

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

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

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO  
DE ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA.**

**AUTOR  
DR. JAIRO JOSE BODAN LOPEZ.**

**ASESOR DE TESIS.  
DR. LEOPOLDO AVILA MEDRANO.  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA.**

**TUTOR DE TESIS.  
Dr. ARTURO HERNANDEZ CUELLAR.  
JEFE DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA.**

**MEXICO, DF. 2014**



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.

## **DEDICATORIA**

### **A Dios**

Por darme la vida y la oportunidad  
de seguir adelante.

### **A mis padres**

Por enseñarme a ser lo que soy  
y por su apoyo incansable a mi lado.

### **Al Dr. Arturo Hernández Cuellar**

Por su apoyo incondicional, sus consejos  
y su amistad.

### **A mi amada Amanda,**

Por darme la oportunidad de estar a su lado  
y acompañarme estos 3 años de trabajo.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios**, quien es y seguirá siendo el centro de mi vida y quien con sus palabras me fortalece en cada una de las pruebas que se me presentan. **Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes. Porque Jehová tu Dios estará contigo en donde quiera que vayas. Josué 1:7.**

**A mi familia**, gracias por su apoyo y por creer en mí en los momentos difíciles, en esta etapa de mi vida. Los quiero mucho.

**A mis pacientes** del Hospital General de México, por su confianza y por permitirme aprender cada día algo nuevo.

**A la UNAM y al Hospital General de México.**

## **INDICE**

<b>DEDICATORIA</b>	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>5</b>
<b>MARCO TEORICO</b>	<b>7</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>23</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>24</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
<b>MATERIAL Y METODO</b>	<b>26</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>45</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>47</b>

## 1.- INTRODUCCION

El cáncer de mamario es el mayor problema médico en la población femenina alrededor del mundo. En los Estados Unidos y Europa representa el cáncer más frecuente en mujeres y la segunda causa de muerte por cancer. En México a partir del 2006 este ocupa el primer lugar de mortalidad en población femenina mayor de 25 años desplazando de esta posición al cáncer cervico uterino. 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 2008 se registró una cifra de 4831 muertes en mujeres mayores 25 años, lo que significa que diariamente mueren más de 13 mujeres por esta causa es por ellos que detectar y tratar el cáncer en las etapas iniciales a menudo puede conducir a una cura.

En el área de tumores mamaros 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.

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 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 tiene peores pronósticos debido a que no cuentan con laboratorio de inmuno histoquímica para caracterizar los RH y Her 2 neu.

Actualmente sobrevida de estos pacientes es del 84% a cinco 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 de 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, en el Hospital General de México a pesar de que se atienden principalmente a pacientes con Cáncer de mama en etapa avanzada no se ha podido documentar los resultados de esta enfermedad.

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

## **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 más temidas. La historia de los esfuerzos por hacer frente a este mal es complejo y aún no tiene final satisfactorio.

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

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 o pintaban jeroglíficos sobre piedras. En esta cultura destaca, el papiro de Edwin Smith, un rollo de 4.5 mts de longitud, que es tal vez donde se encuentra el registro más antiguo sobre el Cáncer de Mama. (1)

Posteriormente con la evolución, se llegó al periodo griego clásico (460 – 136 a.c.) donde los avances médicos se atribuyen a Hipócrates, donde describe una mujer con cáncer de mama asociado con derrame sanguinolento por el pezón; además Hipócrates relaciona el 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, que se atribuye al médico 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 reseca toda la mama y el tumor. (2)

En esta época, Galeno, describió al cáncer de mama como una tumefacción con venas distendidas similares a las patas de un cangrejo.

Andrés Vesalius, médico que revolucionó la medicina, apoyaba la realización de mastectomía para el tratamiento del 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 la edad media, cristianismo, judaísmo, medicina

árabe, basaban sus conocimientos de los escritos griegos, no fue sino hasta el siglo XVIII donde se concluyó 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 fuera 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).

