

A1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O, D

**FACTORES QUE PREDICEN LA RESPUESTA CLINICA E
HISTOPATOLOGICA A
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (PRIMARIA) EN PACIENTES CON
CANCER
DE MAMA EN ETAPA CLINICA IIIA.**

Tesis

**Para Obtener el Titulo de Especialidad en
Oncología Médica**

Presenta: Dra. Ana María Landa Fernández

**Asesor: Dra. Jazmín Figueroa Badillo
Dr. Mario Álvarez Blanco**

2007



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 esta 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.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O,D

DR. GREGORIO QUINTERO BEULO
JEFATURA DE ENSEÑANZA SERVICIO DE ONCOLOGIA UNIDAD 111

DRA. JAZMIN FIGUEROA BADILLO
ASESOR DE TESIS, JEFA SERVICIO ONCOLOGIA MÉDICA

DR. MARIO ALVAREZ BLANCO
ASESOR DE TESIS, ADSCRITO AL SERVICIO ONCOLOGIA MÉDICA

AGRADECIMIENTOS

*A todos los médicos de base del servicio de Oncología Médica
“gracias por su espíritu de enseñanza y ser la guía en este camino”*

A DIOS

Por permitirme una vez más estar en el momento indicado

A MIS PADRES

ILDEFONSO Y CATALINA

*Les agradezco por ser tan nobles, quererme y ser incondicionales cuando
más los he necesitado” LOS AMO”*

JOSE LUIS

*Gracias corazón por estar, por tu apoyo, seguimos
construyendo un mundo de sueños y realidades.*

Simplemente

“TE AMO”

A MIS HERMANOS

*Una vez más estamos unidos, con este verdadero amor “gracias”: Jorge,
Clemente, Domingo, Rita, Graciela, Nemesio, Jesús y Osvaldo*

INDICE

	PAGINAS
1.-INTRODUCCION _____	1-19
2.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	20
3.-OBJETIVO GENERAL _____	21
4.-HIPOTESIS _____	22
5.-JUSTIFICACION _____	23
6.-MATERIAL Y METODOS _____	24-25
7.-RECURSOS DEL ESTUDIOS Y CONSIDERACIONES ETICAS _____	26
8.-RESULTADOS _____	27-31
9.-DISCUSION _____	32-33
10.-CONCLUSIONES _____	34
11.-GRAFICAS Y ANEXOS _____	35-37
12.-BIBLIOGRAFIA _____	38-41

INTRODUCCION

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de la glándula mamaria es la neoplasia maligna más común en el mundo occidental. En el año 2000 se diagnosticaron aproximadamente 182,000 casos nuevos en los Estados Unidos de América. En mujeres mayores de 70 años de edad, el cáncer es la principal causa de muerte y el de mama ocupa el segundo lugar después del de colon y recto. En 2005 se diagnosticaron más de 250,000 nuevos casos de cáncer de mama y se registraron 40,000 defunciones por esta causa, con un descenso de la mortalidad de 2.2 por ciento por año desde 1990 (1). En México, de acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias de 2001, se ubicó en el segundo lugar dentro de las neoplasias del sexo femenino con 25.4%, únicamente superado por el cáncer cervicouterino. Su frecuencia por grupos de edad es del 22.5% en mayores de 60 años y de 10.7% después de los 70 años. La tasa calculada de mortalidad en nuestro país de 7.2 por cada 100,000 habitantes. (2).

FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE MAMA

EDAD

El cálculo de un factor de riesgo es complicado. El primer obstáculo puede ser la atenuación del riesgo con el tiempo. En otras palabras, "el incremento del riesgo asociado con un factor de riesgo en particular puede no ser constante a través de la vida de una mujer y el riesgo para desarrollar cáncer de mama es muy superior durante la primera década después de que se identifica el factor de riesgo".

La probabilidad acumulada de que la paciente desarrolle cáncer de mama se incrementa conforme la edad, de tal modo que la probabilidad acumulada de desarrollar la enfermedad para una mujer de 70 años es del 8%; sin embargo si la misma mujer presenta algún antecedente familiar de cáncer, el riesgo acumulado se incrementa a un 28%.

FACTORES HEREDITARIOS.

Los factores hereditarios se pueden clasificar en aquellos que son familiares y en aquellos que son genéticos. Uno de los primeros estudios que evidenció la historia familiar de cáncer mamario es el realizado por Lynch en 1986 (3), en el que se documentó la historia de cáncer mamario en 32% de 325 pacientes tratadas consecutivamente. Otros estudios mostraron que sólo de 5 a 10% se explican por anomalías genéticas de alta susceptibilidad y penetrancia. Estos genes son el BRCA1 y BRCA 2. El tipo de herencia expresada por estos es autosómica dominante y las personas afectadas muestran diversas características asociadas con su mutación.

El BRCA-1 es un gen grande ubicado en el brazo largo de cromosoma 17 (17q12) formado por 24 exones y que codifica una proteína de 1863 aminoácidos. El BRCA-2 está constituido por 27 exones y codifica una proteína de 3418 aminoácidos.

Las mutaciones en estos dos genes predicen las probabilidades de cáncer por edad, siendo los principales predictores de cáncer de mama conocidos.

Algunos otros tumores parecen estar relacionados con mutaciones en el BRCA1 y BRCA2, entre ellos se encuentran el cáncer de páncreas, próstata, trompas de Falopio, laringe y leucemias en el adulto.(4)

Otras condiciones genéticas que se asocian con cáncer mamario incluyen mutaciones del gen MLH1 (síndrome de Muir-Torre) y mutaciones de los genes LKB1 y STK11 (Síndrome de Peutz –Jeughers).

Un número significativo de neoplasias mamarias están en relación al efecto combinado de polimorfismos en genes de baja penetrancia como en CYP19 y el GSTP1.

FACTORES HORMONALES.

Un factor de riesgo importante en la génesis del cáncer de mama es la exposición prolongada a hormonas sexuales femeninas (inclusive las altas concentraciones de estrógenos in útero). Esta observación se hace patente en aquellas pacientes que tienen menarquia temprana, mismas en las que se ha observado un nivel importante de hormonas sexuales circulantes a través de su vida reproductiva (5). La Menopausia temprana a su vez resulta un factor protector para el desarrollo de cáncer de mama, en relación con quienes presentan menopausia tardía (después de los 55 años de edad).

El desarrollo de cáncer mamario se incrementa después del parto, debido a un aumento importante en las concentraciones de hormonas sexuales circulantes. Sin embargo, en el largo plazo este riesgo disminuye ya que durante el embarazo las células del epitelio mamario se convierten en células mamarias maduras preparadas para la lactar. Estas tienen un ciclo celular largo, lo que a su vez permite la reparación del DNA dañado, reduciendo la posibilidad de mutaciones deletéreas que induzcan el desarrollo de una neoplasia mamaria (6).

Las pacientes que utilizan terapia hormonal de reemplazo para el tratamiento de la menopausia, se encuentran en riesgo alto de cáncer de mama. La iniciativa para la Salud de la Mujer realizó un estudio entre 1993 y 1998 donde se incluyeron 16,608 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años de edad con útero intacto. En este estudio se abrieron dos brazos, el primero en donde se recibieron estrógenos combinados equinos (0.625mg/d), el segundo solamente placebo. El estudio concluyó que el uso estrógenos combinados con progestágenos por periodos cortos, incrementa el riesgo de anomalías mastográficas así como la incidencia de cáncer mamario. Como dato interesante se presentó el hecho de que las mujeres que desarrollaron cáncer mamario y recibieron terapia hormonal de reemplazo tuvieron receptores hormonales tanto para estrógenos como para progesterona expresados en menor porcentaje (7). Por último se ha documentado un riesgo mayor de carcinoma mamario en aquellas pacientes con historia familiar y que utilizan anticonceptivos orales (8).

DIETA Y ESTILO DE VIDA.

Las diferencias geográficas en la frecuencia del cáncer de mama sugieren que los países con alto consumo en grasas, tienen una mayor proporción de casos que aquellos países en vías de desarrollo o en donde la dieta tiene tendencia a ser a base de vegetales como Japón. Sin embargo, algunos análisis prospectivos multivariados no apoyan esta relación (9).

Existe una relación lineal entre el consumo de alcohol y el desarrollo de cáncer de mama y esta se encuentra demostrada consistentemente (10).

