



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
I M S S

CANCER DE MAMA
ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA (ETAPA III)
TRATAMIENTO CONSERVADOR

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO GENERAL

P R E S E N T A:

DR. DANIEL ENRIQUE CAMACHO MELO



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994

1009
10
2013
JUL 2



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIRECTOR DE TESIS :

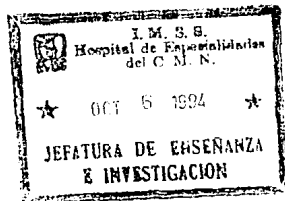
Dr. RICARDO ROMERO JAIME.

**JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA
GLANDULA MAMARIA
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"Dr. LUIS CASTELAZO AYALA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

ASESOR :

DR. PATRICIO SANCHEZ

**SERVICIO DE GASTROCIRUGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



A handwritten signature in black ink, appearing to read "wacher".

DR. NIELS H. WACHER RODARTE

**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

Recibido en el Hospital de Especialidades del C. M. N. el día 06 de Octubre de 1994.

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to read "R. Blanco Benavides".

DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA GENERAL
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROCIRUGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

A MIS PADRES Y HERMANOS :

**POR SU APOYO INCONDICIONAL
POR SU CONFIANZA , COMPRENSION Y ESTIMULO.**

DIOS LOS BENDIGA.

CANCER DE MAMA

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

(ETAPA III)

TRATAMIENTO CONSERVADOR

INDICE

Introducción	1
Objetivos	4
Definición	5
Epidemiología	5
Etiología y Patogenia	6
Anatomía Patológica	8
Selección de Pacientes	13
Criterios de Inclusión	14
Criterios de Exclusión	16
Material de Investigación	17
Tipo de Estudio	17
Clasificación	18
Criterios de Valoración y Evaluación	20
Tratamiento	22
Justificación	25
Hoja de Recopilación de datos	26
Resultados	28
Discusión y Conclusión	29
Gráficas	30
Bibliografía	31

INTRODUCCION :

En los Estados Unidos de Norteamérica se diagnostican cada año 140,000 casos de cáncer mamario y ocurren 43,000 muertes atribuibles a la neoplasia. Aproximadamente de un 10 a 15 % de los casos de cáncer de mama diagnosticados en USA y un 30 a 60 % en el servicio de Tumores mamaros del Hospital de Oncología y del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala", ambos del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México D.F., se encuentran en una etapa localmente avanzada y con altas posibilidades de cursar con enfermedad micrometastásica para la cual se requiere tratamiento multimodal agresivo que incluye Cirugía , Radioterapia, Quimioterapia , y finalmente hormonoterapia. Dado que este grupo es heterogéneo en su presentación, se han desarrollado una multitud de combinaciones y secuencias de las diferentes modalidades de tratamiento disponibles , ya que una sola modalidad de tratamiento no ha mostrado ser efectiva en terminos de beneficio en el control locoregional y sistémico de la enfermedad ni en la sobrevida global.

El cáncer mamario , constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial, ya que es considerado como el padecimiento neoplásico maligno que afecta con mayor frecuencia a la población femenina.

Se han realizado varios programas de educación a la población en general con el fin de lograr un diagnóstico temprano del padecimiento , lo cual aumentaría el resultado positivo para las pacientes tratadas en un momento adecuado, ya que al no haber desarrollo en pleno del cáncer se puede efectuar tratamiento local con excelentes resultados, desde luego antes de su diseminación. Según la objetividad y experiencia, los cirujanos consideran el cáncer de mama con ciertos grados de optimismo y pesimismo lo cual ha venido evolucionando a medida que se emplean técnicas novedosas y exitosas que mejoran sustancialmente la curabilidad de este padecimiento. Eventualmente 1 de cada 10 mujeres en USA desarrolla cáncer mamario. Los estudios epidemiológicos indican que la frecuencia de cáncer mamario varía de manera importante entre las diferentes áreas geográficas influenciadas por los patrones de migración .

La incidencia varía entre los grupos raciales, siendo muy baja en los indios estadounidenses de Nuevo México y en los Filipinos de Hawaii. En México, este padecimiento ocupa el segundo lugar en frecuencia de los padecimientos neoplásicos después de cáncer cervicouterino y más del 90% son autodetectados por la misma paciente, constituyendo en la mujer el 28% de todas las neoplasias malignas. Esta frecuencia se ha incrementado en la última década en un 1% anual de predominio en mujeres menores de 40 años de edad.

El tratamiento del cáncer primario de mama, ha evolucionado de manera importante, recordando la primera mastectomía realizada por Boylston el 28 de Julio de 1918, logrando una sobrevida de 39 años con dicha paciente. En 1853, Paget estableció que la cirugía rara vez cura a los pacientes con enfermedad avanzada; en 1894 Halsted menciona casos similares tratados con una mastectomía radical clásica, encontrándose una supervivencia del 50% en 2 años. En 1898, RudoMutas expresó sus dudas con respecto a la cirugía y su experiencia con la mastectomía de Halsted, resultando menos satisfactoria con 62% de fracasos en 3 años.

Entre 1880 y 1968 se reportaron 4 informes de casos de Ca de mama no tratados de los cuales el 75% de las pacientes presentaban grandes tumores con metástasis a ganglios axilares y supraclaviculares encontrándose una supervivencia de 38 a 40 meses, 9-20% con sobrevida a 5 años y de 3-5 % con sobrevida a 10 años. En 1965, Devitt efectuó un estudio comparativo de 922 casos de cáncer de mama curables, tratados con mastectomía radical vs mastectomía simple más disección axilar baja, siendo similares los índices de supervivencia a los 5 y a los 10 años. En 1974, Adair estudió 1,458 casos de postmastectomía radical por 3 años, cuyos resultados fueron los siguientes: 61% murieron, 37% curaron, 2% se perdieron en la subsecuencia; así mismo se destacó que el 13% de todas las sobrevivientes, padecieron Ca de mama contralateral. Se notifica que el incremento en el porcentaje de curación se debió al uso de radioterapia por Mcwither y Scotland en 1940. En 1960 Harper y Walpole introdujeron antiestrógenos (Tamoxifeno y Trifeniletlenol), hasta que Veronessi introdujo la cuadrantectomía con radiación en 1973.

Hasta mediados del siglo XIX la mayoría de los casos se diagnosticaban en etapas localmente avanzadas, actualmente se cuenta con una modalidad de tratamiento local, y no se dispone de tratamiento sistémico para la enfermedad micrometastásica. La Cirugía es el único procedimiento que se puede ofrecer para el

control local. De tal manera , que hasta mediados del siglo XX se continúan realizando procedimientos quirúrgicos extensos con esta finalidad como el descrito por Wangenstein en 1949, la mastectomía super-radical , que combina la mastectomía radical y la disección de los ganglios supraclaviculares con esternotomía y disección de ambas cadenas ganglionares mamarias internas, o como el procedimiento de Prudente que incluye la desarticulación del hombro. Estos procedimientos se asociaron con una elevada morbimortalidad y de pobres resultados en terminos de control locorregional y sistémico, así como en la sobrevida .

OBJETIVOS :

.- **Objetivo General :** Evaluar y analizar retrospectivamente los resultados clínicos y de curabilidad en el tratamiento conservador (No mutilante) en el cáncer de mama localmente avanzado en el servicio de tumores mamarios del Hospital de Oncología y de Ginecología y Obstetricia "Dr, Luis Castelazo Ayala" del Centro Médico Nacional Siglo XXI de la Ciudad de México , en el periodo comprendido entre 1 de Enero de 1986 al 31 de Agosto de 1994.

.- **Objetivos Especificos :** * Evaluar el efecto de la Cito-reducción Quirúrgica.

- En la negativización de la muestra.
- En el control Locorregional.
- En el pronóstico.

* Evaluar el efecto de la Radioterapia.

- En la negativización de la muestra.
- En el control Locorregional.
- En el pronóstico.

DEFINICION

El cáncer de mama localmente avanzado, es por definición una enfermedad sistémica crónica y degenerativa que comprende un grupo heterogéneo de pacientes con Tumor de tamaño variable, desde el tumor No palpable(T0), hasta aquellos que miden mas de 5 cms (T3), con o sin implicación de tejidos adyacentes (piel, músculo, pared torácica) (T4 a-c), con afección ganglionar (N1-3) y sin enfermedad metastásica manifestada clínicamente (M0); Generalmente es de inicio silencioso que presenta signos de diseminación entre 10 a 20 años posteriores al diagnóstico, pudiendo ser multicéntrico en un 13 - 40 % y es bilateral hasta en un 2 %.

EPIDEMIOLOGIA

Un análisis epidemiológico indica que el cáncer de mama se presenta en una edad promedio de 48.5 +/- 3 años. Es mas frecuente en las mujeres blancas, con historia familiar de Ca mamario positivo, enfermedad mamaria benigna, nuliparidad o primiparidad después de los treinta años de edad, menarca antes de los 11 años, tratamientos hormonales, medio socioeconómico alto, obesidad y dieta rica en grasas animales, exposición a radiaciones ionizantes, y ultimamente se ha implicado en el desarrollo del cáncer a la reserpina y a los colorantes para el cabello.

