



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD.**

**TESIS DE POSGRADO
CANCER DE MAMA ETAPA CLINICA III EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

**QUE PRESENTA:
DR. JOSE DE JESUS GONZALEZ AVENDAÑO**

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

**ASESOR DE TESIS:
DR LEOPOLDO AVILA MEDRANO
PROFESOR ASOCIADO DEL CURSO DE GINECOLOGÍA ONCOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

MÉXICO, D.F.

2011



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

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.

**CANCER DE MAMA ETAPA CLINICA III EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

VoBo

**DR ALFONSO TORRES LOBATON
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA ONCOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**DRA ROSALVA BARRA MARTINEZ
JEFE DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por darme la vida y todo lo que soy.

A mi madre, Blanca Socorro: por su amor, por sus consejos, su apoyo incondicional y la sabiduría de sus palabras.

A mi padre José Elías: por cuidar mis pasos, su apoyo incondicional, sus consejos

A mi esposa Helke: Por su apoyo incondicional, por su preocupación, por las noches de desvelo a mi lado, por la paciencia ante mi ausencia, por su amor, por permitirme estar tranquilo en mis labores, gracias siempre. Sin su apoyo esto nunca habría sido posible.

A mi hijo Bruno: La más grande bendición que Dios me ha dado, motor de mi vida.

Al Dr. Alfonso Torres Lobatón, por brindarme la oportunidad de formarme y entrenarme en esta apasionante especialidad, siendo mi guía, además de agradecer todas sus enseñanzas plagadas de experiencia, siendo una persona entusiasta y desinteresada en la enseñanza de la Oncología.

Al Dr. Román Bassaure, por abrirme las puertas de la Unidad de Oncología de este glorioso Hospital.

Al Dr. Hernando Miranda por todas sus enseñanzas plagadas de experiencia, por su entusiasmo y confianza.

Al Dr. Juan Carlos Oliva por su entusiasmo, confianza y enseñanzas.

Al Dr. Dimas Hernández, por todas sus enseñanzas.

Al Dr. Leopoldo Ávila, por su apoyo incondicional, sus enseñanzas y su amistad.

A la Dra. Rosalba Barra, Jefa de enseñanza, por su incondicional apoyo.

A todos mis maestros en este hospital, con los que pude convivir y que gracias a sus enseñanzas y experiencia hoy doy por terminada mi residencia. En especial al Dr. Morales Palomares, Dr. Quintero, Dr. Mociños, Dr. Aragón, Dr. Tenorio, Dr. Martínez, Dr. Lara, Dr. De la Garza, Dr. Díaz Rodríguez, García Estrada y Dr. Mota.

A todos y cada uno de mis amigos y compañeros residentes, con los que conviví durante la etapa de mi formación, haciendo este viaje más agradable. Portillo, su inteligencia; Villegas, su paciencia; Carrera, sus consejos y observaciones atinadas; Meza, Monges, Olivares, Rodríguez, y como olvidar a Jaramillo... todos una muy buena generación.

ÍNDICE:

AUTORIZACIÓN DE TESIS	2
DEDICATORIAS	3
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROLEMA	27
JUSTIFICACIÓN	28
OBJETIVOS	29
MATERIAL Y METODOS	30
TIPO DE ESTUDIO	33
RECURSOS	34
CONSIDERACIONES ETICAS	35
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES	55
BIBLIOGRAFIA	56

1.- INTRODUCCIÓN.

El cáncer mamario constituye la primera causa por defunción por enfermedad neoplásica en la población femenina, seguida del cáncer de cervix. De acuerdo con los datos proporcionados por el INEGI, la tasa de mortalidad por cáncer mamario ha ido en aumento, manteniendo una tendencia ascendente, pues en 2002 se registraron 3822 muertes por esta causa y en 2008 se registro una cifra de 4831 muertes en mujeres de 25 años y mas, lo que significa que diariamente mueren mas de 13 mujeres por esta causa.

El cáncer de mama es el cáncer de la mujer más frecuente en los Estados Unidos Mexicanos, así como la primera causa más común de mortalidad por cáncer en mujeres (seguida del cáncer de pulmón), y la primera causa de muerte en mujeres de 25 a 64 años de edad. Detectar y tratar el cáncer en las etapas iniciales a menudo puede conducir a una cura. En el área de Tumores Mamarios de la Unidad de Oncología del Hospital General de México se ven alrededor de 400 a 500 pacientes de primera vez al año y el 75 % de estas pacientes se presentan en etapas clínicas avanzadas, ya sea etapa clínica III ó IV.

En ocasiones, un cáncer de mama no se descubre hasta que es bastante grande o localmente avanzado. El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es un término que se utiliza para describir un cáncer de mama que ha progresado a nivel local, pero aún no se ha diseminado fuera de la mama y los ganglios linfáticos locales.

El tratamiento del Cáncer de mama localmente avanzado, por lo general es multimodal, que incluye Quimioterapia, Radioterapia, Cirugía y en algunas ocasiones Hormonoterapia.

La proporción mortalidad / incidencia nos ayuda a estimar el impacto del Cáncer de Mama localmente avanzado en los países con pobres estadísticas.

La incidencia de CMLA en más de la mitad de los países en vías de desarrollo corresponde al 20% aproximadamente y tienen peores pronósticos debido a que no cuentan con laboratorio de Inmuno Histoquímica para caracterizar los RH y Her 2 neu.

Actualmente el pronóstico de estas pacientes en sobrevida es de 84% a 5 años con enfermedad regional y 27% para pacientes con enfermedad a distancia. Sin embargo, la tendencia es a la mejoría, gracias al advenimiento de las nuevas terapias blanco. Etapa clínica III A de 52% hasta 80%, III B 48% de sobrevida.

Los factores pronósticos y predictivos que son utilizados actualmente para identificar y tratar a pacientes de riesgo para desarrollar recurrencias no incluyen a un subgrupo de pacientes, recientemente identificado, conocido como Cáncer de Mama Triple Negativo, esto hace alusión a la falta de expresión de receptores celulares de estrógenos, progesterona y Her 2 neu.

Este subgrupo de pacientes que en términos generales representa del 12 al 20% de los cánceres de mama, tiene características especiales en su patrón de recaída local y a distancia, siendo importante su reconocimiento para poder administrar el tratamiento más apropiado.

Por tal motivo, es importante conocer la experiencia de la unidad de Oncología de Hospital General de México en el manejo del cáncer de mama etapa clínica III y los resultados obtenidos.

2.- MARCO TEORICO.

2.1.- ANTECEDENTES HISTORICOS:

El cáncer de mama ha captado la atención de los médicos de todas las épocas, ya que después de todo tipo de investigaciones teóricas y científicas, sigue siendo una de las enfermedades mas temidas. La historia de los esfuerzos por hacer frente a este mal, es complejo, y aun no tiene final feliz.

Se tienen datos desde las antiguas culturas, como la de China, Egipto y Babilonia; en la cultura China, donde se encuentra el tratado de medicina mas antiguo, llamado Nei Jing, escrito por Huang Di, y en él se encuentra la primera descripción de tumores y cinco forma de tratamiento: el espiritual, el farmacológico, el dietético, la acupuntura y el tratamiento de las enfermedades especificas.

En la cultura egipcia, se documentaron muchos casos de tumores de mama, que se trataba con cauterización, que grababan sus manuscritos sobre hojas de papiro ó pintaban jeroglíficos sobre piedras. En esta cultura destaca, el papiro de Edwin Smith, un rollo de 4.5mts de longitud, que es tal vez donde se encuentra el registro más antiguo sobre el Cáncer de Mama. (1)

Posteriormente con la evolución, se llego al periodo Griego Clásico (460 – 136 a.C.) donde los avances médicos se atribuyen a Hipócrates, donde describe a una mujer con cáncer de mama asociado con derrame sanguinolento por el pezón; además Hipócrates relacionaba al cáncer de mama con el cese de la menstruación que producía ingurgitación de la mama así como nódulos indurados.

En el periodo greco romano, donde se inicia el tratamiento quirúrgico del Cáncer de mama, y se atribuye al medico griego Leonidas, quien realizaba una incisión en la zona no afectada de la mama, seguida de la aplicación de cauterización para

detener la hemorragia, estos procedimientos se realizaban en múltiples ocasiones hasta resecar toda la mama y el tumor. (2)

En esa misma época, Galeno, describió al Cáncer de Mama como una tumefacción con venas distendidas similares a las patas de un cangrejo.

Andreas Vesalius, médico que revolucionó la medicina, apoyaba la realización de Mastectomía para el tratamiento de Cáncer de mama y el uso de suturas en lugar del cauterio, y Ambrosio Pare, aconsejaba utilizar ligaduras vasculares y evitar el uso de cauterio o aceite hirviendo.

En todas las épocas de la historia desde edad media, cristianismo, judaísmo, medicina árabe, basaban sus conocimientos de los escritos griegos. No fue sino hasta el siglo XVIII donde se concluye que el cáncer era una enfermedad local en sus primeras etapas y que la diseminación al sistema linfático marcaba un mal pronóstico (3).

