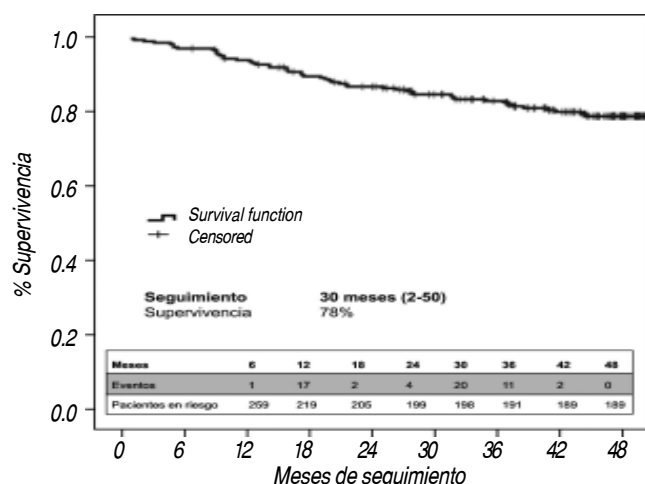


Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad.

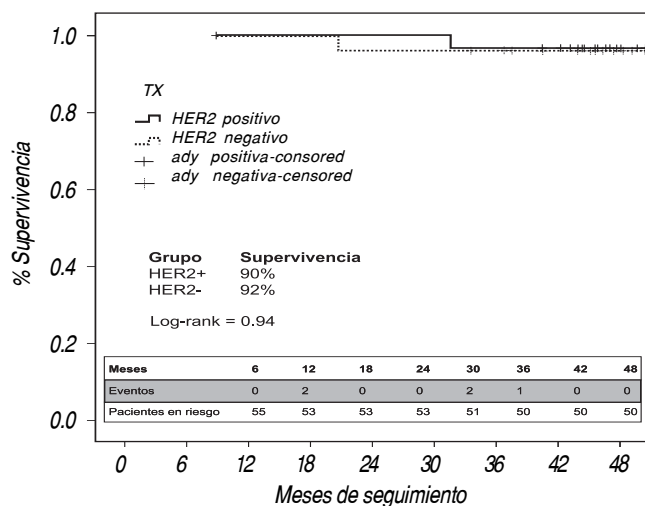


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad. Tratamiento adyuvante, análisis por expresión de HER2.

Se realizó un análisis univariado para evaluar los factores asociados con recurrencia. Las variables que ingresaron en el análisis fueron: estado de expresión HER2 (positivo vs. negativo); etapa clínica (I-IIa vs. IIB-III); estado ganglionar (metastásicos vs. no metastásicos); tamaño del tumor ( $> 2$  cm vs.  $< 2$  cm) y TTN. Ninguna de estas variables estuvo asociada significativamente al riesgo de recurrencia.

## Eficacia del tratamiento neoadyuvante

Se analizaron 204 pacientes en una razón 1:1 respecto a la expresión de HER2 normal vs. amplificado o sobreexpresado, los grupos quedaron constituidos por 98 pacientes (48%) con HER2+ y 106 pacientes con HER2 negativo; de ellas, 19.5% eran tumores triple negativo y el resto ER o PR positivos. Las características generales de este grupo de pacientes se ilustran en el cuadro 2.

Todas estas pacientes recibieron el esquema neoadyuvante de tratamiento propuesto. La respuesta clínica global fue 89%, con respuestas completas en 63 casos (32%) y parciales en 113 (57%); 22 pacientes (11%) tuvieron enfermedad estable al término de la quimioterapia y recibieron radioterapia antes del procedimiento quirúrgico; 17 pacientes que tuvieron respuesta parcial fueron consideradas como inoperables por persistir con tumor  $> 5$  cm o por la presencia de edema de piel y fueron sometidas a radioterapia previa a la cirugía. El 91% de las pacientes fueron sometidas a mastectomía radical y 9% a cirugía conservadora.