El cáncer de mama alcanza su frecuencia máxima después de la menopausia, observandose un incremento del 1% anual en los últimos 10 años así como un predominio en las mujeres menores de 40 años de edad. En el 45% de los casos el cáncer mamario se presenta en el cuadrante superior externo de la glándula mamaria, el 25% en la zona central, 15% en el cuadrante superior interno, el 10% en el cuadrante inferior externo y el 5% en el cuadrante inferior interno. La

diseminación ocurre principalmente por metástasis a los ganglios linfáticos regionales en un 50-66% de las pacientes que se someten a mastectomía, en las cuales el 30% presentan ganglios mamaros internos, especialmente aquellas con cáncer en la zona central o mitad interna de la glándula. La diseminación hematológica a huesos pélvicos, columna vertebral, fémur, costillas, pulmón e hígado es más frecuente que a cerebro.

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

El carcinoma de la glándula mamaria experimental en ratón hembra ha sido el modelo empleado en enfermedad humana. En estos animales tienen importancia cuatro factores de relativa influencia:

1. Factores genéticos, 2. Factores Hormonales, 3. Factores virales,
4. Factores Ambientales.

1. Factores Genéticos: El riesgo de cáncer mamario en mujeres con antecedentes familiares de la enfermedad, es aproximadamente dos veces mayor que en la población en general. Se conocen hipótesis sobre el mecanismo de transmisión de la predisposición genética sabiéndose multifactorial o poligénico (Oncogénes); varios estudios sugieren que al menos el 50% de los cánceres mamaros tienen sobreexpresión genéticamente alterada por productos oncogénicos. Existen oncogénes o protooncogénes definidos por su habilidad para inducir la transformación celular por transferencia del ADN en el establecimiento del sistema Murino-Fibroblasto 3T3, lo cual ha permitido identificar la traslocación, amplificación del gen o traslocación cromosómica. La mayoría de los carcinomas mamaros en la mujer han mostrado elevación de niveles p21, en comparación a la mama normal y a la mayoría de las lesiones benignas. El virus de tumores mamaros del ratón hembra, es un mutágeno biológico que integra sitios selectivos en el genoma murino-celular; Ha sido empleado como un marcador para identificar eventos mutágenos. Los oncogenes int-1, int-2, e int-3, frecuentemente contienen un genoma viral integrado en frecuencias celulares adyacentes en virus de ratón hembra inductores de Ca de mama. Las proteínas int-1 e int-2 están

expresadas en tejidos embrionarios durante estados principales de desarrollo. La amplificación del int-2 ha sido demostrada recientemente en carcinoma mamario humano, localizado en el cromosoma 11. Existe una relación importante entre int-2 con la recurrencia y metástasis local o a distancia.

2. Factores Hormonales : La actividad estrogénica no antagonizada se considera importante en la génesis del cáncer mamario. Los estrógenos producen cambios de proliferación en los conductos durante el aumento y la disminución normales durante el ciclo menstrual, mientras que los esteroides regulan la actividad de los genes. Las células blanco poseen proteínas de conjugación y se ha comprobado que las células normales en los órgano blanco o efectoras, como mama y endometrio conjugan selectivamente esteroides de tipo del 17-beta estradiol. Se han identificado proteínas conjugadoras semejantes en las células del cáncer mamario que de alguna manera activan la síntesis del AND y la actividad de reproducción en células blanco. La nuliparidad y la menarca temprana representan una vida reproductora duradera con exposición continua a los máximos niveles de estrógenos en cada ciclo menstrual, mientras que el embarazo y la menarca tardía acortan la exposición a estrógenos. En las mujeres postmenopausicas aumenta la frecuencia del cáncer mamario, tumores ováricos funcionales e hiperplasia de la corteza ovárica con producción aumentada de estrógenos. La presencia o ausencia de receptores estrogénicos, tiene la capacidad de unir y transportar la molécula esteroidea hacia el núcleo para que pueda ejecutar funciones específicas. El grado de capacidad de unión se expresa en femtomoles por miligramo de proteínas del citosol.

3. Factores Virales : Bitther, demostró en 1936 la etiología viral de tumores mamaros en roedores. El agente es un virus ARN identificable como partícula citoplasmática, llamadas de tipo B en células tumorales mamaras. Se transmite verticalmente por la leche de la madre, a los neonatos que lactan. posee polimeraza de AND, que depende de ARN. en muestras de leche de mujeres de una comunidad endogámica, se identificaron virus tipo B ; y en estas mujeres existe una frecuencia extraordinariamente alta de cáncer mamario.

ANATOMIA PATOLOGICA

El cáncer de mama es mas frecuente en la mama izquierda que en la derecha , en proporción de 110/100. Puede presentarse en su forma infiltrante o no infiltrante y contener abundante estroma fibroso o muy poco ; Algunas de estas neoplasias secretan mucina y otras veces se extienden hasta la piel y producen la enfermedad de Paget. Más del 90% de los casos son de origen epitelial (epitelio de los conductos), siendo los lobulillos mamarios sitios de origen menos frecuentes. La unidad anatómica de la glándula son los conductos pequeños, medianos y grandes.

El cáncer mamario se origina de un conducto grande en un 70%-90%.El carcinoma lobular se origina en los conductos pequeños terminales y constyituye el 5 - 10% , y el coloide o mucinoso (productor de mucina), constituye el 3-5%.

Existen diferentes tipos de carcinoma de glándula mamaria, entre ellos :

1. Carcinoma Lobular, In Situ.
2. Invasor de los lobulos.
3. Carcinoma canalicular , in situ.
4. Infiltrante de los conductos.
5. Carcinoma medular.
6. Tumores coloides o mucinosos.

7. Enfermedad de >Paget (carcinoma canalicular que se propaga a piel).
8. Tubular, Adenoquistico , Papilar, Carcinosarcoma (formas histológicas poco frecuentes).

Carcinoma Lobular: Puede ser no infiltrante (in Situ), o infiltrante. Las lesiones no infiltrantes , no originan cambios morfológicos macroscópicos; cuando el tumor es infiltrante, puede palparse en forma de masa y se origina de conductos terminales pequeños , tiende a ser bilateral en un 20%, además frecuentemente tienen origen multicéntrico en la misma glándula. Con este patrón difuso, el carcinoma in situ es difícil de diferenciar histológicamente de la gran variedad de atipias proliferantes que se observan en la enfermedad fibroquistica, especialmente la variante de adenosis.

Carcinoma Canalicular No Infiltrante : Mientras el Tumor permanece circunscrito a los límites de la membrana basal canalicular, se puede considerar No infiltrante ; Iniciando en forma de proliferaciones anaplásicas del epitelio canalicular, que por último llenan y ocluyen los conductos con células neoplásicas. El tumor se presenta como un foco de límites pocos precisos, de consistencia aumentada por la dilatación y la solidificación de los conductos; aunque a veces no producen cambios en la consistencia del parénquima mamario. En cortes histológicos se observan que los conductos están ocupados por tejido necrótico formado por células epiteliales neoplásicas. Al avanzar la lesión, la neoplasia intracanalicular se extiende a través de la membrana basal y el tumor se convierte de carcinoma intracanalicular a carcinoma infiltrante.

Carcinoma Canalicular Infiltrante : Se presenta como nódulos bien circunscritos de consistencia pétrea, con diámetro promedio de 2 cms, rara vez excede a los 4 cms; posee inserción infiltrante a las estructuras vecinas con fijación a la pared torácica subyacente, hundimiento de piel y retracción del pezón. Al corte histológico

presenta consistencia cartilaginosa dura y al rasparla produce un líquido blanco y mucoso formado por el estroma fibroso cartilaginoso, hialino y denso, en el cual se encuentran esparcidos nidos pequeños aislados o franjas largas, filamentosas o irregulares de células epiteliales. Las células son poligonales y comprimidas que presentan núcleos pequeños intensamente cromáticos. Las células de los bordes del tumor infiltran al tejido fibroadiposo adyacente, así como a los linfáticos perivasculares y perinerviosos.

Carcinoma Medular : Se considera como una variedad del carcinoma intracanalicular infiltrante poco frecuente que tiende a producir grandes masas tumorales blandas y sólidas con diámetro entre 5cc a 10 cm. Este carcinoma no presenta formación de tejido fibroso y por ello son bastante compresibles, difícil de detectar por palpación, tienen escaso estroma, así como masas, capas y cordones irregulares de células que se desarrollan sin una organización particular, puede haber infiltración linfocitaria notable en el tejido conectivo escaso del tumor.

Carcinoma Mucinoso : Es considerado también como variedad poco frecuente del carcinoma canalicular infiltrante, de crecimiento lento que produce grandes masas gelatinosas circunscritas de coloración gris azulosa pálida notándose en la porción central un reblandecimiento quístico o hemorrágico. Se aprecian además grandes lagunas y masas de mucina basófila amorfa que diseca y se extiende hacia los espacios tisulares y los planos de despegamiento adyacente. En la mucina flotan pequeños islotes de células neoplásicas aisladas que a veces forman glándulas y vacuolación celular.

Adenocarcinoma : Es un tumor coloide con glándulas bien definidas cuyo interior contiene secreción mucosa.