La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer estima que 25% de las neoplasias malignas de Mama son secundarias al sobrepeso y un estilo de vida sedentario. El sobrepeso en la mujer premenopáusica puede ser un factor

protector para el desarrollo de cáncer mamario ya que este se asocia a periodos menstruales irregulares así como a ciclos anovulatorios. En cambio, el sobrepeso en la mujer posmenopáusica se encuentra asociado a un incremento significativo de cáncer mamario, siendo 2.5 veces mayor para aquellas mujeres que se encuentran con IMC (Índice de Masa Corporal) de 31.1 o mayor que para aquellas con IMC de 22.6 o menor (11).

El efecto protector del ejercicio con respecto al cáncer de mama ha sido probado en diversos estudios (12). La reducción en el riesgo varía entre 10% y 70%, y depende del nivel de actividad física. Para las mujeres más activas, la disminución de cáncer mamario fue alrededor de 30% a 40%.

RADIACIÓN Y EDAD DE EXPOSICIÓN.

La exposición a radiaciones ionizantes antes de los 40 años constituye un riesgo para el desarrollo de cáncer mamario. Se estima que en los Estados Unidos el 1% de todos los casos de cáncer de mama se encuentran relacionados con el diagnóstico por mastografía, aunque esto es cuestionable debido a que los mastógrafos actuales emiten mínima cantidad de radiaciones. Las mujeres que reciben radioterapia con técnica de manto como tratamiento para la enfermedad de Hodgkin y especialmente aquellas en las que se combina con quimioterapia, presentan un marcado incremento en el riesgo para desarrollar cáncer mamario(13).

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico Histopatológico es la piedra angular para el tratamiento del cáncer de mama. Este puede ser obtenido a través de varias técnicas para biopsia dependiendo si el tumor es palpable o no palpable .

El papel del patólogo en el diagnóstico es fundamental toda vez que debe de incluir en su reporte:

- a) Tipo histológico del tumor.
- b) Grado de diferenciación.
- c) Tamaño de la lesión.
- d) Dimensión de la porción invasora.
- e) Distancia de la lesión a los márgenes quirúrgicos.
- f) Presencia de invasión linfática-Vascular.
- g) Inmunohistoquímica para receptores hormonales (progesterona y estrógenos), así como presencia de HER2/neu

Estas mediciones son suficientes para el inicio del manejo de cáncer mamario (14).

CLASIFICACION.

La clasificación histopatológica del cáncer de Mama se realiza mediante la evaluación convencional microscópica de las muestras quirúrgicas con Hematoxilina-Eosina(15).

El cáncer de mama se divide en dos grandes grupos:

- 1) Ductal el cual se presenta en el 85% del los casos
- 2) Lobulillar el cual se encuentra en el 15%.

A su vez estos dos tipos de Cáncer mamario se subdividen en base a hallazgos microscópicos en no invasivos(in situ) e invasivos (infiltrantes).

CLASIFICACION DEL CANCER DE MAMA SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

CARCINOMA NO INVASIVO

Carcinoma ductal in situ

Carcinoma Lobulillar in situ.

CARCINOMA INVASIVO

Carcinoma Ductal infiltrante.

Carcinoma Lobulillar infiltrante.

Carcinoma mucinoso.

Carcinoma Medular.

Carcinoma Papilar.

Carcinoma Tubular.

Carcinoma Adenoideo Quistico.

Carcinoma Secretor.

Carcinoma de Células Apocrinas.

Carcinoma con Metaplasma.

Carcinoma Inflamatorio.

Otros.

ENFERMEDAD DE PAGET DEL PEZON

Las características patológicas de importancia en el diagnostico de cáncer mamario incluyen el tamaño del tumor , presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares y permeacion linfático-vascular(16).

Otro Factor pronostico de importancia es el grado de diferenciación tumoral, en el cual la escala que con mayor frecuencia se aplica es la modificación de

Nottingham de la escala de Scarff-Bloom –Richardson . La cual a su vez evalúa el numero de mitosis, la formación tubular y el pleomorfismo , asignándole un valor de 1 a 3 por cada área. De tal modo que un tumor bien diferenciado(G1) es aquel que tiene una suma de 4-5 , moderadamente diferenciado(G2) tiene una suma de 6-7 y poco diferenciado (G3) una suma de 8-9 .

Todos los tumores mamarios deberán de ser calificados con excepción del carcinoma Medular.

ETAPIFICACION.

El sistema de etapificacion mas ampliamente utilizado es el establecido por la AJCC (American Joint Commite on cáncer) quien es patrocinado por el Colegio Americano de Cirugía y La Sociedad Americana de cáncer , estableciendo los siguientes parámetros para la clasificación :

- a) T = Tumor Primario
- b) N= Estado Ganglionar.
- c) M= Presencia de metástasis.

SISTEMA TNM PARA ETAPIFICACION DEL CANCER DE MAMA. (TUMOR PRIMARIO)(T)

TX	TUMOR PRIMARIO NO EVALUABLE.
T0	NO HAY EVIDENCIA DE TUMOR PRIMARIO.
Tis	CARCINOMA IN SITU.
Tis (DCIS)	CARCINOMA DUCTAL IN SITU
Tis(LCIS)	CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU
Tis (Paget´s)	ENFERMEDAD DE PAGET DEL PEZON SIN TUMOR.
T1	TUMOR DE 2CM O MENOS EN SU MAXIMA DIMENSION.
T1mic	MICROINVASION DE MENOS DE 0.1CM
T1a	TUMOR MAYOR DE 0.1CM PERO MENOR DE 0.5CM.
T1b	TUMOR MAYOR DE 0.5 CM PERO MENOR DE 1CM.
T1c	TUMOR MAYOR DE 1CM PERO MENOR DE 2CM.
T2	TUMOR MAYOR 2CM PERO MENOR DE 5CM.
T3	TUMOR MAYOR DE 5CM.
T4	TUMOR DE CUALQUIER MEDIDA CON EXTENSION A: PARED TORACICA, PIEL O AMBAS.
T4a	EXTENSION A LA PARED TORACICA SIN INCLUIR MUSCULO PECTORAL.
T4b	EDEMA O ULCERACION DE LA PIEL (PIEL DE NARANJA) DE LA MAMA O LESIONES SATELITES CONFINADAS A LA MISMA MAMA.
T4c	T4a/T4b.
T4d	CARCINOMA INFLAMATORIO.

SISTEMA TNM PARA ETAPIFICACION DEL CANCER DE MAMA. (ESTADO GANGLIONAR) (N)

NX GANGLIOS REGIONALES NO VALORABLES.
NO METASTASIS GANGLIONARES REGIONALES NEGATIVAS
N1 METASTASIS EN GANGLIOS AXILARES IPSILATERALES MOVILES.
N2a METASTASIS EN GANGLIOS AXILARES IPSILATERALES FIJOS ENTRE SI O A OTRAS ESTRUCTURAS.
N2b METASTASIS (CLINICAMENTE APARENTES) EN GANGLIOS IPSILATERALES DE LA CADENA MAMARIA INTERNA EN AUSENCIA DE GANGLIOS AXILARES POSITIVOS.
N3a METASTASIS EN GANGLIOS INFRACLAVICULARES.
N3b METASTASIS EN GANGLIOS IPSILATERALES DE LA CADENA MAMARIA INTERNA CON PRESENCIA DE GANGLIOS AXILARES POSITIVOS.
N3c METASTASIS EN GANGLIOS IPSILATERALES SUPRACLAVICULARES.

SISTEMA TNM PARA ETAPIFICACION DEL CANCER DE MAMA. (METASTASIS)(M)

MX METASTASIS A DISTANCIA NO VALORABLES.
M0 METASTASIS A DISTANCIA NEGATIVAS.
M1 PRESENCIA DE METASTASIS A DISTANCIA.

SISTEMA TNM PARA ETAPIFICACION DEL CANCER DE MAMA. (ETAPAS CLINICAS)

ETAPA CLINICA	TUMOR (T)	GANGLIOS (N)	METASTASIS (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	CT	N3	M0
IV	CT	CN	M1

FACTORES PRONOSTICOS.

