



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

GINECOLOGIA ONCOLOGICA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**“QUIMIOTERAPIA DE REINDUCCION ADYUVANTE EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON DIEZ O
MAS GANGLIOS AXILARES METASTASICOS.”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. DAMARIS SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

ASESORES:

DR. FERNANDO U. LARA MEDINA

DR. ALBERTO ALVARADO MIRANDA

DRA. CYNTHIA M. VILLARREAL GARZA



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**“QUIMIOTERAPIA DE REINDUCCION ADYUVANTE EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON DIEZ O MAS
GANGLIOS AXILARES METASTASICOS.”**

Tesis que para obtener el diploma de

Especialidad en Oncología Médica

presenta:

DAMARIS SANCHEZ HERNANDEZ.

ASESORES DE TESIS:

DR. FERNANDO U. LARA MEDINA.

DR. ALBERTO ALVARADO MIRANDA.

DRA. CYNTHIA M. VILLARREAL GARZA.

INDICE

Introducción.....	1
Definición del problema.....	10
Antecedentes.....	11
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	15
Material y Métodos.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	23
Conclusión.....	26
Bibliografía.....	27
Anexos.....	33

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más común a nivel mundial con un 23 % de los casos de cáncer, lo que representa 1.29 millones de mujeres afectadas por esta enfermedad, de los cuales el 26.5% de casos nuevos estimados se encuentran en países desarrollados y 18.85% ⁽¹⁾ en países en vías de desarrollo.

El cáncer de mama es la primera causa a nivel mundial asociada a cáncer en mujeres representando el 1.6% de las muertes totales. Según la OMS se prevé un aumento en la incidencia global del 0.5% de forma anual en países desarrollados y del 5% anual en países en vías de desarrollo. De tal forma que para el 2010 esto representará 1.5 millones más de mujeres afectadas por esta enfermedad ⁽¹⁾

En Estados Unidos de América la incidencia de cáncer de mama ha incrementado en las últimas décadas, pero la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido, lo cual sugiere un beneficio de la detección oportuna y el tratamiento efectivo. Sin embargo, en países en vías de desarrollo y subdesarrollados la mortalidad asociada continúa siendo un problema importante de salud, ocupando en México el segundo lugar en mortalidad, representando el 11.34% lo que corresponde a 12 488 casos ⁽²⁾.

Existen diversos factores de riesgo para cáncer de mama, entre los más comunes: la menarca temprana, menopausia tardía, los ciclos menstruales de corta duración, la edad tardía de gestación, nuliparidad, así como la ausencia de lactancia, dieta hipercalórica, obesidad, sedentarismo, terapia de reemplazo hormonal. En general, estos factores en mayor o menor medida inducen fenómenos proliferativos que finalmente llevan a la expresión de mutaciones que derivan en cáncer ⁽³⁾.

El cáncer esporádico en mama representa alrededor del 85-90% de los casos, en los cuales uno o más factores de los arriba mencionados se encuentran presentes; y si bien los familiares de primer grado de pacientes con cáncer de mama tienen el doble de riesgo de padecer esta enfermedad con respecto a la población general, la presencia de cáncer de mama hereditario sólo se encuentra en un 5-10% de los casos, los cuales están comúnmente asociados a mutaciones en los genes BRCA-1, BRC-2 y otros como PTEN, p-53, ATM y CHEK 2, que condicionan los Síndromes de Li-Fraumeni, Ataxia-Telangiectasia, Peutz- Jeghers, Muir-Torre, enfermedad de Cowden ⁽⁴⁾.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE CÁNCER DE MAMA SEGÚN OMS

Carcinoma no Invasivo
Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
Carcinoma Lobulillar <i>in situ</i>
Carcinoma Invasivo
Carcinoma Ductal Invasivo
Carcinoma Lobulillar Invasivo
Carcinoma Mucinoso
Carcinoma Medular
Carcinoma Papilar
Carcinoma Tubular
Carcinoma Adenoideo-quístico
Carcinoma Secretor (juvenil)
Carcinoma Apócrino
Carcinoma con metaplasia (carcinoma metaplásico)
Carcinoma Inflamatorio
Otros
Enfermedad de Paget del pezón

Desde el punto de vista histológico, el cáncer de mama representa un grupo heterogéneo de cánceres invasores, en general, pueden dividirse en tumores epiteliales y no epiteliales. En la Tabla 1 se enumeran los tipos histológicos del cáncer de mama de acuerdo a la clasificación de la OMS:

El estadio del cáncer de mama es esencial en la evaluación del tumor y en la determinación del tipo de tratamiento. El cáncer de mama se clasifica sobre la base de la extensión anatómica de la lesión en cuatro estadios; cada estadio identifica un grupo de tumores que tienen aproximadamente un pronóstico similar.

El estadio del carcinoma es un importante factor pronóstico de la supervivencia y su valoración es crucial en el tratamiento de las pacientes^(5,6,7,8). El estadiaje puede ser exclusivamente clínico que está basado en una combinación del examen clínico y radiológico. El examen clínico debería incluir la evaluación del tamaño, movilidad y cambios asociados en la piel por el tumor primario, valoración del tamaño y movilidad de los ganglios linfáticos regionales y cualquier evidencia de metástasis a distancia.

El estadiaje anatomopatológico requiere un examen exhaustivo de la pieza, desde el tumor primario hasta los ganglios axilares para confirmar la presencia del tumor y el tamaño de la lesión. Sin embargo, el estadio clínico y patológico no siempre se correlacionan.

El sistema de estadiaje del cáncer de mama basado en una evaluación meticulosa del tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N), y las metástasis a distancia (M) fue primeramente propuesta en 1954 (15) por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Las varias combinaciones de las subcategorías de T, N, y M definen cuatro estadios que son designados como I, II, III, y IV en orden ascendente de gravedad, y es conocido como el sistema TNM de estadiaje, que ha sufrido diversas revisiones desde su implementación(9,10,11).

TABLA 2. TNM. AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

EC	T	N	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	Cualquier T	N3	M0

La supervivencia depende más de la extensión en el momento del diagnóstico que de la histología. Además, existen una serie de parámetros que han sido valorados como indicadores pronósticos del cáncer de mama, habiendo aparecido muchas revisiones sobre este particular en la literatura.

Se exponen a continuación, algunos de los factores pronósticos más importantes y aquellos que potencialmente pueden influir en el tratamiento del cáncer de mama. Estos factores pueden ser utilizados para dividir el cáncer de mama en aquellos con mejor y peor pronóstico.

TABLA 3. SV A 10 AÑOS POR ETAPA CLÍNICA

ETAPA CLINICA	SV a 10 años
0	99%
I	90-80%
II	60%
III	50-30%
IV	10%

INVASIÓN ESTROMAL: Entre los parámetros morfológicos, la presencia de invasión estromal, es el más importante factor pronóstico ya que el carcinoma "in situ" o no invasivo es casi invariablemente curado por mastectomía^(9,10,11).