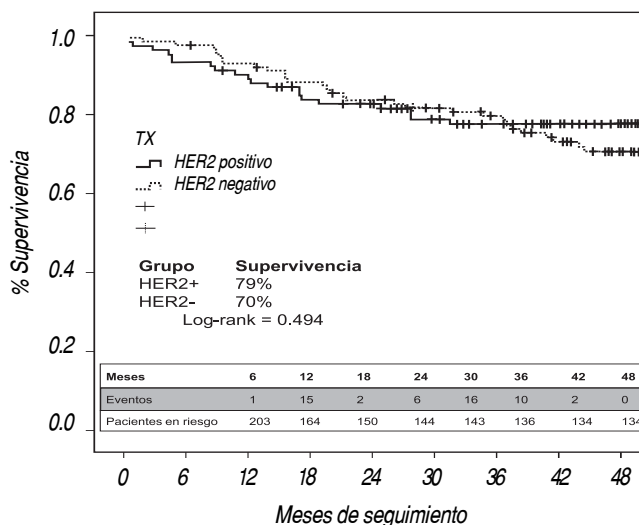
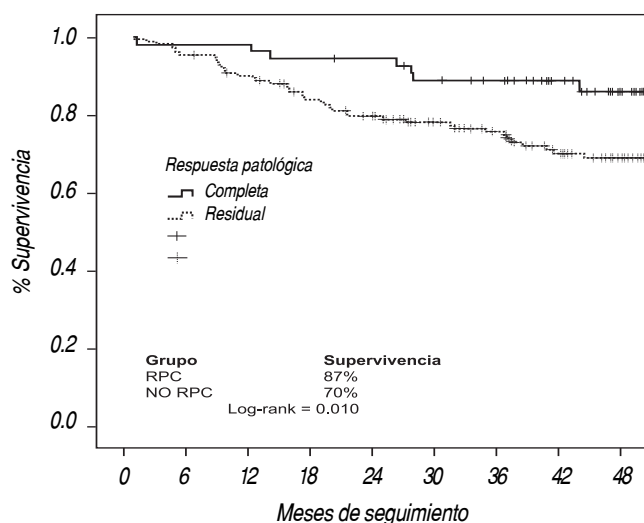
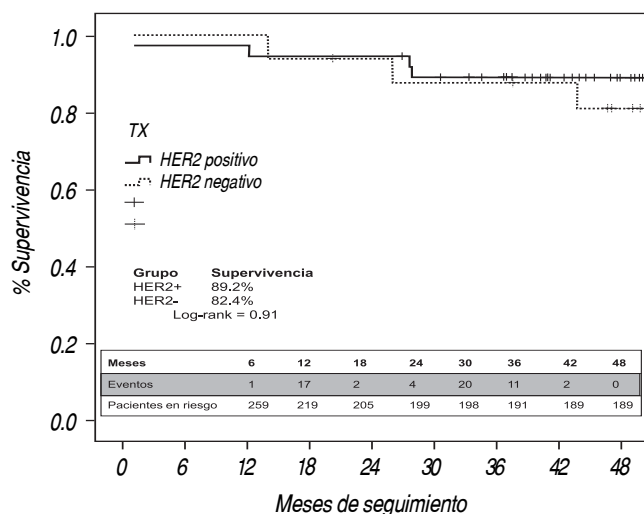


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad por expresión de HER2. Tratamiento neoadyuvante.



**Figura 4.** Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo con respuesta patológica.



**Figura 5.** Supervivencia libre de enfermedad por expresión de HER2 en presencia de respuesta patológica completa.

La respuesta patológica fue evaluada en todas las pacientes, se consideraron como falla a tratamiento todas aquellas que fueron sometidas a radioterapia. De forma global, se observó RPC en 63 casos (26.5%).

De acuerdo con los subgrupos, 37/98 pacientes (41.5%) con sobreexpresión de HER2 tuvieron RPC, 11/40 (29%) TTN y 6/66 (9%) ER/PR positivo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.0001$ ).