Enfermedad de Paget : Es una forma de carcinoma intracanalicular que nace en los conductos excretores principales y se extiende hacia la piel del pezón y de la areola, ocasionando así cambios eczematoideos en la zona mencionada. Los cambios cutáneos van precedidos por carcinoma intracanalicular. Esta enfermedad tiende a presentarse en una edad más avanzada y el pronóstico es menos favorable que el carcinoma canalicular no invasor, cabe mencionar que en un 40% de estas mujeres se descubren metástasis en el momento de la cirugía. La piel del pezón y de la

areola a menudo presentan grietas, úlceras, exudación, hiperemia inflamatoria y edema adyacente. En la lesión avanzada el tumor se extiende por toda la membrana basal del conducto, hay invasión de la epidermis por células malignas (células de Paget), que son células voluminosas anaplásicas e hiper cromáticas, rodeadas por un halo claro.

Existen otras características comunes a todos los carcinomas infiltrativos. Inician como lesiones focales y se extienden progresivamente en todas las direcciones, adheriéndose a la aponeurosis profunda de la pared torácica por lo que se tornan fijos. La extensión hacia la piel puede causar fijación con retracción del pezón y hundimiento cutáneo, puede ocurrir linfangitis con oclusión de los vasos sanguíneos, causando linfedema y engrosamiento de la piel “en Corteza de Naranja”. Cuando el tumor afecta los conductos excretores principales, sobretodo en la variante intracanalicular puede ocurrir retracción del pezón. Durante la gestación, los carcinomas tienden a infiltrarse ampliamente en el parénquima mamario involucrando la mayor parte de los linfáticos ; producen tumores de presentación aguda, con rubor y dolor, produciendo la variedad Inflamatoria, la cual es solo una variante clínica que entraña diseminación difusa.

Las vías de diseminación linfática son lateralmente en dirección de la axila, hacia los ganglios supraclaviculares y cervicales , hacia el lado interno de la mama opuesta y profundamente hacia los ganglios linfáticos intratorácicos, principalmente satélites de las cadenas mamarias internas.

Cistosarcoma Phylloides : Es un tumor benigno que puede originarse a partir de un fibroadenoma, casi siempre se presenta como una masa quística caliente y blanda, regularmente su aparición es antes de los 30 años de edad, como resultado de un aumento en la sensibilidad de un foco mamario a los estrógenos, nódulo pequeño, circunscrito y móvil formado por estroma fibroblástico circunscribiendo a espacios glandulares.

Papiloma Intraductal : Es una lesión benigna que puede presentarse dentro de los conductos o quistes Las lesiones raramente son palpables y se manifiestan por un exudado sanguinolento, seroso o turbio a través del pezón. Por lo regular el conducto está dilatado y posee sangre reciente o modificada producida por la

obstrucción, la necrosis y la descamación del epitelio de la superficie del papiloma. Las lesiones son pequeñas y rara vez miden más de 1 cm., presentan un armazón de tejido conectivo cubierta por una o dos capas de células epiteliales cúbicas pequeñas y regulares. Se observan varios grados de atipia hasta el carcinoma papilar patente, en el cual el epitelio está apilado en núcleos y masas regulares sobre el centro fibroso cuando se acompaña de neoplasia importante del epitelio, invasión del estroma, pedículo e incluso la base del conducto subyacente.

SELECCION DE PACIENTES

* Se incluyeron pacientes con Càncer de mama histopatològicamente confirmado, ductal o lobulillar infiltrante.

* Se incluyeron pacientes con enfermedad localmente avanzada :

- Etapa III A. (T0 N2-3 M0)

T1 N2-3 M0

T2 N2-3 M0

T3 N1-3 M0

T3 N2-3 M0

- Etapa III B. (T4a Cualquier N M0)

T4b Cualquier N M0

T4c Cualquier N M0

* Se incluyeron pacientes tratadas de la siguiente manera :

Radioterapia + Biopsia Incisional + Tumorectomia + Diseccion

Radical de axila + Hormonoterapia.

CRITERIOS DE INCLUSION :

.-Reporte histopatológico de cáncer de mama ductal o lobulillar infiltrante.

.-Reporte histopatológico de la pieza quirúrgica que incluya :

.-Tipo Histológico

**.-Grado de diferenciación con los criterios histopatológicos de
Scarff.Bloom.Richardson**

.-Límites quirúrgicos.

.-Tamaño de la lesión.

.-Característica de los ganglios linfáticos resecaados.

.-Permeación linfovascular

.-Característica de los Multicentricidad.

.-Componente intraductal extenso.

.-Reporte Histopatológico de la biopsia incisional que incluya :

.-Tipo histológico.

.-Grado de diferenciación.

.-Càncer de mama localmente avanzado :

T0	N2-3	M0
T1	N2-3	M0
T2	N2-3	M0
T3	N1-3	M0
T4a-c	N1-3	M0
T1-4 a-c	N3	M0

.-Expediente clinico completo.

.-Enfermedad medible

**.-Pacientes que se sometieròn a tratamiento conservador (No Mutilante)
de càncer de mama localmente avanzado (Estadio III).**

CRITERIOS DE EXCLUSION :

- * Tumores clasificados como T3 N0 M0 , T4d y con gánglios supraclaviculares.
- * Pacientes con etapificación Mx ó M1 al momento del diagnóstico y durante el tratamiento y 4 primeras semanas de terminada la última modalidad de tratamiento local.
- * Pacientes estudiados de manera incompleta.
- * Pacientes con tratamiento previo fuera del servicio o con esquemas de tratamiento no comprendido en este protocolo.
- * Pacientes con cáncer de mama previo No clasificado.
- * Pacientes con tratamiento incompleto.
- * Pacientes con cáncer de mama bilateral sincrónico o metacrónico.
- * Pacientes cuyo seguimiento se pierde y se desconoce su evolución.

MATERIAL DE INVESTIGACION

Los datos a evaluar se obtuvieron de expedientes clínicos de las pacientes incluidas en el estudio de acuerdo con los criterios de inclusión mencionados. Los expedientes correspondientes a cada una de las pacientes se encuentran archivados en los hospitales de Oncología y Ginecoobstetricia del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en la Ciudad de México, D.F.

TIPO DE ESTUDIO

Se realiza éste estudio como Tesis de Postgrado de la especialidad de CIRUGIA GENERAL que se imparte en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. El tipo de estudio se plantea de manera retrospectiva, con análisis de resultados, así mismo se considera longitudinal ya que se revisan casos de cáncer de mama clasificados como localmente avanzados de acuerdo a los criterios de A.J.C.C. tratados entre el 1 de Enero de 1986 y el 31 de Agosto de 1994.

CLASIFICACION :

A. De acuerdo al Tipo de crecimiento celular (5,14) :

Tipo I : No metastásico :

1. Carcinoma Intra canalicular o comedocarcinoma que No invade el estroma , puede haber enfermedad de Paget, si esta afectado el epitelio del pezón.
2. Carcinoma Papilar, que solo se haya en los conductos.
3. Carcinoma Lobular In Situ.

Tipo II : Rara vez tiene metástasis :

1. Cáncer mucinoso o coloide extracelular puro.
2. Cáncer medular con infiltración linfocítica.
3. Adenocarcinoma bien diferenciado.
4. Carcinoma Papilar.

Tipo III : Moderadamente metastásico (siempre Invasivo) :

1. Adenocarcinoma infiltrante.
2. Carcinoma Intraductal o con invasión del estroma.
3. Carcinoma Lobular Infiltrante.
4. Todos los tumores No clasificados como tipo I, II ó IV.

Tipo IV : Muy Metastásico :

1. Carcinoma indiferenciado con células sin disposición ductal, ni tubular.
2. Todos los tipos de tumores que sin duda invaden vasos sanguíneos.

B. De acuerdo a la magnitud de propagación (T N M) :

- T1 N0 M0** : Tumor menor de 2 cm. de diámetro, sin fijación a la piel, sin signos clínicos de metástasis a ganglios linfáticos axilares móviles.
- T1 N1 M0** : Lesión menor de 2 cm. de diámetro, asociada a signos clínicos de metástasis a ganglios linfáticos axilares móviles.
- T2** : Tumor de 2 a 5 cm. de diámetro con infiltración o úlcera de la piel, sin fijación pectoral.
- T3** : Tumor de 5 a 10 cm. de diámetro infiltrante o ulcerado con fijación pectoral.
- T4** : Tumor mayor de 10 cm. de diámetro con ataque de la piel que no excede la mama, con fijación a la pared torácica.
- N0** : No hay compromiso ganglionar.
- N1** : No hay compromiso de ganglios axilares móviles.
- N2** : Compromiso de ganglios axilares fijos.
- N3** : Compromiso de ganglios supraclaviculares. Edema del Brazo Ipsilateral.
- M0** : Sin evidencia de metástasis.
- M1** : Presencia de metástasis que incluyen ataque de la piel más allá de la mama y ganglios opuestos.

En 1971 Gallager y Martin, introdujeron por primera vez el término cáncer de Seno mínimo, designado para determinar un tumor no mayor de 0.5 cm de diámetro que puede ser invasivo o no invasivo, ductal o lobar , tubular, medular y coloide, enf. de Paget.

Cáncer de mama temprano : Lesión neoplásica de la glándula mamaria detectada en un estado temprano de desarrollo y limitado . la mayor parte de los cánceres mínimos son tempranos.

