



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
GINECOLOGIA ONCOLOGICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**ANALISIS DE SUPERVIVENCIA Y PERIODO LIBRE  
DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON CANCER  
DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS  
CON QUIMIO/RADIOTERAPIA CONCOMITANTE  
PREOPERATORIA POSTERIOR A POBRE  
RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**QUE PRESENTA:**

**DRA. ROBIN SHAW DULIN**

**ASESORA:**

**DRA. DIANA VILAR COMPTE**

**CO-ASESOR**

**DR. FERNANDO LARA MEDINA**



**MÉXICO, D.F.**

**AGOSTO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
SUBDIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
GINECOLOGIA ONCOLOGICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

**ANALISIS DE SUPERVIVENCIA Y PERIODO LIBRE DE RECURRENCIA EN  
PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS  
CON QUIMIO/RADIOTERAPIA CONCOMITANTE PREOPERATORIA POSTERIOR  
A POBRE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

**TESIS**

Para obtener el grado de

Especialista en Ginecología Oncológica que

**P R E S E N T A**

Robin Shaw Dulin

**ASESORA**

Dra. Diana Vilar Compte

**CO-ASESOR**

Dr. Fernando Lara Medina

MEXICO D.F.

AGOSTO 2010

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

Autorizaciones

---

Dra. Robin Shaw Dulin

Médico de séptimo año de sub especialidad en ginecología oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología

---

Dra. Diana Vilar Compte

Médico Adscrito al Departamento de Infectología  
Instituto Nacional de Cancerología

---

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Subdirectora de Educación Médica  
Instituto Nacional de Cancerología

## AUTORES

## TESISTA

Dra. Robin Shaw Dulin  
Médico de séptimo año de sub especialidad en  
Ginecología Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología

## ASESORA

Dra. Diana Vilar Compte  
Médico Adscrito al Departamento de Insectología  
Instituto Nacional de Cancerología

## CO ASESOR

Dr. Fernando Lara Medina  
Médico Adscrito al Departamento de Tumores Mamaros

## COLABORADORES

Dr. Carlos Robles Vidal  
Médico Adscrito al Departamento de Tumores Mamaros

Dr. Oscar Cerezo Camacho  
Investigador en Ciencias Médicas B

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a cada uno de los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, quienes me permitieron aprender a través de sus enfermedades y quienes me enseñaron el verdadero significado del valor y el verdadero valor de la vida.

Gracias a mi mamá, a mi flaco, a mis maestros, a mis compañeros y a los colaboradores de esta tesis. Sin ustedes esta meta hubiera sido inalcanzable.

## 1) INDICE

1. Índice	Página VI
2. Marco Teórico	Página 1
3. Planteamiento del Problema	Página 5
4. Preguntas de Investigación	Página 7
5. Material y Métodos	Página 8
6. Técnicas	Página 10
7. Cálculo de Tamaño de Muestra	Página 11
8. Análisis Estadístico	Página 11
9. Aspectos Éticos	Página 11
10. Factibilidad y Limitación	Página 12
11. Recursos Humanos	Página 12
12. Resultados	Página 13
13. Discusión	Página 16
14. Conclusiones	Página 29
15. Bibliografía	Página 30
16. Anexos	Página 37

## 2) MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama representa un problema médico mayor con trascendencia a nivel de salud pública y social. Actualmente, el cáncer de mama es la neoplasia que con mayor frecuencia afecta a la población femenina a nivel mundial, con 1.5 millones de casos nuevos estimados para el 2010. Esta entidad es también la causa más frecuente de muerte por neoplasia en mujeres a nivel mundial, registrándose 411 mil muertes anuales, lo cual traduce un desenlace fatal en aproximadamente la tercera parte de los casos. (1)

En naciones industrializadas el cáncer de mama se diagnostica cada vez con mayor frecuencia en etapas tempranas, sin embargo, las etapas avanzadas aun ocupan un 40 a 60% de los casos nuevos en países no industrializados. (1, 2,3,4)

El diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado incluye a aquellos tumores etapificados con la clasificación de TNM como estadios IIB (T3 N0) III A (T0 N2, T1/T2 N2, T3 N1/N2), IIIB (T4, N0-2) y IIIC (cualquier T, N3). (5)

A pesar de los grandes avances en cuanto a la comprensión de la biología y de los cambios dramáticos en su tratamiento, el cáncer de mama localmente avanzado continúa siendo un reto terapéutico para todas las modalidades actuales de tratamiento.

Históricamente, el cáncer de mama localmente avanzado se consideraba inoperable ya sea por irresecabilidad técnica o por su riesgo alto de metástasis, recurrencia local y/o muerte a partir del tratamiento quirúrgico agresivo. Los llamados "signos de gravedad" de Haagenson y Stout incluyen fijación a la pared torácica, edema cutáneo, ulceración, presencia de nódulos satélites, inflamación, presencia de adenopatías axilares fijas o conglomerados, involucro de ganglios supraclaviculares o presencia de edema ipsilateral del miembro superior. En la década de los 60s, menos del 10-20% de estas pacientes lograban una supervivencia mayor a 5 años después de ser sometidas a tratamiento quirúrgico. Posteriormente, el manejo combinado con cirugía y radioterapia mostró una mejoría importante en el control local (79 a 89%), pero con un pobre impacto en la supervivencia a 5 años (33 a 50%). (6,7,8,9)

Basados en el concepto de que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica al momento de su diagnóstico, en la década de los setentas se introdujo el uso de quimioterapia al tratamiento de la enfermedad localmente avanzada; sin embargo, a pesar del beneficio observado en las etapas tempranas, los resultados en etapas localmente avanzadas son inferiores a lo observado en otras etapas clínicas. (10,11,12)

A pesar de que la terapia multimodal con combinaciones de tratamiento sistémico y locoregional se definió como el tratamiento de elección durante los 80s, la secuencia óptima de los componentes individuales no estaba bien definido. En general, las pacientes con tumores operables se llevaban inicialmente a tratamiento quirúrgico, seguido por quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia. Para los casos en los cuales el tratamiento quirúrgico inicial no era opción, las pacientes se sometían a quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante con el fin de lograr una reducción en el volumen de la enfermedad y lograr operabilidad. (13,14)

Conforme aumento la experiencia, se observaron respuestas clínicas mayores con la administración de quimioterapia de inducción, con reportes de respuesta patológica completa del 3 al 10%. Al analizar los resultados a largo plazo, se asoció la respuesta clínica y patológica completa con mayor sobrevida libre de enfermedad y supervivencia global en comparación con las respuestas parciales o enfermedades estables. Estos datos llevaron a la hipótesis de que la respuesta locoregional temprana a la quimioterapia neoadyuvante era un marcador de respuesta en micrometástasis a distancia, permitiendo determinar la eficacia general del tratamiento. Aun queda por demostrarse si el aumento en tasas de respuesta patológica completa logradas con la introducción de regímenes quimioterapéuticos más efectivos traducirán a mejorías en cuanto a supervivencia global (SVG) y periodo libre de enfermedad (PLE).(15, 16,17,18)

Las normas de tratamiento actual para el cáncer de mama localmente avanzado incluyen una combinación de quimioterapia sistémica, cirugía y radioterapia. Entre 6 y 8 ciclos de quimioterapia con regímenes basados en antraciclicos y taxanos se administran de forma secuencial o en combinación, seguido de tratamiento quirúrgico ya sea conservador o radical para aquellos tumores operables. Las pacientes con tumores con pobre respuesta al tratamiento neoadyuvante sistémico pueden ser tratadas con radioterapia con la finalidad de reducir el volumen tumoral. Las pacientes tratadas con cirugía deben recibir radioterapia postoperatoria para disminuir el riesgo de recaída local. Adicionalmente las mujeres con receptores hormonales positivos reciben hormonoterapia.(19)

A pesar de que los criterios en cuanto a la secuencia del tratamiento multimodal para el cáncer de mama localmente avanzado se han unificado, la conducta terapéutica ante la falla a quimioterapia neoadyuvante con antraciclicos aun no se ha sido definida. En la literatura se ha observado que la supervivencia a 5 años oscila entre el 0 y el 56% con un PLE de 41% a 5 años. (20,21,22)

Ante este escenario, se han propuesto diversas modalidades de tratamiento, que incluyen: administración de quimioterapia a base de taxanos, radioterapia seguida por tratamiento quirúrgico y quimio/radioterapia concomitante preoperatoria.

En relación con los estudios de quimio radioterapia concomitante en enfermedad localmente avanzada, tanto preoperatoria como postoperatoria, ya sea con un solo agente o en combinación, incluso con hormonoterapia, los resultados han sido alentadores con toxicidades que en algunos estudios se han considerado como considerables, pero en otros han sido aceptables.