METÁSTASIS GANGLIONARES

1º Metástasis ganglionares axilares: El número de ganglios axilares positivos es de extraordinaria importancia como factor pronóstico en casos de carcinoma infiltrante tratado con mastectomía. La supervivencia, recidiva, velocidad de la recidiva y fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos⁽¹⁴⁾. Habiéndose observado que cuando no hay evidencia de metástasis ganglionares, la supervivencia a los diez años es del 76%; la presencia de algún ganglio positivo disminuye la supervivencia al 25%, el 64,5% de ellos con uno a tres ganglios positivos y el 86,5% con cuatro o más. Por tanto, la presencia de ganglios axilares macroscópicamente tumorales afecta desfavorablemente al pronóstico^(15,16).

2º Metástasis de los ganglios supraclaviculares y de la mamaria interna: La presencia de metástasis tumoral en los ganglios de la mamaria interna se asocia con una peor supervivencia. Las perspectivas son particularmente amenazadoras en las pacientes que tienen metástasis en los ganglios axilares y en los de la mamaria interna^(17,18). La supervivencia a los cinco años de las pacientes con metástasis solo en los ganglios axilares o en los de la mamaria interna es del 56% y 52% respectivamente, pero baja al 24% cuando ambas regiones están afectadas⁽¹⁹⁾.

TAMAÑO TUMORAL: el tamaño macroscópico de las neoplasias primarias infiltrantes se considera como uno de los más importantes factores pronósticos, y junto con la afectación ganglionar constituyen dos de los tres criterios utilizados para el estadiaje. Hay actualmente una relación directa entre tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares; estas metástasis están presentes en el 26% de los tumores de 1 cm. o menos de diámetro, comparado con el 78% en los de más de 10 cm. de diámetro. Las pacientes en las que el tumor es de 2 cm. o menos de diámetro máximo tienen un pronóstico y una supervivencia significativamente mejor comparada con las pacientes con tumores más grandes^(19,20).

TIPO TUMORAL: Los carcinomas de mama han sido divididos en dos tipos: de pronóstico favorable y de pronóstico desfavorable. El tipo de tumor, aunque importante, no influye en el estadiaje del tumor. Ciertos tipos de carcinoma de mama - medular, tubular, mucinoso (coloide), y carcinoma adenoide quístico - son cánceres de bajo grado y asociados con una baja frecuencia o incluso ausencia de metástasis ganglionares axilares y con un relativo buen pronóstico^(21,22). Los carcinomas pobremente diferenciados, en anillo de sello, carcinoma inflamatorio, así como los carcinosarcomas son generalmente considerados como neoplasias agresivas. Uno de los carcinomas de mama más agresivos es el carcinoma inflamatorio con una supervivencia a los cinco años de sólo el 11%. Sin embargo con la utilización de la quimioterapia, las cifras de supervivencia de pacientes con carcinoma inflamatorio puede mejorar. Como regla, los carcinomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los carcinomas de alto grado⁽²³⁻²⁴⁾.

GRADO TUMORAL: El grado tumoral es otro indicador pronóstico importante aunque no sea utilizado como parámetro en el estadiaje del tumor. En 1950, Bloom propuso un método que valoraba tres factores: 1º) el grado de formación de túbulos, 2º) regularidad en el tamaño, forma y carácter de tinción del núcleo, y 3º) hiper cromasia nuclear y actividad mitótica^(25,26,27). Basado en la evaluación subjetiva de estos hallazgos, los tumores fueron clasificados como de bajo, moderado, o alto grado de malignidad. Años más tarde, Bloom y Richardson proporcionaron una versión modificada del sistema de graduación, el cual utilizaba un sistema de calificación. A cada uno de los tres factores anteriormente señalados se les asignó una valoración de 1 a 3, correspondiendo a su presencia en leve, moderado o marcado grado. Por tanto podía ser alcanzada una calificación total de 3 a 9 por un determinado tumor. Una calificación de 3 a 5 etiquetaba a los carcinomas como un tumor de grado I (bien diferenciado), 6 o 7 como grado II (moderadamente diferenciado), y 8 o 9 como grado III (poco diferenciado)^(28,29).

Posteriormente, Elston propuso una modificación y señaló que la graduación sólo se podía realizar en carcinomas ductales infiltrantes y no en los tipos especiales de carcinoma ductal infiltrante (carcinoma coloide, medular, etc.). Finalmente, Helpap ha propuesto una modificación del método de Bloom y Richardson para incluir los hallazgos nucleolares tales como su frecuencia, tamaño, número y localización. Por todo ello, es obvio que el sistema de graduación está aún en evolución y por tanto no se ha llegado todavía al sistema ideal^(30,31).

INVASIÓN VASCULAR: Los vasos sanguíneos y los linfáticos de alrededor de un carcinoma ductal infiltrante pueden estar invadidos por células tumorales. Su identificación es importante ya que tiene un significativo valor de predicción sobre recurrencia local precoz y metástasis distantes, indicando también una mayor probabilidad de fracaso terapéutico^(33,34,35). A causa de la variación interobservador que existe en la identificación de invasión vascular o linfática por células tumorales en cortes teñidos con hematoxilina-eosina, se han utilizado para confirmar este hallazgo técnicas de inmunotinción para antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex europeus, CD 31 ó CD 34, que tiñen las paredes vasculares^(36,37,38).

RECEPTORES HORMONALES: La determinación de receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP) en las biopsias de carcinomas infiltrantes antes del comienzo de las medidas terapéuticas^(39,40), se ha hecho una práctica habitual en el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama. Aproximadamente del 55% al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45% al 55% de sus metástasis son receptores estrogénicos positivos (RE+). También se ha demostrado que responden a la administración de terapia hormonal entre el 55% y el 60% de las mujeres con tumores RE+ y alrededor del 8% de las mujeres con receptores estrogénicos negativos (RE-) en el tumor. Además, los tumores RE- muestran una mejor respuesta a las quimioterapias citotóxicas. Los tumores que son mejor diferenciados son más probablemente RE+ y tienen un pronóstico relativamente mejor⁽⁴¹⁾.

Entre el 45% al 60% de los cánceres de mama primarios y metastásicos contiene RP. La presencia de RE y RP en el mismo tumor aumenta la probabilidad de respuesta a los tratamientos hormonales desde un 55% observado en pacientes con tumores RE+, a un 75% y 80%. Los receptores de progesterona son pues al menos tan valorables como los receptores de estrógenos para predecir la conducta de los carcinomas de mama, y la pérdida de RP por las células tumorales está asociada con peor pronóstico. También se ha observado una fuerte correlación entre el grado histológico y los receptores hormonales. Por tanto, en la actualidad, la determinación de RE y RP se considera uno de los más importantes datos del tumor para ser valorados; sus resultados se utilizan para tomar decisiones terapéuticas y son considerados como indicadores pronósticos independientes^(42,43).

FACTORES DE PRONOSTICO AUXILIARES: ya que es prácticamente imposible determinar el curso de la enfermedad incluso en pacientes sin evidencia de metástasis en ganglios axilares, se ha convertido en un objetivo importante en la investigación del cáncer de mama, la identificación de biomarcadores que puedan separar a las pacientes con buen pronóstico de aquellas que necesiten terapia adicional ya que lo más probable es que desarrollen recidivas y metástasis y por tanto sean quienes más probablemente se beneficien de la terapia adyuvante^(45,46). En la actualidad no hay ningún biomarcador - material elaborado exclusivamente o en cantidades anormales por las células cancerosas - que sea único para el carcinoma de mama. Sin embargo hay varios marcadores que han mostrado ser esperanzadores como factores pronósticos^(47,48). Entre los cuales destacan los siguientes:

Oncogen c-erbB-2 (HER-2/neu o HER 2): El oncogen c-erbB-2 es un oncogen del cromosoma 17 que codifica una proteína de membrana de 185 kD^(50,51,52). Se ha observado que está amplificada en alrededor del 30% de los carcinomas de mama y se ha llegado a la conclusión de que es un factor pronóstico de la supervivencia total y del periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama.