La mediana de seguimiento fue de 30 meses (2-50 meses). En este tiempo se documentaron 33 recurrencias (16%), 11 a partes blandas, siete locales,

cinco a pulmón, cuatro a hígado, tres a hueso y cuatro a SNC. La supervivencia libre de enfermedad fue de 74%. No se documentaron diferencias en supervivencia entre las pacientes con sobreexpresión de HER2 y las pacientes con HER2 normal (Figura 3).

En las pacientes que tuvieron RPC, 87% de ellas están vivas sin enfermedad, en contraste con 70% de las que no tuvieron respuesta completa ( $p = 0.010$ ) (Figura 4). La supervivencia en pacientes con respuesta patológica completa fue la misma independientemente de la expresión de HER2 (Figura 5).

El análisis de subgrupos mostró que las pacientes triple negativo tuvieron una supervivencia global de 60% en comparación con 86% de las pacientes HER2 y 92% de las pacientes ER/PR positivo ( $p = 0.007$ ).

## Seguimiento

Durante el seguimiento no se ha documentado toxicidad cardíaca tardía o segundas neoplasias. La pérdida de pacientes en seguimiento es de 5.8%.

## DISCUSIÓN

Este estudio es el primer análisis que muestra la prevalencia de los casos con sobreexpresión de HER2 y TTN en México.

En un estudio multicéntrico nacional, Ortiz-Hidalgo analizó 1,170 casos con cáncer de mama y reportó una prevalencia de sobreexpresión de HER2 de 34%; sin embargo, en el análisis se consideraron positivos los casos con inmunohistoquímica 2 y 3 cruces, lo que explica la elevada prevalencia. En el presente estudio la prevalencia de HER2 de 20% es consistente con lo informado en la literatura mundial.<sup>16-17</sup>

Los TTN se han asociado con mal pronóstico por un elevado riesgo de recurrencia y de muerte en comparación con los otros subtipos moleculares del cáncer de mama.<sup>15,16</sup> Kwan<sup>18</sup> informó prevalencia de TTN de 11.3%, en este grupo la etnia con mayor frecuencia fue la afroamericana, seguida de la hispana. Dent,<sup>19</sup> también informó prevalencia de 11.2%; sin embargo, Carey encontró TTN 39% en población afroamericana.<sup>20</sup> En nuestro estudio la prevalencia fue de 21%.

En países en vías de desarrollo existen dificultades en el acceso a los servicios de salud y la tecnología disponible para la detección y tratamiento oportuno.<sup>7</sup> El diagnóstico es retrasado, ello se ilustra claramente en esta serie de casos donde 60% de las pacientes estudiadas se encontraban en etapas localmente avanzadas al momento del diagnóstico.

Esta frecuencia coincide con la de otros países en vías de desarrollo como Malasia.<sup>21</sup> En dicho estudio, Abdullah reportó que 60% de los casos nuevos diagnosticados en Kuala Lumpur estaban en etapas localmente avanzadas, con un tamaño del tumor en promedio de 5.2 cm. Este hecho contrasta con países desarrollados, en donde menos de 10% de los casos nuevos se encuentra en dichas etapas clínicas. Sant<sup>22</sup> reportó que en Estados Unidos 41% de los casos registrados en el *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) se encontraban en etapas T1 N0 M0 y sólo 5% eran tumores T4. Al mismo tiempo, en Europa, el *European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients* (EUROCARE) informó que 29% de los casos se diagnostican en etapas clínicas tempranas.<sup>22</sup>

Como se ha señalado, la falta de métodos de tamizaje y detección oportuna se reflejan en lo avanzado del padecimiento al momento del diagnóstico en el país.<sup>23</sup> En México, durante el 2000 se realizaron 43,065 estudios de mastografía de tamizaje, lo que equivale a una cobertura de 0.77% de las mujeres de 40 años y más de la población abierta.<sup>24</sup> En este estudio, en casi 4%, el diagnóstico se estableció durante el tamizaje. Aunado al déficit en la cobertura, es necesario recalcar los problemas técnicos; un estudio de la Organización Panamericana de Salud (OPS) encontró que sólo 52-81% de los equipos satisfacen los controles de calidad.<sup>25</sup>