Ung y colaboradores en forma retrospectiva investigaron el control local, el periodo libre de enfermedad y supervivencia en 64 pacientes con cáncer de mama no metastásico con involucro ganglionar extenso, y que habían sido tratadas con quimioterapia (adriamicina, mitoxantrone y ciclofosfamida) y radioterapia combinadas preoperatoria. El PLE y la SVG a 5 años fue del 45% y 65% respectivamente, con porcentajes de falla del 12.5% a nivel locorregional y del 5% a distancia. La toxicidad hematológica fue considerable, el 19% la presentó en grado 3 y 4, además de neumonitis clínica en el 6%. (23)

Otro de los ensayos con terapia concomitante es el de Skinner K.A. y colaboradores, quienes utilizaron como monoagente el fluoracilo en infusión concomitantemente con radioterapia. De las 30 pacientes evaluadas, todas pudieron ser llevadas a tratamiento quirúrgico radical con cierre primario, 63% tuvieron enfermedad residual, 20% mostraron enfermedad microscópica mínima y 17% respuesta patológica completa. La toxicidad relacionada con el tratamiento fue mínima y no se observó un incremento en la morbilidad quirúrgica.(13) Por su parte, Hansen R. y colaboradores evaluaron la quimioterapia/radioterapia concomitante en forma adyuvante en 34 pacientes con alto riesgo de recurrencia (3 o más ganglios positivos, tamaño tumoral mayor de 5cm). El PLE a 60 meses fue del 50%, la recurrencia local del 12% y a distancia del 47%. En esta serie la toxicidad sistémica fue considerable, con un fallecimiento relacionado al tratamiento (24). En el mismo contexto, para evaluar el perfil de toxicidad Denhna J.W. y colaboradores utilizaron quimioterapia (ciclofosfamida) y radioterapia adyuvante simultánea en 138 pacientes con cáncer de mama de alto riesgo. La mielotoxicidad fue considerable, obligando a reducir la dosis a un 70-80% de la planeada, con la disminución del efecto terapéutico (24).

De la misma manera se ha ensayado este tratamiento combinado en enfermedad localmente avanzada. Serin D. y colaboradores incluyeron 28 pacientes en etapas clínicas IIA, IIB, IIIA y IIIB tratadas con quimioterapia (mitoxantrona, ciclofosfamida y fluoracilo) y radioterapia concomitante preoperatoria. Esta modalidad de tratamiento mejoró el índice de tratamiento conservador, pudiendo efectuarse en el 79% de las pacientes, con respuestas patológicas completas en el 49%. (25).

Dentro de la estrategia del tratamiento multimodal para cáncer de mama localmente avanzado también se ha utilizado la quimio radioterapia a base de cisplatino y fluoracilo en pacientes con resistente a antraciclinas. En el estudio de Gauri MF y colaboradores, se informaron 25 casos con tumores inoperables después de 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante y que fueron tratadas con quimio-radioterapia concomitante preoperatoria. En esta serie, se pudo efectuar una cirugía radical en 22/25 pacientes, con 10% de respuesta patológica completa, toxicidad hematológica grado I-III en el 22% y digestiva grado I-III en el 32%. (26) Lo anterior es una muestra de la eficacia de la quimio-radioterapia preoperatoria para la conversión del cáncer de mama localmente avanzado inoperable a operable, pudiendo ser una opción más para los casos resistentes a quimioterapia neoadyuvante.

En el Instituto Nacional de Cancerología, el 58.3% de las pacientes con cáncer de mama se diagnostica con etapas avanzadas, mismas a las que se les trata inicialmente con quimioterapia citotóxica neoadyuvante. A pesar de lo anterior, aproximadamente el 65% de las pacientes tratadas con esta modalidad no alcanzaran respuesta clínica completa, (27) motivo por el que un abanico más amplio en el tratamiento es necesario, no solo para incrementar el PLE y la SVG sino también para mejorar la calidad de vida de dichas pacientes, que con frecuencia presentan dolor y exudado fétido cuando el control local de la enfermedad es pobre.

A pesar de un mayor conocimiento en la biología del cáncer de mama y de tratamientos anti-neoplásicos cada vez más potentes, el manejo del cáncer de mama localmente avanzado sigue siendo un reto, particularmente en países como México, en donde con mucha frecuencia las pacientes acuden a consulta con estadios avanzados de la enfermedad. La posibilidad del manejo loco-regional aunado a un buen manejo sistémico no solo puede aumentar la SVG y el PLE, sino ofrecer una mejor calidad de vida a este grupo de enfermas.

Dado que en el Instituto Nacional de Cancerología se ha utilizado durante un tiempo prolongado la quimio-radioterapia concomitante (28) en pacientes con enfermedad localmente avanzada con pobre respuesta a quimioterapia y que en un informe previo en una cohorte de 360 pacientes se analizó la respuesta clínica y patológica al tratamiento, así como su toxicidad (27). en el presente trabajo se pretende analizar el PLE, la SVG y las características de las recurrencias a lo largo de 10 años.

### **3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DEL PROYECTO**

En México, durante el 2003 únicamente 5 a 10% de los casos nuevos de cáncer de mama correspondieron a etapas clínicas 0 o I, y cerca del 70% de los casos de cáncer de mama en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología corresponden a etapas clínicas avanzadas (IIB en adelante). (29, 30) De estas pacientes, únicamente 10 a 20% logran alcanzar una respuesta clínica completa, mientras que 50-60% tienen respuestas parciales. Los índices de respuesta patológica completa en cáncer de mama localmente avanzado son pobres llegando solo a 8 al 12%, y generalmente no se correlacionan con la respuesta clínica. En este subgrupo de enfermas con cáncer localmente avanzado, 30-40% desarrollaran recurrencias loco-regionales a 5 años.

A pesar de las mejorías en las tasas de control local y resultados generales con las terapias actuales la sobrevida a 5 años para el cáncer de mama localmente avanzado aun es baja, aproximadamente del 50%, mientras que para las etapas tempranas oscila entre el 80 y 90%. (31)

En la literatura existen pocos informes acerca del tratamiento con quimio/radioterapia concomitante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y pobre respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. A pesar de que esta modalidad terapéutica ha mostrado mejorías tanto en el control local de la enfermedad como en la supervivencia global en neoplasias de esófago, pulmón, cabeza y cuello y cérvix, (32,33,34,35) existen diversos factores que han desalentado su evaluación en el escenario del cáncer de mama, entre las cuales destacan el aumento en la toxicidad y en las complicaciones postquirúrgicas. No obstante, el tratamiento en este escenario también se ha correlacionado con un aumento en la tasa de respuestas patológicas completas y parciales, mostrando su utilidad en el control local de la enfermedad.(28)

En nuestra Institución se han publicado los resultados en relación con la frecuencia de respuestas patológicas parciales y completas, los índices de toxicidad y las complicaciones postquirúrgicas secundarias al uso de quimio-radioterapia preoperatoria; sin embargo, no se ha analizado el impacto de esta modalidad terapéutica a largo plazo. (27,28) Por otro lado, la mayor parte de las series publicadas incluye a un número pequeño de pacientes con seguimiento limitado. Al no contar con un seguimiento a largo plazo que pudiera mostrar el impacto en el PLE y la SVG, así como en los patrones de recurrencia, la quimio-radioterapia concomitante no se considera parte del arsenal terapéutico habitual para el manejo del cáncer de mama localmente avanzado.

En el presente estudio, se pretende evaluar el impacto en el PLE, la SVG y los patrones de recurrencia en una cohorte de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con pobre respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, tratadas con quimio-radioterapia concomitante en el Instituto Nacional de Cancerología.

#### **4) PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es el período libre de enfermedad y la supervivencia a 5 y a 10 años en una cohorte de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con pobre respuesta a quimioterapia neoadyuvante quienes recibieron quimioterapia/radioterapia concomitante preoperatoria?

¿Cuál es la frecuencia de recaídas loco regionales y a distancia en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con pobre respuesta a quimioterapia neoadyuvante quienes recibieron quimioterapia/radioterapia concomitante preoperatoria?

#### **OBJETIVOS:**

Calcular el período libre de enfermedad y supervivencia en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia/radioterapia preoperatoria posterior a una pobre respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Describir los sitios de recurrencia loco regional y a distancia en una cohorte de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia/radioterapia preoperatoria por pobre respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

#### **HIPÓTESIS:**

El período libre de enfermedad y la sobrevida global no serán diferentes a las reportadas en la literatura.

El control local de cáncer de mama en pacientes tratadas con es superior al descrito a otras modalidades terapéuticas

## 5) MATERIAL Y METODOS.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio longitudinal, observacional, analítico, de una cohorte.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero del 2000 y el 31 de diciembre del 2002 con seguimiento clínico dentro del hospital. La cohorte estudiada ha sido descrita en el análisis de complicaciones de herida quirúrgica en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimio radioterapia concomitante preoperatoria, previamente publicado. (27)

### MUESTREO

Se utilizó la base de datos de una cohorte de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratado con quimioterapia y radioterapia concomitante preoperatorio posterior a falla de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

### VARIABLES DE ESTUDIO

#### Variable dependiente:

Sobrevida global y período libre de enfermedad.

#### Variables independientes:

Las variables contempladas se incluyen en las tablas 1, 2, 3 y 4.