A finales del siglo XIX William Halsted recomendó eliminar los tejidos sospechosos en una sola pieza para evitar la infección de la herida, tras la sección de los tejidos invadidos por la enfermedad, mencionaba una amplia extirpación de la piel, así como el músculo pectoral mayor cualquiera que fuese el tamaño del tumor. (4). En esas fechas, pero en Nueva York, Willie Meyer propone extirpar el músculo pectoral menor, además del pectoral mayor. (5).

En cuanto a los ganglios linfáticos, no se tenían contemplados los ganglios supraclaviculares ni los de la cadena mamaria interna en el tratamiento estándar del cáncer de mama (6). El Dr. Cushman Haagensen clasificó al cáncer de mama de acuerdo con el tamaño, hallazgos clínicos y el estado de los ganglios linfáticos y estableció una unidad en la que se incluían estos datos. (7). Sin embargo la mastectomía radical se mantenía como tratamiento del cáncer de mama, y en 1948 aparecieron dos informes destinados a cambiar el manejo del cáncer de

mama, el primero fue el de la mastectomía radical modificada de Patey y Dyson; el segundo fue el tratamiento con mastectomía simple con radioterapia. (8). La tendencia contemporánea desde 1970 es la cirugía conservadora de la mama seguida de irradiación, y la disección axilar solo se limitó a reseca los niveles I y II. En los últimos años se ha desarrollado la técnica de la biopsia del ganglio centinela (9).

En cuanto a la radioterapia, se inicia finales de siglos XVII, posterior al descubrimiento de los rayos X, donde se irradia a una paciente con cáncer de mama, y hasta principios del siglo XVIII se demuestra que las radiaciones destruyen a las células. (10). A principios del comienzo de la primera Guerra Mundial se comenzó a utilizar la radioterapia post operatoria. La radioterapia como tratamiento único para el cáncer de mama se utilizó en casos inoperables a comienzos del siglo XX. Con el desarrollo del acelerador lineal se completa el tratamiento del cáncer de mama con radioterapia de 4000 a 5000 cGy y con refuerzo focal al lecho del tumor de 6000 a 7000 cGy. Los estudios específicos en los cuales se estudia la etapa clínica III como una entidad específica, surgieron con Strom y Graham en el año de 1991. (11)

En cuanto a la Quimioterapia, Paul Ehrlich, considerado el padre de la quimioterapia, aisló el primer agente alquilante (12). En la década de los sesentas se comenzaron a utilizar las antraciclinas, inicialmente linfomas y leucemias, posteriormente se utilizó en el tratamiento del cáncer de mama. A partir de la década de los noventa las anti tubulinas como los taxanos cobraron vital importancia en el tratamiento adyuvante en el tratamiento del Cáncer de Mama localmente avanzado y metastático. A partir de 1973 se comienza a utilizar el tratamiento de la quimioterapia.

Actualmente en la Unidad de Oncología del Hospital General de México, el Cáncer de Mama en etapa clínica III se trata de manera multimodal, iniciando habitualmente con Quimioterapia, y dependiendo de la respuesta se pasa a la

paciente a Cirugía ó Radio terapia, y finalmente estas pacientes deberán verse beneficiadas gracias a este tipo de tratamiento multidisciplinario.

2.2.- ANATOMIA DE LA MAMA

Son órganos encargados de secretar leche, se encuentran situados en la cara anterior del tórax por delante de los músculos pectorales (13)

El volumen varía con la edad, crece rápidamente en la pubertad, después de la menstruación y el embarazo, conserva su volumen en la lactancia, regresión en período intergenésico, atrofia en la menopausia constituyendo la mama senil

Consistencia mas firme y elástica en las vírgenes, y son blandas y flácidas en las multíparas

Descansa en el tórax, tiene forma semiesférica y presenta en el centro de su convexidad una protuberancia que es el pezón. Descansa sobre aponeurosis de músculo pectoral mayor, serrato mayor, oblicuo externo y parte superior de vaina de recto abdominal. (14)

Puede ser cónica, o piriforme, y aun aplanada en la multípara puede adquirir forma cilíndrica y en algunos casos pediculada, la forma varia con la etnia, abundancia de grasa, edo de salud y costumbres de la mujer.

Sus limites son : limite superior 2, 3^a costilla; limite inferior: 6 ó 7^a costilla; el limite interno: borde esternal; y el limite externo: borde anterior de músculo dorsal ancho (línea axilar anterior o media)

En cuanto a los ganglios linfáticos cutáneos, existe una red dérmica de linfáticos superficiales que confluye al complejo areola pezón, conocido como plexo subareolar de sapey.

La red linfática profunda, procede de lobulillos glandulares, y drenan al complejo areola pezón, así como de una vía alterna que drena en la cadena mamaria interna

Conductos galactóforos, tienen una red de conductos propia, llamada plexo periductal y converge hacia el pezón. El drenaje linfático inicialmente es centrípeto aun que existen rutas alternas y la mayoría: son centrifugas

La clasificación ganglios linfáticos regionales de la glándula mamaria son:

Los axilares, que se relacionan con el músculo pectoral menor

Nivel I: lateral borde externo del pectoral menor, son en promedio de 10 a 14

Nivel II: detrás-enfrente músculo pectoral menor, son en promedio de 4 a 6.

Nivel III: medial a músculo pectoral menor son en promedio de 2 a 4.

Los infraclaviculares, o también llamados subclaviculares.

Los ganglios de la cadena mamaria interna, que se encuentran en los espacios intercostales, a lo largo del borde del esternón.

Los ganglios supraclaviculares (15)

2.3.- ESTADIFICACION

Se realiza en Base al TNM y la FIGO, la cual la ultima actualización se realizo en el 2009

Sub sitios anatómicos de la mama

- Pezón
- Porción Central
- Cuadrante supero externo
- Cuadrante supero interno
- Cuadrante inferior externo
- Cuadrante inferior interno
- Cola axilar

GANGLIOS REGIONALES

- Axilares
- Infraclaviculares
- Mamaria Interna
- Supraclavicular

Clasificación TNM

Tx 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 lobulillar in situ

TIS (Paget)

Tumor Primario

T1: Tumor 2cm o menor en su diámetro mayor

T1a Tumor de 0.5cm o menor

T1b Tumor de 0.5 a 1 cm

T1c Tumor de 1 a 2 cm

T2: Tumor de 2 a 5 cm

T3: Tumor mayor de 5 cm

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a piel o pared torácica

T4a Extensión a pared torácica

T4b Extensión a piel

T4c Extensión a ambos

T4d Carcinoma inflamatorio

Ganglios Linfáticos Regionales

Nx: Ganglios no pueden valorarse

N0: Sin afección de ganglios

N1 Afección de ganglios linfáticos axilares móviles, homo laterales

N2: Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales en conglomerado o a ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de metástasis axilares

N2a : Ganglios axilares fijos entre si o a otras estructuras

N2b: Ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de metástasis axilares

N3: Metástasis ganglios linfáticos homo laterales axilares, mamaros internos y supra e infra claviculares

N3a: Metástasis en ganglios infraclaviculares

N3b: Metástasis en ganglios axilares y de la cadena mamaria interna

N3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares

Metástasis a distancia (M)

M x: no evaluadas

M 0: sin metástasis demostrables

M 1: metástasis presentes (16)

Estadio	T	N	M
Estadio 0	Tis,	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0,T1,	N1 mi	M0
Estadio IIA	T0,T1,T2,	N1 mi,	M0
Estadio IIB	T2,T3	N0,N1	M0
Estadio IIIA	T0,T1,T2,T3	N1,N2,	M0
Estadio III B	T4	N0,N1,N2	M0
Estadio IIIC	ANY T	N3	M0
Estadio IV	ANY T	ANY N	M1

2.4.- FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS

FACTORES PRONOSTICOS

- Se refiere a los resultados previstos de un paciente en el momento del diagnóstico
- ETAPA CLINICA
- GRADO DE AFECCION GANGLIONAR AXILAR
- TAMAÑO Y GRADO HISTOLOGICO
- RECEPTORES HORMONALES

- SOBREENPRESION DEL HER-2/neu

FACTORES PREDICTIVOS

- Predice la respuesta o falta de respuesta a un tratamiento específico

El carcinoma de la mama es una enfermedad heterogénea y está descrito en la literatura que del 40 al 50% de las pacientes mueren por esta enfermedad. La perspectiva de vida podría mejorar con terapia adyuvante. Idealmente esta terapia debería estar restringida a pacientes con factores de riesgo para recurrencia o muerte por la enfermedad.