Catepsina D: La catepsina D es producida y secretada por las células cancerosa mamarias. Es uno de los últimos marcadores que están siendo actualmente evaluados como indicador pronóstico ya que su sobreexpresión parece estar asociada con una conducta tumoral agresiva y un intervalo libre de enfermedad acortado^(53,54,55).

Ki 67: El antígeno Ki 67 identifica las células proliferantes dentro de un tumor, y por tanto cuanto mayor es su presencia, más agresivo es el tumor^(56,57,58,60). La positividad del Ki 67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos, y se relaciona inversamente con la presencia de receptores hormonales.

P 53: El gen p53 se localiza en el cromosoma 17 y se considera un regulador negativo del crecimiento celular^(62,63). Sus mutaciones constituyen la alternativa genética más frecuente en neoplasias malignas. La mutación de p53 se considera un factor de mal pronóstico por determinar pérdida de la función supresora, activación del crecimiento celular y aumento del riesgo de progresión de la neoplasia^(64,65).

TRATAMIENTO

El tratamiento en general es multidisciplinario, en general en etapas tempranas se emplea tratamiento local, básicamente cirugía, habiendo ganado más terreno el empleo de cirugía conservadora y en base a los hallazgos de la pieza de patología, se valora empleo de RT⁽⁴⁾. En lo que respecta al empleo de QT y /o HT adyuvante, ésta se determina de acuerdo a los grupos de Riesgo de St. Gallen, los cuales se dividen en: Bajo riesgo, Riesgo Intermedio y Alto Riesgo (tabla 4). En los dos primeros grupos puede ser suficiente tratamiento local o bien se valora el empleo de HT y /o QT. En el último grupo, es imprescindible el empleo de QT.

En general, podemos concluir que el beneficio de la quimioterapia adyuvante al eliminar la enfermedad micrometastásica, es independiente del estado ganglionar, menopáusico, de la expresión de receptores hormonales o de haber recibido tratamiento con tamoxifeno⁽⁴⁸⁾.

Por otro lado, el empleo de la QT neoadyuvante nos permite valorar la sensibilidad in vivo, así como la respuesta, esto nos permite identificar aquellos pacientes que no obtuvieron respuesta y por lo tanto, buscar otras opciones terapéuticas.

TABLA 4. GRUPOS DE RIESGO DE ST. GALLEN

BAJO RIESGO: Ganglios negativos con las siguientes características	pT <2 cm
	Grado Nuclear 1 o
	Ausencia de Permeación Vascular
	Her-2 Neu negativo (IHQ o FISH)
RIESGO INTERMEDIO: Ganglios negativos y al menos una de las siguientes características:	pT >2 cm o
	Grado nuclear 2 a 3 o
	Presencia de Permeación Vascular Linfática o
	Her-2 neu sobreexpresado o amplificado o
	Edad < 35 años o
	Ganglios positivos (1 a 3) o
	Her-2 negativo
ALTO RIESGO: Ganglios positivos (1 a 3) y	Her-2 neu sobreexpresado o amplificado o
	Ganglios positivos > 4

Aproximadamente hasta el 75% de las pacientes con enfermedad localmente avanzada recurrirá, en general aproximadamente 10% de las pacientes con cáncer de mama son metastásicas, sin embargo, en México, este grupo es alrededor del 16.4%⁽¹⁸⁾.

La recaída por cáncer de mama se relaciona de forma directa con la etapa clínica, así el riesgo a 5 años pacientes con EC I es del 20-30%, en EC II es del 40-60% y en EC III es alrededor del 90%. Se considera además que aproximadamente el 75% de las pacientes que recaerán lo harán en los 5 años subsiguientes posterior al tratamiento inicial.

En general la enfermedad metastásica se divide como visceral (hígado, pulmón, sistema nervioso central) y no visceral (derrame pleural, partes blandas y hueso. La SVG en el primer caso es de aproximadamente 12 meses y en el segundo es de 3-5 años^(4, 50).

La elección del tratamiento dependerá en el grupo de riesgo que se encuentre el paciente, por ejemplo, en pacientes hormonosensibles, Her 2neu negativo, periodo libre de enfermedad mayor a 2 años y enfermedad limitada a tejidos blandos y hueso, el tratamiento a dar sería tratamiento hormonal; por el contrario, en los pacientes que pertenecen al grupo de alto riesgo correspondiente a pacientes con receptores hormonales negativos, Her 2 positivo, intervalo libre de enfermedad menor a 2 años, enfermedad metastásica de forma extensa y afección visceral, el tratamiento idóneo sería el empleo de quimioterapia. Sin embargo, aún así el tratamiento es individualizado tomando en cuenta como uno de los objetivos principales la calidad de vida^(50,51).

Por otro lado, se ha preferido utilizar poliquimioterapia en pacientes con alto riesgo, sin embargo, de acuerdo al contexto de cada paciente se deberá valorar la administración de forma concomitante o secuencial.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer de mama invasor es la neoplasia más frecuente en mujeres, aproximadamente el 70% de los casos se presentan en etapas localmente avanzadas y 10% debutan en EC IV.

El número de ganglios axilares positivos es de extraordinaria importancia como factor pronóstico en casos de carcinoma infiltrante tratado con mastectomía. La supervivencia, la recidiva, velocidad de la recidiva y el fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos. Cuando no hay evidencia de metástasis ganglionares, la supervivencia a los diez años es del 76%; la presencia de algún ganglio positivo disminuye la supervivencia al 25%, el 64,5% de ellos con uno a tres ganglios positivos y el 86,5% con cuatro o más. Por tanto, la presencia de ganglios axilares macroscópicamente tumorales afecta desfavorablemente al pronóstico.

Basado en lo anterior las pacientes que tienen enfermedad metastásica axilar a diez o mas ganglios representan un reto en el tratamiento adyuvante, ya que está asociado a un peor pronóstico. Se han utilizado varias modalidades en el manejo de estas pacientes, sin obtenerse resultados satisfactorios, y los cuales implican altos costos. Por lo que es importante determinar si un tratamiento adicional con quimioterapia puede proveer de un beneficio en la supervivencia de pacientes con enfermedad ganglionar metastásica axilar.

ANTECEDENTES

Algunos estudios (principalmente de Estados Unidos) han sugerido que las pacientes con metástasis ganglionares axilares inferiores a 0,2 cm tienen cifras de supervivencia comparables a las de las mujeres sin metástasis ganglionares^(68,69). Además, las pacientes con ganglios axilares adheridos tienen un pronóstico peor que aquellas con ganglios axilares móviles o no palpables^(70,71). Los estudios europeos conceden un gran significado pronóstico a la presencia de metástasis axilares microscópicas (ocultas). Friedman y cols. encontraron que la presencia de micrometástasis en los ganglios axilares descubiertos en cortes seriados estaba asociada con un riesgo relativo de metástasis a distancia de un 1.7 en comparación con las pacientes sin metástasis ganglionares axilares, debiendo por ello también ser tomado en cuenta en la manipulación de las pacientes y en la consideración de quimioterapia adyuvante⁽⁷²⁾.