<b>Tabla 1. Variables demograficas</b>
Nombre
Registro
Edad (menores y mayores de 50 años)
Fecha de primera vez
Tabaquismo
Comorbilidades asociadas

<b>Tabla 2. Variables Clínico Patológicas</b>
Tamaño del tumor inicial (cm)
TNM
Etapa clínica
Tipo histopatológico del primario (carcinoma canalicular infiltrante, otros)
Respuesta patológica del primario (sin respuesta, parcial, completa, focos microscópicos)
Respuesta patológica en ganglios regionales (numero de ganglios positivos)
Expresion de receptores hormonales (estrógeno, progesterona, positivo, negativo)
Permeación vascular linfática
Bilateralidad
Laboratorios

<b>Cuadro 3. Variables terapéuticas</b>
Esquema de quimioterapia neoadyuvante
Número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante
Respuesta clínica a quimioterapia neoadyuvante (enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa, progresión)
Fecha de fin de neoadyuvancia
Esquema de radio sensibilizador utilizados
Número de ciclos de quimioterapia radio sensibilizadora
Dosis de radioterapia total
Sobredosis (boost) a primario
Tiempo de protracción (total de días en que administro la RT)
Respuesta clínica a quimio-radioterapia concomitante (enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa, progresión)
Complicaciones postquirúrgicas mayores (isquemia de colgajos, necrosis, isquemia y necrosis, dehiscencia de herida quirúrgica) y menores (epidermólisis, seroma, infección de sitio quirúrgico)
Esquema de quimioterapia adyuvante utilizada
Ciclos de quimioterapia adyuvante otorgados
Uso de hormonoterapia (- 5 años, 5 años o +)
Progresion durante tratamiento

<b>Cuadro 4. Variables post terapéuticas</b>
Fecha de fin de adyuvancia
Fecha de ultima cita
Status en ultima cita (viva sin actividad tumoral, viva con actividad tumoral, perdida sin actividad tumoral, perdida con actividad tumoral, muerta)
Fecha de recurrencia
Region de recurrencia y sitios de la recurrencia
Muerte directamente relacionada al cáncer de mama

## **6) TÉCNICAS**

Se utilizó la base de datos previamente capturada con intención de analizar la frecuencia de complicaciones postquirúrgicas en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimio radioterapia concomitante preoperatoria posterior a pobre respuesta a neoadyuvancia.

Esta base de datos, que incluyó originalmente las variables basales más importantes, se actualizó y complementó de acuerdo a los objetivos del presente estudio mediante revisión de los expedientes físicos y electrónicos de cada una de las pacientes.

Para capturar la información relacionada con supervivencia y recurrencia durante el seguimiento, se generaron nuevas variables en la base de datos Excel, incluyendo fecha y estado de la última consulta, fecha de la recurrencia, sitio de la recurrencia, y en aquellos casos que aplicó, fecha del fallecimiento.

El análisis estadístico se encuentra descrito en el apartado correspondiente.

## **7) CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA.**

No aplica, pues se incluyó el total de pacientes de la cohorte.

## **8) ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se efectuó análisis descriptivo de la población. Para las variables continuas se describieron media y desviación estándar o mediana y percentiles de acuerdo con su distribución. Para las variables nominales se calculó frecuencia y porcentaje.

Se efectuó análisis de supervivencia (SVG y PLE) a través del método de Kaplan-Meier, estratificando por grupos de acuerdo a: etapa clínica, respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante, respuesta a la quimio-radioterapia, dosis total de radioterapia, respuesta patológica (local y axilar), tipo histológico (permeación vascular y grado), estado hormonal y uso de hormonoterapia. Para la evaluación de la significancia estadística se empleó el log-rank test con significancia de  $p= 0.05$ .

Se analizaron la frecuencia y los sitios de recurrencia. Se describieron las localizaciones más frecuentes y se correlacionó con variables clínicas y terapéuticas relevantes. Se utilizó la  $\chi^2$ , prueba exacta de Fisher o  $t$  de Student de acuerdo con la variable.

Se utilizó el programa estadístico STATA (StataCorp, College Station, TX) versión 11 para todos los análisis.

## **9) ASPECTOS ETICOS.**

Se trata de un estudio con riesgo menor al mínimo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana en materia de Investigación en Salud, dado que únicamente se utilizaron datos provenientes de los expedientes clínicos sin interferir en el tratamiento de las pacientes. Los datos de las pacientes permanecen confidenciales.

## **10) FACTIBILIDAD Y LIMITACIONES.**

Dado que la base de datos se encontraba capturada y que en el hospital existe un sistema electrónico de expediente clínico y estudios auxiliares de diagnóstico y tratamiento, la revisión de la información para el análisis de SVG y PLE, así como sitios de recurrencia se consideró factible desde un inicio.

Por la naturaleza de un estudio longitudinal, así como por las características de las pacientes en cuestión los problemas en el seguimiento son esperables; sin embargo, la mayor parte de la información requerida se encuentra disponible. Para los casos con un seguimiento parcial (por no acudir a consultas subsecuentes, falta de recursos, localización geográfica, etc.), dadas las bondades del análisis de supervivencia consideramos que la censura de la información permitió efectuar dicho análisis de una manera satisfactoria.

## **11) RECURSOS HUMANOS Y FISICOS.**

La infraestructura es la propia del Instituto Nacional de Cancerología. Para este análisis se utilizaron los expedientes y registros del hospital así como los medios electrónicos propios para la captura de la información y análisis estadístico.

En relación con los recursos humanos, la Dra. Robin Shaw Dulin, autora de esta tesis ha sido responsable de la revisión, captura y manejo de la información en colaboración con los participantes de este proyecto:

Dra. Diana Vilar-Compte: Asesor principal y creador original de la base de datos en colaboración con la Dra. Eva Ruvalcaba Limón.

Dr. Fernando Lara Medina: Oncólogo médico y generador de la idea del uso de la quimioradioterapia concomitante para el control de la enfermedad localmente avanzada en pacientes con cáncer de mama en el INCan.

Dr. Oscar Cerezo Camacho: Epidemiólogo y colaborador encargado de participar en el análisis estadístico.

Dr. Carlos Robles Vidal: Cirujano del Departamento de Tumores Mamarios con experiencia en el manejo quirúrgico de dichas pacientes.

Dra. Eva Ruvalcaba Limón: Creador original de la base de datos.

## 12) RESULTADOS

Se incluyeron 287 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, tratadas con quimioterapia neoadyuvante, y quimiorradioterapia concomitante preoperatoria entre el 1 de febrero del 2000 y el 31 de diciembre del 2002.

La edad promedio fue de  $49.32 \pm 12.10$  años, con un rango de 26 a 90 años. Cuarenta y un (14.3%), 43 (15%) y 10 (3.5%) pacientes tenían diabetes mellitus, hipertensión e hipotiroidismo, respectivamente al momento del diagnóstico. Ciento cuarenta y siete (51.4%) pacientes mostraron sobrepeso u obesidad al diagnóstico. En relación con la etapa clínica, la información se encuentra resumida en el Cuadro 1.

**CUADRO 1. Frecuencia de presentación de acuerdo a etapa clínica**

ETAPA	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
IIB	64	22.30
IIIA	108	37.63
IIIB	115	40.07
TOTAL	287	100

El tamaño promedio de los tumores primarios fue de  $7.02\text{cm} \pm 3.77\text{cm}$ , con un tamaño mínimo de 1cm y máximo de 30cm. La bilateralidad se observó en 11 casos (3.8%).

**CUADRO 2. Variables relacionadas con la neoplasia**

VARIABLE	N (%)
T	
T1	3 (1.0)
T2	57 (19.9)
T3	117 (40.8)
T4	110 (38.3)
N	
N0	37 (12.9)
N1	163 (56.8)
N2	87 (30.3)
N3	
TIPO HISTOLOGICO	
Canalicular infiltrante	240 (83.6)
Otro	47 (16.4)
GRADO HISTOPATOLOGICO	
1	7 (4.6)
2	65 (42.)
3	80 (52.6)
RECEPTORES A ESTROGENOS (+)	45 (21.8)
RECEPTORES A PROGESTERONA (+)	54 (26.5)
PERMEACIÓN LINFOVASCULAR	51 (17.8)

Los regímenes utilizados de quimioterapia neoadyuvante fueron basados en antraciclicos (FAC, AC, CISCA) y taxanos en 277 (96.5%) y 3 casos (1.1%) respectivamente. Otros esquemas no estándar se utilizaron en 7 (2.4%) pacientes.

Los regímenes utilizados de quimioterapia radio sensibilizadora fueron: MMC/5FU/dexa, 236 (32.2%), Gemzar/5FU, 44(15.3%) y 5FU como agente único en 1 (0.35%) y Gemzar/MMC en 6 (2.09%). Doscientas treinta pacientes (80.14%) recibieron sobredosis al lecho tumoral como parte de su RT preoperatoria, mientras que 274 (95.82%) recibieron dosis totales de 50 Gy o más, siendo la dosis total promedio de  $57.93 \pm 4.6$ gy (mínimo 45 , máximo 66 Gy). El tiempo de protracción fue en promedio de  $51.04 \pm 10.17$  días, con un mínimo de 33 y máximo de 106 días.

En el cuadro 3 se exponen las respuestas clínicas obtenidas al finalizar el tratamiento con quimio radioterapia concomitante preoperatoria.

**CUADRO 3. Respuesta clínica al finalizar quimio-radioterapia concomitante preoperatoria**

RESPUESTA (n = 282)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MINIMA O ESTABLE	45	16
PARCIAL	152	53.9
COMPLETA	85	30.1

Las variables relacionadas con la cirugía y las complicaciones post-quirúrgicas han sido descritas previamente (27). En el Cuadro 4 se resumen las complicaciones más frecuentes.