El presente análisis demuestra que un tratamiento eficaz administrado a pacientes sin recursos permite obtener el mismo beneficio en control tumoral, respuesta patológica y supervivencia global como la observada en los estándares mundiales. En el análisis la supervivencia a 30 meses fue de 78%. Si bien el seguimiento es corto, los resultados del estudio mundial de supervivencia a cinco años de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama varían de 84% en Estados Unidos a menos de 65% en Brasil y Eslovaquia.<sup>26</sup>

El tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama es un estándar. Un meta-análisis de nueve estudios aleatorios que incluyeron un total de 3,946 pacientes demostró gran variabilidad en respuesta clínica (7-65%) y patológica (4-29%).<sup>27</sup> En el presente análisis, el porcentaje de respuesta clínica de forma global fue 86% discretamente mayor al reportado en el meta-análisis, a pesar de esta elevada tasa de respuesta, no se logró incrementar el porcentaje de cirugías conservadoras, a pesar de que en la actualidad se han propuesto diferentes técnicas como el marcaje de la posición del tumor sobre la piel con un tatuaje<sup>28</sup> para superar las dificultades técnicas

respecto a la localización del tumor en pacientes con respuesta completa posterior a la quimioterapia neoadyuvante. Otras técnicas descritas son la colocación de marcadores metálicos guiados por ultrasonido o por embolización.<sup>29</sup> En el instituto aún no se cuenta con estas técnicas, lo que dificulta el procedimiento quirúrgico conservador, especialmente en presencia de respuesta clínica completa. En este estudio se encontró RPC global de 26.5%, que es valor dentro del margen esperado.<sup>12</sup>

Se ha publicado la quimiosensibilidad de los TTN.<sup>30</sup> Carey informó que 27% de los TTN muestra RPC con un esquema de quimioterapia basado en antraciclina. En el presente estudio se encontró 25% de RPC en este subgrupo. Si bien estos tumores son altamente quimiosensibles, se asocian con pobre supervivencia; a cuatro años se estima una mediana de supervivencia de 71% (51-84%). En esta serie a 30 meses de seguimiento la supervivencia libre de enfermedad fue de 70%, similar a la reportada por Carey.

Acercas de los tumores HER2 positivo, se ha demostrado que la adición de trastuzumab a la quimioterapia mejora el porcentaje de RPC, con tasas que oscilan de 39 a 66% y con ello el pronóstico.<sup>13-14</sup> Buzdar encontró que en aquellas pacientes que alcanzaron RPC, la supervivencia es de 100%. En el presente estudio, la tasa de RPC fue de 41%. En este grupo, la supervivencia libre de enfermedad fue de 92%.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la mayor parte de los países de América Latina (58% de la población mundial) cuenta con registros de calidad y cobertura media. Con menor calidad y cobertura se ubican Nicaragua, Paraguay, Perú, Ecuador y República Dominicana (11% de la población) y con buena calidad figuran Bahamas, Cuba, México, Venezuela y Chile (30% de la población).<sup>29</sup> Este hallazgo deja a 70% de la población sin cobertura médica. En el INCAN, antes de la inclusión del cáncer de mama dentro del esquema del SP, la pérdida de seguimiento de este grupo de pacientes era de 21%; si bien estos datos no están publicados, era un problema constante. Este abandono estaba asociado a los costos de tratamiento por pago directo de bolsillo. A partir de la cobertura de los gastos del tratamiento, la pérdida del seguimiento es < 5.8%. Sin duda, el SP ha cambiado la historia natural de cáncer de mama en México para población no derechohabiente al esquema tradicional de seguridad social.

Sin embargo, el reto del cáncer de mama en México persiste. El diagnóstico tardío en etapas avanzadas implica bajos índices de curación y muy alto



costo de tratamiento. Aunado al largo control de la enfermedad con el riesgo de recurrencia y la necesidad de segundas o terceras líneas de tratamiento, lo que significa costos adicionales. Por ello, es indispensable mejorar el Programa de Detección Oportuna de Cáncer de Mama en nuestro país. Ello implica no sólo un esfuerzo de mayor número de mastografías, sino también el control de calidad de las mismas, la referencia oportuna para el diagnóstico y tratamiento especializado, así como brindar educación e información para la salud al creciente número de mujeres en riesgo para cáncer de mama en México.