Se ha considerado que el factor pronóstico más importante en estadios tempranos la presencia o ausencia de tumor metastático en ganglios linfáticos axilares, sin embargo ha cobrado importancia el estado de los receptores hormonales y el estado del receptor Her 2 neu.(17)

Las particularidades en el comportamiento de un tumor se han dividido en **Factores Pronósticos**, que son de aspecto clínico, patológico y biológico, relacionados con la probabilidad de enfermedad recurrente o supervivencia; reflejan la habilidad del tumor primario de proliferar, invadir o diseminarse. Un biomarcador pronóstico implica una asociación con un intervalo libre de enfermedad, o con una supervivencia media en ausencia de un manejo sistémico.

Los **Factores Predictivos** son también aspectos clínicos, patológicos y biológicos que se utilizan para estimar la probabilidad de una respuesta a un tipo particular de terapia adyuvante (18)(19), conlleva una asociación con respuesta o falta de respuesta a un tratamiento en particular.

Tamaño Tumoral

Es un factor pronóstico importante que tiene una asociación directa con la sobrevida. Existe una relación directa entre el tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares; las metástasis están presentes en el 26% de los tumores de 1cm o menos de diámetro, comparado con el 78% en los que tienen mas de 10cm (18)(19).

Estado Ganglionar

Actualmente se considera que una disección de axila es adecuada cuando incluye 10 ganglios. Aproximadamente del 20 al 30% de las pacientes con ganglios negativos presentan recurrencia dentro de los primeros 10 años, en comparación con el 70% de las pacientes con ganglios axilares positivos. La supervivencia en etapas tempranas es aproximadamente del 87% y con presencia de algún ganglio positivo disminuye al 75%, a 64% con uno a tres ganglios positivos y al 34% con cuatro o más. Por lo tanto aquellas pacientes con mas de cuatro ganglios linfáticos axilares afectados tienen un pronóstico mas sombrío.(20)

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%.

La supervivencia a los cinco años de las pacientes con metástasis solo en los ganglios axilares o en los de la mamaria interna era del 56% y 52% respectivamente, pero bajaba al 24% cuando ambas regiones eran afectadas

Grado Histológico

Es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de mama. Todos los carcinomas invasivos con excepción del carcinoma medular deben ser graduados. Actualmente se utiliza el sistema modificado de Scarff-Bloom-Richardson, el cual consta de los siguientes

parámetros: Formación de túbulos, Grado nuclear, Número de mitosis. Con base en lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor de nueve. La calificación de 3 a 5 representa el grado I (bien diferenciado), de 6 a 7 es grado II (moderadamente diferenciado), y la calificación de 8 y 9 corresponde al grado III (poco diferenciado). El lato grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia de metástasis a ganglios axilares, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad, y supervivencia global mas corta.(21,22).

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.

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%.

Permeación Linfática y Vascular.

Los émbolos tumorales dentro de los vasos linfáticos predicen recurrencia local y supervivencia global mas corta y se encuentra en 10 a 15% de las pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos. Se reporta en la literatura como un factor pronostico independiente; se han utilizado técnicas de inmunotincion para antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex Europeus, CD 31 o´ 34 que tiñen el endotelio vascular (23).

Receptores Hormonales

La especificidad de las hormonas y su capacidad para identificar el blanco, son posibles gracias a la presencia de receptores en las células efectoras. Los receptores hormonales son proteínas que unidas a hormonas circulantes actúan mediando los efectos celulares de dichas hormonas. Los receptores más extensamente estudiados en cáncer de mama, son los receptores unidos a estrógenos y progesterona (ER y PR). Son importantes en cuanto a su valor predictivo a la posibilidad de respuesta al tratamiento endocrino o con quimioterapia, inclusive en pacientes Premenopáusicas, en quienes se observó una frecuencia de receptores hormonales positivos de 86% (24). En mujeres con tumores RE positivos, el uso de Tamoxifen se asocia con una reducción en el riesgo de recurrencia del 50% y una mortalidad de 28%; en pacientes en quienes no se definió su estado en cuanto a receptores hormonales la reducción en el riesgo de recurrencia es del 37% y una mortalidad del 21%, y por último en aquellas con tumores RE negativos no se encontró ningún beneficio en la recurrencia ni en mortalidad.(25). 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. (25)

HER 2 Neu

La identificación y clonación del HER 2 neu hace casi dos décadas representó un importante avance en la comprensión de la biología molecular de tumores sólidos en general y en particular cáncer de mama. Después de los reportes iniciales que describen en cáncer primario de mama, la correlación de la amplificación ó sobre

expresión de Her 2 neu con otras características ya conocidas con pronostico adverso y del éxito de terapia dirigida contra la anomalía molecular, se destacó la importancia de este gen como un posible factor pronostico nuevo y un razonable blanco terapéutico.(24)

El proto-oncogén Her 2 neu fue localizado sobre el cromosoma 17 q11, es un miembro de la familia de oncogenes de la tirosina cinasa, codifica para una proteína transmembrana (receptor Her 2) también llamada p58/Her 2 que fue identificada en 1985. La proteína Her 2 es un mediador para la transformación a través de la transmisión de señales de crecimiento, desde la membrana celular al núcleo, las que aumentan la división celular.

La expresión de grandes cantidades anormales del receptor Her 2 se observa en aproximadamente la cuarta parte de los tumores de mujeres con cáncer de mama, sugiriendo que la sobre expresión del factor puede contribuir a la transformación maligna.

La amplificación del Her 2 neu puede asociarse con mal pronostico y/o con relativa sensibilidad o resistencia a varios tipos de terapia, incluyendo terapia endocrina, quimioterapia, radioterapia o trastuzumab. (25)

Bcl-2

Inhibe apoptosis, impidiendo la liberación de citocromo-c y previene la activación de caspasa 3. Bcl-2 es clásicamente sobre expresado en asociación con linfoma folicular, un tumor de bajo grado y crecimiento lento. Su sobre expresión en cáncer de mama ocurre en el 25-50% de los tumores. Se le conoce como el “guardián de la integridad de los microtúbulos”

Catepsina D

Contribuye a la proliferación e invasión, así como al desarrollo de metástasis en carcinoma mamario. Esta localizada en lisosomas y fago lisosomas de células de

carcinoma mamario y también en macrófagos, se ha empleado anticuerpo monoclonal para medir su expresión. Algunos estudios reportan su expresión como predictor independiente de sobrevida, sin embargo no esta totalmente claro la forma en que esta enzima esta relacionada al curso clínico de esta enfermedad.

Cadherinas

Son una familia de glicoproteínas que actúan como adhesivos entre células epiteliales. La perdida de cadherinas puede favorecer el comportamiento maligno del tumor por permitir la fácil disgregación de células, que entonces pueden invadir localmente ó metastatizar; esta glicoproteína se ha encontrado en otros tipos de canceres, como esófago, colon, ovario, próstata y otros. (20)

2.5.- CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) incluye:

- Los tumores de mama de gran tamaño (más de 5 centímetros de diámetro) y con afección de algún grupo de ganglios linfáticos regionales.
 - Los cánceres que afectan a la piel de la mama o los músculos subyacentes en el pecho.
 - Los cánceres que involucran múltiples ganglios linfáticos locales (los situados en la axila o en los tejidos blandos por encima y por debajo de la clavícula)
 - El cáncer inflamatorio de mama, un tipo de cáncer de rápido crecimiento que hace que la mama aparece enrojecida e hinchada (de ahí el término inflamatoria).
- Aunque la probabilidad de CMLA de curación es muy baja a lo que sería si el cáncer fuese pequeño y se limita a la mama, la curación es posible con un tratamiento agresivo. En la mayoría de los casos, esto requiere una combinación de quimioterapia, radioterapia y cirugía. (26)

SIGNOS Y SÍNTOMAS.

Cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) - La mayoría se puede sentir tanto por la mujer y su médico, el cáncer también puede ser visible.(27)
Cáncer inflamatorio de mama – este es un tipo específico de CMLA que tiene síntomas únicos. Éste no suele producir un tumor que se puede sentir en el pecho. En su lugar, se produce un engrosamiento y la hinchazón de la piel de la mama, que puede estar enrojecida y caliente al tacto, o puede parecerse a la textura de la cáscara de una naranja. El pecho es a menudo grande y doloroso, y la mama aparece inflamada. (28)

DIAGNOSTICO

Una vez que el diagnóstico de un cáncer de mama se sospecha de varias pruebas, se realizara una prueba para confirmar el diagnóstico. La mayoría de las mujeres con cáncer de mama localmente avanzado tienen ganglios linfáticos. Se pueden realizar varias pruebas para confirmar este hallazgo y para mostrar qué otras áreas se pueden ver afectadas por el cáncer. Por lo que se debe de realizar una historia clínica completa así como exploración física de la región de la glándula mamaria, además de solicitar estudios de imagen como la mamografía.(29)

Mamografía - La mamografía es necesaria para ver qué tan grande está el cáncer y para determinar si la mama opuesta se ve afectada. También se recomienda la realización resonancia magnética (IRM) o ultrasonido en los casos en los que se tenga duda de la lesión.