En un estudio prospectivo del Grupo de Estudio Internacional del Cáncer de Mama (Ludwig), se señaló que los cortes seriados de adenopatías axilares homolaterales consideradas libres de enfermedad después de un examen histológico rutinario revelaron micrometástasis en el 9% de los casos^(73,74,75); estas pacientes tuvieron una supervivencia libre de enfermedad y global peor de cinco años de seguimiento que las pacientes cuyos ganglios se mantuvieron negativos después de los cortes seriados. También, la presencia de micrometástasis se correlaciona con la existencia de invasión vascular peritumoral y con el tamaño del tumor; tumores con invasión vascular y tamaño mayor de 2 cm., era más probable que tuvieran micrometástasis^(76,77,78).

Basado en esto, se ha tratado de determinar si un tratamiento adicional con quimioterapia puede proveer de un beneficio en la supervivencia de pacientes con enfermedad ganglionar metastásica. Se han publicado dos abstractos en este contexto:

Uno de ellos en ASCO 2005 en el cual se publicaron los resultados de un estudio piloto prospectivo que incluyó pacientes con cáncer de mama con diez o más ganglios positivos, después de dos años de finalizar tratamiento con quimioterapia y radioterapia correspondiente. Estos pacientes recibieron un ciclo de quimioterapia intermitente adyuvante cada dos años y se compararon con controles históricos que recibieron el mismo tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

Se incluyeron 35 pacientes que recibieron quimioterapia a base de esquemas a base de antraciclinas y taxanos. La supervivencia media fue de 189 meses en el grupo que recibió quimioterapia intermitente cada 2 años vs 133 meses para el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa. Concluyéndose beneficio en la supervivencia⁽⁷⁹⁾.

En el año 2006 se publicó otro abstracto en el Congreso Anual de Cáncer de Mama en San Antonio, en el cual se valoró la quimioterapia de reinducción en pacientes con cáncer de mama EC IIIB que no alcanzaron respuesta patológica completa después de quimioterapia neoadyuvante. Se incluyeron 48 pacientes que inicialmente fueron tratados con 6 ciclos de Cisplatino/Epirrubicina/Vinorelbine, seguido de manejo quirúrgico y radioterapia, así como CMF adyuvante por 6 ciclos y terapia hormonal en el caso correspondiente. Observándose a 72 meses de seguimiento una supervivencia libre de progresión de 100% vs 53% en pacientes con las mismas características que no recibieron quimioterapia adyuvante adicional ($p=0.009$) y una supervivencia global de 100% vs 68% ($p=0.05$). Concluyéndose beneficio de administrar quimioterapia adyuvante adicional en pacientes con cáncer de mama en Estadio IIIB que no alcanzan respuesta patológica completa después de manejo con quimioterapia neoadyuvante⁽⁸⁰⁾.

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) es centro de referencia tanto en México como América Latina, siendo las pacientes con cáncer de mama el motivo de consulta más frecuente. Sin embargo, un número importante de pacientes progresarán a pesar del tratamiento multidisciplinario.

Dado que el cáncer de mama ha incrementado notablemente su supervivencia, es imperioso establecer en aquellas pacientes con enfermedad metastásica a diez o más ganglios un tratamiento que impacte tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global, ya que este grupo en particular de pacientes tienen una alta probabilidad de recaída con impacto negativo en la supervivencia.

Debido al número importante de pacientes llegan a esta institución se consideró pertinente la revisión del subgrupo de pacientes con afección metastásica en diez o más ganglios que han recibido quimioterapia de reinducción adyuvante, a fin de determinar el beneficio en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

HIPÓTESIS

La quimioterapia de reinducción adyuvante aunado al manejo multimodal en pacientes con cáncer de mama de mal pronóstico impacta en la supervivencia libre de recurrencia.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la quimioterapia de reinducción adyuvante en pacientes con cáncer de mama con diez o más ganglios metastásicos impacta en la supervivencia libre de recurrencia.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar si la quimioterapia de reinducción adyuvante en pacientes con cáncer de mama con diez o más ganglios metastásicos impacta en la supervivencia global.

Determinar la tolerancia al tratamiento con quimioterapia de reinducción adyuvante en pacientes con cáncer de mama con enfermedad metastásica axilar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un reporte retrospectivo y observacional, en donde se analizó la información contenida en los expedientes de pacientes con cáncer de mama metastásico a diez o mas ganglios axilares.

Las variables que se incluyeron son: edad, numero de reinducciones, receptores hormonales, tamaño tumoral del primario de acuerdo a TNM, la presencia de permeación vascular linfática, número de ganglios con metástasis, estado hormonal, así como la determinación de Her 2/neu. Además se valoro el uso de quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, esquemas con antraciclicos o taxanos en estas modalidades de tratamiento, y en el caso de las pacientes que recibieron quimioterapia de reinducción si fue a base de antraciclinas o taxanos.

En lo que respecta a la presencia de recaída se obtuvo: fecha de de la recaída, lugar de recaída así como el tiempo libre de recurrencia en meses y se documentó la ultima fecha de consulta o fecha de defunción de las pacientes, incluyéndose el estado de actividad tumoral o no en la ultima fecha de consulta documentada.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes en el Archivo Clínico del Instituto Nacional de Cancerología en busca de pacientes con Cáncer de mama con metástasis a diez o mas ganglios durante el periodo de noviembre de 1990 a septiembre del 2004 que recibieron quimioterapia de reinducción adyuvante, encontrándose un total de 52 expedientes, de los cuales se excluyeron 7 por tener datos insuficientes, revisando un total de 45 expedientes de los cuales se recabó la información tanto del expediente físico como electrónico. Se revisó el mismo número de expedientes correspondientes al periodo de de 1990 a septiembre del 2004, también de pacientes con diagnostico de Cáncer de mama con metástasis a diez o mas ganglios que no recibieron quimioterapia de reinducción adyuvante.

Las características de la población en general, se describen a continuación:

La media de edad fue de 47.18 años en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia de reinducción adyuvante vs 50.7 años en el grupo que no la recibió.

La media de ganglios axilares metastásicos fue de 16.09 en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia de reinducción con un mínimo de 10 y un máximo de 30, vs 14.06 ganglios metastásicos con un mínimo de 10 y un máximo de 31 ganglios afectados en el grupo que no recibió quimioterapia de reinducción.

Con respecto a las características del tumor, la media de T fue de 2.4 para el grupo que recibió quimioterapia de reinducción vs 2.29 para el grupo que no lo recibió. La expresión de Receptores de Progesterona fue de 46.7 % vs 51.1% y la expresión de Receptores de Estrógenos de 51.5 % vs 57.8% en el grupo que recibió quimioterapia de reinducción vs el grupo que no lo recibió respectivamente. Se valoró también la sobreexpresión de Her2 Neu se encontró en 11.1 % vs 4.4 % para el grupo que recibió vs el que no recibió quimioterapia de reinducción, desconociéndose el status de Her2Neu en el 40% vs 82.2 % respectivamente.