## CONCLUSIÓN

Éste es el primer análisis de eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama desde la introducción del Seguro Popular, se hace evidente una reducción de las pérdidas de las pacientes en el tratamiento y en el seguimiento. Con una efectividad del tratamiento similar a la reportada en la literatura con 15% de RPC y supervivencia a 30 meses de 80%. La cobertura de los gastos de salud permite tratar a una mayor cantidad de pacientes de forma óptima. Es necesario hacer énfasis en que los esfuerzos deben dirigirse a un diagnóstico temprano.

## REFERENCIAS

- Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. RHNH 2002.
- Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, et al. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Sal Púb Méx* 2009; 51(Supl. 2): S208-S219.
- Porter PL. Global trends in breast cancer incidence and mortality. *Sal Pub Mex* 2009; 51(Supl. 2): S141-S146.
- Schwartsmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol* 2001; (Suppl. 18): 118S-124S.
- Adebamowo CA, Adekunle OO. Case controlled study of the epidemiological risk factor for breast cancer in Nigeria. *Br J Surg* 1999; 86: 665-8.
- Lozano-Ascencio R, Gómez-Dantés H, Lewis S, et al. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y El Caribe. *Sal Púb Méx* 2009; 51(Supl. 2): S147-S156.
- Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, et al. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Sal Púb Méx* 2009; 51(Supl. 2): S335-S344.
- Educational Book 2004, 40th Annual Meeting ASCO.
- El Saghir NS, Eniu A, Carlson RW, et al. Locally advanced breast cancer treatment guideline implementation with particular attention to low-and middle-income countries. *Cancer* 2008; 103 (Suppl. 8): 2315-24.
- Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9304-11.
- Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96-102.
- Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1037-44.
- Buzdar A, et al. *Proc ASCO* 2004; 23: 7 (Abstract 520).
- Hurley J, Doliny Ph, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin and trastuzumab as a primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1831-8.
- Peto R. The worldwide overview: new results for systemic adjuvant therapies. Plenary Lecture. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX. 2007.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-14.
- Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research* 2009; 11: R31 [Doi:10.1186/bcr2261].
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-34.
- Carey L, Perau CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006; 295: 2492-502.
- Abdullah N, Hisham, Cheng-Har Y. Overview of breast cancer in Malaysian women: a problem with late diagnosis. *Asian J Surg* 2004; 27: 130-3.
- Sant M, Allemani C, Berrino F, et al. Breast cancer survival in Europe and the United States. A population based study. *Cancer* 2004; 100: 715-22.
- Mohar A, Bargalló E, Ramírez MT, Lara F, Beltrán-Ortega A. Recursos disponibles para el tratamiento del cáncer de mama en México. *Sal Púb Méx* 2009; 51 (Supl. 2): S263-S269.
- Martínez-Montañez OG, Uribe-Zúñiga P, Hernández-Ávila M. Políticas públicas para la detección del cáncer de mama en México. *Sal Púb Méx* 2009; 51(Supl. 2): 350-60.
- Brandan ME, Villaseñor Y. Detección del cáncer de mama: estado de la mamografía en México. *Cancerología* 2006; 1: 147-62.
- Hortobagyi G, De la Garza Salazar J, Pritchard K, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 391-401.
- Davidson NE, Morrow M. An assessment of neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 159-61.
- Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S, et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 1995; 222: 612-8.

Reimpresos:

**Dra. Claudia Arce-Salinas**

Instituto Nacional Cancerología

San Fernando, Núm. 22

Col. Sección XVI, Tlalpan

14080, México, D.F.

Tel.: 5628-0400, Ext. 294

Fax: 5485-1237

Correo electrónico: haydee\_arce96@yahoo.com.mx

Recibido el 31 de marzo 2010.

Aceptado el 7 de julio 2011.