La cirugía para el cáncer de mama continua evolucionando antes de la mastectomía radical ideada por William Halsted (1894), el tratamiento quirúrgico (resección amplia) se asociaba a altas tasas de recaída local y poca supervivencia. Halsten propuso una resección más intensa y en bloques con la disección axilar proporcionaría un mejor control. El desarrollo de la mastectomía radical que consiste en el retiro en bloque de la mama, piel, músculos pectorales mayores y menores así como del contenido axilar (niveles I, II y III). La mastectomía radical se convirtió rápidamente en el estándar de tratamiento. Luego se postuló que la mastectomía radical modificada podría realizarse sin comprometer la supervivencia pero con menor morbilidad.

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 el cáncer de mama de acuerdo con el tamaño, hallazgos clínicos y el estadio 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; 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 Dayson; 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 radiación, 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, sus orígenes fueron a finales de los siglos XIX posterior al descubrimiento de los rayos X (1895) y los descubrimientos de Marie Curie en el aislamiento de elementos radioactivos en 1898 pero solo en el 1902 fue aceptado su descubrimiento y su aplicación como tratamiento desde esos años aunque quedó firmemente establecido hasta 1919 cuando Frederic Bryant hizo un sumario actualizado de sus potencialidades en el "Boston Medical and Surgical Journal" (10). A principios del comienzo de la primera guerra mundial se comenzó a utilizar la radioterapia

postoperatoria. La radioterapia como tratamiento único para el cáncer de mama se utilizó en casos inoperables a comienzo 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 análisis específicos en los cuales se estudia la etapa clínica III como una entidad específica, surgieron con Strom y Graham en el año 1991. (11)

En cuanto a la a la quimioterapia, inició en la década de 1940 con los primeros usos del gas mostaza y drogas antagónicas al ácido fólico para el tratamiento del cáncer. 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 en manejo de linfomas y leucemias, posteriormente se utilizó en el tratamiento del cáncer de mama. A partir de la década de los noventas las antitubulinas como los taxanos cobraron vital importancia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama localmente avanzado y metastásico.

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento inicial o primario que se administra a uno radical (cirugía o radioterapia). Se han realizado estudios con el empleo de quimioterapia como tratamiento inicial en mujeres con estadios operables e inoperables. Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleo en estadios en localmente avanzado actualmente esta modalidad de tratamiento se usa también en pacientes con tumores inicialmente operables, mayores de 2 cm o con ganglios positivos por lo tanto, actualmente se considera que el estandar de quimioterapia es el uso de antraciclinas y taxanos más trastuzumab. La recomendación es aplicar toda la quimioterapia programada ( 6 a 8 ciclos hasta la cirugía) la adición de otros agentes quimioterapéuticos Capecitabina y Gemcitabina no se a asociado a mayor respuesta patológica completa a diferencia de las antraciclinas y taxanos en donde si se evidencia una mayor tasa de respuesta patológica completa.

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 o radioterapia, 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 la 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 periodo intergenésico, atrofia en la menopausia constituyendo la mama senil.

Consistencia más firme y elástica en la vírgenes, y son blandas y flácidas en las multíparas.

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

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

Sus límites son: límite superior 2,3 ra costilla; limite inferior 6 0 7ma costilla; el límite interno: borde esternal; el limite externo: borde anterior del musculo 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 aunque existen rutas alternas y en la mayoría son centrífugas.