El grado tumoral se valoró con SBR, considerándose como intermedio valores de 6-7 y alto con valores de 8-9, encontrándose SBR intermedio en 2.2% vs 0 % y alto de 17.8 vs 37.8 %, desconociéndose el dato en 55.6% vs 31.1 % para el grupo de pacientes que recibió quimioterapia de reinducción vs quienes no la recibieron. Siendo la sobreexpresión de Her2Neu y el grado tumoral las únicas dos características distintas con significancia estadística, encontrándose mayor número de tumores con grado tumoral alto y menor sobreexpresión de Her2 Neu en el grupo que no recibió quimioterapia de reinducción.

Las pacientes fueron sometidas a tratamiento multimodal en diferentes modalidades, observándose lo siguiente:

En cuanto al tratamiento quirúrgico, se realizó manejo quirúrgico radical de la mama en el 95.6 vs 91.1 % y cirugía conservadora en 0% vs 6.7% de las pacientes que recibieron quimioterapia de reinducción vs las pacientes que no lo recibieron.

Las pacientes recibieron quimioterapia en diferentes modalidades, habiéndose administrado quimioterapia neoadyuvante en el 44.4% vs 57.8% y adyuvancia en el 82.2 vs 84.4% cuando se compararon las pacientes que recibieron quimioterapia de reinducción vs las que no la recibieron, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Los esquemas de quimioterapia que se administraron tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia fueron a base de CMF (0 vs 2.3%), CISCA (24.4 vs 6.7%), antraciclénos (95.6 vs 91.1%) y taxanos (26.7 vs 42.2%). En cuanto a la administración de trastuzumab no hubo diferencia siendo de 2.2% en ambos grupos de manejo. Observándose diferencia estadísticamente significativa solamente en cuanto a la administración de CISCA que fue mayor en el grupo que posteriormente recibió quimioterapia de reinducción adyuvante.

Con respecto al manejo con radioterapia se valoró si habían recibido manejo con Radioterapia de manera preoperatoria o postquirúrgica, observándose que en el grupo de pacientes que recibieron reinducciones fueron llevadas a manejo con QTRT concomitante en un 24.4 vs 31.1 % del grupo que no recibió reinducción, mientras que posterior al manejo quirúrgico recibieron RT el 73.3 vs 62.2% sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Posterior a la administración de quimioterapia las pacientes recibieron manejo con Tamoxifeno (48.9 vs 46.7%) o Inhibidor de Aromatasa (20 vs 15.6%) sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

El manejo con quimioterapia de reinducción adyuvante se administró utilizando diversos esquemas de manejo, siendo principalmente a base de antraciclenos y taxanos en un 66.7%.

Cuando se valoró la recurrencia se observó que se presentó en 26.7% de las pacientes que recibieron quimioterapia de reinducción vs 46.7% en las que no la recibieron siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p= 0.049$.

Los sitios de recurrencia observados fueron: locoregional, mama contralateral o sistémica, siendo los sitios afectados: pulmón, hueso, hígado, sistema nervioso central, ovario, axila contralateral o varios sitios afectados al mismo tiempo. En cuanto al lugar de recurrencia, ésta se presentó a nivel local en 2.2% en ambos grupos, en la mama contralateral en 2.2% en las pacientes que recibieron reinducciones y 6.7% en las que no la recibieron, y fue sistémica en 26.7 vs 46.7% con un valor de $p= 0.049$.

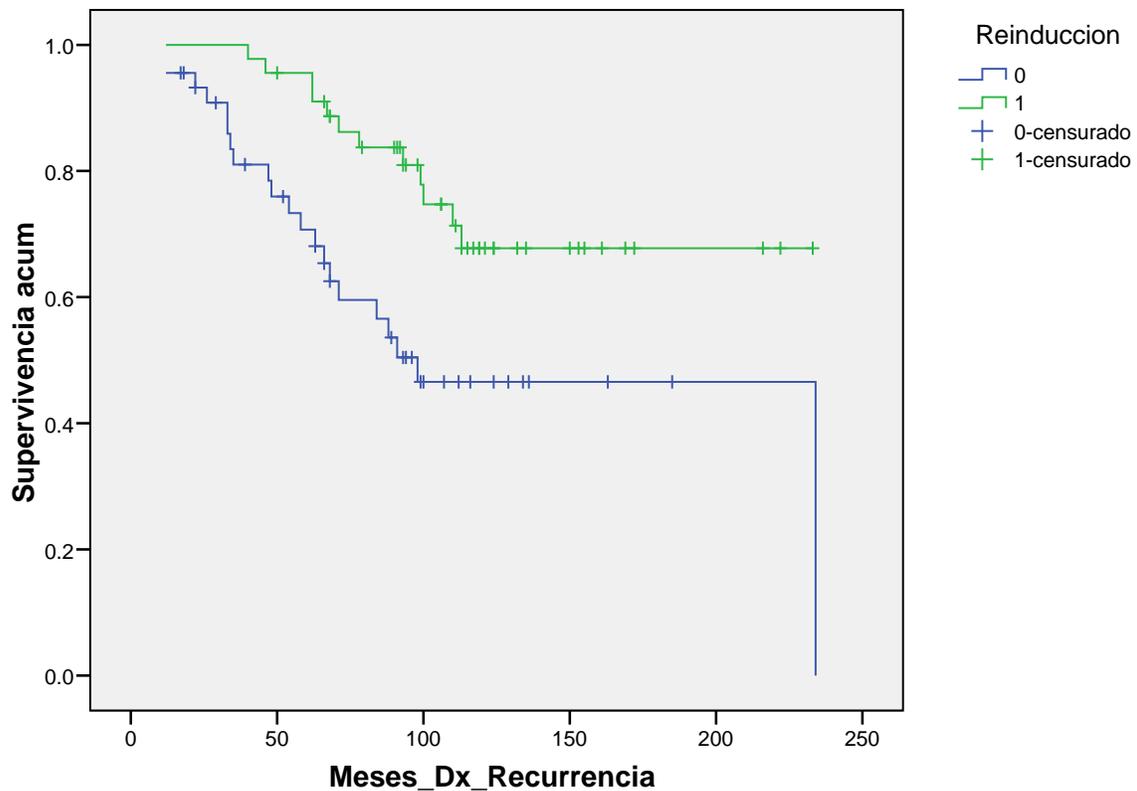
La media de la supervivencia libre de recurrencia (SVLR) fue de 138.5 meses en el grupo que no recibió reinducción con quimioterapia vs 184.4 meses en quienes sí la recibieron, con un IC 95% (108-168 meses para el grupo que no recibió quimioterapia de reinducción) y de (161.3 – 207.49 meses para el grupo que sí recibió reinducción). Como se puede observar en la siguiente tabla y en la gráfica de SVLR.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Reinducción	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
0	138.564	15.438	108.306	168.822	98.000	22.537	53.828	142.172
1	184.414	11.778	161.329	207.499
Global	162.600	10.023	142.955	182.245	234.000	.000	.	.

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7.329	1	.007
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9.638	1	.002

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Reinducción.