**CUADRO 4. Frecuencia de complicaciones quirúrgicas**

COMPLICACIÓN	N	%
ISQUEMIA	48	16.72
NECROSIS	54	18.82
ISQUEMIA/NECROSIS	38	13.24
DEHISCENCIA	22	7.67

La respuesta patológica en las piezas quirúrgicas se describe en el Cuadro 5.

**CUADRO 5. Respuesta patológica en el tumor primario**

RESPUESTA PATOLÓGICA	N	%
SIN RESPUESTA	1	0.4
PARCIAL	178	62.0
COMPLETA	67	23.3
FOCOS MICROSCÓPICOS	41	14.3

La respuesta patológica ganglionar regional se muestra en el Cuadro 6.

**CUADRO 6. Respuesta patológica en ganglios regionales**

GANGLIOS POSITIVOS	N	%
0	132	46.2
1	35	12.2
2	28	9.8
3	18	6.3
4	18	6.3
5	13	4.6
6 O MAS	42	14.7

De acuerdo al tratamiento adyuvante con quimioterapia, 54 pacientes (17.4%) no se consideraron candidatas a recibirla. Ciento sesenta y seis pacientes (57.8%) fueron tratadas con esquemas basados en antraciclicos mientras que 63 (22%) recibieron taxanos y 8 (2.8%) otros esquemas.

El 40.99% (116) del cohorte completó hormonoterapia adyuvante durante 5 o más años.

**ANALISIS DE PLE Y RECURRENCIA**

Veintitres pacientes (8.0%) progresaron durante el tratamiento. La cohorte cuenta con un periodo de seguimiento promedio de  $64.1 \pm 37.2$  meses (0-126.3 meses). Ciento seis (36.9%) pacientes recurrieron, y hasta el corte de seguimiento, 159 (55.1%) permaneció libre de enfermedad. En el Cuadro 7 se muestran los sitios de recurrencia.

**CUADRO 7. Tipo de recurrencia.**

TIPO DE RECURRENCIA	N	PORCENTAJE
LOCOREGIONAL	30	22.6
A DISTANCIA	90	67.7
MIXTA	13	9.8

De acuerdo al número de sitios en los que se presentó la recurrencia inicial, 95 pacientes (71.4%) recurrieron en una sola localización, 28 (21.05%) en dos sitios y 10 (7.52%) en tres o más sitios.

Los sitios más frecuentes de recurrencia fueron loco regional en 41 casos, (piel y partes blandas), pulmón en 32 casos, hueso en 26 casos, SNC en 14 casos, hígado en 13 casos, mediastino o cadenas mamarias internas en 4 casos y viscerales intra abdominales en tres casos.

La asociación entre tipo histológico y recurrencia fue distinta entre las neoplasias canaliculares infiltrantes vs. los tumores con otras histologías. Para el canalicular infiltrante se registraron 95/220 recurrencias (43.2%) y en el del otras histologías 11/44 (25%) ( $p = 0.017$ ). En relación con la expresión de receptores hormonales no se observaron diferencias. ( $p = 0.493$ ).

Se realizó el análisis de recurrencia y diversas variables demográficas, clínicas y terapéuticas. En las Figuras 1-4 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de mayor relevancia.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para recurrencia y dosis total de radioterapia

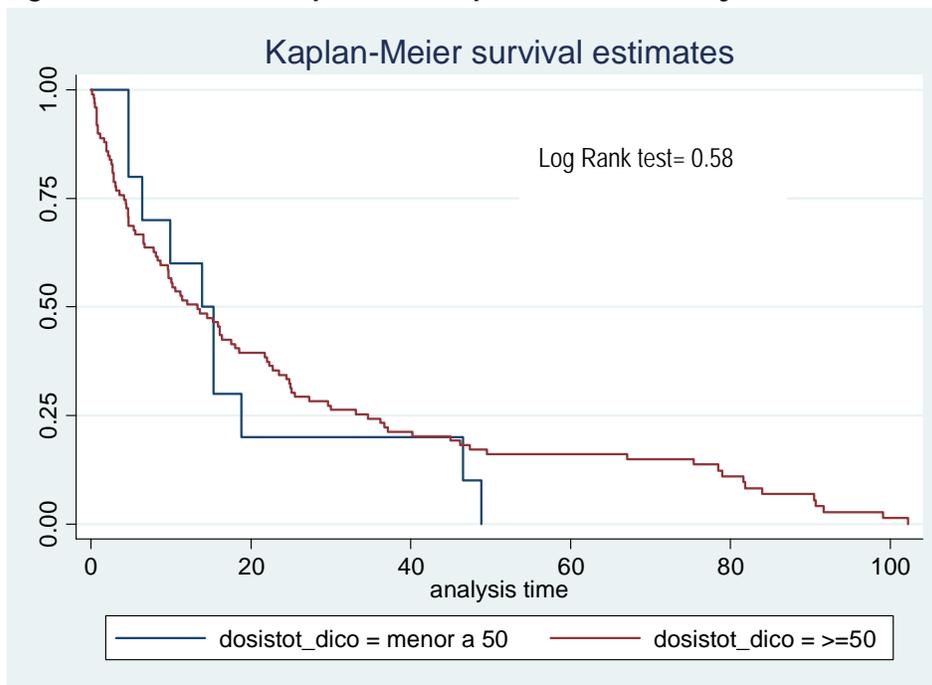
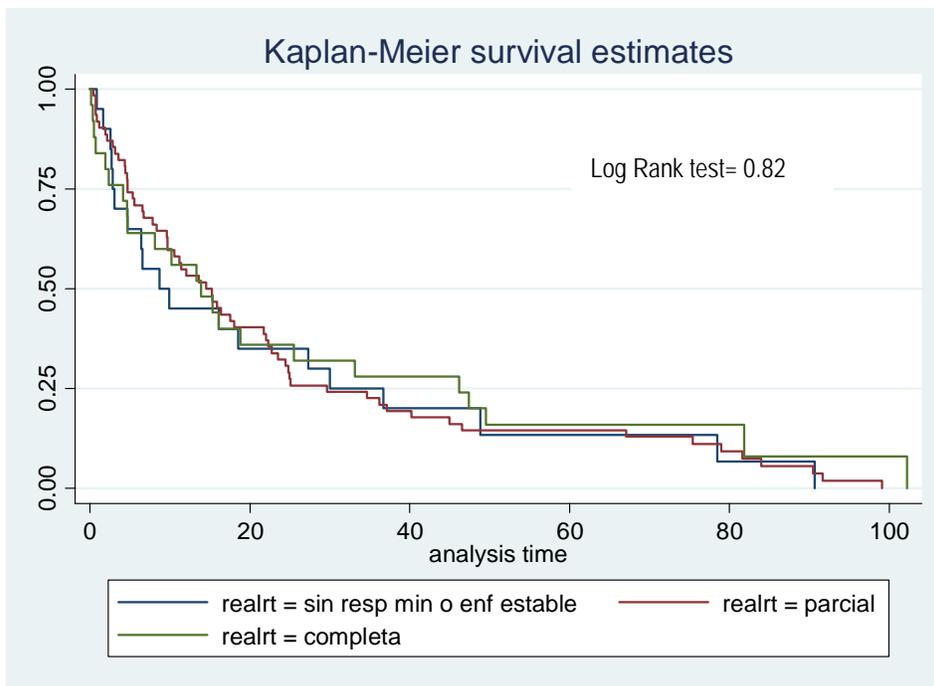


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para recurrencia y respuesta clínica al tratamiento con quimio-radioterapia concomitante preoperatoria

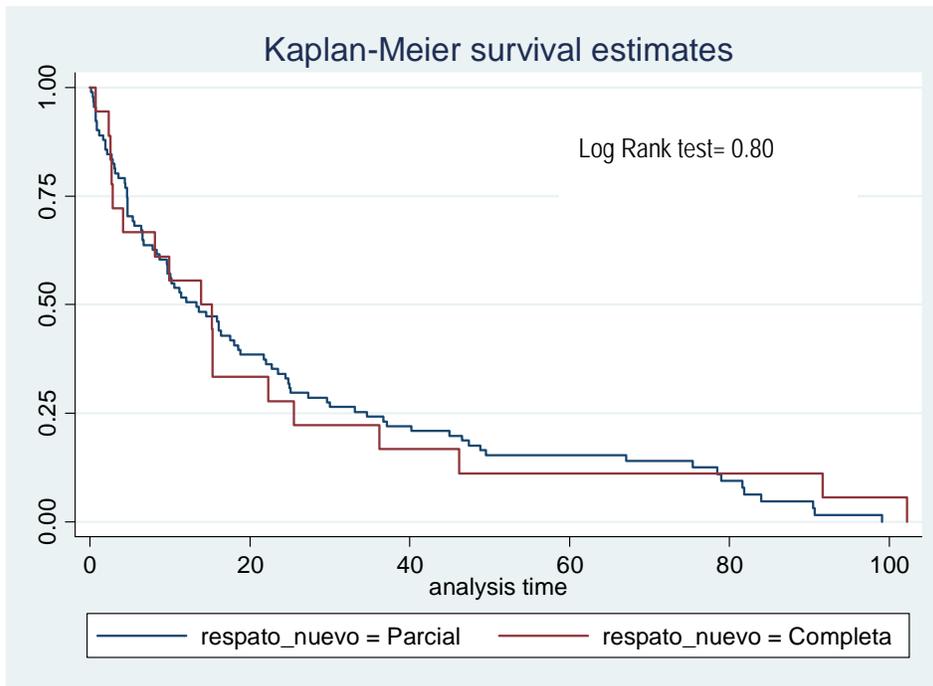


En cuanto a respuesta patológica observada en el tumor primario y la recurrencia se observaron diferencias significativas ( $\chi^2$  0.006). En el cuadro 8 se desglosa el número de recurrencias en relación a la respuesta patológica. Cabe señalar que en análisis de supervivencia para recurrencia, la respuesta patológica no se asoció con ésta última (Figura 3).