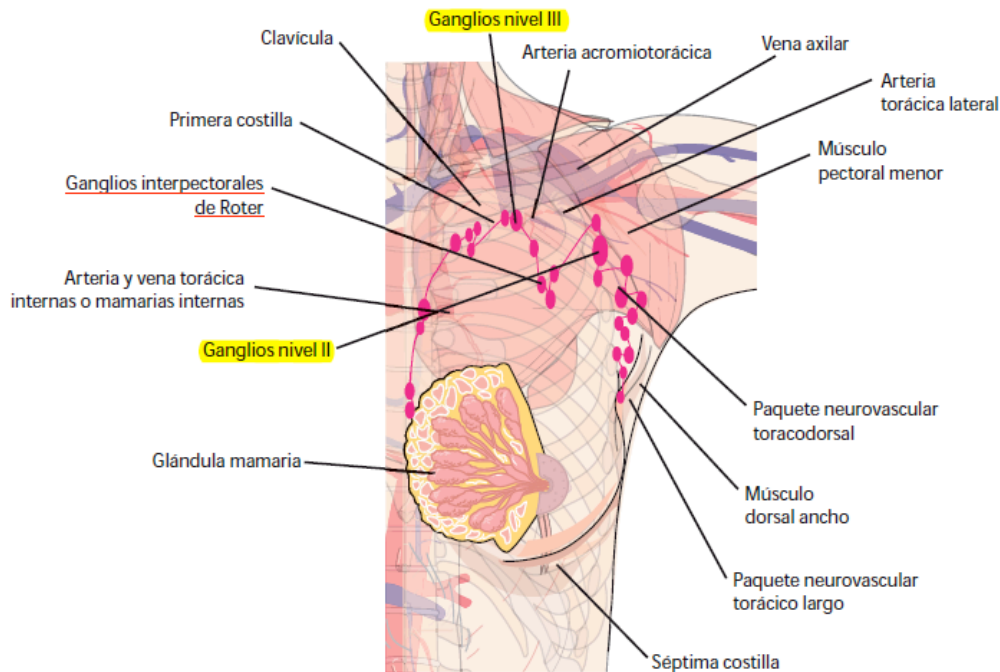


Figura 42-1. Anatomía relevante en cirugía de mama.

La clasificación de los ganglios linfáticos regionales de la glándula mamaria son:

Los axilares que se relacionan con el músculo pectoral menor.

Nivel I: Lateral al borde externo del pectoral menor, son en promedio de 10 – 14

Nivel II: Detrás – enfrente del musculo pectoral menor, son en promedio 4 – 6

Nivel III. Medial al musculo pectoral menor son en promedio 2 – 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 al última 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
- Supraclaviculares

#### 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 Siitu

TIS (PAGET)

T1: tumor de 2 cm o menor en su diámetro mayor

T1a tumor de 0.5cm o menor

T1b tumor de 0.5cm 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 y pared torácica

T4a Extensión a pared torácica

T4b Extensión a piel

T4c Extensión a ambos

T4d Carcinoma inflamatorio

#### GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES

NX: Ganglios no pueden valorarse

N0: Sin afección de ganglios

N1: Afección de ganglios linfáticos axilares móviles, homolaterales

N2: Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales en conglomerado o 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 en ganglios linfáticos homolaterales 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

#### METASTASIS A DISTANCIA (M)

MX: No evaluadas

M0: Sin metástasis demostrables

M1: Metástasis presentes (16).

ESTADIO	T	N	M
ESTADIO 0	TIS	N0	M0
ESTADIO IA	TIS	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 IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
ESTADIO IIIC	ANY T	N3	M0
ESTADIO IV	ANY T	ANY N	M1

## 2.4.- FACTORES PROOSTICOS Y PREDICTIVOS

### FACTORES PRONOSTICOS

Se refiere a los resultados previstos de un paciente en el momento del diagnóstico.

- Etapa clínica
- Grado de afección ganglionar axilar
- Tamaño y grado histológico
- Receptores hormonales
- Sobreexpresión 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 esta descrito en la literatura que el 40 al 50% de las pacientes mueren por esta enfermedad. La perspectiva de vida

podría mejorar con terapia adyuvante. Idealmente esta terapia deberá 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 es la presencia o ausencia de tumor metastásico 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, relacionadas 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.

### **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 1 cm o menos de diámetro, comparado con el 78% en los que tienen más de 10cm (18)(19).