Cáncer de seno oculto : Indica un cáncer no palpable asintomático no demostrable mamográficamente. La mayoría de los cánceres mínimos son ocultos.

CRITERIOS DE VALORACION Y EVALUACION :

Cuadro Clínico :

Aproximadamente el 90% de las anomalías mamarias , son autodetectados por la misma paciente y un 5% son descubiertos como hallazgo accidental. El cáncer mamario se manifiesta clínicamente como una masa nodular firme de consistencia dura, indolora , fija, con bordes definidos (debido a invasión local). En ocasiones se aprecia a la palpación una escasa acumulación de tejido adiposo por encima de los nódulos cancerosos de pequeño tamaño, A la inspección se aprecia en ocasiones y de acuerdo al estadio del tumor, una asimetría relativa de ambas mamas , así como en patología mas avanzada se aprecia enrojecimiento, edema , formación de nódulos, o ulceraciones, así mismo puede existir aumento o disminución del volumen de la mama afectada y adenopatía axilar o supraclavicular. En raras ocasiones el primer síntoma consiste en dolor a nivel del brazo ipsilateral, dorsalgia secundaria a metástasis ó palpación de masa axilar correspondiente.

Métodos Diagnóstico :

El estudio de un tumor mamario sospechoso de ser maligno requirió de una serie de estudios que incluyen el interrogatorio y la exploración física, así como

estudios de gabinete que comprenden : telerradiografía de tórax, mastografía y/o xeromastografía y ultrasonografía. El diagnóstico se confirmó mediante biopsia por aspiración, biopsia con aguja de truckut o biopsia incisional. Los mismos procedimientos se emplearon tanto en el diagnóstico del tumor primario como de las recurrencias. Los hallazgos histopatológicos de las biopsias se confirmaron en el estudio de la pieza operatoria.

Mediciones de Las Lesiones :

Las dimensiones del tumor se establecieron en el momento de la exploración física y mediante el estudio mastográfico . Se obtuvieron las dimensiones en dos planos y se reportaron en unidades del sistema métrico decimal.

Sistema de Etapificación :

Se emplearon los criterios definidos por The American Joint Committe on Cancer en Chicago, USA en 1988 y los cuales se expresan en el sistema de etapificación para el cáncer de mama TNM.

Diagnóstico Diferencial :

Un tumor mamario debe diferenciarse de inmediato de otras patologías inflamatorias basándose generalmente en el tiempo de evolución y la desaparición del tumor en un periodo de pocas semanas y mediante corroboración por biopsia. Las lesiones que con mayor frecuencia se deben tomar en cuenta son : Displasia mamaria (enfermedad quística de la mama), Fibroadenoma , papiloma intraductal, ectasia de conductos y necrosis grasa, trombosis de las venas toracoepigástricas y de la flebitis subcutánea esclerosante (Enf. de Mondor).

TRATAMIENTO

En el servicio de tumores mamarios del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala" así como en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social se cuenta con los siguientes esquemas de tratamiento para el cáncer de mama localmente avanzado, desde luego en este trabajo de investigación nos enfocamos al tratamiento conservador (No Mutilante) de esta misma patología.

a. Los tumores de localización periférica o que implican menos del 20% de la glándula mamaria se sometieron a tumorectomía con el fin de establecer la histología y determinar receptores hormonales. Se continúa con quimioterapia (4 ciclos de F.A.C.), seguida de Radioterapia (ciclo mamario completo + Incremento con implantes de Iridio). Se continúa con quimioterapia (4 ciclos de F.A.C.); al término de esta fase se valora a la paciente clínica y mastográficamente con el fin de decidir la siguiente fase de tratamiento. Las pacientes que presentaron actividad tumoral en axila se sometieron a disección radical de axila. Las pacientes que presentaron un tumor negativo para receptores hormonales , recibieron quimioterapia de segunda línea con CMF 6 ciclos. Las pacientes que presentaron tumores positivos para marcadores hormonales recibieron Tamoxifeno por 4 años. Así mismo se realizó seguimiento clínico y mastográfico.

b. Para tumores de localización central o que implica más del 20% de la glándula mamaria , se sometieron a biopsia incisional preferentemente para estudio histopatológico y determinación de receptores hormonales más quimioterapia con F.A.C. hasta alcanzar la máxima respuesta (1 a 5 ciclos). Las pacientes que presentaron una respuesta menor al 50% se les indicó radioterapia (ciclo mamario completo) valorándose posteriormente clínica y mastográficamente . La paciente que presentó persistencia de la actividad tumoral en mama se sometió a mastectomía radical modificada y si ésta se encontraba en axila se le realizó disección radical de axila. En aquellas pacientes que No presentaron receptores hormonales se les indicó quimioterapia de segunda línea (CMF 6 ciclos) , mientras que a aquellas que presentaron receptores hormonales se les indicó tamoxifen por 4 años con seguimiento clínico y mastográfico.

c. Los tumores de localización central o que implicaban más del 20% de la glándula mamaria se sometieron a biopsia incisional para un estudio histopatológico y determinación de receptores hormonales, igualmente se les aplicó quimioterapia a máxima respuesta con F.A.C. (1 a 5 ciclos). Cuando la respuesta resultó ser de más del 50% se realizó mastectomía radical modificada seguida de quimioterapia de consolidación con F.A.C. y finalmente radioterapia (ciclo mamario completo), así mismo se llevó seguimiento clínico y mastográfico.

Definición de las Respuestas :

La respuesta al tratamiento se valoró clínica e histopatológicamente y se definió con los siguientes criterios:

- Respuesta clínica completa : Desaparición de toda evidencia clínica de la enfermedad durante por lo menos 4 semanas.
- Respuesta clínica Parcial : Reducción del 50% en el tamaño de lesión de todas las áreas tumorales medibles con base al producto del largo y ancho por lo menos 4 semanas.
- Sin cambios : Imposibilidad de establecer una reducción del 50% ni un aumento del 25% del volumen total de una o varias de las lesiones medibles.
- Progresión de la Enfermedad : Se define como un incremento de más del 25% de la lesión original o el desarrollo de una nueva lesión.
- Enfermedad Residual microscópica : Margenes quirúrgicos con enfermedad microscópica no

visible en el momento de la cirugía, confirmada en el estudio histopatológico.

- Enfermedad residual macroscópica : Márgenes quirúrgicos con enfermedad residual macroscópica o visible confirmada en el estudio histopatológico.
- Evaluación de la respuesta global : La respuesta global comprende las respuestas completas y parciales en conjunto. Cada una de ellas evaluadas de acuerdo a la definición establecida
- Duración de las respuestas :
 - a. La duración de las respuestas completas se extiende desde la fecha en la que ha sido registrada por primera vez hasta la fecha en que se ha comprobado una progresiva recurrencia local o sistémica de la enfermedad por primera vez.
 - b. La duración de la respuesta parcial y global se extiende desde el primer día de tratamiento hasta la fecha de la primera observación de una progresión de la enfermedad o de recurrencias locales o sistémicas.

JUSTIFICACION :

Los fundamentos de cirugía en esta etapa se basan en un modelo de diseminación centrífuga y ordenada descrito por Halsted. Se considera a la diseminación hematògena de poca importancia y al càncer de mama como una enfermedad locorregional (Hipòtesis de Halsted). Con el conocimiento de la biología tumoral y considerando los hallazgos de J.h. Gray así como las observaciones de B. Fisher y G. Crile surge una hipòtesis alternativa a la Halstediana en relación al càncer de mama y que le da mayor importancia a la diseminación hemàtica y considera a los gànghlios linfáticos como una barrera inefectiva para la diseminación y al càncer de mama como una enfermedad sistèmica por lo que la extensión de los procedimientos terapèuticos locorregionales no impactan en el desarrollo de metástasis ni en la sobrevida.

Sobre esta hipòtesis se establecen las bases actuales bajo las cuales se apoya el tratamiento multimodal de càncer de mama. Los resultados obtenidos con este tipo de terapia han mostrado mejoría en el pronòstico y en la sobrevida en relación con controles històricos previos. El enfoque dado al tratamiento conservador (No Mutilante) se ha venido incrementando en los últimos años con excelentes resultados, siendo los últimos 7 meses el más utilizado como ideal para el càncer de mama localmente avanzado (Etapa III).

HOJA DE RECOPIACION DE DATOS :

CANCER DE MAMA
ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA
(ETAPA III)
TRATAMIENTO CONSERVADOR

Nombre de la paciente : _____

Edad : _____ Sexo : _____ Cédula : _____

Fecha de la Primera Consulta : ____/____/____

Antecedentes de Importancia :

Menarca : _____ IVSA: _____ G: _____ P: _____ C: _____ A: _____
Ingesta de Estrógenos : Si _____ No _____ Tipo: _____ Tiempo: _____
Edad (Primer embarazo) : _____
Antecedentes Familiares de Ca de Mama : Si: _____ No: _____
Patología mamaria Benigna Previa : Si: _____ No: _____ Fecha : _____
Tipo: _____ Tx: _____
Otros : _____

RESUMEN : _____

DATOS CLAVE :

Factores de Riesgo : _____
 Tiempo de Evolución : _____
 Radioterapia : Ciclos _____ Dosis _____
 Incremento : Si : _____ No : _____

CANTIDAD

Biopsias Previas : _____
 Fecha : _____ Resultado: _____

Fecha de Tumorectomía: _____ Tipo Histológico: _____
 Disección de Axila : Si : _____ No: _____
 Tratamiento Hormonal : _____

Mastografías : _____

Seguimiento : _____

Periodo Libre de Enfermedad : _____.