CUADRO 8. Recurrencia de acuerdo a respuesta patológica en el primario

RESPUESTA PATOLÓGICA	RECURRENCIAS OBSERVADAS/TOTAL DE RESPUESTAS PATOLÓGICAS N (%)
SIN RESPUESTA PATOLÓGICA	0/1
PARCIAL	76/157 (48.4)
COMPLETA	18/66 (27.3)
FOCOS MICROSCÓPICOS	12/40 (30)
TOTAL RECURRENCIAS	106/264

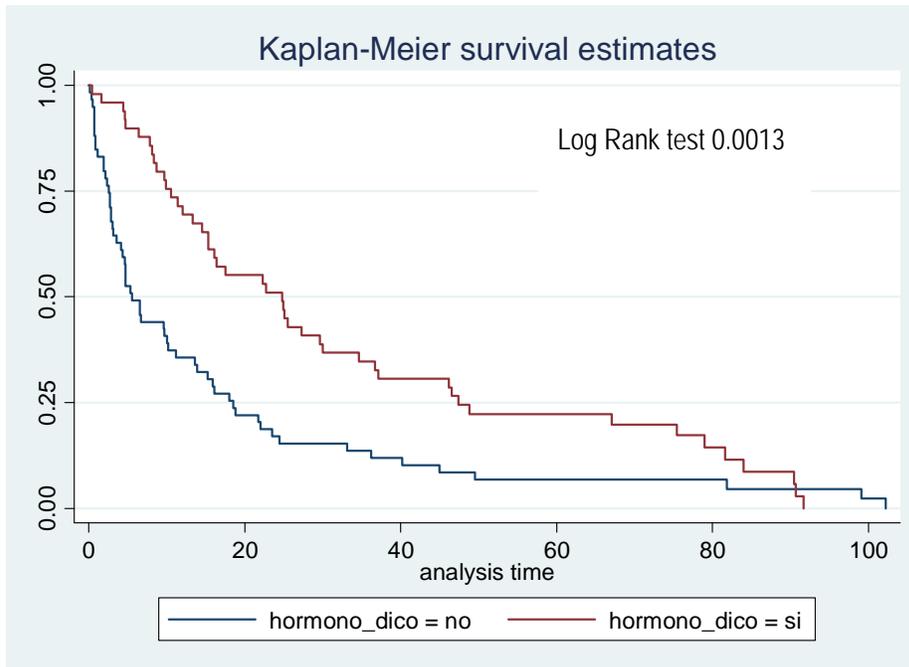
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para respuesta patológica en el tumor y riesgo de recurrencia



En relación con la respuesta patológica a nivel de los ganglios axilares, tampoco se observó una asociación entre el número de ganglios afectados y recurrencia. ( $p = 0.80$ ).

El uso de hormonoterapia por 5 o más años disminuyó el riesgo de recurrencia de acuerdo con el análisis de SV ( $p= 0.013$ ). Figura 4

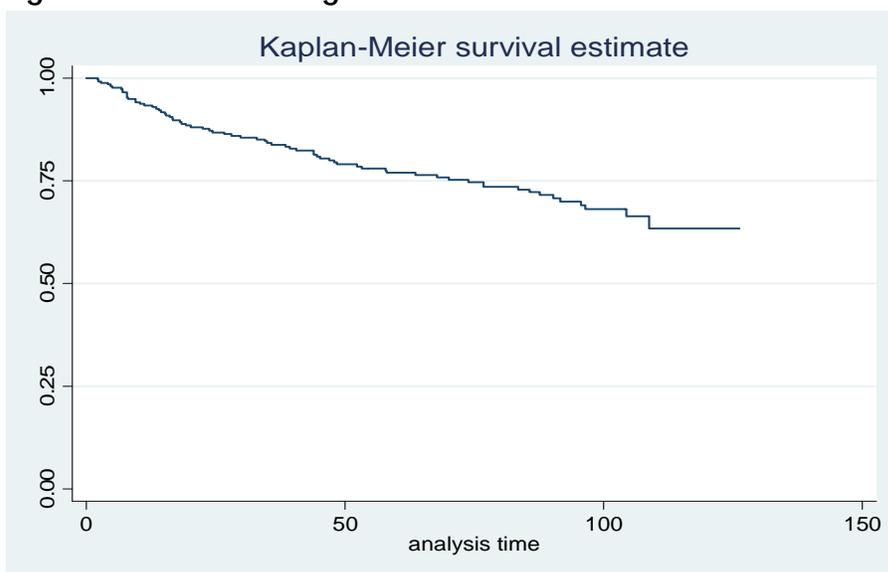
Figura 4. Análisis de Kaplan-Meier para recurrencia y uso de hormonoterapia 5 o más años.



## ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La mediana de SV general fue de 64.2 meses (0-126 meses). A 5 y 10 años la probabilidad de SV fue de 75% y 60% como se muestra en la Figura 5.

**Figura 5. Curva de SV general.**



Se censuraron los casos perdidos en seguimiento, quedando un total de 207 casos para análisis de SV. Al momento del corte de este estudio, se encontraban vivas 107 pacientes (51.7%), habiendo fallecido 100 pacientes (48.3%). Cabe señalar que la recurrencia se asoció con el fallecimiento de la pacientes ( $p < 0.0001$ ). Solo 7 de los fallecimientos no se vincularon directamente con las recurrencias

La etapa clínica mostró una relación estadísticamente significativa con la muerte de las pacientes ( $p= 0.007$ ). En el cuadro 9 se muestra la relación del estadio clínico con el fallecimiento.

**CUADRO 9. Supervivencia de acuerdo a Etapa Clínica**

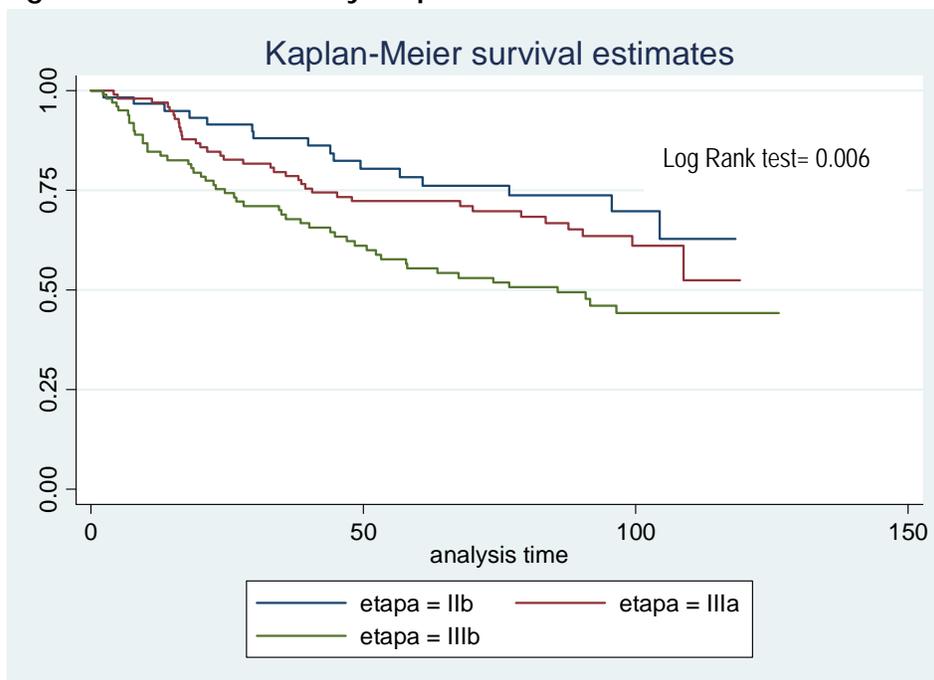
ETAPA CLINICA	VIVA N (%)	MUERTA
IIB (n =47)	28 (59.6)	19 (40.4)
IIIA (n = 86)	46(53.5)	40(46.5)
IIIB (n = 97)	34 (35.1)	63 (65)
TOTAL (n = 230)	108 (47)	122 (53.0)

En el análisis de Kaplan-Meier se observó que la probabilidad de SV a 5 y 10 años se encuentra directamente asociada con el estadio clínico inicial (Cuadro 10 y Figura 6).