La AJCC ha establecido cuales son los principales factores pronósticos en el cáncer de mama así como su definición:

Factor Pronostico: Es toda medida que se realiza en el tumor al tiempo del diagnostico o de la cirugía, y que esta en relación con aspectos específicos como sobrevida global ,intervalo libre de enfermedad y control local. Específicamente en cáncer de mama los factores pronósticos más importantes son (17):

- a) ESTADO GANGLIONAR**
- b) TAMAÑO TUMORAL**
- c) GRADO HISTOLOGICO**
- d) EDAD DE LA PACIENTE**
- e) PERMEACION LINFOVASCULAR**

El Estado Ganglionar es un factor que muestra la presencia de crecimiento tumoral mas allá del sitio del tumor primario y va de la mano con la sobrevida del paciente, así como del intervalo libre de recurrencia , siendo casi del 80% en aquellos pacientes con mas de 10 ganglios linfáticos positivos.

Por otro lado el Tamaño tumoral es el segundo factor que tiene influencia sobre la sobrevida y la recurrencia tumoral.

El tercer factor que es el grado histológico tiene una gran importancia sin embargo una de sus limitantes es la falta de congruencia clínico-patológica (18) La edad es a su vez un factor pronostico independiente. Marcando un pobre pronostico para aquellas pacientes menores de 40 años con cáncer de mama, en relación con aquellas que se encuentran por arriba de los 40 años de edad . Si el Radio de riesgo para aquellas pacientes entre 40 a 45 años de edad es de 1.0 ,este será de 1.8 para aquellas mujeres que se encuentren por debajo de los 30 años y de 1.7 para aquellas que se encuentren entre los 30 y 34 años de edad (19)

La Permeación linfovascular muestra significancia pronostica y predictiva variable La invasión linfática ha sido asociada con metástasis ganglionares .Se considera un factor pronostico independiente en Cáncer de Mama temprano tanto con Ganglios Positivos como Negativos.

FACTORES PREDICTIVOS.

La AJCC ha establecido cuales son los principales factores predictivos en el cáncer de mama así como su definición:

Factor Predictivo: Es toda medida que se realiza en el tumor al tiempo del diagnóstico o de la cirugía, y que esta en relación con la respuesta o falta de respuesta a un tratamiento específico (20). Siendo los más importantes en el Cáncer de Mama:

- a) Expresión de Receptores Hormonales.
- b) Expresión del HER2/NEU.
- d) Rango de proliferación o ploidia.
- e) Presencia del Sistema Activador del Plasminogeno.
- f) Factores Moleculares o genéticos.

RECEPTORES HORMONALES

Los receptores de estrógenos y progesterona son los factores predictivos más útiles e importantes en el tratamiento del cáncer de mama. Los sujetos con cáncer de mama y ausencia de receptores hormonales no son susceptibles a manipulación hormonal (21).

Inicialmente los receptores hormonales se tomaban en cortes en fresco y se practicaban reacciones bioquímicas complejas. Sin embargo, estas determinaciones resultaban con una gran proporción de falsos negativos, ya que los estrógenos de la muestra se confundían con la presencia de estrógenos circulantes. Actualmente las nuevas técnicas de inmunohistoquímica han mejorado significativamente la detección de receptores hormonales con una precisión cercana al 100% (22). Es de gran importancia a su vez entender que el reporte de positividad para receptores de estrógenos (REES) y para receptores de progesterona (REPR) es variable, según el laboratorio del que se trate. Sin embargo el Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) sugiere que aquellos pacientes con al menos 1% de receptores hormonales positivos se deben de beneficiar con el uso de terapia hormonal. Por esta razón es adecuado que se reporten los receptores hormonales por porcentaje de células con cada receptor (23). Cinco años después del diagnóstico las mujeres con REES y REPR positivos tienen un rango de recurrencia menor en 10% que aquellas pacientes que tienen receptores hormonales negativos.

Una revisión de dos grandes bases de datos (24) que incluyó 15,000 pacientes con cáncer de mama temprano, confirmó el valor de la terapia adyuvante con Tamoxifen en aquellas pacientes que presentaban receptores hormonales positivos, en relación a aquellas pacientes que presentaban receptores hormonales negativos. La conclusión de este estudio reafirma que la presencia de receptores hormonales es el principal factor predictivo en el uso de hormonoterapia.

HER2/ NEU.

El HER2 es un miembro de la familia de los factores de crecimiento epidérmico (FCE) , que incluye el HER1 (FCE-1) HER2,HER3 y HER 4 .La activación del HER 2 esta localizada en el cromosoma 17 (17q21) , y codifica la síntesis de una glicoproteina transmembrana cuyo dominio intracelular tiene actividad con la Tirosin-Kinasa.La activación del HER2 da lugar a la activación de las vías de la Tirosin-Kinasa con la subsecuente fosforilación y proliferación celular(25).En el aspecto clínico la sobreexpresión de HER2 se encuentra en relación con tumores pobremente diferenciados , falta de receptores hormonales, indicadores de proliferación celular sobreexpresados (MIB-1) (Ki-67), así como pobre pronostico.

El HER 2 es el principal factor predictivo de respuesta al Trastuzumab (Herceptin).

Existen opiniones diversas en el papel del HER2 como factor pronostico , siendo en estudios con Cáncer mamario y ganglios negativos el área en donde mas ha cobrado relevancia .

El HER2 presenta un valor pronostico dudoso y sus acciones como factor predictivo mas comunes son (26).

HER 2 EXPRESADO ACCIONES PREDICTIVAS

1. Principal factor predictivo de la respuesta a Trastuzumab.
2. Predice que pacientes se beneficiaran del uso de quimioterapia.
3. Predice beneficio del uso de esquemas que incluyen antraciclinas(FAC) en relación a esquemas que no incluyen antraciclinas(CMF)
4. Predice el beneficio de los esquemas con dosis intensificadas de antraciclinas en relación con aquellos con dosis bajas.
5. Predice menor respuesta a la terapia hormonal.
6. Predice menor efecto del Tamoxifen en relación al Letrozol o Anastrozol en caso de Receptores hormonales positivos.

8. En Conclusión el HER2 sobreexpresado juega en la actualidad un papel determinante en la decisión de la terapia sistémica a elegir con los pacientes , siendo de antemano útil saber que la hibridación in situ por inmunofluorescencia (FISH) ayuda a detectar aquellos casos en donde el HER2 se encuentra pobremente expresado (++) .

INDICE DE PROLIFERACION CELULAR.

Presenta un doble papel tanto como factor pronostico como predictivo .Como factor pronostico la mayoría de los estudios no han mostrado que sea significativa .Algunos estudios que no muestran consistencia relacionan una sobrevida corta con incremento del porcentaje de células en fase. Como factor predictivo los estudios han demostrado que a mayor porcentaje de células en fase proliferativa mejor será la respuesta a la quimioterapia (27).

FACTOR ACTIVADOR DEL PLASMINOGENO.

Su papel como factor pronostico radica en que las concentraciones altas del U-PA (Activador del Plasminogeno derivado de la urokinasa) y PAI-1 (Inhibidor del Factor Activador del Plasminogeno) se asocian a pobre sobrevida (28). A su vez aquellos pacientes que expresan niveles altos de Activador del Plasminogeno derivado de la urokinasa y niveles altos de inhibidor del Factor Activador del Plasminogeno presentan reducciones importantes en recurrencia posterior a quimioterapia adyuvante .Como factor predictivo los niveles altos de factor activador e inhibidor del plasminogeno traducen resistencia al Tamoxifen. La determinación hasta la fecha no se hace de manera rutinaria ya que requiere de tejido fresco.

FACTORES MOLECULARES

Los Microarreglos o Proteomicos cada día cobran mayor relevancia en el manejo del Cáncer de Mama.

Estudios recientes han clasificado en base microarreglos de 70 genes a los pacientes con cáncer mamario en dos grupos; Bajo riesgo y alto riesgo (29).

Comparando los dos grupos la sobrevida y el intervalo libre de progresión a 10 años fue del 85% para pacientes con microarreglos de bajo riesgo y de 55% para aquellos pacientes con microarreglos de alto riesgo .Como factores predictivos existen datos que apoyan que los microarreglos predicen la repuesta patológica al uso de Taxanos y FAC (5-fluoracilo, Adriamicina,

Ciclofosfamida) Neoadyuvante con un valor predictivo positivo del 81%, especificidad del 93% y sensibilidad del 50%.