Caso : _____

RESULTADOS :

Se revisaron un total de 289 expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama localmente avanzado (Estadio III), valoradas y tratadas en los Hospitales de Ginecología y Obstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala" así como en el de Oncología, ambos del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social dentro del periodo de Enero de 1986 a Agosto de 1994 . De éstas pacientes se reporta una deserción al tratamiento de 63 de ellas (22%) desconociéndose actualmente se paradero y por consiguiente la evolución hasta el momento.

Así mismo se detectò que en el transcurso de 8 años, se registraron 27% de fallecimientos durante el tratamiento posterior a la tumorectomía en pacientes que cumplieron ciclos mamarios completos , ameritando en ocasiones incremento de radioterapia. Cabe señalar que se estuvo utilizando el sistema de colocación de implante de Iridium con buenos resultados, escasas complicaciones como abscesos locales que ameritaron desbridación y tratamiento abierto. El tiempo de evolución promedio de ésta patología se calculo en 6.7 años. Por lo general posterior a la tumorectomía las pacientes se sometieron a ciclos de quimioterapia a base de Fluorouracilo + Epirrubicina * Ciclofosfamida ó con el esquema de Ciclofosfamida + Metrotexate + Fluorouracilo .

El 51% de las pacientes han mostrado una evolución relativamente favorable, teniendo en cuenta que este tipo de tratamiento se realiza de manera mas inquisitiva a partir de Enero de 1994 y son pacientes que se procuran concentrar en el servicio de Tumores Mamarios del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Dr. Luis Castelazo Ayala", requiriendo de apoyo de Radioterapia y Quimioterapia, eventos que se llevan a cabo en el Hospital de Oncología y entre los dos se mantienen los datos actualizados de cada una de las pacientes de tal manera que el seguimiento es fidedigno logrando una estadística real de alto porcentaje. Cabe señalar que existen 26 combinaciones de TNM para catalogar un estadio III , las cuales se daban en las pacientes estudiadas, sin embargo el tratamiento que se llevó a cabo fue siempre conservador (no mutilante de la Glándula) y un 41 % ameritaron disección radical de axila .

DISCUSION :

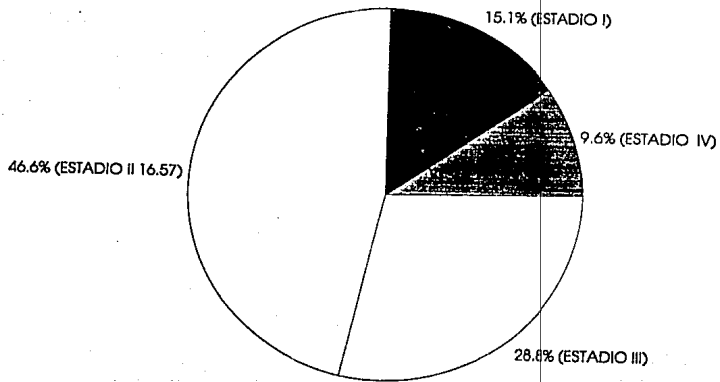
Los esquemas terapéuticos empleados, son el resultado de la combinación de los diferentes procedimientos de tratamiento locorregional y sistémico disponibles para el cáncer de mama localmente avanzado. Se fundamentaron en las hipótesis Halstediana y Alternativa. Dado que todos incluyen modalidades del tratamiento locorregional (Cirugía y/o Radioterapia) y sistémico (Quimioterapia y Hormonoterapia), deben ofrecer los mismos beneficios en términos de control locorregional y sistémico, así como en la sobrevida y pronóstico. Los resultados reportados en nuestro Hospital no son diferentes estadísticamente a los reportados por otros centros internacionales especializados en el tratamiento del cáncer de mama.

CONCLUSION :

El tratamiento conservador del cáncer de mama localmente avanzado, se ha convertido en un procedimiento que actualmente en voga nos está demostrando que la cirugía agresiva no se justifica para todos los casos de enfermedad. De tal manera que se evita mutilar la glándula mamaria afectada, y se logra, con ayuda de quimioterapia, radioterapia y en ocasiones disección radical de axila un porcentaje alto de curabilidad que se traduce en bienestar de la paciente, asegurándole mejor calidad de vida y desenvolvimiento social postquirúrgico aceptable psicológicamente. Se considera que a medida que se investigue y se logren resultados satisfactorios con nuevos procedimientos cada vez menos agresivos, en un futuro cercano probablemente se avance a la siguiente etapa con métodos relativamente más sencillos.

G R A F I C A S*********

CANCER DE MAMA
1986-1994



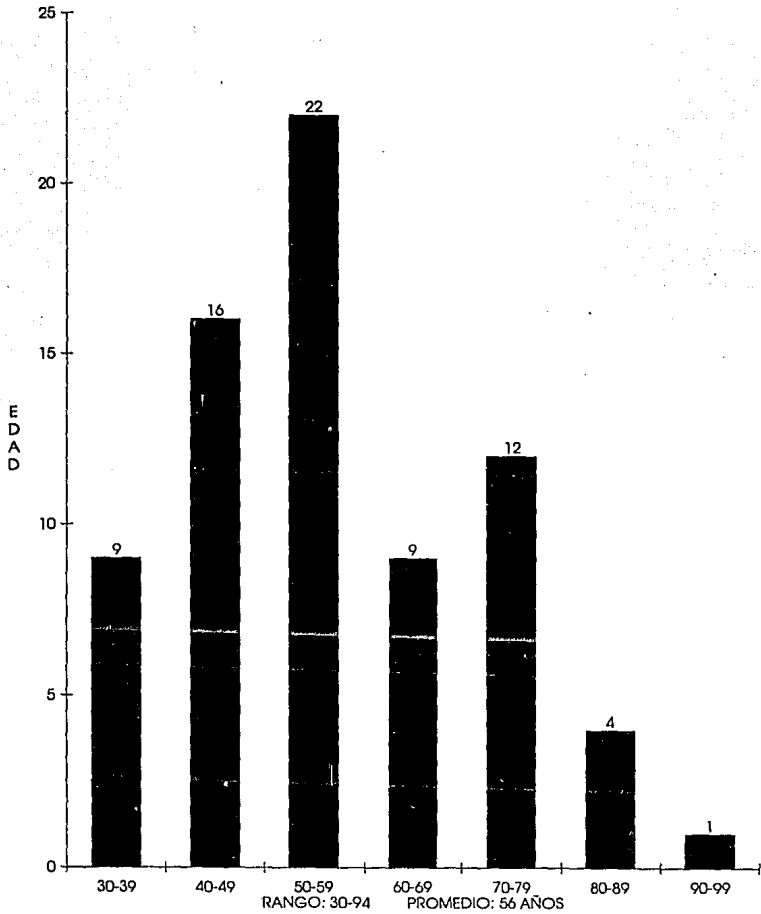
GRAFICA 0

ESTADIOS CLINICOS

IMSS

CANCER DE MAMA

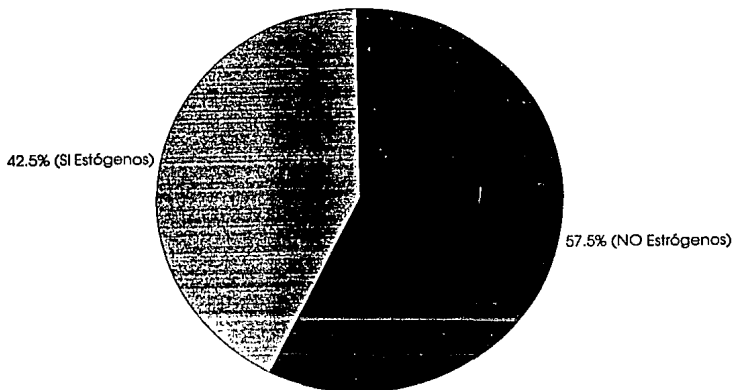
ETAPA III 1986-1994



GRAFICA 1

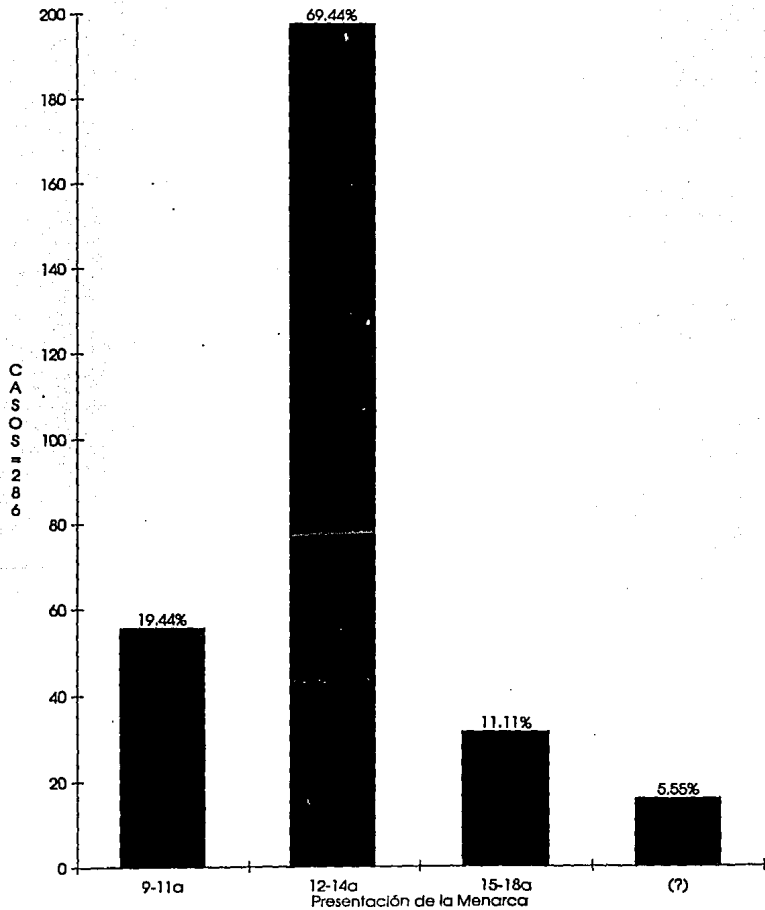
IMSS

CANCER DE MAMA
ETAPA III (1986-1994)