CUADRO 10. SV a 5 y a 10 años de acuerdo a etapa clínica

ETAPA CLINICA	SV A 5 AÑOS (%)	SV A 10 AÑOS
IIB	66	62
IIIA	72	52
IIIB	54	44

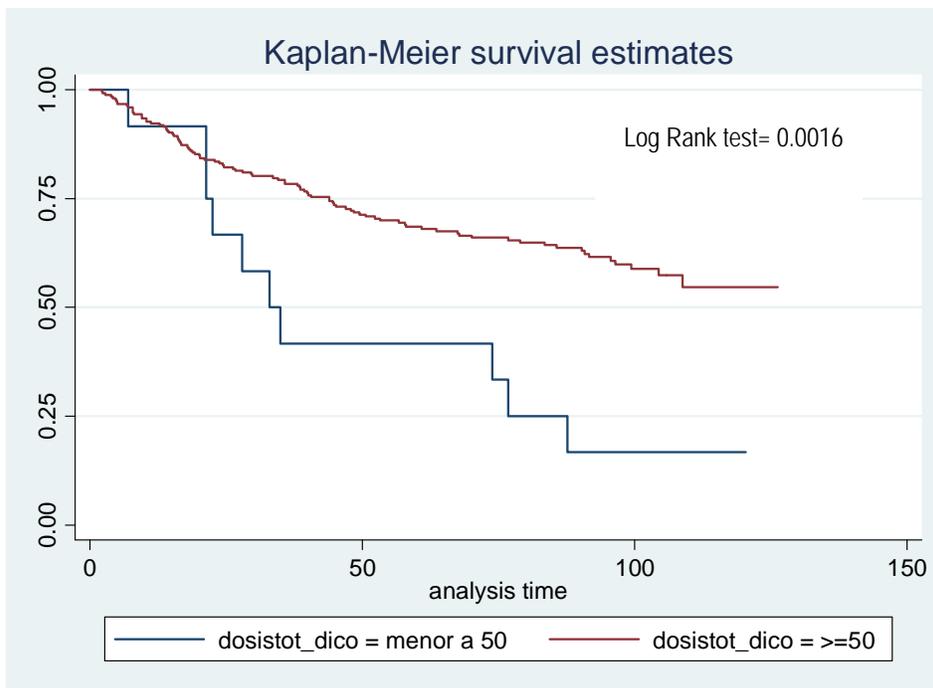
Figura 6: Curva de SVG y etapa clínica.



En cuanto al tipo histológico (canalicular infiltrante *versus* otras histologías), no se identificó una relación estadísticamente significativa entre éste y el riesgo de muerte de acuerdo al análisis de SV.

En relación con la probabilidad de SV y esquema de quimioterapia neoadyuvante y respuesta a la misma no se observaron diferencias significativas, independientemente de haber sido enfermedad estable, respuesta parcial o progresión ( $p= 0.251$ ). Sin embargo, si se encontró una relación estadísticamente significativa entre la SVG y la dosis total de radioterapia ( $\geq 50\text{Gy}$ ). Figura 7.

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier para dosis total de radioterapia y SVG.

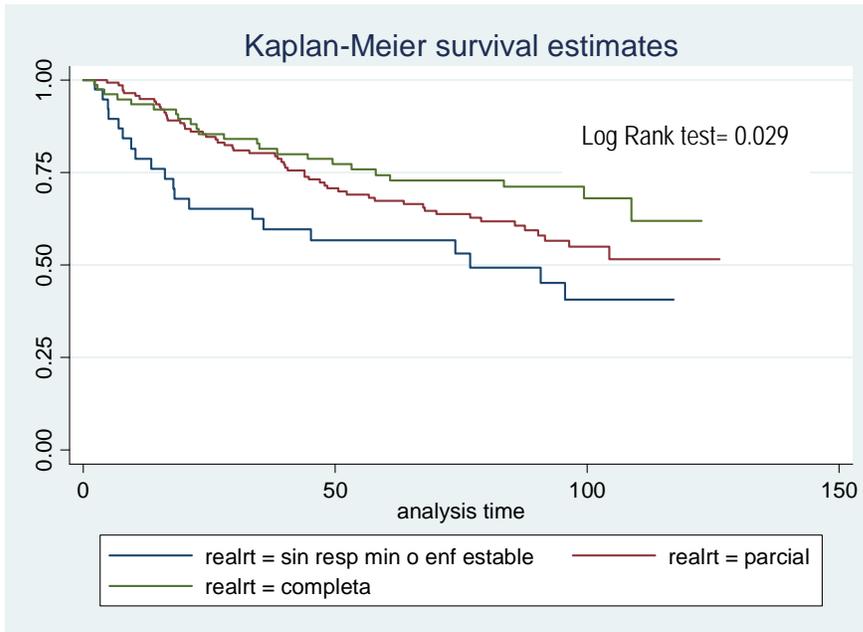


Asimismo, se observó significancia estadística ( $p \chi^2 = 0.012$ ) entre el estatus de muerte y la respuesta del primario a la quimio radioterapia concomitante (Cuadro 11).

**CUADRO 11. Supervivencia de acuerdo a la respuesta clínica a la quimio radioterapia concomitante preoperatoria**

RESPUESTA QTRT	A	VIVA N (%)	MUERTA N (%)	TOTAL N (%)
ESTABLE		10 (27.8)	26 (72.2)	36 (100)
PARCIAL		57 (47.5)	63 (52.6)	120 (100)
COMPLETA		41 (58.6)	29 (41.5)	70 (100)
TOTAL		108 (47.8)	118 (52.2)	226 (100)

Figura 8. Respuesta clínica y SVG (Curvas de Kaplan-Meier)



En relación con la respuesta patológica en el primario no se observó una asociación de esta con SVG (Figura 9). No obstante, la respuesta patológica a nivel ganglionar si se asoció desde el punto de vista estadístico con la SVG (Figura 9).

Figura 9. Respuesta patológica del tumor y SVG (curvas de Kaplan-Meier)

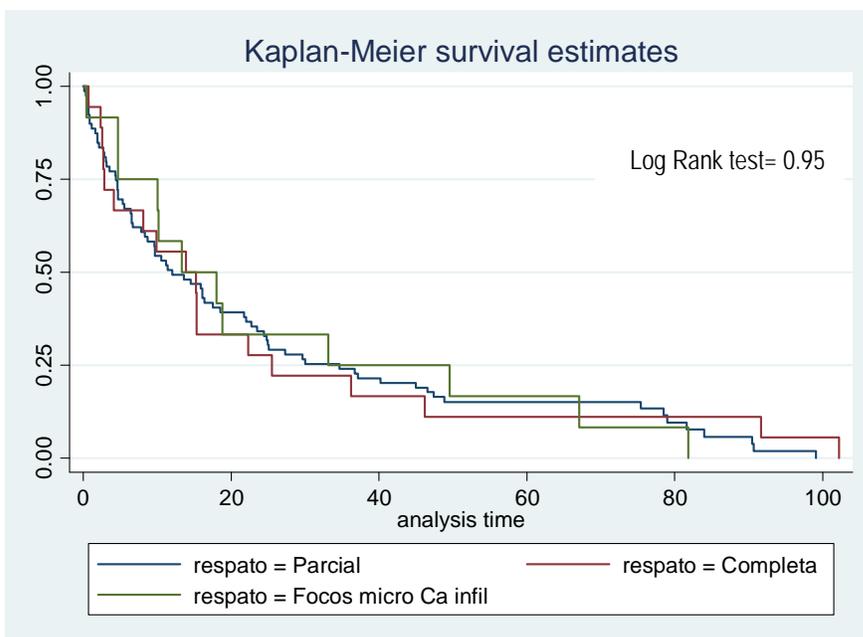
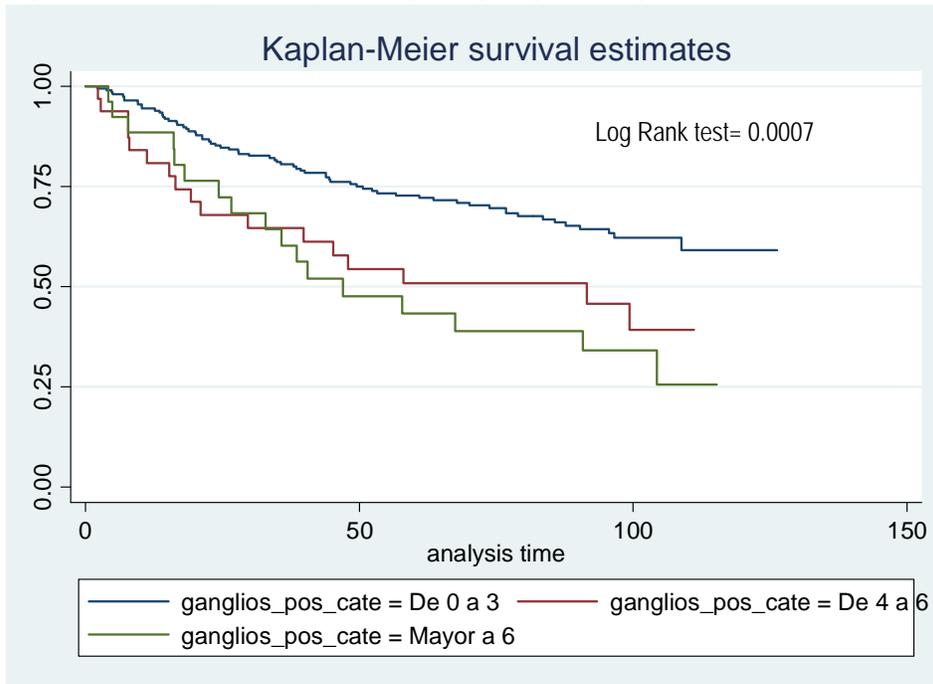
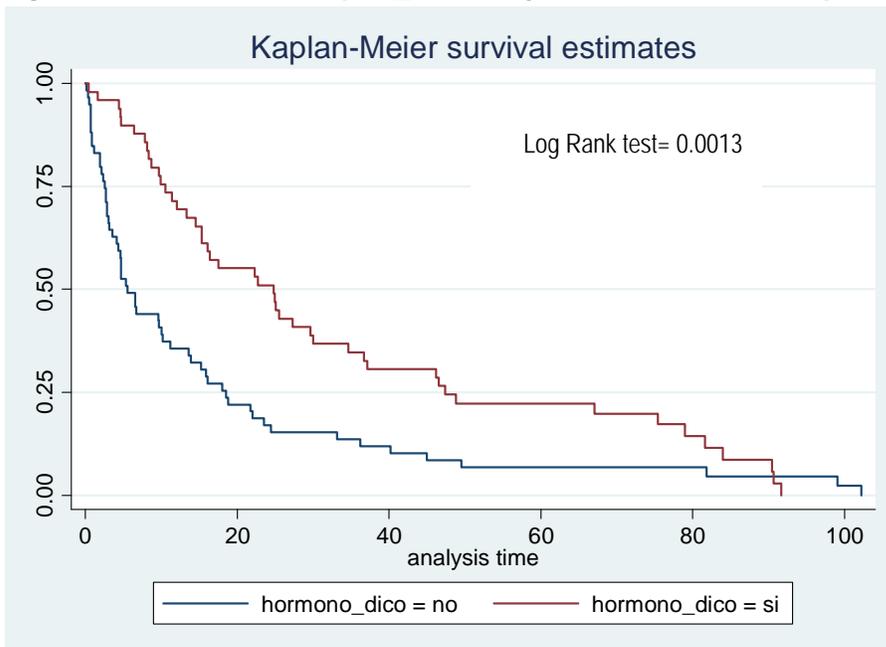