Una de las desventajas que presenta este tipo de estudios es que se requiere tejido fresco para su realización (30).

FACTORES MISCELANEOS.

Numerosos factores pronósticos y predictivos han sido evaluados en el cáncer de mama cabe mencionar algunos de ellos:

a)Medición de la angiogenesis.- No se ha establecido como estudio de rutina pero en teoría a mayor numero de capilares en el área tumoral mayor probabilidad de recurrencia.

b)P53 .- Se toma como rutina , sin embargo ha demostrado resultados inconsistentes como factor pronostico y predictivo.

c)BRCA1,BRCA 2,ras,Myc.Rb(Retinoblastoma) ,y ATM (Ataxia-Telangiectasia) no muestran valor como factores pronósticos y predictivos.

d)Detección de metástasis ocultas en la medula ósea.- Ha sido investigada por numerosos investigadores y ha sido señalado como un potencial factor pronostico (31).La enfermedad micrometastásica se relaciono de manera significativa con riesgo de metástasis y muerte por cáncer de mama .En un meta-análisis reciente se muestra una pequeña pero significativa relación entre la presencia de micrometastasis a nivel de medula ósea y un intervalo libre de recurrencia corto(32),en la actualidad la presencia de micrometastasis en medula ósea sigue siendo solo con fines de investigación.

e)Presencia de células tumorales en sangre periférica.- Actualmente existen métodos para detectar células circulantes tumorales en sangre periférica hasta de 1 en cada 10000 células .Se sugiere que existe un aumento en la probabilidad de recurrencia en aquellos pacientes que presentan células tumorales circulantes. Actualmente corren estudios para definir el papel de este hallazgo tanto como factor pronostico como predictivo (33).

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA SISTEMICA NEOADYUVANTE EN ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

En los últimos 15 años la terapia sistémica primaria (**TSP**) puede ser usada en pacientes con cáncer de mama no metastásico. El concepto de quimioterapia primaria involucra el cáncer de mama operable o cáncer de mama inoperable localmente avanzado.

Los objetivos de la TSP es tratar la enfermedad sistémica oculta, disminuir el volumen tumoral (respuestas patológicas completas u óptimas) y reducir la cirugía local extensa a cirugía conservadora; pero fundamentalmente la hipótesis que fundamenta la TSP, Primero es que la terapia sistémica esteriliza las áreas quirúrgicas de micrometastasis y previene el crecimiento tumoral después de resecao el tumor primario.

Segundo la cirugía estimula el crecimiento de micrometastasis en las células tumorales por angiogenesis. Tercero la TSP reduce el tamaño del tumor primario y el porcentaje de recurrencia local y por ultimo es que la eficacia de TSP puede ser usada in vivo en sensibilidad y resistencia a drogas. (34)

Diferentes estudios han conducido a identificar los factores predictivos de pCR (Respuesta Patológica Completa), son expresión de los receptores hormonales, tumores pobremente diferenciados, alto porcentaje de proliferación de células tumorales, son los mas quimiosensibles.

La RPC es definida como la desaparición completa de Carcinoma invasivo en la mama y ganglios linfáticos de la axila

TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA (TSP) vs QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

Estudios aleatorizados fase III comparan la quimioterapia preoperatorio con algunos regimenes de quimioterapia administrada postoperatoriamente, los puntos principales de estos estudios son: Sobrevida Global y Sobrevida libre de enfermedad.

Uno de estos estudios (NSABP) B-18 en el cuál incluyo 1523 pacientes, con T1-3, NO-1, MO recibieron 4 ciclos AC antes y después de la cirugía.El tamoxifen fue administrado a mujeres de 50 años en alguno momento de la quimioterapia.

El porcentaje de respuesta clínica (RC) fue 80%, porcentaje de respuesta patológica (pCR) 13% y la respuesta clínica completa (RCC) del 36%. (35)

Otro ensayo el EORTC 10902 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) aleatorizaron 698 pacientes con cáncer de mama T1c-4b tratados con 4 ciclos de FEC (5-FU, Epirubicina, Ciclofosfamida) antes y después de la cirugía. El porcentaje de RC, RCC, RPC, fue 49%,7% y 4% la respuesta patológica fue asociada con la sobrevida global, sobrevida libre de progresión, y recaída locorregional y fue similar en los dos grupos.(36)

Un reciente metaanálisis señaló directamente la pregunta de quimioterapia neoadyuvante vs adyuvante. Nueve ensayos clínicos aleatorizados incluyeron 3,946 pacientes el porcentaje de respuesta patológica completa pCR fue altamente variable en los ensayos. Seis ensayos tuvieron un porcentaje alto de Cirugía Conservadora después de Terapia Sistémica primaria, no hubo diferencias en ambos grupos en la mortalidad, progresión de la enfermedad y recurrencia a distancia. Sorpresivamente la quimioterapia neoadyuvante fue asociada con una alta recurrencia locorregional [RR 1.22; p : .015].

Gianni et al, aleatorizaron tres grupos de 1,355 pacientes con cáncer de mama mayor 2 cm. Grupo Doxorubicina (A) adyuvante seguida por Ciclofosfamida, Metotrexate y 5FU (CMF); adyuvancia con Doxorubicina y Paclitaxel (AT) seguida CMF y neoadyuvancia AT seguida CMF. El porcentaje de respuesta patológica en la neoadyuvancia fue de 23% en la mama sola y 20% en la mama más la axila. El tratamiento en conservación de la mama fueron (65 vs34%,p - .001) A 5 años de seguimiento la quimioterapia adyuvante fue similar a TSP en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global (37).

ENSAYOS FASE III DE QUIMIOTERAPIA NEODAYUVANTE

NSABP B-27 es el mas grande se los estudios comparando un régimen neoadyuvante con antraciclinas con una combinación de antraciclina-taxanos.2411 pacientes con cáncer de mama T1c-3 NO o T1-3 N1 fueron aleatorizados en 3 grupos: 4 ciclos de AC preoperatorio seguida Cirugía (grupo 1) 4 ciclos de AC seguida por 4 ciclos Docetaxel seguidas por Cirugía (grupo 2) y 4 ciclos AC seguida por Cirugía, seguidas por Docetaxel (grupo 3).Todas las pacientes se inicio tamoxifen en el primer día de la quimioterapia. La adición de Docetaxel preoperatorio (grupo 2) fue asociado con un alto porcentaje de RC(91% vs 85% p - .001), RCC (64% vs 40%; p - .001) y RPC(26% vs 14%;p-.001) cuando se comparo con el grupo de pacientes que solo recibieron AC previo a cirugía (grupo 1+ 3).La adición de Docetaxel a AC no tiene impacto significativo Sobrevida global y Sobrevida libre de enfermedad.(38)

ENSAYOS QUE COMPARAN LAS DIFERENCIAS EN QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

ENSAYO CLINICO	n	REGIMEN QTP	RPC(%)	p-valor
NSABP B-27	2,411	AC x 4 vs AC x 4 ----Dx4	14 26	-0.001
ECTO	451	AT x 4 ----CMFx 4	23	NA
GEPAR-DUO	913	AC x 4----D x 4 vs 2w AD x 4	22 11	-.001
ACCOG	632	AC x 6 vs AD x 6	24 21	.61
AGO	631	2w Ex3---2wTx3 vs ET x 4	18 10	.03
MDACC	258	3w Tx4 ---FAC x 4 vs wTx 12 ---FAC x 4	14 16	-.01

ACCOG Anglo –Celtic Cooperative Oncology Group

AGO Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Onkologic

MDACC MD Anderson Cancer Center

NSABP National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CANCER DE MAMA CON HER-2-NEU POSITIVO

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER-2) esta sobre expresado en 15-25% del cáncer de mama, el Trastuzumab un anticuerpo humanizado agonista HER-2 en combinación con quimioterapia tiene impacto SLE y SG en cáncer de mama metastasico y mas recientemente en adyuvancia. En numero pequeño de ensayos fase II tienen diferentes estudios combinando trastuzumab en quimioterapia preoperatorio, en estos los porcentajes de respuesta son del 12-45%.