Biopsia del tumor - Con el fin de confirmar el diagnóstico y el tipo de cáncer de mama, se requiere una biopsia. La técnica de biopsia depende de si el tumor está presente en el pecho. Si el médico palpa un nódulo, la biopsia con frecuencia se pueden realizar en el consultorio, y de primer instancia se realiza Biopsia por aspiración con aguja fina, (BAAF), así como biopsia por trucut.

Si la lesión sospechosa sólo es vista en la mamografía y el pecho se siente normal, entonces la prueba es necesaria para orientar a dónde realizar la biopsia. La mamografía se usa con frecuencia para este propósito. El radiólogo que se encuentra la lesión sospechosa en la mamografía, marca su ubicación, a menudo con un alambre delgado que se inserta en el área anormal. Un cirujano utiliza el alambre para saber en qué área tomar la muestra para la biopsia. Este procedimiento se llama biopsia con aguja por marcaje con arpón.(30)

Un médico anatómico patólogo examinará el tejido de la biopsia con un microscopio para ver si hay signos de cáncer, así como también realizara otras pruebas para determinar si el tumor tiene receptores de hormonales (ER o PR) y una proteína llamada HER2. Estos dos factores son importantes para seleccionar el mejor tratamiento.(30)

Receptores de hormonales - el 50 y el 70% de los cánceres de mama requieren la hormona femenina estrógeno (estradiol) para crecer, otros tipos de cáncer de mama son capaces de crecer sin estrógeno. Las células del Cáncer de Mama dependientes de estrógeno moléculas llamadas receptores de hormonales, que son esenciales para que la célula haga uso de estrógenos para su crecimiento. Estos receptores hormonales pueden ser receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR), o ambas cosas. (31)

Si un cáncer de mama contiene receptores hormonales, la mujer tiene más probabilidades de beneficiarse de tratamientos que reducen los niveles del estrógeno o bloquear las acciones del estrógeno. Estos tratamientos se denominan terapias endocrinas o terapias hormonales, y este tipo de tumores se conocen como "sensibles a las hormonas". (32)

Las mujeres cuyos tumores no contienen receptores de hormonas no se les da tratamiento hormonal.

HER2 expresión - HER2 es una proteína que está presente en alrededor de un tercio de los tumores de mama. Después de haberse determinado la presencia de HER2 sabremos si el cáncer se responderá a terapias biológicas como el trastuzumab. (33)

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

El Cáncer de Mama Localmente Avanzado con frecuencia se trata de manera multidisciplinaria, con una combinación de quimioterapia, cirugía y radioterapia.

Quimioterapia - La quimioterapia se refiere a los medicamentos utilizados para detener o disminuir el crecimiento de células cancerosas. En la mayoría de los casos, la quimioterapia incluye una combinación de dos o más drogas, a menudo por vía intravenosa (IV). Estas combinaciones se conocen como los regímenes. La quimioterapia no se da todos los días, sino que se administra en ciclos. Un ciclo de quimioterapia se refiere al tiempo que se tarda en dar la quimioterapia y luego permitir que el cuerpo se recupere. Un ciclo de quimioterapia suele oscilar entre dos a cuatro semanas. (34)

La quimioterapia preoperatoria - Para la mayoría de las mujeres con CMLA, se recomienda la quimioterapia antes de la cirugía, también llamada neoadyuvante. La quimioterapia puede reducir con éxito el tamaño del tumor de la mama. En alrededor del 30 por ciento de los casos, la quimioterapia elimina todos los rastros del cáncer de la mama y los ganglios linfáticos. Esto se llama una respuesta clínica completa. (35)

La disminución del tamaño del tumor de la mama con quimioterapia podría permitir que se realice un procedimiento quirúrgico menos agresivo, como la realización de una cirugía conservadora. A modo de ejemplo, podría ser posible eliminar sólo el tumor (lumpectomía) en lugar de toda la mama (mastectomía).

La terapia endocrina (Hormonoterapia) – Los tumores de cáncer de mama que presentan receptores hormonales son sensibles a la terapia endocrina. Generalmente la terapia hormonal complementa a la quimioterapia y solo en algunos casos, se da en lugar de quimioterapia como el primer tratamiento para el cáncer de mama localmente avanzado. (36)

Indicar el tratamiento con terapia endocrina previa a la cirugía (llamada terapia neoadyuvante) puede reducir con éxito el cáncer de mama que es sensible a las hormonas. La terapia endocrina tiene menos efectos secundarios que la quimioterapia (y se pueden tomar por vía oral en lugar de IV). Por lo tanto, se puede recomendar como tratamiento de primera línea, en lugar de la quimioterapia, para las mujeres que son mayores o que su estado funcional no es adecuado como para tolerar la quimioterapia.

Para la mayoría de las mujeres con cáncer de mama localmente avanzado sensibles a hormonas, la terapia endocrina se recomienda después de la cirugía durante cinco años o más. Cuando la terapia endocrina se da después de la cirugía, se conoce como terapia adyuvante.

El propósito de este tratamiento es deshacerse de las células tumorales que permanecen en el cuerpo (a menudo llamado micro metástasis) después de la cirugía. La terapia endocrina adyuvante se inicia normalmente después de todo el curso de la quimioterapia.(37)

Trastuzumab (Herceptin ®) - es un medicamento único que funciona de forma

diferente a la quimioterapia. Se dirige a una proteína llamada HER2, que se encuentra en las células de algunos tipos de cáncer de mama. Alrededor del 20 al 30 por ciento de los cánceres de mama sobre expresan HER2, y el trastuzumab parece funcionar sólo en este grupo de mujeres. (38)

La cirugía y la radioterapia - Después de la quimioterapia, se realizan pruebas para ver cómo el tumor responde al tratamiento. Se realizara exploración física completa y se solicitaran los estudios de imagen (utilizando la mamografía, ecografía mamaria, o resonancia magnética) para valorar la respuesta al tratamiento y el tamaño del tumor de cáncer de mama. Si todavía hay signos de enfermedad, la cirugía puede ser recomendada. (39)

Una cirugía para extirpar parte de la mama (llamada cirugía conservadora) es una opción para muchas mujeres con buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, siempre y cuando no haya signos de cáncer de mama inflamatorio.

La mastectomía radical modificada es necesario para que la participación de la piel no ha mejorado después de la quimioterapia o si el tumor está todavía fijado a la pared torácica subyacente. (40)

La radioterapia se recomienda para las pacientes que se sometieron a cirugía conservadora de la mama. Esto puede reducir significativamente la posibilidad de que el tumor regrese en el tejido de la mama.

Las mujeres que se han sometido a una mastectomía, algunas veces se recomienda que la radioterapia a la pared torácica. Esto es especialmente cierto si hay 4 o más ganglios linfáticos, margen quirúrgico cercano o positivo, invasión persistente de piel pezón, músculo pectoral, disección ganglionar no satisfactoria (menos de 10 ganglios) y afección en mas del 20% de los ganglios, tamaño tumoral mayor de 4cm, extensión extracapsular mayor de 2mm, y valorar

pacientes menores de 50 años. Tener una combinación de cirugía y la radioterapia reduce la posibilidad de recaída del cáncer de mama, ya sea en el pecho o la pared torácica. (41)

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con el registro histopatológicos de neoplasia malignas, el Cáncer de Mama ocupa el primer lugar en frecuencia así como en mortalidad en el país. Este cáncer tradicionalmente se ha clasificado con base en su tipo histológico, así como a la clasificación del TNM, sin embargo ahora cada vez esta tomando mas importancia especificar las características moleculares de esta neoplasia. Además cabe mencionar que las etapas clínicas avanzadas son las que se presentan con mayor frecuencia, hasta en un 75% de los casos de las pacientes vistas por primera vez en nuestra unidad hospitalaria, corresponden a etapas clínicas avanzadas.

Los estudios reportados hasta el momento se han realizado en población europea y norteamericana principalmente, por lo que es importante conocer la experiencia en la población mexicana, y principalmente en nuestra unidad de Oncología del Hospital General de México, por lo que consideramos que con la realización de este estudio responderemos a esta interrogante.

4.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El Cáncer de Mama representa la causa numero uno de mortalidad en mujeres de 25 a 64 años a nivel nacional según el informe del INEGI 2008, siendo su forma de presentación mas frecuente etapas clínicas avanzadas. El Hospital General de México no escapa a esta tendencia y el 75 % de los cánceres vistos por primera vez en la unidad corresponden a etapas clínicas avanzadas.

Con la finalidad de ofrecer un tratamiento efectivo multimodal, para disminuir la incidencia de recaídas locales y a distancia mejorando los periodos libres de enfermedad, la sobrevida global y la calidad de vida de las pacientes. Es imperioso conocer la experiencia de la unidad de Oncología del Hospital General de México.

Presentamos y evaluamos en este trabajo la terapéutica de las pacientes con diagnóstico histopatológico de Cáncer de Mama etapa clínica III en el servicio de Tumores Mamarios de la unidad de Oncología del Hospital General de México, además de conocer la frecuencia de presentación y características clínico patológicos de las mismas.