### **Estado ganglionar**

Actualmente se considera que una disección de axila es adecuada cuando incluye 10 ganglios. Aproximadamente del 20-30% de los 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 87% y con presencia de algún ganglio positivo disminuye al 75%, a 64% con uno o 3 ganglios positivos y al 34% con cuatro o más. Por lo tanto aquellas pacientes con más de 4 ganglios linfáticos axilares afectados tienen un pronóstico más sombrío. (20).

La supervivencia a los 5 años de las pacientes con metástasis sólo en los ganglios axilares o en los de la mamaria interna era del 56% y 52% respectivamente, pero disminuía al 24% cuando ambas regiones eran afectadas.

### **Grado Histológico**

Es un factor pronóstico importante ya que ha demostrado 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 – Richarson, 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 es de nueve. La calificación de 3 – 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 alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia de metástasis a ganglios axilares, recurrencia tumorales, muerte por enfermedad metastásica y supervivencia global más corta. (21,22).

Ciertos tipos de carcinoma de mama – medular, tubular, mucinosos (coloide), y carcinoma adenoideo 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 sarcomas son generalmente considerados como neoplasia agresivas.

Uno de los carcimas de mama más agresivo es el carcinoma inflamatorio con una supervivencia a los cinco años de solo 11%.

#### **Permeacion linfática y vascular.**

Los émbolos tumorales dentro de los vasos linfáticos predicen recurrencia local y supervivencia global más corta y se encuentran en 10% a 15% de los pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos. Se reporta en la literatura como un factor pronóstico independiente; se han utilizado técnicas de inmunotinción para antígeno relacionado con el factor VIII, Ulex Europeus, CD o 34 que tiñe 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 progesteronas (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 pre menopáusicas, 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 del 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 la mortalidad (25).



Aproximadamente del 55% al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45% al 55% de sus metástasis son receptores estrógenos 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 estrógenos 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 en el cáncer de mama. Después de los reportes iniciales que

describen en cáncer de mama, la correlación de la amplificación o sobre expresión de Her 2 neu con otras características ya conocidas con pronóstico adverso y del éxito de terapia dirigida contra la anormalidad molecular, se destacó la importancia de este gen como un posible factor pronóstico nuevo y un razonable blanco terapéutico (24).

El proto-oncogen 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 neu) 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 sobreexpresión del factor puede contribuir a la transformación maligna.

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

## **Ki-67:**

Ki-67 es una proteína de las células cuyo nivel aumenta a medida que estas se preparan para dividirse y formar células nuevas. Mediante un procedimiento de coloración es posible medir el porcentaje de células tumorales que contienen Ki-67 (resultado positivo). Cuantas más células positivas hay, mayor es la velocidad con que se dividen para formar nuevas células. Este marcador ayuda a determinar la capacidad proliferativa del tumor.

En el caso del cáncer de mama, un resultado menor a un 10% se considera bajo; entre un 10 y un 20%, ambiguo; y mayor a un 20%, alto. En la última década se ha estudiado la

sobre expresión de esta proteína en diferentes neoplasias malignas investigando su valor como factor predictivo de recurrencia, recidiva o de mal pronóstico.

### Bcl-2

Inhibe apoptosis, impidiendo la liberación del citocromo-c y previene la activación de caspasa 3. Bcl-2 es clásicamente 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 microtubulos.

### Catespsina D

Contribuye a la proliferación e invasión, así como al desarrollo de metástasis en carcinoma mamario. Está 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 está totalmente clara la forma 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 pérdida de cadherinas puede favorecer el comportamiento maligno del tumor por permitir la fácil disgregación de células, que entonces pueden invadir o metatizar; esta glicoproteína se ha encontrado en otros tipos de canceres, como esófago, colon, ovario, próstata y otros (20)