Así que solo un ensayo aleatorizado fase III a usado Trastuzumab en quimioterapia preoperatorio en conjunto con quimioterapia. Buzdar et al, comparo 6 meses en curso de Qtp (quimioterapia) preoperatorio consistiendo en 4 ciclos de Paclitaxel seguida por 4 ciclos de FEC con Trastuzumab simultaneo semanalmente por 24 semanas en pacientes con cáncer de mama no inflamatorio HER-2 positivo en estadio II y IIIA. El estudio fue suspendido tempranamente después de que solo 42 de los 164 pacientes

planeados, a causa de la superioridad de el Trastuzumab vs el grupo de quimioterapia. Los pacientes que recibieron concurrentemente quimioterapia preoperatorio y trastuzumab tuvieron significativamente un porcentaje alto de RPC (respuesta patológica completa) 65%, que solo los que recibieron quimioterapia sola 26%; esto no fue diferente en terapia de conservación de la mama con un porcentaje de ambos grupos de ; 57-53%. Los pacientes no desarrollaron Insuficiencia Cardiaca Congestiva en 5 paciente disminuyo fracción eyección mas 10% en quimioterapia sola y trastuzumab y 7 pacientes grupo quimioterapia. (39)

TERAPIA HORMONAL PREOPERATORIA

La influencia de RE/ RP (Receptor Estrógenos –Receptor Progestagenos) en la respuesta a quimioterapia neoadyuvante es reportado en varios estudios. Buzdar et al, evaluaron 1292 pacientes prospectivamente tratados en diferentes estudios de neoadyuvancia en el MD Anderson Cancer Center. Los pacientes con ER positivos tuvieron un porcentaje bajo de pCR que los tumores RE negativos a pesar del régimen de drogas y duración de la quimioterapia. El porcentaje global de pCR después de quimioterapia neoadyuvante con RE negativo fue de 21% vs 5% con RE positivo. (39), (40)

El estudio del ECTO (European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer) obtuvo datos de respuesta al tumor después de quimioterapia neoaduvante AT—CMF con pCR fue de 42% en pacientes con RE negativos, vs 12% en pacientes con RE positivos.

En el NSABP B – 27 el porcentaje de pCR después de AC x 4 fue de 14% en RE negativos y 6% en RE positivos y 23% y 14% respectivamente después de AC x 4seguida por Docetaxel x 4 ciclos.

RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA DE ACUERDO AL ESTADO DE LOS RECEPTORES DE ESTROGENOS.

REGIMEN DE QUIMIOTERAPIA	n	pCR(%)	
		RE-NEGATIVO	RE POSITIVO
<i>MDACC</i>			
FAC x 3	352	15%	1%
FAC x4	78	29%	6%
TX4	81	7 %	6%
3 sem Tx4---FAC x 4	127	31%	6%
T sem x 12---FAC x 4	128	55%	15%
AD x 4	72	16%	6%
TOTAL	1018	21%	5%
<i>NSABP-27</i>			
AC x 4	1533	14%	6%
AC X 4---D x 4	722	23%	14%

MADACC. MD Anderson Cancer Center . NSABP,Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

IMPACTO DEL SUBTIPO HISTOLOGICO EN LA RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El Carcinoma Lobulillar Invasor (CLI) ocurre en 10-15% de todas las pacientes con cáncer de mama mayores con RE y RP positivos y HER-2 negativo y tienen distribución multicéntrica, bilateral. Pero en porcentaje de recurrencia y sobrevida es similar entre el ductal y lobulillar.(40) (42)

Cristofanili et al, reportaron en un análisis retrospectivo en papel de la quimioterapia sistémica primaria en pacientes con Carcinoma Lobulillar Invasor de los 1034 pacientes con cáncer de mama incluidos 12% con CLI y 88% con CDI (Carcinoma Ductal Invasor) .Los pacientes CLI en mujeres mayores tuvieron RE y RP positivos, Grado nuclear bajo, Estadio alto, y una gran posibilidad de involucro ganglionar en el diagnóstico. El CLI el porcentaje de pCR 3% vs 15% (p: .001) con una sobrevida libre de recurrencia y global larga (p: .001) que el CDI. La diferencia en el porcentaje de respuesta patológica entre el CLI y CDI persiste después de ajustar el estado de los receptores hormonales.

En conclusión los pacientes con CLI tienen menos porcentaje de respuesta patológica a quimioterapia primaria pero no impacto en la sobrevida global.

En un estudio de Guarneri et al evaluaron 1731 pacientes con cáncer de mama EC II, III no inflamatorio, 90% recibieron antraciclinas y 66% terapia adicionando taxanos.La

respuesta patológica fue observada en 225 (13%) de los pacientes y el porcentaje de respuesta patológica fue de 24% en RH (-) y 8% en RH (+) ($p = .0001$) (40)

RESPUESTA PATOLOGICA DE LOS GANGLIOS LINFATICOS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Teóricamente la respuesta completa a quimioterapia tanto en tumor primario como en ganglios linfáticos tienen un alto porcentaje de Sobrevida libre de enfermedad, en un estudio de 378 pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado MD Anderson fueron registrados en dos ensayos tratados con FAC (5-FU, Doxorubicina, CFA) cada 18 a 21 días de intervalo con un 76% en estadio III-IV.

12% no evidencia de tumor residual en tumor primario y ganglios axilares después de 4 ciclos de qtp neoadyuvante, 13% RPC con tumor con receptores de estrógenos (+) y 49% respuesta incompleta con RE (-); $p < .01$.

Un estudio aleatorizado de 372 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con un régimen de 4 ciclos de quimioterapia que contenía doxorubicina y recibían Radioterapia PO a la pared torácica, la mama y ganglios linfáticos regionales. 43 pacientes tuvieron RPC (12%) con régimen FAC (500-50-500 mg m² SC) La respuesta patológica al tumor primario fue mas en pacientes con receptores(-) $p < .01$. Por lo que esto fue predictor de la respuesta en la axila ($p < .01$) (41).

EXPRESION GENETICA COMO PREDICTOR DE RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La administración de quimioterapia preoperatorio proporciona una única oportunidad de identificar los predictores de respuesta a tratamiento en cáncer de mama; por lo que la expresión genética esta presente en el momento del diagnostico como predictor de pCR por descripción transcripcional.

Se realizo un estudio MD, Anderson en 42 pacientes, los primeros 24 pacientes fueron usados para descubrir un marcador predictivo (introducción de casos) y 18 pacientes en validación de casos. Se obtuvo muestra por Aspiración con aguja fina obteniendo RNA del cáncer por descripción transcripcional usando arreglos cDNA que contienen 30,721 secuencia de genes humanos.

Los pacientes recibieron Paclitaxel 12 ciclos semanales seguidos por 4 ciclos de FAC. La RPC fue observada en 31% de los pacientes, un modelo multigenetico identifico 74 marcadores con 78% de predicción; 100% VPP y 73% VPN, Sensibilidad 43% y

especificidad 100%. El porcentaje de respuesta en pacientes no seleccionados es 28% a T/FAC neoadyuvante. (43)

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA (RTp) POSTMASTECTOMIA.

Un estudio grande de 2,016 pacientes incluidos en 4 ensayos aleatorizados conducidos por ECOG. Para los pacientes con 1-3 ganglios positivos metastásicos el riesgo de falla locorregional fue 13% a 10 años y para los pacientes con 4 o + ganglios metastásicos el riesgo es del 29%. Por lo que para los pacientes con tumor grande con 4 mas ganglios la RTp es recomendada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La incidencia de cáncer de mama se ha visto incrementada con el aumento en las expectativas de vida de la población general, por lo que el cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más frecuentes a nivel mundial, actualmente es superado únicamente por el cáncer pulmonar.

En México de acuerdo con el registro histopatológico de Neoplasias en el 2001 represento el 2º lugar en el sexo femenino en un 25.4% superado por Cáncer cervicouterino, con una tasa de Mortalidad 7.2 x cada 100,000 habitantes la edad de mayor incremento es en mujeres mayores 55 años.

En Estados Unidos de Norteamérica aproximadamente el 30% de los casos se presenta en estadios tempranos y con ganglios negativos.

En Europa el porcentaje de pacientes con ganglios negativos en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 60%. Desafortunadamente en nuestro medio cerca del 50% de los pacientes se presentan con enfermedad localmente avanzada o metastásica.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores que desde el punto de vista histopatológico e inmunohistoquímico predicen la respuesta clínico patológico a quimioterapia primaria (neoadyuvante) en pacientes con cáncer de mama EC IIIA.