5.- OBJETIVOS.

5.1.- OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la experiencia en el manejo de las pacientes con diagnóstico histopatológico de Cáncer de Mama etapa clínica III tratados en el servicio de Tumores Mamarios de la unidad de Oncología del Hospital General de México en el periodo de enero del 2005 a agosto del 2010

5.2.- OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Conocer el número total de pacientes etapa clínica III en el periodo de estudio.

Conocer las características de las pacientes con Cáncer de Mama etapa clínica III y distinguir sub grupos con comportamiento biológico diferente.

Determinar la secuenciación del tratamiento multimodal empleado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México.

Valorar la respuesta de acuerdo a la modalidad de tratamiento utilizado.

Evaluar el periodo libre de enfermedad, frecuencia y sitio de recurrencia.

Conocer el control obtenido através de las diferentes modalidades del tratamiento en nuestra institución.

Establecer una base de datos apropiada para futuros trabajos de investigación de la Unidad de Oncología del Hospital General de México.

6.- MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes atendidos en el servicio de tumores mamarios de la unidad de Oncología del Hospital General de México.
- Con diagnóstico de Cáncer de Mama en etapa clínica III.
- Que cuenten con expediente completo en el archivo clínico.
- De cualquier edad.
- Seguimiento mayor de 6 meses.

6.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expediente clínico incompleto o ausente en el archivo clínico del servicio de Oncología del Hospital General de México.
- Pacientes sin reporte histopatológico en quienes fue imposible corroborar el diagnóstico de cáncer.
- Enfermedad a distancia al momento del diagnóstico.
- Que hayan sido tratadas fuera del hospital.
- Pacientes con enfermedad bilateral sincrónica o meta crónica.
- Pacientes con segundo primario.
- Seguimiento menor a 6 meses.

6.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

- No clasificados por ser operados ó biopsiados fuera de la unidad.
- Ser enviados de otra institución.

6.4.- METODOLOGIA:

Se revisaron los expedientes de alrededor de 1415 pacientes que acudieron al Servicio de Tumores Mamaros de la Unidad de Oncología del Hospital General de México, SS; durante el periodo de enero del 2005 a agosto 2010., de los cuales se extrajeron 508 pacientes con etapa clínica III.

En ese número de expedientes revisados, se documentó histopatológicamente el diagnóstico de Cáncer de Mama, así como características generales y comorbilidades, además de la sub clasificación histopatológica y clínica de acuerdo a AJCC.

Se evaluó la actividad tumoral inicial de las pacientes tanto en sitio primario como en zonas linfoportadoras.

Se valoró la secuenciación del tratamiento multimodal basado Quimioterapia, Radioterapia y Cirugía, así como Hormonoterapia.

Se llevó a cabo seguimiento durante el periodo de estudio, así como el sitio y tiempo de recurrencia, supervivencia libre de enfermedad y global.

6.5.- VARIABLES:

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

Edad y co morbilidades de pacientes con Cáncer de Mama en etapa clínica

III.

Distribución por sub estadificación clínica, así como la variante histológica.

Tamaño tumoral, así como características de los ganglios linfáticos.

Frecuencia y características del tratamiento, QT, RT, Qx y HT en el servicio.

Toxicidad del tratamiento encontrado.

Seguimiento de las pacientes en el servicio.

Presencia o ausencia de actividad tumoral en la última visita médica.

7.- TIPO DE ESTUDIO.

Se realizo un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de pacientes con Diagnostico de Cáncer de Mama etapa clínica III en la unidad de Oncología del Hospital General de México en el periodo de enero del 2005 – agosto del 2010.

8.- RECURSOS DEL ESTUDIO.

8.1.- RECURSOS HUMANOS.

Se requirió del apoyo del personal medico del área de Tumores Mamaros así como de Radioterapia, y Quimioterapia, además del personal de Archivo clínico.

8.2.- RECURSOS MATERIALES.

Expedientes clínicos, reportes de histopatología, computadora, programas de informática, estadística, libros y artículos concernientes al tema.

8.3.- RECURSOS FINANCIEROS.

No se requirió apoyo financiero.

9.- CONSIDERACIONES ETICAS

Las pacientes contaban con consentimiento informado para la administración del tratamiento de Radioterapia y Quimioterapia, así como tratamiento Quirúrgico.

No aplica al ser estudio retrospectivo.

10.- RESULTADOS.

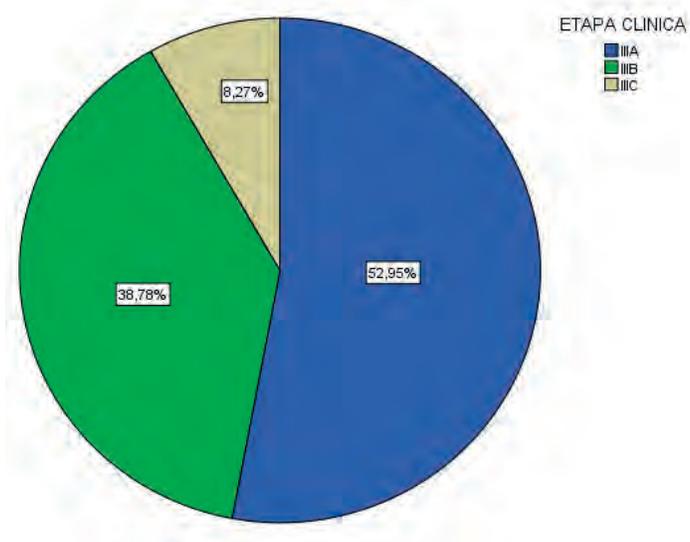
Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de las variables de interés para el presente estudio.

10.1.- DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

Se analizó una muestra de 508 pacientes de sexo femenino, con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica III, con una media de edad de 51.6 años, con un rango de 26 a 102 años, mediana de 51 años, moda de 50 años; con las siguientes comorbilidades. (tabla1, gráfica 1):

ENF COMORBIDAS		
AR	1	0.2%
DM 2	43	8.5%
DM 2+ CA TIROIDES	1	0.2%
DM2 + HAS	11	2.2%
HAS	64	12%
HAS + CACU	1	0.2%
HIPOTIROIDISMO	1	0.2%
NINGUNA	385	75.8%
OBESIDAD	1	0.2%
TOTAL	508	100%

Tabla 1. ENFERMEDADES COMORBIDAS, FRECUENCIA Y PORCENTAJE.



Gráfica 1 . Distribución por etapa clínica

Encontramos como sub tipo histológico más frecuente la biopsia, la variante Ductal en un 90.6%, seguida de la variante Lobulillar en 8.1%, y con menor frecuencia las variantes Medular y Mucinoso con 0.2 y 1.2% respectivamente.

Se determino también el tamaño inicial de el tumor primario que fue desde 0cm hasta 19cm, con una media de 6.4cm; así como el tamaño de los ganglios linfáticos que fue desde 0.5cm hasta 8cm, con una media de 2.33cm, y con características de móviles o fijos en 69.9% y 21.7% respectivamente.

En cuanto al tamaño de T inicial, en la primera evaluación clínica, se distribuyo por grupos como se demuestra en la siguiente tabla:

Tamaño del T inicial		
Pacientes	Tamaño	Porcentaje
110	6 cm	21.7%
106	5 cm	20.9%
64	4 cm	12.6%
60	7 cm	11.8%
51	8 cm	10%
25	10cm	4.9%
15	3 cm	3.0%
Resto de pacientes 77	Sin dato	15%
Total		100%

Las características clínicas de los ganglios linfáticos encontrados en la primera evaluación clínica tenemos: ganglios móviles en 355 pacientes que represento el 69.9%, ganglios fijos en 110 pacientes que represento el 21.7% y no reportados en 43 pacientes que represento 8.5%.