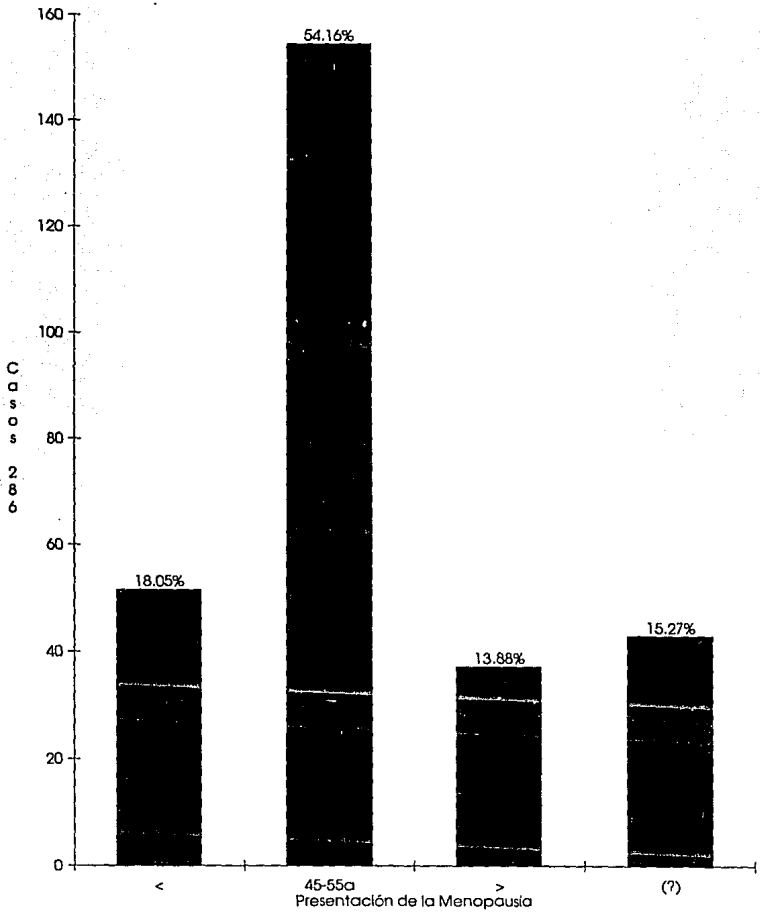


GRAFICA 2 **USO DE ESTROGENOS** **IMSS**

CANCER DE MAMA
ETAPA III (1986-1994)



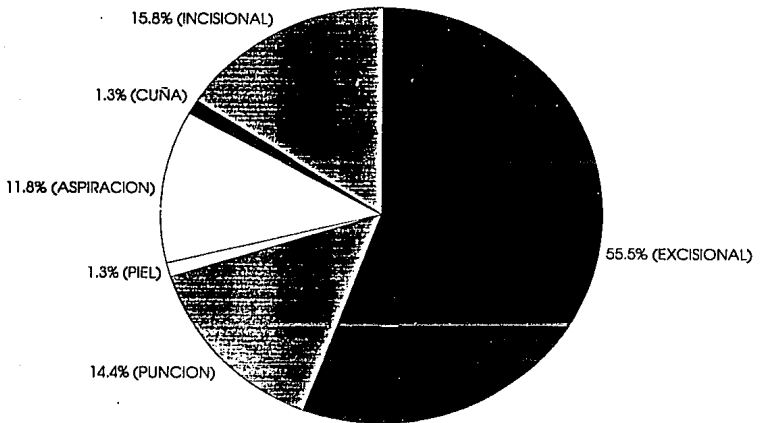
CANCER DE MAMA
ETAPA III (1986-1994)



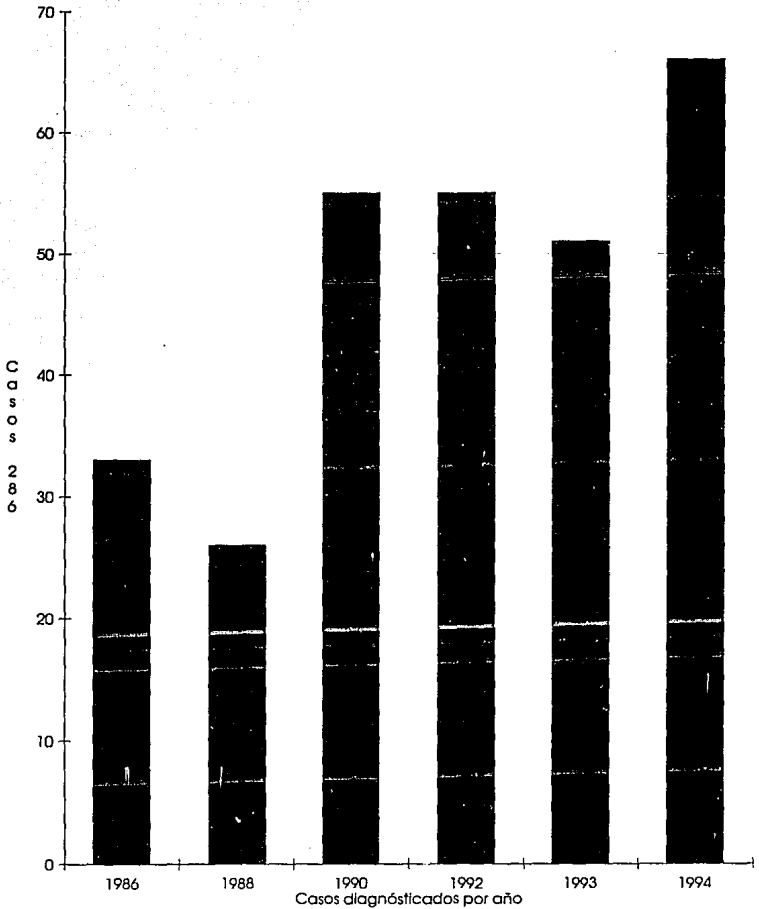
GRAFICA 4

IMSS

CANCER DE MAMA
ETAPA III (1986-1994)

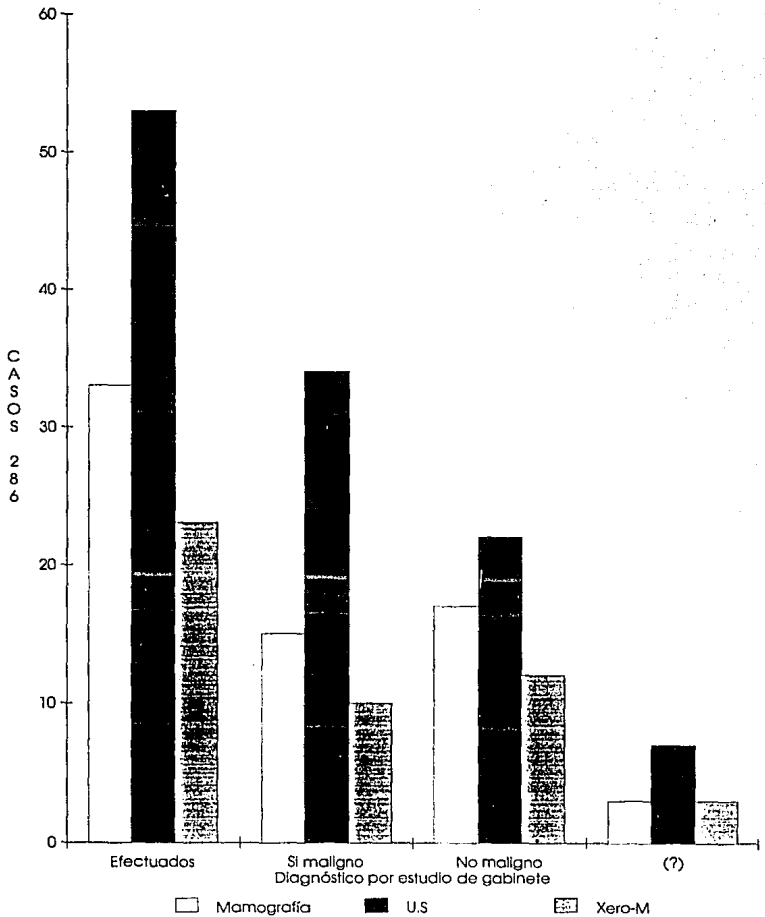


CANCER DE MAMA
ETAPA III (1986-1994)