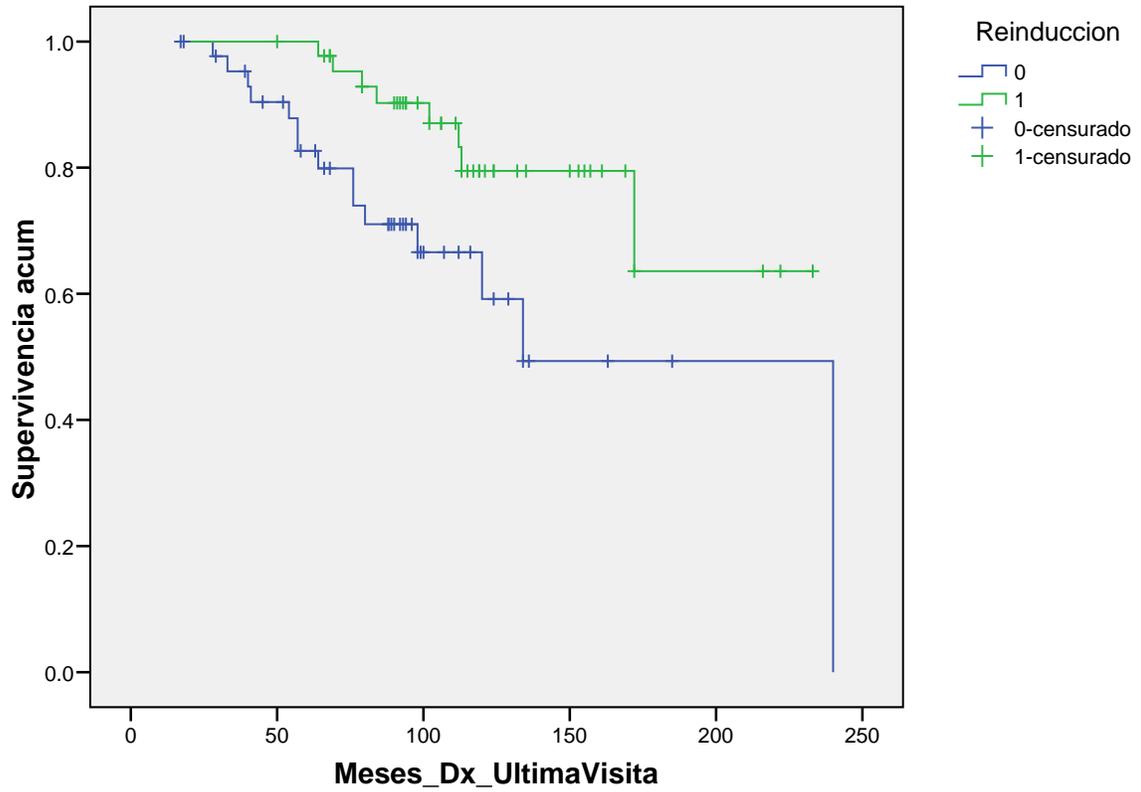
La media de la supervivencia global (SVG) fue de 161.2 meses en el grupo que no recibió reinducción con quimioterapia vs 194.5 meses en quienes si la recibieron, con un IC 95% (126.9-195 meses para el grupo que no recibió quimioterapia de reinducción) y de (170 – 218 meses para el grupo que sí recibió reinducción). Como se puede observar en la siguiente tabla y en la grafica de SVG.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Reinducción	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
0	161.203	17.494	126.914	195.492	134.000	24.979	85.041	182.959
1	194.509	12.487	170.034	218.984
Global	181.178	11.217	159.192	203.164	240.000	.000	.	.

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Funciones de supervivencia



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5.422	1	.020
Breslow (Generalized Wilcoxon)	6.856	1	.009

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Reinducción.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los hallazgos antes descritos, las pacientes con cáncer de mama con enfermedad metastásica axilar a diez o más ganglios, se benefician de la administración de quimioterapia de reinducción adyuvante, con un impacto estadísticamente significativo tanto en la SVLR como en la SVG.

Con respecto a las características histopatológicas del primario, estos fueron en su gran mayoría hormonosensibles, con sobreexpresión de Her2Neu en 11.1% de las pacientes que recibieron quimioterapia de reinducción y 4.4% en quienes no lo recibieron, sin embargo es importante considerar que en el Instituto Nacional de Cancerología la determinación de esta proteína se empezó a realizar a partir del año 2005 de manera rutinaria, y en el caso de las pacientes que se incluyen en este estudio, la mayoría iniciaron su padecimiento actual antes de esa fecha, lo cual explica el que se desconozca la presencia de la sobreexpresión en la mayoría de las pacientes.

De igual modo el tamaño tumoral promedio en su mayoría fue menor de 5 cm aunque mayor de 2 cm en todas las pacientes del estudio, con determinación de alto grado tumoral en 55.6% de todas las pacientes incluidas en el estudio. Lo cual como se ha comentado previamente establece una relación directa con la probabilidad de metástasis ganglionares axilares.

Todas las pacientes recibieron tratamiento multimodal a base de Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia. Siendo el manejo radical la principal forma de abordaje quirúrgico. Todas las pacientes recibieron radioterapia sola o concomitante a quimioterapia antes o después del manejo quirúrgico.

No se observó diferencia en la modalidad de administración de quimioterapia (neoadyuvancia y adyuvancia) en los dos grupos del estudio, habiéndose administrado neoadyuvancia en 44.4% y 57.8% en quienes recibieron reinducción y en quienes no la recibieron. Así mismo la adyuvancia se administró quimioterapia adyuvante en más del 80% de las pacientes de ambos grupos del estudio.

Los esquemas propiamente de quimioterapia fueron muy diversos, sin embargo, podemos concluir que en mas de 90%de los pacientes se administró un régimen basado en antraciclinas y en el 26.7% y 42.2% de pacientes que posteriormente recibieron o no reinducción con quimioterapia, se administró un régimen basado en taxanos. Sin diferencias significativas en los grupos del estudio, excepto cuando se valorara el régimen con CISCA que se aplicó mas en pacientes que no recibieron reinducciones.

Con respecto a la quimioterapia de reinducción el inicio de la quimioterapia de reinducción fue a los 2 años de haber terminado el manejo establecido ya sea con cirugía, radioterapia o quimioterapia adyuvante y se administró cada dos años hasta un máximo de 4 ciclos, esto porque después de 10 años de evolución la supervivencia en las pacientes de mal pronóstico es similar con la de las pacientes que tienen <10 ganglios axilares metastasicos.

En cuanto a los fármacos utilizados se observó que se administraron antraciclenos o taxanos en mas del 66% de los casos, y si bien los esquemas de manejo son variados, se debe considerar que la mayoría de las pacientes iniciaron su manejo en la década de los ´90s cuando se utilizaban otras drogas en el manejo del cáncer de mama, por lo que el manejo administrado estuvo en relación a la preferencia del médico tratante, además se debe considerar que en esa época no existía un fondo que cubriera los gastos de la atención a todas las pacientes por lo que el tipo de quimioterapia y el esquema de administración estuvo influenciado de manera importante por las condiciones socioeconómicas de las pacientes.