En cuanto al tamaño de los ganglios linfáticos en la evaluación de clínica de primera vez, se distribuyo por grupos como se demuestra en la siguiente tabla:

Tamaño de los ganglios linfáticos		
Pacientes	Tamaño	Porcentaje
165	2 cm	32.5%
123	3 cm	24.2%
92	1 cm	18.1%
50	1.5cm	9.8%
26	4cm	5.1%
17	2.5cm	3.3%
16	5cm	3.0%
Resto de pacientes 19	Sin dato	3.9%
Total		100%

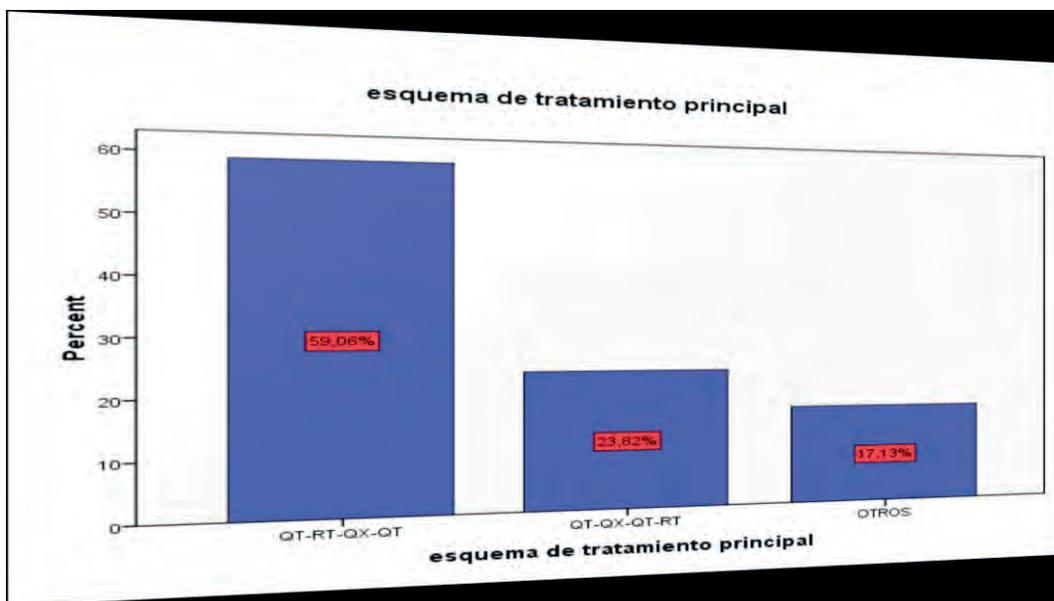
10.2.- TRATAMIENTO EN LA UNIDAD:

Los esquemas utilizados fueron los siguientes:

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
QX - QT - RT- QT	3	0.6%
QT - QX - QT - RT	121	23.8%
QT - RT - QX - QT	300	59.1%
QT - RT.	54	10.6%
QT- RT- QT- QX - QT	9	1.8%
RT - QX	2	0.4%
QT - QX - RT - QT	15	3.0%
HT - RT - QX - QT	1	0.2%
RT - QX - QT	1	0.2%
HT SOLA	2	0.4%
TOTAL	508	100%

Tabla 2. Esquemas de tratamiento utilizados en el estudio

De acuerdo a los esquemas utilizados en la unidad, solo destacan 2, sobre el resto, en un 59.1% se utilizó neoadyuvancia con QT seguida de RT, posteriormente tratamiento quirúrgico y consolidando con QT, y en un 23.8% con neoadyuvancia con QT seguida de tratamiento quirúrgico y posteriormente QT y RT.



Grafica 2. Principales esquemas de tratamiento

La mayoría de las pacientes recibieron un promedio de 4 ciclos de Quimioterapia, con un rango de 1 a 16 ciclos.

La mayor parte de las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, 445 pacientes de los 508, con los siguientes esquemas:

Esquema de QT Neo adyuvante	Frecuencia	Porcentaje
FAC	409	80.5%
PACLITAXEL	1	0.2%
DOCETAXEL	1	0.2%
FAC – PACLITAXEL	28	5.5%
CMF	4	0.8%
AC	2	0.4%
TOTAL	445	87.6%

La respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante fue:

Respuesta a QT Neoadyuvante		
	Pacientes	Porcentaje
No reportado	13	2.6
Respuesta >50% primario y ganglionar	138	27.2%
Respuesta >50% primario y <50% ganglionar	78	15.4%
Respuesta <50% primario y >50% ganglionar	159	31.3%
Sin respuesta	21	4.1%
Respuesta completa	36	7.1%
Total	445	87.6%

La toxicidad que se presentó posterior a la neoadyuvancia en este análisis fue principalmente a nivel hematológico e intestinal, como se demuestra a continuación:

Tipo de toxicidad a QT neoadyuvante		
	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	84	16.5%
Hematológica grado I	174	34.3%
Hematológica grado II	89	17.5%
Neumonitis	1	0.2%
Gastrointestinal grado I	72	14.2%
Gastrointestinal grado II	25	4.9%
Total	445	87.6%

Radioterapia: solo 292 pacientes, de las 313 pacientes programadas, recibieron radioterapia neoadyuvante con técnica de ciclo mamario completo que abarca un campo axilo supraclavicular y tangenciales, de los cuales el 93.5% de las pacientes fueron tratadas en equipo de cobalto. El resto recibió tratamiento con acelerador lineal.

Doscientos ochenta y ocho pacientes recibieron dosis de 50Gy que represento el 98.6% de las pacientes que recibieron neoadyuvancia.

Respuesta a RT Neoadyuvante		
	Pacientes	Porcentaje
No reportado	2	0.68%
Respuesta >50% primario y ganglionar	230	78.76%
Respuesta >50% primario y <50% ganglionar	45	15.41%
Respuesta <50% primario y >50% ganglionar	13	4.45%
Sin respuesta	2	0.68%
Total	292	100%

En cuanto a la toxicidad por Radioterapia neoadyuvante:

Toxicidad aguda por RTE		
	Pacientes	Porcentaje
No reportado	33	11.3%
Ninguna	84	28.76%
Radioepitelitis seca G1	111	38.01%
Radioepitelitis seca G2	50	17.12%
Radioepitelitis húmeda G1	6	2.05%
Radioepitelitis húmeda G2	3	1,02%
Radioepitelitis mixta G1	3	1.02%
Radioepitelitis mixta G2	2	0.68%

Tratamiento quirúrgico

Tratamiento quirúrgico	Pacientes	Porcentaje
Qx. radical inicial	3	0.66%
Qx post QT	136	30%
Qx post QT RT	309	68.36%
Qx post RT	3	0.66%
Qx post RT HT	1	0.22%
Total	452	100%

De las pacientes tratadas quirúrgicamente tenemos el reporte histopatológico definitivo de 435, que se demuestran a continuación:

RHP definitivo		
	Pacientes	Porcentaje
Ductal	290	57.1%
Lobulillar	38	7.5%
Mucinoso	4	0.8%
Ductal in situ e infiltrante	29	5.7%
Sin tumor	70	13.8%
Mixto	3	0.6%
Otros	1	0.2%
Total	435	85.6%

Los factores histopatológicos definitivos, se muestran en la siguiente tabla:

Factores histopatológicos definitivos		
	Pacientes	Porcentaje
Margen y lecho negativo, sin ILV, sin invasión peri neural	358	70.5%
Margen y lecho negativo, con ILV, sin invasión peri neural	62	12.2%
Margen y lecho negativo, sin ILV, con invasión peri neural	1	0.2%
Margen y lecho positivo, con ILV, con invasión peri neural	1	0.2%
Margen y lecho positivo, con ILV, sin invasión peri neural	13	2.6%
Total	435	85.6%

La cantidad de ganglios linfáticos resecados en los procedimientos quirúrgicos fue de:

No. GL resecados		
	Pacientes	porcentaje
No reportados	3	0.6%
5 – 10 ganglios	72	14.2%
11 - 15 ganglios	149	29.3%
16 – 20 ganglios	132	26%
21 – 25 ganglios	51	10%
26 – 30 ganglios	28	5.5%
Total	435	85.6%

En cuanto a los hallazgos post quirúrgicos en el RHP definitivo, en 19 pacientes de los 435 no se reportó tamaño del primario y en 1 paciente el No. G.L. positivos; y el tamaño del T y de los ganglios encontrados se resumen en las siguientes tablas:

Tamaño del T residual en el RHP definitivo		
Pacientes	Tamaño	porcentaje
116	2cm	22.8%
76	Sin residual	15%
65	3cm	12.8%
52	1cm	10.2%
32	2.5cm	6.3%
22	1.5cm	4.3%
18	4cm	3.5%
Resto de pacientes		25.1%
Total		100%

Ganglios linfáticos positivos		
Pacientes	No. GL positivos	Porcentaje
187	0	36.8%
66	1	13%
51	2	10%
25	3	4.8%
30	4	5.9%
18	8	3.5%
Resto de pacientes		26%
Total		100%

En cuanto a los estudios de inmuno histoquímica encontramos los siguientes datos que se resumen en las siguientes tablas:

Receptores Hormonales		
	Frecuencia	Porcentaje
RE y RP(+)	249	49%
RE (+) RP(-)	66	13%
RE (-) RP(+)	31	6.1%
RE Y RP (-)	107	21.1%
No reportados	55	10.8%
Total	508	100%

Expresion Her 2 Neu		
	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	318	62.6%
Positivo	109	21.5%
Indeterminado	7	1.4%
No reportado	74	14.6%
Total	508	100%

En cuanto a las pacientes con triple negativo encontramos lo siguiente: De las 508 pacientes en 30 no se pudo realizar determinación de Triple negativo, y solo en se determino en 73 pacientes triple negativo, como se demuestra en la siguiente tabla:

Triple negativo		
	Pacientes	Porcentaje
No	405	79.7%
Si	73	14.4%
Total	478	94.1%

Esquemas de QT post Qx.		
	Pacientes	Porcentaje
FAC	304	59.8%
PACLITAXEL	55	10.8%
PACLITAXEL/CARBOPLATINO	19	3.7%
PACLITAXEL/TRASTUZUMAB	9	1.8%
TRASTUZUMAB	1	0.2%
FAC/TRASTUZUMAB	1	0.2%
AC	2	0.4%
CMF	2	0.4%
VINOURELBINE	1	0.2%

En cuanto al número de ciclos QT post quirúrgica en promedio fueron de 4.39 ciclos, con un mínimo de 1 ciclo y un máximo de 15 ciclos. Ciento cincuenta y dos pacientes no presentaron toxicidad alguna; la toxicidad mas frecuente fue la hematológica, la cual se presento en 95 pacientes, siendo esta grado 1, y en 72 pacientes grado 2. la toxicidad gastrointestinal se presento en 25 pacientes en grado 1, y en grado 2 en 12 pacientes. Otros pacientes presentaron cardiotoxicidad, neumonitis y neuropatía grado 1 y 2.