	Frecuencia %	RE RP HER 2	CK 5-6	Genes de proliferación	Grado	Mutación p53	Pronóstico
Basal like	10-20	-/-/-	+ CK 14 Y 17	Alto	Alto	Alto	Malo
HER 2	10-15	-/-/+	+/-	Alto	Alto	Alto	Malo
Normal like	5-10	-/+ /-	+	Bajo	Bajo	Bajo	Intermedio
Lumina A	50-60	+ /+ /-	-	Bajo <14%	Bajo	Bajo	Excelente
Luminal B	10-20	+ /+ /+ /+	-	Alto >14%	Intermedio/ Alto	Intermedio	Inter/Malo
ClaudnLow	12-14	-/-/-	+/-	Alto	Alto	Alto	Malo

## **2.5.- CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO**

Cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) incluye:

- Los tumores de mama de gran tamaño (más de 5 cm de diámetro) y con afección de algún grupo de ganglios linfáticos regionales.
- Los cánceres que afectan a la piel de la mama, 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 aparezca enrojecida hinchada (de ahí el término inflamatorio). 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).

### **SÍNTOMAS Y SIGNOS.**

El 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. Este 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 cascara de una naranja. El pecho es a menudo grande y doloroso, y la mama aparece inflamada (28).

### **Diagnóstico:**

Una vez que el diagnóstico de cáncer de mama se sospecha de varias pruebas, se realizará 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 que otras áreas se pueden ver afectadas por el cáncer. Por lo que se debe 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).

### **MASTOGRAFIA**

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 de 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 que si el tumor está presente en el pecho. Si el medico palpa un nódulo, la biopsia con frecuencia se puede realizar en el consultorio, y de primer instancia se realiza biopsia por aspiración con aguja fina, (BAAF) a los ganglios palpables en la axila, así como biopsia trucut al tumor.

Si la lesión sospechosa solo es vista en la mamografía y el pecho se siente normal entonces la prueba es necesaria para orientar adonde realizar la biopsia. La mamografía se usa con frecuencia para este propósito. El radiólogo que encuentra la lesión sospechosa en la mamografía, marca su ubicación con un arpon y es retirado quirúrgicamente. (30)

Un médico anatomopatologo examinara el tejido de la biopsia también realizara otras pruebas para determinar si el tumor tiene receptores hormonales (ER O PR) y una proteína llamada HER2. Estos dos factores son importantes para seleccionar el tratamiento (30).

#### ULTRASONIDO:

El ultrasonido se ha convertido en una herramienta esencial no solo para diferenciar lesiones sólidas y quísticas sino también para caracterizar lesiones benignas y malignas.

#### RESONANCIA MAGNETICA:

La imagen por Resonancia Magnética tiene una alta sensibilidad diagnóstica 94-100%, las indicaciones actuales son detección de tumores que no son identificables por mastografía o exploración física hasta un 13% son diagnosticadas por este método de imagen.

#### PET-CT:

Utilizada para localización exacta de metástasis previo la administración de un radiotrazador principalmente 18 FDG , PET Ct está indicada para la detección de recurrencia locoregional y metástasis a distancia, evaluación a la respuesta a la terapia y seguimiento de pacientes con cancer.

Receptores hormonales – 50 y el 70% de los cánceres de mama requieren la hormona femenina estrógeno (estradiol) para crecer, otros tipos de cánceres de mama son capaces de crecer sin estrógeno.

Si un cáncer de mama contiene receptores hormonales, la mujer tiene, más probabilidad 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 sensible a las hormonas (32).

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

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

## **TRATAMIENTO DEL CANCER 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 o cuatro semanas (34).

Taxanos:

El tamoxifeno es un miembro de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, grupo en el que están incluidos en Toremifeno y Relaxifeno en el terreno adyuvante, 5 años de Tamoxifeno han demostrado una disminución de recurrencia del 40% y de riesgo de muerte del 35%, lo que traduce un beneficio absoluto.

Antraciclinas:

El uso de Doxorubicina y posteriormente el de Epirubicina descrita hacia muchos años, recomendada en pacientes mayores de 50 años y en mujeres jóvenes por sus comorbilidades cardíacas.