Figura 10. Respuesta patológica ganglionar y SVG (curvas de Kaplan-Meier)



Al igual que para el caso de la recurrencia, el uso de hormonoterapia 5 o más años se correlacionó con una SVG más prolongada (Figura 11).

Figura 11. Hormonoterapia  $\geq 5$  años y SVG (curvas de Kaplan-Meier).



### 13) DISCUSION

Actualmente el uso de quimioterapia neoadyuvante con RT postoperatoria es estándar en el tratamiento de pacientes con CA de mama localmente avanzado. Esta modalidad de tratamiento mejora substancialmente el pronóstico y aumenta la posibilidad de ofrecer tratamiento quirúrgico. (36, 37, 38)

A pesar de la mejoría que el tratamiento multimodal ofrece en el cáncer de mama, en las etapas localmente avanzadas, aproximadamente un 25% de las pacientes tendrá enfermedad estable posterior al inicio de la neoadyuvancia. La pobre respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se asocia a una mayor probabilidad de recurrencia loco-regional, misma que se desarrolla entre el 11 y el 40% de acuerdo a diferentes reportes en la literatura. En nuestra cohorte, la respuesta de estas pacientes a la quimioterapia neoadyuvante fue mala, presentando de inicio un mayor riesgo para recurrencia loco regional. (39,40). Por otro lado, aproximadamente un 75% no expresó receptores hormonales (dentro de la población para la cual este dato estuvo disponible), lo cual constituye un factor de riesgo adicional para recurrencia loco regional.

Los estudios clínicos disponibles en relación a la utilidad y al beneficio de la RT en el manejo de pacientes con CA de mama localmente avanzado son escasos. Hasta ahora, los datos disponibles y las guías de manejo sugieren el empleo de la RT para reducir las tasas de recurrencia loco-regional en pacientes con etapas avanzadas post-mastectomía, con grados variables en cuanto a la recurrencia local y la SVG (42,42). En nuestro estudio, no se observó relación con dosis completa de radioterapia y disminución en el riesgo de recurrencia, sin embargo, si se encontró una asociación con ésta y sobrevida.

En esta serie se trató a todas las pacientes de inicio con quimioterapia neoadyuvante como manejo estándar. A pesar de lo anterior, las pacientes incluidas tuvieron una mala respuesta, motivo por el que se optó por la radioterapia con quimioterapia radiosensibilizadora concomitante antes de efectuar la cirugía.

Se emplearon principalmente dos esquemas de radiosensibilización diferentes, el primero basado en 5-FU y mitomicina C y el segundo a base de cisplatino y gemcitabina. En ninguna de nuestras pacientes se documentó toxicidad cardiaca o pulmonar importante como evento tardío.

En el manejo del cáncer de mama localmente avanzado existen controversias respecto al mejor manejo y cuál es el momento para la administración de la radioterapia en relación a la cirugía. En esta serie, a la quimioterapia estándar basada principalmente en antraciclinas se añadió quimio radioterapia concomitante al esquema con el objetivo de mejorar el control local de la enfermedad, observándose recurrencia en 36.9% del cohorte, lo cual concuerda con los reportes en la literatura.

El uso preoperatorio de la radioterapia ha sido descrito desde hace varios años con resultados variables para los diferentes estadios clínicos. En un estudio retrospectivo con 75 pacientes y tumores > 3cm, la radioterapia preoperatoria permitió un manejo quirúrgico conservador de las pacientes con resultados cosméticos satisfactorios, y solo 12% presentaron una recurrencia loco-regional [43]. En nuestra serie a todas las pacientes se les realizó mastectomía, lo que probablemente contribuyó a un mejor control local, con una frecuencia global de recurrencia loco-regional de 22% .

La información disponible en la literatura acerca del uso de quimio-radioterapia concomitante en cáncer de mama localmente avanzado es escasa. Existen también algunos informes sobre este tipo de tratamiento en cáncer temprano, lo que vuelve difícil la comparación [44,45,46]. En un estudio retrospectivo parecido a nuestra serie con 38 pacientes con enfermedad loco-regional y tumores no resecables quirúrgicamente después de la quimioterapia inicial, tratados con radioterapia preoperatoria, la SV libre de enfermedad a 5 años fue del 35%, con un periodo libre de recurrencia a 5 años de 27% . En nuestra serie, con un número mayor de pacientes y utilizando radioterapia preoperatoria con quimioterapia radiosensibilizadora se observaron periodos libres de recurrencia y SVG a 5 años superiores a la informada en el estudio de Huang y cols. (45), haciendo notar que en nuestro análisis no se consideraron pacientes con enfermedad metastásica.

El éxito de la radioterapia depende del incremento de la sensibilidad de la célula a la muerte provocada por RT y en la disminución de los fenotipos metastasicos de estas células. El daño provocado por la radioterapia a nivel celular y tisular eventualmente provoca daño en el DNA de los mismos por procesos oxidativos, desencadenando en disfunción y muerte. Las alteraciones en la membrana lipídica de la célula son potencialmente iniciadores de los efectos radiosensibilizadores a algunos fármacos que actúan a través de la modulación de eventos transmembrana, tales como inducción de apoptosis y sincronización del ciclo celular. (47). Estos fenómenos explican en parte la relación entre respuesta clínica a quimio radioterapia y SV en nuestro estudio. En teoría, estos mismos mecanismos de acción podrían aumentar la toxicidad asociada al tratamiento; sin embargo en nuestro estudio esta relación no se observó, a pesar de que la mayoría de la población recibió dosis adicional de sobre impresión.

En nuestro estudio, la única variable asociada con recurrencia en análisis de Kaplan Meier fue el uso de hormonoterapia durante 5 años o más, independientemente de la expresión de receptores hormonales; sin embargo, solo contamos con la información de la expresión en un porcentaje limitado de la población de estudio, ya que no se contaban con los recursos para tal efecto.

La respuesta patológica completa en el primario se logró en 23.3% de la población, mientras que en 62% fue parcial y en 14.3% con focos microscópicos, superior a lo informado en otras series en donde no se utiliza concomitancia. (48,49) No obstante, no encontramos asociación entre respuesta patológica y PLE o SV. No así para la relación respuesta patológica ganglionar axilar y SVG, en donde la positividad de 0-3 ganglios, alcanzada en 75% de las pacientes, se asoció con mayor SVG.

Es importante señalar que en países como México, en donde una proporción alta (superior al 50% en el Instituto Nacional de Cancerología) de las pacientes con esta neoplasia se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad, esta modalidad terapéutica constituye una alternativa más en el arsenal de manejo. Por otro lado el buen control local de la enfermedad puede brindar una mejor calidad de vida a estas enfermas, en donde frecuentemente puede haber tumores ulcerados dolorosos y altamente exudativos, lo que limita el contacto social y familiar.

## **14) CONCLUSIONES**

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la quimio radioterapia concomitante preoperatoria posterior a pobre respuesta a quimioterapia neoadyuvante es una alternativa terapéutica en el cáncer de mama localmente avanzado, ya que ofrece buenos resultados en cuanto a PLE y SV, a pesar de los factores de mal pronóstico asociados con estas pacientes.