De las pacientes programadas para recibir tratamiento adyuvante con RT, 6 finalmente no la recibieron y 22 pacientes no recibieron RT neoadyuvante, la recibieron en el post quirúrgico, dando un total de 155 pacientes. El 99% recibió 50Gy como dosis total, el 91% fue tratada en equipo de cobalto, y el resto en acelerador lineal.

Se registro en 506 de las 508 pacientes, la indicación de tratamiento hormonal, 262 pacientes recibieron Tamoxifeno, 42 pacientes recibieron Anastrozol, y a 202 pacientes no se les indico tratamiento hormonal.

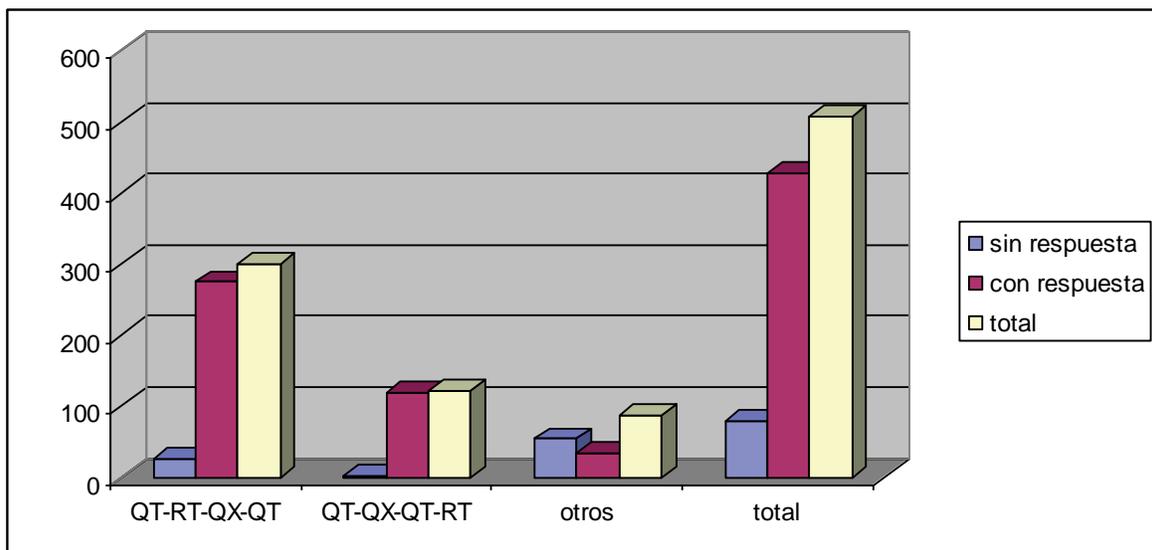
Las pacientes que solo recibieron QT-RT radical fueron 54, que representa el 10.6% de la muestra en estudio.

En cuanto a la repuesta final al tratamiento empleado, tenemos que 428 pacientes tuvieron respuesta, que representa 84.3% y 80 pacientes no presentaron respuesta alguna que representa el 15.7% de la muestra, tal como se muestra en las siguientes 2 tablas:

AT al final del estudio		
	Pacientes	Porcentaje
Sin datos de AT	428	84.3%
Persistencia	29	5.6%
Enfermedad a distancia	10	2.0%
Persistencia y Enf. a distancia	41	8.1%
Total	508	100%

Respuesta al final del Tx	Pacientes	Porcentaje
Sin respuesta	80	15.7%
Con respuesta	428	84.3%
Total	508	100%

De acuerdo al tratamiento otorgado esta fue la respuesta:



Significancia de la respuesta al final del tratamiento y esquema de tratamiento principal				
	Esquema de tratamiento principal			total
	QT- RT-QX-QT	QT-QX-QT-RT	OTROS	
Sin respuesta	25	1	54	80
Con respuesta	275	120	33	428
Total	300	121	87	508

En cuanto a los resultados encontrados en las pacientes que tuvieron o no respuesta al tratamiento con la determinación de los receptores hormonales y el Her 2 neu obtuvimos los siguientes datos

Significancia en la respuesta al tratamiento principal y la determinación de los receptores hormonales				
		Respuesta al Tratamiento		total
		Sin respuesta	Con respuesta	
RE Y RP(+)	Pacientes % con RH	40 16.1%	209 83.9%	249 100%
RE(+) RP(-)	Pacientes % con RH	3 4.5%	63 95.5%	66 100%
RE (-) RP (+)	Pacientes % con RH	2 6.5%	29 93.5%	31 100%
RE y RP (-)	Pacientes % con RH	14 13.1%	93 86.9%	107 100%
No reportados	Pacientes % con RH	21 38.2%	34 61.8%	55 100%
Total	Pacientes % con RH	80 15.7%	428 84.3%	508 100%

Significancia en la respuesta al tratamiento final y la determinación Her 2 Neu				
		Respuesta al Tratamiento		total
		Sin respuesta	Con respuesta	
negativo	Pacientes % con RH	41 12.9%	277 87.1%	318 100%
positivo	Pacientes % con RH	18 16.5%	91 83.5%	109 100%
indeterminado	Pacientes % con RH	0 0%	7 100%	7 100%
No reportado	Pacientes % con RH	21 28.4%	53 71.6%	74 100%
Total	Pacientes % con RH	80 15.7%	428 84.3%	508 100%

En cuanto a los hallazgos encontrados a los estudios de inmuno histoquímica tenemos que en 30 pacientes no se realizaron, y de 478 pacientes restantes, en 73 pacientes que corresponde a 14.4% se obtuvo triple marcador negativo.

Significancia en la respuesta al tratamiento final y triple negativo				
		Respuesta al Tratamiento		total
		Sin respuesta	Con respuesta	
Triple negativo	No	53	352	405
	Si	6	67	73
Total		59	419	478

En lo que respecta al seguimiento de las pacientes encontramos que tuvimos un rango que va desde 7 hasta 79 meses, con una media 37 meses y con una mediana de 35.

En cuanto a la recurrencia, de las 508 pacientes, de 80 pacientes no se obtuvieron los datos acerca de la recurrencia, solo se obtuvieron los datos de 428 pacientes, es decir, si presentaron o no recurrencia, de las cuales solo en 54 de ellas se presento recurrencia que represento el 10.6%, en 374 no hubo recurrencia que represento 73.6%. En la mayoría de las pacientes que presentaron recurrencia, esta fue dentro del primer año (33 casos). Cabe mencionar que no hubo significancia entre la presencia de triple negativo y la presencia de recurrencia.

En cuanto a los hallazgos obtenidos comparando los diferentes esquemas terapéuticos empleados no hubo diferencia en cuanto a la recurrencia. Como lo podemos observar en la siguiente tabla:

Significancia entre recurrencia y esquema de tratamiento principal					
		Esquema de tratamiento principal			total
		QT-RT-QX-QT	QT-QX-QT-RT	OTROS	
recurrencia	NO	238	109	27	374
	SI	37	11	6	54
TOTAL		275	120	33	428

En cuanto a los sitios de recurrencia, encontramos lo siguiente:

Sitio de recurrencia		
	Pacientes	Porcentaje
Local	6	1.2%
Locorregional	15	3.0%
Enf. Distancia	22	4.3%
Locorregional + enf distancia	11	2.2%
Total	54	10.6%

Se incluyeron 53 pacientes que no respondieron al tratamiento así como 32 pacientes que presentaron metástasis, con un total de 85 casos de enfermedad a distancia.