CANCER DE MAMA

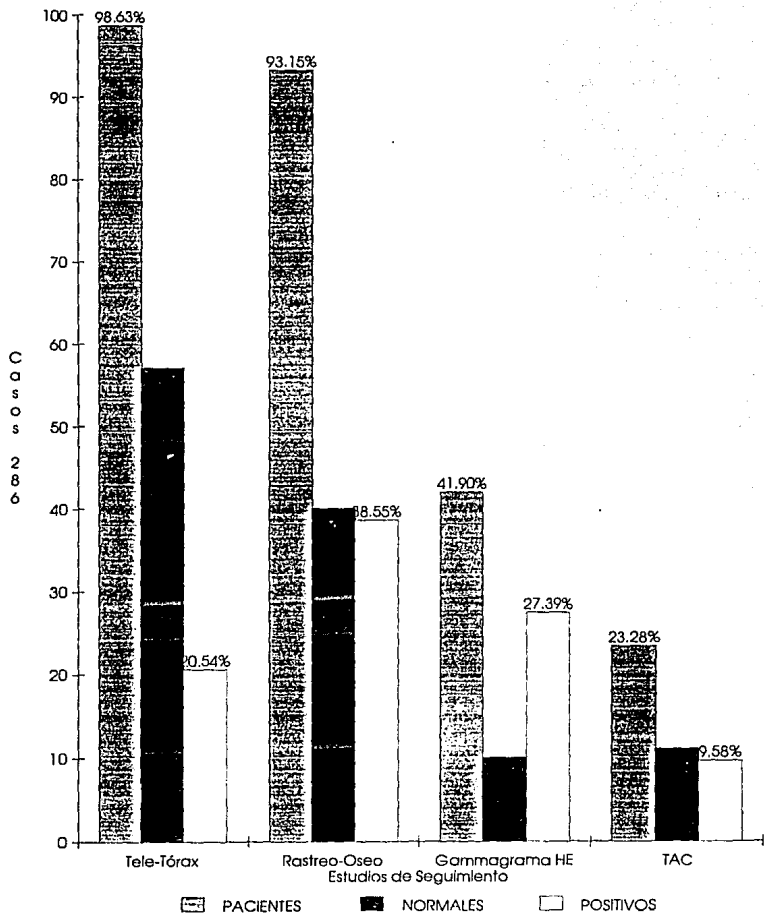
1986-1994



GRAFICA 7

IMSS

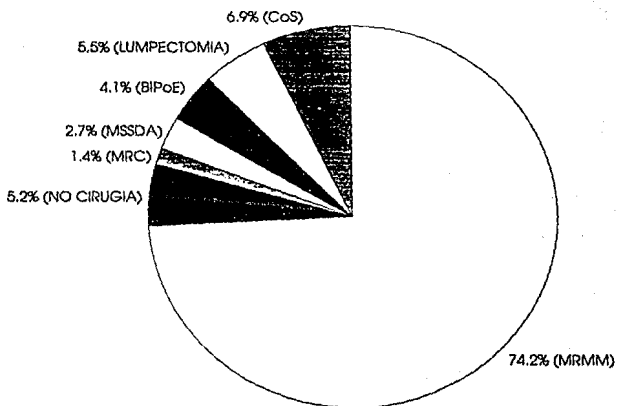
CANCER DE MAMA
ETAPA III (1986-1994)



GRAFICA 8

IMSS

CANCER DE MAMA
ETAPA III (1986-1994)



CANCER DE MAMA

ETAPA III

1986-1994

LOCALIZACION	No. CASOS	%
MDCSE	78	24.65
MDCSI	70	13.69
MOPC	2	2.73
MDCIE	4	5.47
MDCII	0	0
MICSE	109	39.72
MICSI	7	9.58
MIPC	5	6.84
MICIE	1	1.36
MUCII	0	0
ENF. DE PAGET	1	1.36
HEMITORAX IZQ.	1	1.36
HEMITORAX DER.	1	1.36
		IMSS

TABLA I

CANCER DE MAMA

ETAPA III

1986-1994

ESQUEMA	ADYUVANTE	PALIATIVO	PRE Qx	POST Qx
FAC	127		1	26
CMF + MTX	2			21
V + A	55			1
V + MITOMICINA C	13			3
FAC +	1			1
MOTOXANTRONA				
MITOXANTRONA + V + P	2			2
V + A + MITOCINA C	3			3
MTX + 5 FU	2			2
CMF DOSIS ALTA		1		1
MITOCINA C + V + 5 FU	1			1
CMF + A + 5 FU	1			1
MTX + 5 FU + Ac F	22			2
MTX + 5 FU + CMF	13			3
V + A + CIS-PLATINO	2			2
CMF + A + CIS-PLATINO	1			1
CMF	1			1

IMSS

TABLA 2

BIBLIOGRAFIA :

1. ROBERT, G. PETERSDORF, RAYMOND, D. ADAMS, BRAUNWALD, ISSELBACHER, MARTIN, WILSON ; Harrison's Principles of Internal Medicine, 1096-1016; 1986.
2. ALURAM, M. COOPERMAN, CALDWELL, HESSEI, STIN. Breast Cancer, General concepts. Clinics of Surgery of North America, Vol 4, 659-665; 1978.
3. STIEPHEN, A. FREIG. The role of New Imaging. Modalitis in Estagin and follow-up of Breast cancer. Seminar in oncology, Vol. 13, N° 4, Dec. 1986: 402-414.
4. G. SACCANI, JOTTI, J.Y. PETIT, and G. CONTESSO. Minimal Breast Cancer, A clinically meaning full term. seminars in Oncology, Vol. 13, N° 4, Dec. 1986: 384-392.
5. ANSTHOR, MAUREN Q. WEEKS, and JEFFEYSCHIMM, Monoclonal Antibodies and Breast cancer. Seminars in Oncology, Vol. 13, N° 4, Dec. 1986: 393-401.
6. ROMAN TORRES T. Breast clinical Exploration. Ginecology and Obstetrics. Mex. 37: 1478-1489, April 1987.
7. PHILIP STRAX. Valve randoms programs for early diagnosis of breast cancer. Clin. Surg. of North Am. Vol. 4: 667-679, 1988
8. THEILLET, C. LIDEREAU, R. ESCOT, C. ET AL.: Frequent loss of *h*-ras-1 allele correlates with aggressive human primary breast carcinomas. Cancer Res. 46: 4776-4781, 1986.
9. STEWARD, A. AM. NIXON, D. ZAMCHECK, N. ET AL.: Carcinoembryonic antigen in Breast cancer patients; serum levels in a disease progress. Cancer 33: 1246-1252, 1974.
10. OHUCHI, N. THOR, A. PAGE, D. L., ET AL.: Expression of the 21,000 molecular weight ras protein in a spectrum of benign and malignant human mammary tumors. Cancer res, 46: 2511 - 2519, 1989
11. JEFFREY SCHLON, ET AL.: Oncogenes associated with breast carcinoma. American College of Surgeons. 1989. Spring Meeting. April 4-5: 69 - 72.
12. RALPH, C. BENSON. M.D. Hand Book of Obstetrics and Ginecology 461 - 472; 1985
13. SLAMMON, D. J. CLARK, G. M. WONG, S. G. ET AL.; Human Breast Cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the *Her-2* Neu. Oncogene. Science 235: 177-181, 1987.
14. PAUL P. CARBONE, and DOUGLAS C. FORMEY: The clinical investigator and the evolution of the treatment of primary breast cancer: Seminars in Oncology, Vol. 13, N° 4, Dec. 1986: 415-424.
15. MC GUIRE, W. L., HORWITZ, K. B., ZAVADT, ET AL.: Hormones in breast cancer: Update 1978. Metabolism, 27: 487 - 1978
16. MILLER, A. ET AL.: The epidemiology and etiology of breast cancer, editorial. Lancet, 2: 1205, 1984
17. STALTY, L. ROBBINS. Pathologic basis of disease, 1218 - 1247. 1975
18. FISHER, B. ET AL.: Ensayos clinicos y tratamiento quirurgico del cancer de mama. Clin. Surg. of North. Am. Vol. 4: 723 - 736, 1978
19. ABRAHAM RECH, JAMES L. CONOLLY, STUART, J. BLAKE CADY, ET AL.: Conservative Surgery and Radiation, Therapy for Early breast cancer, Results, Controversies, and Unsolved problems. Seminars in Oncology. Vol. 13, N° 4, Dec. 1986; 434 - 449.
20. FICHER, B. ET AL.: Five Years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med. 312: 665, 1985
21. KATHLEEN J. PRICHARD: Current status of adjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer. Seminar in Oncology, Vol. 14, N° 1; 23 - 33; March 1987
22. JAIME H. VON RUENN, PHILIP D. BONOMI, ET AL.: Sequential Hormonotherapy for advanced breast cancer. Seminars in Oncology, vol. 13, N° 2, Suppl. 1: 38-43; April, 1988
23. AMAN V. BUZDAR. Chemotherapeutic approach to advanced breast cancer: An Update. Seminars in Oncology Vol. 13, N° 3; 65 - 70 Suppl 4, June 1988
24. THOMAS E. GODFREY. Mitomycin in advanced breast cancer. Seminars in Oncology, Vol. 15, N° 3; 71-73, Suppl 4, June 1988