Este análisis es importante dado que valora la evolución de las pacientes con factores pronósticos adversos como lo es la presencia de enfermedad metastasica en ganglios axilares, así como la evolución y la respuesta tras el empleo de quimioterapia de reinducción adyuvante en este subgrupo de pacientes, en quienes hasta el momento actual no hay reportes en la literatura. Siendo importante generar experiencia con el empleo de esta modalidad ya que en países como México el diagnóstico en etapas avanzadas con afección a nivel ganglionar continúa siendo uno de los principales factores que influyen de manera adversa en la evolución de las pacientes afectadas.

Este estudio tiene el sesgo de tratarse de un análisis retrospectivo, debido a que el tratamiento estándar en cáncer de mama fue variando de manera notable, sin embargo consideramos que aporta información importante con respecto a la identificación de este subgrupo de pacientes, y que demuestra un impacto positivo en la supervivencia libre de recurrencia lo cual es estadísticamente significativo, así como en la supervivencia global, encontrándose en este contexto que debido a la pérdida de pacientes con actividad tumoral y el subregistro de las defunciones no se demuestra un impacto significativo cuando solamente se valoran las pacientes que fallecieron dentro del instituto, sin embargo, cuando se agrega al análisis a las pacientes que se perdieron de seguimiento con datos de actividad tumoral y que de acuerdo a las notas egresaban por máximo beneficio o a cuidados paliativos, la diferencia en SVG es estadísticamente significativa. Por lo que será muy importante realizar estudios prospectivos para pacientes con cáncer de mama de mal pronóstico con estas características.

CONCLUSIÓN

En resumen, la afección ganglionar metastásica en pacientes con cáncer de mama es un factor de mal pronóstico con impacto negativo tanto en la SVG como en la SVLR. Siendo el tratamiento multimodal en estas pacientes el estándar de tratamiento, sin embargo el empleo de otras modalidades de manejo como es la administración de la quimioterapia de reinducción adyuvante puede prolongar el periodo libre de enfermedad, así como la supervivencia global; y si bien es necesario realizar estudios prospectivos y en ensayos clínicos controlados, por los resultados obtenidos en este análisis, se puede considerar como una alternativa al tratamiento habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Cancer Report 2008, International Agency for Research on Cancer, WHO.
2. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología, Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas, 2003.
3. Cummings SR, Lee JS, Luis YL et al. Sex hormones, risk factors and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in older women: a long-term prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2005;14:1047-1051.
4. Abeloff M, Wolff A, Weber B et al. Abeloff's Clinical Oncology 4th Ed. Ed. Churchill Livingstone 2008, cap. 95.
5. Saccanijotti G, Bonadonna G: The pathologist and the clinical oncologist: a new effective partnership in assessing tumor prognosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 585-598.
6. Sigurdsson H, Baldetorp B, Borg A, et al: Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1045-1053.
7. Danforth D, Lichter AS, Lippmann ME: The diagnosis of breast cancer, in Lippmann ME, Lichter AS, Danforth D (eds): *Diagnosis and Management of Breast Cancer*: Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp 50-94.
8. Fuster E, Garcia-Vilanova A, Narbona B, et al: A statistical approach to an individualized index (IPI) for breast cancer survivability. *Cancer* 1983; 52: 728-736.
9. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH (eds): *Manual of Staging of Cancer*: American Joint Committee on Cancer, ed 3. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1988, pp 145-148.
10. Hermanek P, LH Sobin (eds): *TNM Classification of Malignant Tumours*. UICC International Union Against Cancer. New York, Springer-Verlag, 1987, pp 93-99.
11. Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P, et al: *TNM Atlas. Illustrated Guide to the TNP/pTNM-Classification of Malignant Tumours*. UICC International Union Against Cancer, 3 ed., New York, Springer-Verlag, 1989, pp 173-183.
12. Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, et al: Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984; 53: 1049-1057.
13. Schnitt SJ, Connolly JL, Khettry U: Pathologic findings on re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy. *Cancer*; 1987; 59: 675-681.

14. Wilson RE, Donegan WL, Mettlin C, et al: The 1982 national survey of carcinoma of the breast in the United States by the American College of Surgeons. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 309-318.
15. Fisher B, Slack NH: Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 79-88.
16. Fisher B, Slack N, Katrich D, et al: Ten years follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 528-534.
17. Attiyeh FF, Jensen M, Huvos AG, et al: Axillary micrometastases and macrometastases in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 839-842.
18. Silverstein, MJ, Skinner, KA, et al. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 767.
19. Rosen PP et al. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 9 (9): 1650-61, 1991.
20. Palmer MK, Lythgoe JP, Smith A: Prognostic factors in breast cancer. *Br J Surg* 1982; 69: 697-698.
21. Ciatto S, Biggeri A, Del turco Mr, et al: Risk of breast cancer subsequent to proven gross cystic disease. *Eur J Cancer* 1990; 26: 555-557.
22. Greenhough RB: Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *Cancer Res* 1925; 9: 452-463.
23. Patey DH, Scarff RW: The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. *Lancet* 1928; 1: 801-804.
24. Haagensen CD: The basis for histologic grading of carcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1933; 1: 285-257.
25. Bloom HJG: Prognosis in carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1950; 4: 259-288.
26. Bloom HJG: Further studies on prognosis of breast carcinoma. *Br J Cancer* 1950; 4: 347-367.
27. Bloom HJG, Richardson WW: Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1.709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 2: 353-377.
28. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast, in Page DL, Anderson TJ (eds): *Diagnostic Histopathology of the Breast*. New York, Churchill Livingstone, 1987. Pp 300-311.
29. Elston CW. The assessment of histological grade in breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1984; 54: 11-15.

30. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
31. Elston CW, Gresham GA, Rao GS, et al: The cancer research campaign (Kings/Cambridge) trial for early breast cancer-pathological aspects. *Br J Cancer* 1982; 45: 655-669.
32. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Elston CW; Ellis IO, *Histopathology* 1991 Nov;19(5):403-10.
33. Davis BW, Gelber R, Goldhirsh A, et al: Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-1218.
34. Nime F, Rosen PP, Thaler H, et al: Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 1: 25-30.
35. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, et al: Occult axillary lymph node metastases from breast cancers with intramammary lymphatic tumor emboli. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 639-641.
36. Gilchrist KW, Gould VE, Hirschl S, et al: Interobserver variation in the identification of breast carcinoma in intramammary lymphatics. *Hum Pathol* 1982; 13: 170-172.
37. Lee AKC, DeLellis RA, Silverman MI, et al: Lymphatic and blood vessel invasion in breast carcinoma: A useful prognostic indicator? *Hum Pathol* 1986; 17: 984-987.
38. McGuire WL: Prognostic factors in primary breast cancer. *Cancer Surv* 1986; 5: 527-536.
39. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474.
40. 83 - Stanford JL, Szklo M, Brinton LA: Estrogen receptor and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 42-56.
41. 84 - McGuire WL, Clark GM: The role of progesterone receptors in breast cancer. *Semin Oncol* 1985; 12 (Suppl): 12-16.
42. 85 - Contesso G, Delarue JC, Mouriesse H, et al: Anatomopathologie du cancer du sein et récepteurs hormonaux. *Pathol Biol* 1983; 31: 747-754.
43. 86 - Elston CW, Blamey RW, Johnson J, et al: The relationship of oestradiol receptors (ER) and histological tumor differentiation with prognosis in human primary breast carcinoma, in Mouridsen, Palshof, (eds): *Breast Cancer: Experimental and Clinical Aspects*. Oxford, Pergamon, 1980, pp59-62.