HIPOTESIS

La Respuesta clínico-patológica a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama en etapa clínica IIIA esta relacionada directamente con el perfil histopatológico e inmunohistoquímico del tumor primario.

JUSTIFICACION

En el Hospital General de México el 30% de las mujeres atendidas en esta unidad corresponden a la etapa clínica III, solo superada por la etapa clínica II en un 58% con un porcentaje global del 88%. En el 2006 se atendieron aproximadamente 400 pacientes de primera vez con cáncer de mama.

No existe en el Hospital General de México O,D un estudio prospectivo que analice y determine la existencia de factores clínico patológico asociados con la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio IIIA.

MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio Prospectivo, Descriptivo, Transversal de 46 pacientes con el diagnostico de Cáncer de Mama en estadio clínico IIIA dentro de la unidad de Oncología Médica del Hospital General de México O,D en el periodo comprendido de Enero 2006 a Enero 2007.

Mediante estadística descriptiva, con cálculos de medidas de resumen y de tendencia central para variables cuantitativas y proporciones variables cualitativas, además de análisis univariado.

Criterios de Inclusión

- Paciente sexo femenino
- Diagnostico de Cáncer de Mama EC IIIA
- Corroborado Histopatologicamente de tipo Ductal sin patrón específico o Lobulillar Infiltrante.
- Tener reporte Histopatológico completo e inmunohistoquímica
- Pacientes sin contraindicación a antraciclinas
- Sin antecedente de radioterapia preoperatorio
- Que hayan concluido 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con Antraciclinas
- Haber sido sometidas al término de quimioterapia a Cirugía conservadora o Radical

Criterios de Exclusión

- Pacientes biopsiados fuera de la unidad
- Con diagnostico de Ca de Mama Bilateral
- Tipos histopatológicos diferentes al Ductal o Lobulillar
- Estudio Inmunohistoquimico incompleto
- Pacientes con contraindicación a Antraciclinas
- Pacientes que recibieron Radioterapia preoperatorio
- Pacientes con más de 8 semanas entre la última quimioterapia y la fecha de cirugía
- Abandono del tratamiento

METODOS

Las pacientes con Cáncer de Mama EC IIIA en el periodo comprendido de este estudio, fueron valoradas, diagnosticadas, etapificadas en el Servicio de Tumores Mamarios y enviadas a Oncología Médica para inicio de quimioterapia neoadyuvante.

El esquema de quimioterapia utilizado fue FAC que consiste en la administración de los siguientes fármacos: 5FU 500 mg/m² SC IV, Ciclofosfamida 500 mg/m² SC IV y Doxorubicina 50 mg/m² SC IV administrados de manera ambulatoria en ciclos de 21 días.

Se administraron un total de 4 ciclos neoadyuvantes y entonces la paciente eran enviadas a cirugía. Se realizó entonces, la recolección de datos del estudio, el reporte histopatológico y de inmunohistoquímica de cada paciente y finalmente se realizó el análisis de los resultados. Para la captura de datos en cada caso se utilizó una hoja especial (ver anexo 1)

RECURSOS DEL ESTUDIO

RECURSOS HUMANOS

Se requirió del apoyo del personal Médico, Archivo Clínico, Patología y del servicio de Oncología Médica

RECURSOS MATERIALES

Computadora, Expedientes clínicos, Fármacos utilizados en el esquemas de quimioterapia, Equipos de venoclisis, Jeringas, Agujas,

RECURSOS FINANCIEROS.

No requirió apoyo financiero para el mismo

CONSIDERACIONES ETICAS

Se requirió consentimiento informado para la administración de quimioterapia el cual se plasmó en la nota inicial de la consulta de Oncología Médica

RESULTADOS:

Entre Enero 2006 y Enero 2007 se registraron 50 casos de pacientes con diagnóstico De Cáncer de Mama en etapa clínica IIIA, 4 pacientes fueron excluidas debido a no completar los criterios de inclusión (Recibieron quimioterapia neoadyuvante pero, no habían sido sometidas aún a cirugía al corte del estudio). Las cuarenta y seis pacientes restantes, constituyen el grupo en estudio.

La media de edad fue de 45 años (rango 31–76). Treinta y dos pacientes tenían menos de 50 años de edad (70%) y catorce (30%) más de 50. En cuanto al estado menopáusico: 26 pacientes (57%) fueron premenopáusicas y 20 (43%) posmenopáusicas. En 23 pacientes (50%), el tamaño clínico del tumor primario se encontró entre 2 y 5cm y en el otro 50%, fue mayor a 5cm. El subtipo histológico más frecuente fue el Carcinoma Ductal en 85% de los casos. El 15% restante correspondió a Carcinoma Lobulillar. La distribución de acuerdo con el grado histológico del tumor, en los casos de carcinoma ductal, fue: Bien diferenciado 22%, Moderadamente diferenciado 52% y pobremente diferenciado 11%. 7 pacientes (15 %) fueron del subtipo lobulillar .

22 pacientes tuvieron tumor con receptores hormonales positivos (48%) y 24 (52%), con receptores negativos. En 11 pacientes (24%), la determinación de la sobreexpresión de Her2/neu fue positiva. 26 tumores evidenciaron sobreexpresión de p53 (57%) y 39 Catepsina D (85%). (Tabla 1)

Tabla 1.- Características de las pacientes y del tumor

Características	No.	%
Total de pacientes	46	
Edad de las pacientes (años)		
≤ 50	32	70
> 50	14	30
Estado Menopausico		
Premenopáusico	26	57
Posmenopáusico	20	43
Tamaño tumor (cm.)		
2-5	23	50
> 5	23	50
Tipo Histológico		
Ductal	39	85
Lobulillar	7	15
Estado Receptores		
Positivos	39	85
Negativos	7	15
Sobreexpresión de Her-2 neu		
Positivo	11	24
Negativo	35	76
Sobreexpresión catepsina D		
Positivo	39	85
Negativo	7	15
Sobreexpresión p 53		
Positivo	26	57
Negativo	20	43
Grado Nuclear		
Bien Diferenciado	10	22
Moderadamente diferenciado	24	52
Poco diferenciado	5	11
Sin reporte (lobulillar)	7	15

Fuente: Hoja de Recolección de datos.

La frecuencia de localización en la mama derecha 25(54%) pacientes y en la izquierda 21(46%) pacientes, el cuadrante superior externo fue el más afectado en 30(65%) pacientes. (Grafica 1-2).

6 pacientes (13%) tuvieron respuesta clínica completa a quimioterapia neoadyuvante. El resto del grupo experimentó respuesta parcial (87%). A nivel de axila 19 pacientes (41%) tuvieron respuesta completa y 27 (59%) respuestas parciales.

El porcentaje de respuesta patológica parcial a nivel de axila en 27 (59%) pacientes y 19 (41%) respuesta patológica completa. En relación al tumor primario la respuesta del tumor primario en 35 pacientes (76%) se encontró respuesta parcial y 11pacientes (24%) respuesta completa. De manera global tanto a nivel de axila como el tumor primario se obtuvo una respuesta patológica completa en 9 pacientes (20%) y una respuesta parcial en 37 pacientes (80%) (Ver Tabla 2)

Tabla 2.- Características de Respuestas Clínicas y Patológicas

Características	<u>Respuesta Completa</u>		<u>Respuesta Parcial</u>	
	No.	%	No	%
Clínica				
Tumor Primario	6	13	40	87
Axila	19	41	27	59
Patológica				
Tumor primario	11	24	35	76
Axila	19	41	27	59
Respuesta Global	9	20	37	80

Fuente: Hoja de Recolección de datos

Con respecto a las respuestas patológicas por grupos de edad en pacientes menores de 50 años 26 (57 %) se encontró respuesta parcial y en 6 (14%) pacientes respuesta completa a quimioterapia neoadyuvante y en mayores de 50 años las respuestas parciales en 11 (24%) pacientes y las respuestas completas 3(6%) pacientes

30.