25. EDWARD F. LEWISSON, MD. and ABDALA SARRAF NETO, MD: Bilateral breast cancer at the Johns Hopkins Hospital a discussion of the dilemma of contralateral breast cancer. *Cancer* . Nov. 1971, Vol.28,Nº5: 1297 - 1301.
26. JAMES H. GOLDIE. Scientific basis for adjuvant and primary (Neoadjuvant) Chemotherapy. *Seminars in Oncology*, Vol. 14, Nº1 : 1 - 7; March 1987
27. DAO, T. L. NEMOTO, T. CHAMBERLAIN, A., ET AL : Adrenalectomy with radical mastectomy in the treatment of high-risk breast cancer. *Cancer* 35 : 478 - 482. 1975
28. GHANNI DONADONNA and PINVCCIA VALAGUSSA. Current status of adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Seminars in Oncology*, Vol. 14, Nº 1 : 8 - 22. March 1987
29. BERNARD, FISHER and NORMAN WOLMARK. Conservative surgery : The american experience. *Seminars in Oncology*, Vol. 13, Nº 4 : 425 - 423; Dec. 1986
30. PUGA, F.J. WELCH, J.S. and BISEL, H. F. : Therapeutic oophorectomy advanced metastatic carcinoma of the breast. *Arch. Surg.* 111, 877-880, 1976.
31. HARINDER, S. GAREWUAL: Mitomycin in the Chemotherapy of advanced breast cancer. *Seminars in Oncology* Vol. 15, Nº 3, Suppl. 4. : 74-79 June 1988
32. PHILIP BONOMI, MERYL GALE, JAIME VON ROENN, ET AL : Quantitative estrogen and progesterone receptors levels related to progression free interval in advanced breast cancer patients treated with Megrestol Acetate Tamoxifeno. *Seminars in Oncology*, Vol. 15 Nº2 Suppl. 1 : 26 - 33 . April 1988
33. I. GRAIG, HENDERSON, DANIEL, T. HAYES, STEVEN COME, JAY R. HARRIS and GOERGE : Canello : *Seminars in Oncology*, Vol. 14, Nº 1 : 34 - 64, March 1987
34. W.M. HRYNIVK. Average relative dose intensity and the impact of design of clinical trial. *Seminars in Oncology* . Vol 14 Nº 1 : 65 - 74. March 1987
35. JOSE RUSSO, M.D., JAMES FEDERICK, Ph.D., HELEN E. OWNBY Ph.D., GERALD FINE, M.D. MUJABA HUSSAIN, MD. : Predictor of recurrence and survival of Patients with breast cancer. *Am. J. Clin. Path.* . Vol. 88 : 123 - 131. 1987
36. BRUCE JONES, M.D. and JOSE RUSSO, M.D. : Influence of steroid hormones on the growth fraction of Human breast cancer. *Am. J. Clin. Path.* ; 88 : 132- 138. 1987
37. FRANKIE ANN HOLMES, M.D., HWEE YONG YAP, MD., ET AL : Mitoxantrone, cyclophosphamide, and fluorouracil in metastatic breast cancer unresponsive to hormonal therapy.
38. JOSEPH O. SHENKER, M.D. REUVEN LEVINSKY, M.D. and GONEN OHEL, M.D. : Multiple primary malignant neoplasm in breast cancer patients in Israel. *Cancer*, 54 : 145 - 150. 1984
39. E. CLYDE SMOOT, M.D. and JOHN O. KUCAN, M.D. , ALBUQUERQUE, N.M. : Local and regional recurrence of breast cancer. A prospective on detection and treatment in relation to reconstruction. *Southern Medical Journal*, Vol. 80, Nº9 : 1160-1163, 1987
40. PISANSKY T.M., ET AL : Patterns of tumor relapse following mastectomy and adjuvant systemic therapy in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. *Cancer* 72 : 1247 - 60. 1993
41. CLAYTON F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas : mitotic count is the best single predictor. *Cancer* :68 : 1309-17. 1991
42. CARTER C.L. ET AL : Relation of tumor size , lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-87. 1989
43. FISHER, BERNARD : Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and Chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer* 40 : 574-587. 1977
44. HAGEN K. ET AL : Predicting distant metastases in operable breast cancer patients. *Cancer* 1990, 66: 2034-43
45. STEHLIN J.S. ET AL : A then years study of partial mastectomy for carcinoma of the breast. *Surg, Gynecol & Obst.* 165: 191-198. 1987
46. FISHER E. ET AL : Relation of number of positive node to the prognosis of patients with primary breast cancer. *An NS ABP update.* . *Cancer* 1983; 52: 1551 - 57
47. FISHER E.R. ET AL : Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project for Breast Cancer (protocol Nº 4) ; X discriminants for tenth year treatment failure. *Cancer* 1984; 53 : 712 - 23
48. HENSON, D.E. ET AL : Relationship among out come, stage of Disease and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer, the basis for a prognostic index. *Cancer* 1991; 68 : 2142 - 49
49. BONADONNA G. ET AL : Primary Chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *JNCL* 1990 ; 82: 1539 - 45
50. ROMERO JAIME R., HERNANDEZ E. & ACOSTA JI. : Cirugía conservadora de la mama : Cuadrantectomía y disección radical de axila. *Mastología* 1990 ; 1 : 9 - 16
51. SINGLETARY S.E. McNESE M.D. & HORTOBAGYI G.N. : Feasibility of breast - conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992 . 69 : 2849 - 52
52. CROWE J.P. ET AL : Local - Regional breast cancer recurrence following mastectomy. *Arch. Surg.* 1991; 126: 429-32
53. BUZZARD A. U. ET AL : Is Chemotherapy effective in reducing de local failure rate in patients with operable breast cancer ? *Cancer* 1990 : 65 : 394 - 99
54. STEVEN R.T. ET AL : Prediction of Early relapse and shortened survival in patients with breast cancer by proliferating cell nuclear antigen Score. *Cancer* 1993 ; 71 : 3552 - 59
55. VALAGUSSA P. ET AL : Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res & Treat* 1990 ; 15 : 137 - 47
56. RUBENS R. D. : The management of locally advanced breast cancer. *Br J. Cancer* 1992 ; 65 : 145 - 147
57. FRANK J. ET AL : Stage III breast cancer. Is neoadjuvant chemotherapy always necessary ? *J. Surg. Oncol.* 1992 ; 49 : 220 - 225.

58. BUCHHOLZ T. ET AL : Effect of delay in radioation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys* 1993 ; 26 : 23 - 35
59. PIERCE L.J. ET AL : The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys* 1992 ; 23 : 949 - 60
60. ROMERO J. R. & ACOSTA. H. : Bases biológicas de la Cirugía conservadora de mama. *Mastología* 1990 ; 1 : 5 - 9
61. HERNANDEZ E. & ROMERO J. R. : Análisis de 100 casos de carcinoma mamario tratados con cirugía. *Mastología*. 1990 ; 1 : 10 - 18
62. GAZET J. C., FORD H. T. & COOMBS R. C. : Randomised trial of Chemotherapy versus endocrine therapy in patients presenting with locally advanced breast cancer (a pilot Study) *Br. J. Cancer* 1991 ; 63: 279 - 82
63. STEPHENS F. O. : Intrarterial induction chemotherapy in locally advanced stage III breast cancer. *Cancer* 1990 ; 66 : 645 - 50
64. HORTOBAGYI G. N. : Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990 ; 66 : 1387- 91
65. LEVINE M. N. ET AL : A pilot study of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil in patients with axillary node positive or locally advanced breast cancer. *Eur. J. Cancer* 1993 ; 29 A : 37 - 43
66. GASKELL D. J. ET AL : : Indications for primary tamoxifen therapy in elderly women with breast cancer. *Br. J. Surg.* 1992 ; 79 : 1317 - 20
67. BRIELE H. A. ET AL : Results of treatment of Stage I-III breast cancer in black americans. *Cancer* 1990 ; 65 : 1062 - 71
68. CALAIS G. ET AL : Primary Chemotherapy and Radiosurgical breast conserving treatment for patients with locally advanced operable breast cancer. *Int. J. Rad. Oncol. Phys* 1993 ; 26 : 37 - 42
69. HERNANDEZ E. & ACOSTA H. : Etapificación del cáncer de Seno. *Mastología* 1990 ; 1 : 33 - 36
70. ROSNER D. & LANE W. W. : Should all patients with node-negative breast cancer receive adjuvant therapy? *Cancer* 1991 ; 68 : 1482 - 94
71. HENDERSON L. C. ET AL : Adjuvant Systemic Therapy for patients with node-negative tumors. *Cancer* 1990 ; 65:2132 - 47
72. BONADONNA G. : Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer. Res.* 1992 ; 52 : 2127 - 37.

México, D.F. Oct./94