Sitio de enfermedad a distancia		
	Pacientes	Porcentaje
Metástasis óseas	45	8.9%
Metástasis cerebrales	16	3.1%
Metástasis pulmonares	10	2.0%
Metástasis mixtas	14	2.8%
Total	85	16.7%

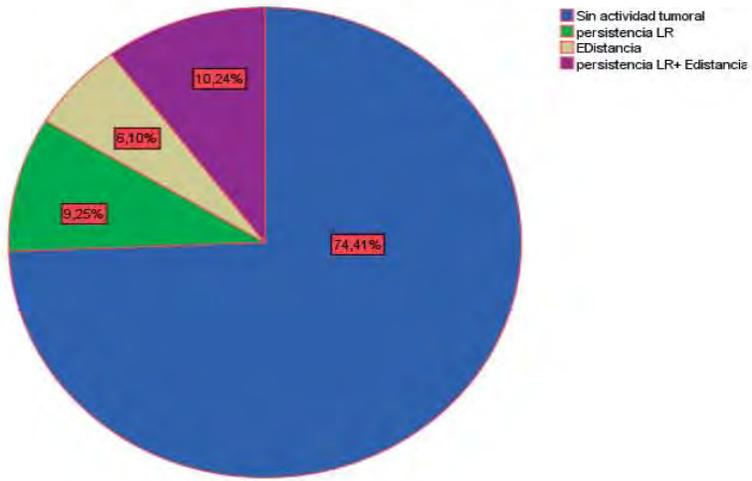
En cuanto al control tumoral al final del estudio y su relación, con datos de actividad tumoral, datos de recurrencia o enfermedad a distancia, así como su relación con los esquemas terapéuticos empleados, encontramos lo siguiente:

Control tumoral al final del estudio		
	Pacientes	Porcentaje
No	130	25.6%
Si	378	74.4%
Total	508	100%

AT al final del estudio		
	Pacientes	Porcentaje
Sin AT	378	74.4%
Persistencia Locorregional	47	9.3%
Enf. distancia	31	6.1%
Persistencia + Enf. distancia	52	10.2%
Total	508	100%

Significancia de AT al final del estudio * esquema de tratamiento principal				
	Esquema de Tratamiento principal			TOTAL
	QT-RT-QX-QT	QT-QX-QT-RT	OTROS	
Sin Actividad Tumoral	238	112	28	378
Persistencia locorregional	20	3	24	47
Enfermedad a distancia	19	5	7	31
Persistencia LR + Enf. Distancia	23	1	28	52
Total	300	121	87	508

Actividad tumoral al final del estudio



11.- DISCUSIÓN:

A pesar de que el número de respuesta sea menor y las recurrencias sean estadísticamente significativas entre el grupo terapéutico más utilizado y los demás esquemas, no tiene significancia estadística ni impacto en la sobrevida global

El esquema mas utilizado fue dentro de el servicio de oncología HGM fue el de QT-RT-QX-QT, el resto de las pacientes fueron tratadas con diversos esquemas debido a que se individualizaron los casos.

En este estudio se demostró buena respuesta en las pacientes tratadas con el esquema QT QX QT RT, comparado con el resto de los esquemas, ya que en este esquema se presentaron menos casos de persistencia, enfermedad a distancia y progresión 9 vs 62, respectivamente. Es necesario complementar el estudio de los factores pronósticos de las pacientes tratadas con dicho esquema.

12.- CONCLUSIONES.

A pesar de ser un tratamiento multimodal con toxicidad hematológica y gastrointestinal principalmente, no hubo manifestaciones severas de las mismas, ni defunciones secundarias al tratamiento.

Dentro de este estudio se logro controlar la recurrencia en 4 de las 54 pacientes que presentaron recurrencia, durante el periodo de estudio.

Se llevo a cabo un adecuado seguimiento las pacientes de las cuales, 62.8% se mantuvieron vivas sin AT, 6.3% vivas con datos de AT y de las pacientes perdidas, 15.16% se mantuvieron perdidas con datos de AT, y 11.615 perdidas sin datos de AT, vale la pena mencionar que durante la realización de este estudio fallecieron 21 pacientes.

El intervalo libre de enfermedad fue de 23.7 meses en promedio, con un mínimo de cero meses y un máximo de 68 meses.

La sobrevida global de las pacientes a 5 años fue del 95.5% de las pacientes, de las cuales el 100% de las pacientes que recibieron QT-QX-RT se mantuvieron vivas y el 97.7% de las pacientes que recibieron el esquema de QT-RT-QX-RT se mantuvieron vivas, en comparación con el 83.9% de las paciente que recibieron otros esquemas.

Con esto podemos observar que el tratamiento multimodal administrado a las pacientes con Cáncer de mama etapa clínica III produce respuestas similares a las reportadas en la literatura, lo que nos hace un hospital de vanguardia y guía para el tratamiento de estas enfermedades.

13.- BIBLIOGRAFIA

1. Breasted JH, The Edwin Smith Surgical papyrus, classics of med. Lib vol III Chicago 1930.
2. Fabru, Observationum et curationum chirurgicarum centuriae, cent II, IA Huguetam 1641.
3. Bordley J III, Harvey AM, two centuries of american medicine, Philadelphia 1976.
4. Halsted WS, the results of operation for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital, 4-297, 1984-1985
5. W, An improved method of the radical operation for the carcinoma of the breast, 46-746, 1894.
6. Halsted WS, the results of operation for the cure of cancer of the breast, Ann Surg 46:1, 1907.
7. Haagensen CD, Diseases of the breasted 3 Philadelphia, 1986, WB Saunders.
8. Mc Whirter R, The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of breast, Br J Radiol, 21:599, 1948
9. Morton DL et al, : Thecnical details for intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma, Arch Surg 127:392, 1992
10. Giuliano AE et al, Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for Breast Cancer, Ann Surg 220:391, 1994
11. Strom AE, Mcneese MD, Fletcher GH, et al . Results of mastectomy and postoperative irradiation in the management of locoregionally advanced carcinoma of the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991, 21:319.
12. Ehrlich P: Closing notes on experimental chemotherapy of spirillosco, Berlin 1910, J Springer.
13. Spratt, JS , Anatomy of the breast, Major Probl Clin Surg. 5:1 1979.
14. Spratt, JS Jr Donegan WL, Anatomy of the breast, in Donegan WL, Spratt JS Jr, Cancer of the Breast , ed 3 Philadelphia 1979.
15. Gray H; The Lymphatic system. In Clemente CD, ed 30, Anatomy of the human body.

16. AJCC Cancer Staging Manual 7 ed, Edge SB, et al, New York, Springer 2009.
17. Berry DA, et al, EJ, Effect of screening and adyuvant therapy on mortality from breast cancer, NEJM 2005, Oct 27; 353.
18. G. Hurtado, E Sanchez F, H Miranda. Factores pronostico en cancer de mama Gamo Vol 3 Num 2, abr-jun2004.
19. Cotran RS, et al, Patologia Estructural y Funcional. Interamericana- Mc Graw Hill 6ta ed 2000.
20. Bettelheim R, et al, . International Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breasts cancer. Lancet 1999.
21. Hamilton A, Piccart M, the contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer; A review of literature on Her 2, p-53 and bcl2. Ann Oncol 11, 647-63. 2000
22. Dupont WD, Page DL, Risk Factors for Breast Cancer in women with proliferative breast disease. NEJM 1985, 312:146.
23. Clark GM, Mc Guire WL, New biologic prognostic factors in breast cancer. Oncology 1999, 23: 49-54.
24. Crabtree R, Neme Y, Receptores hormonales Her 2 neu, y p-53 en pacientes con cancer de mama GAMO Vol 4 Num 2, mar-abr 2005.
25. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival; an overview of the randomised trials. Lancet 2005 may 14-20; 365
26. Gorin SS, Heck JE, Cheng B, et al: Delays in breast cancer diagnosis and treatment by racial/ethnic group. Arch Intern Med 166:2244-2252,2006
27. Giordano SH: Update on locally advanced breast cancer. Oncologist 8:521-530, 2003
28. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al: Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: Understanding the biology of a unique disease. Cancer 110:1436-1444, 2007
29. Prati R, Minami CA, Gornbein JA, et al: Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Cancer 115:1194-1202, 2009

30. Londero V, Bazzocchi M, del Frate C, et al: Locally advanced breast cancer: Comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 14:1371-1379, 2004
31. Lee MC, P-PLB, KI, et al: Increased Frequency Estrogen Receptor (ER) Negative and Aneuploid Breast Cancer in African American Women at All Stages of Disease: First Analysis From the National Cancer Database. New York, NY, Society of Surgical Oncology, 2007
32. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, et al: Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 46:2578-2581, 1986
33. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al: Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *J Am Med Assoc* 295:2492-2502, 2006
34. 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* 26:778-785, 2008
35. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:188-194, 2005
36. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al: Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 93:684-690, 2001
37. Santen RJ, Yue W, Naftolin F, et al: The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention. *Endocr Relat Cancer* 6:235-243, 1999
38. Cataliotti L, De Wolf C, Holland R, et al; EUSOMA. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007; 43:660-675.
39. Taylor ME, Haffty BG, Shank BM, et al: Postmastectomy radiotherapy; American College of Radiology, ACR: Appropriateness criteria. *Radiology* 215:1153-1170, 2000 (suppl)

40. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233-1241, 2002
41. White J, Moughan J, Pierce LJ, et al: Status of post-mastectomy radiotherapy in the United States: A patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:77-85, 2004