De acuerdo a su estado premenopáusica 21 (46%) pacientes se encontró respuesta parcial, las 5 restantes (11%) respuesta completa. Las pacientes posmenopáusicas 17(37%) evidencio respuesta parcial y solo 3 (6%) pacientes respuesta completa

Las pacientes con Her-2 neu positivo en 8 (17%) hubo respuesta parcial y en 3 (6%) respuesta completa; así como las Her-2 negativo en 29 (63%) pacientes se encontró respuesta parcial y 6 (14%) pacientes respuesta completa.

Se evaluó el estado de los Receptores hormonales con los siguientes resultados las pacientes con receptores positivos 21(46%) tuvieron respuesta parcial y 1 (2%) respuesta completa; en los receptores negativos se obtuvo 16(35%) pacientes con respuesta parcial y 8 (17%) pacientes respuesta completa.

En la expresión del p-53, 20 (43%) pacientes se obtuvo respuesta parcial y 6 (14%) pacientes respuesta completa; en aquellas que no expresaron el p-53 se obtuvo en 17 (37%) pacientes respuesta parcial así como en 3 (6%) pacientes respuesta completa.

La sobreexpresión (+) de catepsina D en 30(65%) pacientes solo se presento respuesta parcial y en 9 (20%) respuesta completa, las pacientes que no sobreexpresaron catepsina D en 6 (14%) se obtuvo respuesta parcial, solo una (2%) respuesta completa.

Con respecto al grado de diferenciación las moderadamente diferenciadas 20 pacientes (43%) se obtuvo respuesta parcial y en 4 (9%) respuesta completa con respecto al resto de los grados de diferenciación.

De acuerdo al subtipo histológico, el ductal en 30(65%) pacientes respuesta parcial, 9 (20%) respuesta completa, el subtipo lobulillar 7(15%) pacientes respuesta parcial ninguno de este subtipo histológico presento respuesta completa.

El tamaño del tumor posterior a la quimioterapia neoadyuvante de 2-5 cm. 20(44%) pacientes se encontró respuesta parcial; con respecto a la respuesta completa se obtuvo en 17(37%) pacientes. Los que tenían un tamaño mayor 5 cm. en 6(13%) pacientes se evidencio respuesta completa.

Tabla 3.- Características de las Respuestas Patológicas por Grupos

Características	No Global	pCR			
		Parcial		Completa	
		No.	%	No.	%
Edad (años)					
- 50		26	56	6	14
+ 50		11	24	3	6
Estado Menopausico					
Premenopausico		21	46	5	11
Postmenopausica		17	37	3	6
Estado Her-2 neu					
Positivo		8	17	3	6
Negativo		29	63	6	14
Estado Receptores					
Positivo		21	46	1	2
Negativo		16	35	8	17
Sobreexpresión p 53					
Positivo		20	43	6	14
Negativo		17	37	3	6
Sobreexpresión Catepsina D					
Positivo		30	65	9	20
Negativo		6	14	1	2
Grado Nuclear					
Bien Diferenciado		8	17	2	4
Mod. Diferenciado		20	43	4	9
Poco Diferenciado		4	9	1	2
s/r (lobulillar)*		7	15	-	-
Tipo Histopatológico					
Ductal		30	65	9	20
Lobulillar		7	15	-	-
Tamaño Tumor (cm.)					
2-5		20	44	3	6
+ 5		17	37	6	13

*sr (sin reporte)

Fuente hoja de recolección de datos

Discusión

La quimioterapia sistémica neoadyuvante tiene como objetivo principal erradicar la evidencia histológica de carcinoma invasivo, tanto en el tumor primario como en axila y esto ocurre en aproximadamente 12% de los pacientes que reciben 4 ciclos FAC.

De manera general, los datos obtenidos en este estudio no soportan que la Terapia Sistémica Neoadyuvante sea asociada con una mejoría en la sobrevida, debido a un tiempo de seguimiento corto. Se evaluaron los marcadores pronósticos que se han asociado con una mejor respuesta histopatológica.

El resultado de este estudio indica que muchas pacientes pueden completar la respuesta en la mama y en los nódulos linfáticos axilares. En este grupo de pacientes se obtuvo un 20% de respuesta patológica completa tanto en tumor primario como en la axila la cuál se compara con Fisher y cols. con el régimen AC x 4 ciclos pCR 13% no obteniendo beneficio en SG y SLE, aun que en nuestro estudio no se evaluó en seguimiento para medir estos parámetros. Las diferencias entre los porcentajes de respuestas fueron varios desde 14-30% y esto se incremento si se le adicionaba taxanos a los regimenes de quimioterapia

En cuanto a los factores que se evaluaron comparado con la literatura que abarca la quimioterapia neoadyuvante, se considera que el subtipo histológico Ductal tiene mayor porcentaje de respuesta patológica Cristofanilli y cols, pCR 3% en comparación con nuestro estudio donde se encontró el 20% pCR y en Chaturvedi cols en su serie se observo el 0% de respuesta. En el subtipo lobulillar frecuentemente son mujeres posmenopáusicas con receptores positivos y en nuestro estudio el mayor porcentaje 46% correspondió a premenopáusicas donde se obtuvo un 11% de respuesta patológica completa, por lo que la quimioterapia sistémica neoadyuvante se debe restringir en pacientes con enfermedad inoperable, y la terapia hormonal debe ser considerada. El estado de los receptores hormonales positivos tienen mayor impacto en la SLE y SG, aunado a Her-2 neu positivo; pero los estudios que evaluaron el porcentaje de respuesta patológica en el ECTO (European Cooperative, Trial in Operable Breast Cancer, Gianni et al, NSABP-B27 (42%,23%.14% respectivamente) fue mayor en aquellas pacientes que tenían receptores negativos, por lo que en nuestro estudio se obtuvo 17% RPC. Las pacientes que tienen Her-2 neu positivo se obtuvieron un 6 % de respuesta patológica completa comparado con varios estudios

fase II en el que las diferencias de respuesta desde el 12-45% y en aquellas con Her 2-neu negativo en porcentaje de respuesta se encontró en un 14% de la pacientes. En aquellas pacientes que sobreexpresaron catepsina D y p -53 se encontró mayor porcentaje de respuesta patológica en comparación con las que no lo sobreexpresaban. El grado de diferenciación Guarneri et al en 1,731 pacientes las que el tumor era pobremente diferenciadas el porcentaje de respuesta patológica fue de 89% p -.0001, En cuanto al análisis del impacto que tiene el grado de diferenciación, Guarneri y cols. en 1,731 pacientes con tumor pobremente diferenciado, el índice de respuestas patológicas completas fue de 89% (p -.0001), en nuestro estudio, se encontró diferencias importante ya que las pacientes con tumores moderadamente diferenciados presentaron 9% de respuestas patológicas completas. El estudio de Guarneri y cols. hizo evidente el impacto que tiene en la supervivencia, la RPC.

Conclusiones

La quimioterapia sistémica neoadyuvante (primaria) tiene la capacidad de inducir respuesta clínica y patológica tanto en el tumor primario, como a la axila.

El análisis univariado de los factores analizados observamos un mayor porcentaje de respuesta clínica a quimioterapia neoadyuvante en aquellas pacientes premenopáusicas con receptores negativos, en las que no sobreexpresaban Her-2 neu, en las que sobreexpresaban catepsina D y p-53, así como en aquellos tumores menores de 5 cm. bien y moderadamente diferenciados del subtipo ductal.

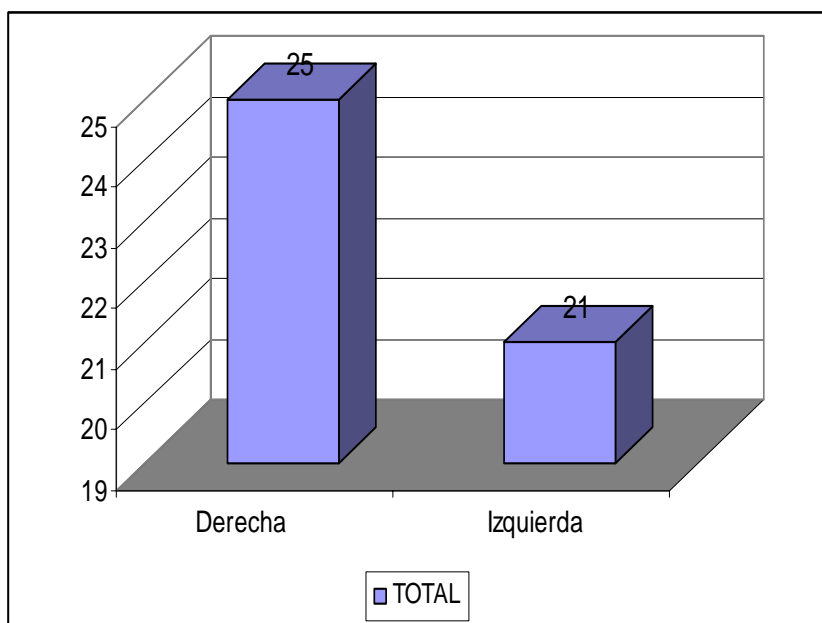
Se deben desarrollar modelos predictores, basados en las características clínicas y patológicas del tumor para estimar la probabilidad de RPC y sobrevida libre de metástasis en los pacientes tratados con TSP.