## 15) BIBLIOGRAFÍA.

1. World Cancer Report 2008, International agency for research on cancer, WHO.
2. SEER Cancer Statistics Review 1975-2005 National Cancer Institute.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E Cancer Statistics 2010. CA Cancer J Clin 2010.
4. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio de Mortalidad y Morbilidad 2003. Dirección General de Epidemiología.
5. Bland. and Copeland. The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, 4<sup>th</sup> Edition, 2009.
6. Piccart MJ, De Valeriola D, Paridaens R, Balikdjian D, Mattheiem WH, Loriaux C, Arrigo C, Cantraine F, Heuson JC. Six year results of multimodality treatment strategy for locally advanced Breast Cancer. Cancer 1988;62, 2501-2506.
7. Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, Bonadonna G. Natural History and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. Cancer 1976; 37:1422-1431.
8. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. MD Anderson Cancer Center Experience. Surg Oncol Clin North Am 1995; 4: 715-734
9. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Locally advanced breast cancer: a review including the MD Anderson experience. IN: Ragaz J, Ariel IM, eds. High Risk Breast Cancer Therapy. Berlin: Springer-Verlag; 1991:382-415.

10. Hortobagyi G, Blumenstein G, Spanos W, Montague E, Buzdar A, Yap H, Schell F. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer (phila)* 1983;51:763-768.
11. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, Seleznev IK, Orlov AA, Barash NY, Golubeva OM, Chepic OF. Primary neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIB-IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5; 591-595.
12. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
13. Skinner KA, Dunnington G, Silberman H, Florentine B, Spicer D, Formenti SC. Preoperative 5-Fluoracil and Radiation Therapy for locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1997;175:705-708
14. Bonadonna G, Valagussa P. Primary Chemotherapy in operable breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:464-474
15. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* Aug 1998;16(8):2672-2685.
16. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* Feb 1999;17(2):460-469.

17. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. Feb 10 2008;26(5):778-785.
18. Dawood S, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of initial clinical disease stage after achieving pathological complete response. *Oncologist*. Jan 2008;13(1):6-15.
19. Giordano SH: Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist* 2003, 8:521-530.
20. Thomas A. Buchholz, *The Cancer Journal*, Vol. 7 No. 5 Sept- Oct, 2001.
21. Eugene Huang. *I. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* Vol. 53;5:1225-1233, 2002.
22. Ian C. Smith *J. Clin. Oncol* 10:1456-1466, 2002.
23. Ung O., Langlands A.O., Barraclough B., et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for patients with breast cancer and extensive nodal involvement. *J Clin Oncol* 1995; 14:435-443.
24. Denham J.W., Hamilton C.S, Christie D. Simultaneous Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in high risk breast cancer toxicity and dose modification: a radiotherapy oncology group multi institutional study. In *J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 31:305—313.
25. Serin D., Brewer Y. Kirscher S. et al. Concurrent neoadjuvant chemoradiation therapy in stages IIA, IIB IIIA and IIIB breast cancer: preliminary results on pathological response. *Procc ASCO* 1997; 16:190a.

26. Gauri M.F., Salgado R, Rotstein C., Cisplatin, 5 Fluorouracil and neoadjuvant radiotherapy for locally advanced breast cancer resistant to anthracyclines. *Proc ASCO* 1997; 16:170a.
27. Ruvalcaba-Limon E, Robles-Vidal C, Poitevin-Chacon A, Chavez-Macgregor M, Gamboa-Vignolle C, Vilar-Compte D: Complications after breast cancer surgery in patients treated with concomitant preoperative chemoradiation: A case-control analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2006, 95(2):147-152.
28. Alvarado Miranda A., Arrieta O, Gamboa-Vignolle C., et al. Concurrent chemoradiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiation Oncology* 2009; 4:24.
29. DGE/SSA: Grupos etáreos. Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHPNM). Mexico City 2003. CD-ROM
30. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark GM, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL: Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am* 2003, 83:803-819.
31. Hage JA van der, Velde CJ van de, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L: 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.
32. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-

- up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *Jama* 1999, 281:1623-1627.
33. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17:2692-2699.
  34. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998, 16:1310-1317.
  35. Institute NC: Concurrent chemo-radiation for cervical cancer. Clinical announcement. Washington, DC 1992.
  36. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N: Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008, 26:778-785. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR,
  37. Overgaard J: Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006, 24:2268-2275.
  38. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M:

- Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:116-126.
39. Giordano SH: Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist* 2003, 8:521-530.
40. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Valero V, Perkins GH, Schechter NR, Hunt KK, Sahin AA, Buchholz TA: Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62:351-357.
41. Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, Tucker SL, Kuerer HM, Rouzier R, Kau SW, Huang EH, Morandi P, Ocana A, Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN: Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005, 23:7098-7104.
42. Bristol IJ, Strom EA, Domain D, et al.: Long term locoregional treatment outcomes for patients with inflammatory breast cancer [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 66:2006.
43. Calitchi E, Kirova YM, Otmezguine Y, Feuilhade F, Piedbois Y, Le Bourgeois JP: Long-term results of neoadjuvant radiation therapy for breast cancer. *Int J Cancer* 2001, 96:253-259.
44. Huang E, McNeese MD, Strom EA, Perkins GH, Katz A, Hortobagyi GN, Valero V, Kuerer HM, Singletary SE, Hunt KK, Buzdar AU, Buchholz TA: Locoregional treatment outcomes for inoperable anthracycline-resistant breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 53:1225-1233.

45. Livi L, Saieva C, Borghesi S, Paoletti L, Meattini I, Rampini A, Petrucci A, Scoccianti S, Palar F, Cataliotti L, Leonulli BG, Bianchi S, Biti GP: Concurrent cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy and radiotherapy for early breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 71:705-709.
46. Haffty BG, Kim JH, Yang Q, Higgins SA: Concurrent chemo-radiation in the conservative management of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 66:1306-1312.
47. Girdhani S, Bhosle SM, Thulsidas SA, Kumar A, Mishra KP: Potential of radiosensitizing agents in cancer chemo-radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2005, 1:129-131
48. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Bottiglieri L, Gelber RD, Veronesi P, Balduzzi A, Torrisi R, Luini A, Intra M, Dellapasqua S, Cardillo A, Ghisini R, Peruzzotti G, Goldhirsch A: Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 2008, 19:465-472.
49. Tiezzi DG, Andrade JM, Ribeiro-Silva A, Zola FE, Marana HR, Tiezzi MG: HER-2, p53, p21 and hormonal receptors proteins expression as predictive factors of response and prognosis in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus epirubicin combination. *BMC Cancer* 2007, 7:36.

# ANEXOS

## ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

COMPLICACION	FECHA Dx	DIAS POP	EXTENSION	RESOLUCION
EPIDERMOLISIS				
NECROSIS				
DEHISCENCIA				
HEMATOMA				
SEROMA				
INFECCIÓN				

ASPIRACIONES	

ASEOS OX	
----------	--

OTRO DRENAJE	FECHA COLOCACION	FECHA DE RETIRO	DIAS

QT Adyuvante
--------------

# ciclos	Agente (s)	Fecha

## ANEXO 2. ESTADIFICACION TNM DE CANCER DE MAMA

### Tumor primario

Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para la clasificación clínica y patológica. Si las mediciones son hechas por exploración física, el médico debe usar los estadios mayores (T1, T2 o T3). Si se realizan otras mediciones tales como la mamografía o estudio histopatológico puede usarse los subgrupos de los estadios mayores (30).

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Carcinoma Ductal in situ
Tis (LCIS)	Carcinoma lobular in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Pager del pezón sin tumor
T1	Tumor de 2 cm o menor
T1mic	Microinvasión de 0.1 cm o menos
T1a	Tumor mayor de 0.1 cm y menor de 0.5 cm
T1b	Tumor mayor de 0.5 cm y menor de 1 cm
T1c	Tumor mayor de 1 cm y menor de 2 cm
T2	Tumor mayor de 2 cm y menor de 5 cm
T3	Tumor mayor de 5 cm
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o piel
T4a	Extensión a pared torácica sin incluir músculo pectoral
T4b	Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

## Ganglios linfáticos regionales

### Clínico

NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares, móviles ipsilaterales
N2	Metástasis a ganglios linfáticos axilares, fijos o ganglios linfáticos mamaros internos en ausencia de ganglios linfáticos axilares.
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos
N2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares con o sin afección de ganglios linfáticos axilares
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos ipsilaterales
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

### Patológico (pN)

pNX	No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales
pN0	No hay metástasis a ganglios linfáticos histológicamente. Pruebas adicionales (moleculares o inmunohistoquímicas negativas).
pN0(i-)	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. Inmunohistoquímica negativa.
pN0 (i+)	No hay metástasis histológicamente en ganglios linfáticos regionales. Inmunohistoquímica positiva.
pN0 (mol-)	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. RT-PCR negativa.
pN0 (mol+)	No hay metástasis histológicamente en ganglios linfáticos regionales. RT-PCR positiva.
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no identificable clínicamente.
pN1mic	Micrometástasis (mayor de 0.2 mm y menor de 2.0 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por ganglio centinela
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o clínicamente con ganglios mamaros internos
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares
pN2b	Metástasis en apariencia clínica en ganglios mamaros internos en ausencia de ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares o metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales
pN3b	Metástasis clínicamente aparentes en ganglios mamaros internos ipsilaterales en presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por un ganglio centinela sin afección clínica aparente.
pN3c	Metástasis en ganglios superclaviculares ipsilaterales

### Metástasis a distancia

MX	No puede evaluarse metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

### Clasificación por estadios

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
ESTADIO IIIC	CUALQUIER T	N3	M0
ESTADIO IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1