44. Knight WA, Livingston RB, Gregory BH, et al: Estrogen receptor as a independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 1977; 37: 4669-4771.
45. Lee KC, DeVita V: The "clinical alert" from the National Cancer Institute. *N Engl J Med* 1988; 319: 948-949.
46. Kinne DW, Ashikari R, Butler A, et al: Estrogen receptor protein in breast cancer as a predictor of recurrence. *Cancer* 1981; 47: 2364-2367.
47. Guidelines for management of breast cancer. *WHO* 2006.
48. Andre F and Puzstai L (2006) Molecular classification of breast cancer: implications for selection of adjuvant chemotherapy *Nat Clin Pract Oncol* 3: 621–632 10.
49. AJCC Cancer Staging Atlas. *American Joint Commitee on Cancer*, 2006.
50. Patrick I. Borgen, Arnold D.K. Breast Cancer Disease. Ed. Mc Graw- Hill, USA *Landes Bioscience* 2000; 35:1678-1897.
51. Lee KC, DeVita V: The "clinical alert" from the National Cancer Institute. *N Engl J Med* 1988; 319: 948-949.
52. Kinne DW, Ashikari R, Butler A, et al: Estrogen receptor protein in breast cancer as a predictor of recurrence. *Cancer* 1981; 47: 2364-2367.
53. Ellis GK, Gown AM: New applications of monoclonal antibodies to the diagnosis and prognosis of breast cancer, in Rosen PP, Fechner RE, (eds): *Pathology Annual*. Norwalk, Connecticut, Appleton & Lange, vol 25, pt 2 pp 193-235.
54. McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, et al: How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Ints* 1990; 82: 1006-1015.
55. 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: 177-182.
56. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al: HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1120-1128.
57. Berger MS, Locher GW, Saurer S, et al: Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1988; 48: 1238-1243.
58. Zeillinger R, Kury F, Czerwenska K, et al: HER-2 amplification, steroid receptors and epidermal growth factor receptor in primary breast cancer. *Oncogene* 1989; 4: 109-114.
59. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, et al: Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma: A retrospective analysis of 176 cases. *Cancer* 1990; 65: 1794-1800.
60. Nesland JM, Ottestad L, Borresen AL, et al: The c-erbB-2 protein in primary and metastatic breast carcinomas. *Ultrastruct Pathol* 1991; 15: 281-289.

61. Rochefort H, Capony E, Augereau P, et al: The estrogen-regulated 52-K-cathepsin-D in breast cancer: From biology to clinical application. *Int J Rad Appl Instrum* 1987; 14(B): 377-384.
62. Brouillet JP, Theillet C, Maudelonde T, et al: Cathepsin D assay in primary breast cancer and lymph nodes: Relationship with c-myc, c-erbB-2 and int-2 oncogene amplification and node invasiveness. *Eur J Cancer* 1990; 26: 437-441.
63. Guerin M, Barrois M, Terier MJ, et al: Overexpression of either c-myc or c-erbB-2/neu protooncogenes in human breast carcinomas: correlation with poor prognosis. *Oncogene Res* 1988; 3: 21-31.
64. 101 - Varley JM, Swallow J, Brammer WJ, et al: Alterations to either c-erbB-2 or c-myc protooncogenes in breast carcinomas correlate with poor short term prognosis. *Oncogene* 1987; 1: 423-440.
65. Serrano S, Cordón C, Corominas JM: Inmunohistoquímica (I). *Med Clin* 1985; 84: 9.
66. Serrano S, Cordón C, Corominas JM: Inmunohistoquímica (II). *Med Clin* 1985; 85: 1.
67. Lillie RD: *Histopathologic Technic and Practical Histochemistry*. Ed. 3. MacGraw-Hill, New York, 1965, p 579.
68. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer* 1978; 42: 2032-2038.
69. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW: Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971; 173: 44-46.
70. Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG, et al: Occult axillary lymph node metastases in invasive breast carcinoma: characteristics of the primary tumor and significance of the metastases. *Pathol Annu* 1982; 17: 670-691.
71. Cutler SJ, Zipin C, Asire AJ: The prognostic significance of palpable lymph nodes in cancer of the breast. *Cancer* 1969; 23: 243-250.
72. Friedman S, Bertin F, Mouriesse H, et al: Importance of tumor cells in axillary node sinus margins (clandestine metastases) discovered by serial sectioning in operable breast carcinoma. *Acta Oncologica* 1988; 27: 483-487.
73. Bettelheim R, Price KN, Gelber RD, et al: International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-1568.
74. Neville AM, Price KN, Gleber RD, et al: Axillary node micrometastases and breast cancer. *Lancet* 1991; 337: 1110.

75. Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, et al: Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of the breast. Detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 1987; 55: 303-306.
76. Bussolati G, Gugliotta P, Morra I, et al: The immunohistochemical detection of lymph node metastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1986; 54: 631-636.
77. Wells CA, Heryet A, Brochier J, et al: The immunocytochemical detection of axillary micrometastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1984; 50: 193-197.
78. Cote RJ, Rosen PP, Hakes TB, et al: Monoclonal antibodies detect occult breast carcinoma metastases in the bone marrow of patients with early stage disease. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 333-340.
79. Lara F, Ramirez-Ugalde T, Flores D, et al. Intermittent adjuvant chemotherapy as an alternative to improve survival in breast cancer patients with ten or more positive lymph nodes. *J clin Oncol*, 2005 ASCO vol 23, No 16S
80. Induction and Reinduction Chemotherapy Following Standard Treatment in Stage IIIB Breast Cancer Patients Achieving Less than pCR (<pCR) after Primary Chemotherapy: Results from a Pilot Italian Study (ICARO 1). Proceedings from the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas. December 14-17, 2006. Abstract 3096.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre	Ingreso
Edad	Expediente:
Datos del tumor: -tipo histológico -grado (SBR) -permeacion vascular-linfatica -Receptores de estrógenos -Receptores de progesterona -Expresión de her2Neu	-Tamaño del tumor -Numero de ganglios afectados -Metástasis -Estadio clínico
Cirugia: -Conservadora: Patey, Halsted, Patey -Reconstrucción -Conservadora	
Tratamiento sistémico: -Neoadyuvancia	-Adyuvancia
Fecha: Numero de ciclos: FAC AC Taxol Cisca	Taxotere CMF Taxano + otro Otros
Radioterapia sola: -prequirurgica -postquirurgica Hormonoterapia: Fecha: Tamoxifeno Anastrozol Letrozol Aromasin Secuencial	Radioterapia concomitante:
Reinducciones: FEVI: 1ª Fecha: 2ª fecha: 3ª Fecha: 4ª fecha:	Esquema Toxicidad Esquema Toxicidad Esquema Toxicidad Esquema Toxicidad

Recurrencia: Locoregional Hueso Higado SNC Pulmon	Fecha: Sistémica Otros
Ultima visita:	Fecha:
Estado actual: -Viva sin evidencia de actividad tumoral -Viva con actividad tumoral -Muerta con actividad tumoral -Muerta sin actividad tumoral -Perdida o se desconoce estado	