Se debe realizar un seguimiento de estas pacientes para determinar el impacto de la quimioterapia primaria a largo plazo en pacientes con cáncer de mama en estadio clínico IIIA.

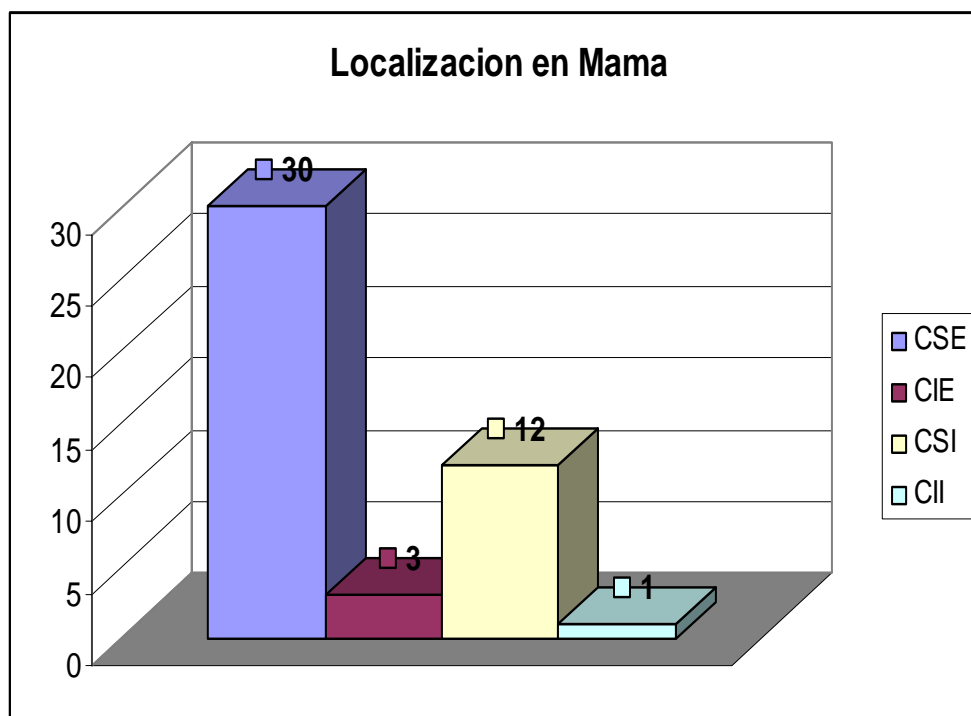
Comparar el régimen de quimioterapia neoadyuvante de Antraciclina vs Antraciclina seguida de Taxanos para evaluar los porcentajes de respuesta patológica completa y su impacto en SLE y SG.

ANEXOS.

GRAFICA 1. Localización del tumor.



GRAFICA 2. Localización del tumor por cuadrantes



ANEXO 1.- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____

EDAD: _____

ESTADO MENOPAUSICO: _____

TAMAÑO CLINICO: _____

LOCALIZACION /TUMOR: _____

TIPO HISTOLOGICO: _____

GRADO HISTOLOGICO: _____

ESTADO RECEPTORES: _____

EXPRESION HER-2 NEU: _____

EXPRESION P 53: _____

EXPRESION CATEPSINA: _____

TAMAÑO TUMOR HTP: _____

NO. GANGLIOS: _____

RESPUESTA/ TP: _____

RESPUESTA/ AXILA: _____

pCR: _____

pRR: _____

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-National Cancer Institute /Nacional Institutes Of Health .Stat bite: Trends in prevalence of cigarette smoking among U.S. adults .J Natl Cancer Inst 91:405, 1999.
- 2.-Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología .Registro histopatológico de neoplasias 2001.
- 3.- Lynch HT, Lynch JF. Breast cancer genetics in an oncology clinic: 328 consecutive patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 22:369.
- 4.- Phillips KA, Andrulis IL, Goodwin PJ. Breast carcinomas arising in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2: are they prognostically different? *J Clin Oncol* 1999;7:3653.
- 5.- Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15.
- 6.- Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:302.
- 7.- Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials* 1998; 19:61.
- 8.- Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000;284:1791.
- 9.- Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer—a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334:356.
- 10.- Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286:2143.
- 11.- Kritiz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women. *JAMA* 1996; 275:46.
- 12.- Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:S530.
- 13.- Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4386.

- 14.- Rosen PP. Rosen's breast pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- 15.- Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland. In: Atlas of tumor pathology, Series 3, Fascicle 7. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
- 16.- Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11:2090.
- 17.- Henderson IC, Patek AJ. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52:261.
- 18.- . Lundin J, et al. Omission of histologic grading from clinical decision making may result in overuse of adjuvant therapies in breast cancer: results from a nationwide study. *J Clin Oncol* 2001; 19:28.
- 19.- Bernstein V, et al. How young is too young? The impact of age on premenopausal breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76:A137.
- 20.- Clark GM. Interpreting and integrating risk factors for patients with primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30:17.
- 21.- Anonymous. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [see comments]. *Lancet* 1998;351.9114:1451.
- 22.- Elledge RM, Fuqua SA. Estrogen and progesterone receptors. JR Harris, ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:471.
- 23.- Bardou V J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; 21:1973.
- 24.- Bardou V J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; 21:1973.

25.- 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.

26.- Ravdin PM. Is Her2 of value in identifying patients who particularly benefit from anthracyclines during adjuvant therapy? A qualified yes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30:80.

27.- Bryant J, Fisher B, Gunduz N, Costantion JP, Emir B. S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51:239.

28.-Look MP, van Putten WL, Duffy, MJ et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cáncer Inst* 2002; 94:116.

29.- van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1999.

30.- Pusztai L, Ayers M, Simmans FW, et al. Emerging science: prospective validation of gene expression profiling-based prediction of complete response to neoadjuvant paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:1.

31.- Braun S, Pantel K, Muller P, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:525.

32.- Funke I, Schraut W. Meta-analyses of studies on bone marrow micrometastases: an independent prognostic impact remains to be substantiated. *J Clin Oncol* 1998; 16:557.

33.- Krag DN, Ashikaga T, Moss TJ, et al. Breast cancer cells in the blood: a pilot study. *Breast J* 1999; 5:354.

34.-Fisher B, Gundz N, et al.Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res* 1989; 49: 1996-2001.

35.- Fisher B, Brown A, et al. Effect of preoperative chemotherapy in local-regional disease in women with operable breast cancer: NSABP-B18.*J Clinical Oncology* 1997; 15: 2483-2493.

36.-Van der Hagen JA, van de Velde et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902, *J Clin Oncol* 2001; 19:4224-4237.

37.-Gianni L, Baselga L, Eiermann W et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11: 8715-8721.

38.-Bear HD, Anderson S, Smith et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer. NSABP B-27, *J Clin Oncol* 2006, 24:2019-2027.

39.-Buzdar AU, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3676-3685.

40.- Guarneri V, Broglio K. Prognostic Value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to Hormone Receptor Status and Other Factor. *J Clin Oncol* 2006; 24:1037-1044.

41.-By Henry, Newman Lisa et al. Clinic Course of Breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:460-469.

42.-Cristofanilli M, et al. Invasive Lobular Carcinoma Classic Type. Response to Primary Chemotherapy and Survival Outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 41-48.

43.-Ayers, M, et al. Gene expression predicts complete pathologic response to neoadjuvant Paclitaxel and Doxorubicin, and Cyclophosphamide chemotherapy in Breast Cancer 2004; 22: 2284-2293.