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 % 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 realizase un procedimiento quirúrgico menos agresivo, como la realización de una cirugía conservadora.

La terapia endocrina (hormonoterapia) – los tumores tumores de cáncer de mama que presentan receptores hormonales son sensibles a la terapia endocrina. Generalmente la terapia hormonal complementa a la quimioterapia y sólo en algunos casos, se da en lugar de la 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 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 5 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 micrometastasis) 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 cánceres de mama. Alrededor del 20 al 30 % de los cánceres de la mama sobre expresan HER2, y el trastuzumab parece funcionar solo en este grupo de mujeres (38).

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

La 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 necesaria cuando la participación de la piel no ha mejorado después de la quimioterapia o cuando el tumor está todavía fijo a la pared torácica subyacente (40).

La radioterapia se recomienda para las pacientes que se sometieron a cirugía conservadora de mama. Esto puede reducir significativamente la recurrencia. Las mujeres que se han sometido a una mastectomía, algunas veces se recomienda 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 del pezón, músculo pectoral, disección ganglionar no satisfactoria (menos de 10 ganglios) y afección en más del 20 % de los ganglios, tamaño tumoral mayor de 4 cm, extensión extracapsular mayor de 2 mm y valorar pacientes menores de 50 años. Tener una combinación de cirugía y la radioterapia reduce la posibilidad de recaída de cáncer de mama, ya sea en el pecho o la pared torácica (41).

La técnica de radioterapia posterior a la cirugía conservadora consiste en recibir radioterapia externa con dos campos tangenciales a la mama, se utiliza Cobalto 60 o acelerador lineal con rayos X hasta 6 MV; la dosis será de 45 a 50.4 Gray en 25 o 28 fracciones. Se recomienda suministrar en el lecho tumoral de 2 a 16 Gray ya que este procedimiento disminuye significativamente la recurrencia local, esta disminución en números absolutos es mayor en pacientes más jóvenes. La dosis adicional en el lecho tumoral reduce el riesgo de recurrencia local a 10 años en el 15% y la mortalidad por cáncer de mama en 3.8% a 15 años. El cirujano deja referencias radiopacas en los márgenes quirúrgicos para una mayor precisión en la dosimetría de las dosis adicionales, otras alternativas son el hipofraccionamiento y la radioterapia acelerada parcial de la mama. Se recomienda empezar como máxima 8 semanas después de la cirugía conservada.

### **3.- Planteamiento del problema**

De acuerdo con el registro histopatológico de neoplasia maligna, 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 está tomando más 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 poblaciones europeas y norteamericanas principalmente, por lo que es de suma importancia conocer la experiencia en la población mexicana, y principalmente en nuestra unidad de oncología del Hospital General de México, considerando que con la realización de este mismo responderemos a varias interrogantes, ya que en nuestro Hospital se está viendo Cáncer de mama localmente avanzado en estas etapas clínicas y se está dando diferentes líneas de tratamiento con quimioterapia desconociendo los resultados, por lo que nos planteamos la necesidad de evaluar el resultado en cuanto a respuestas clínicas completas y mejorías de las sobrevividas.



#### **4.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

El cáncer de mama representa la causa número uno de mortalidad en mujeres de 25 a 64 años a nivel nacional según el informe del INEGI 2008, siendo su forma de presentación más 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 los pacientes con diagnósticos histopatológicos 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 patológicas de las mismas.

## **5.- OBJETIVOS**

### **5.1.- OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la experiencia en el manejo de las pacientes con diagnostico histopatológico de cáncer de mama etapa clínica III tratadas en el servicio de tumores mamarios de la unidad de oncología del hospital General de México en el periodo Enero 2009 a Enero 2013.

### **5.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Conocer el número total de pacientes en etapa clínica III en el periodo de estudio.
- Conocer las características de las pacientes con cáncer de mama etapa clínica III y distinguir subgrupo con comportamiento biológicos diferentes
- Determinar la secuencia del tratamiento multimodal empleado en la unidad de oncología del Hospital General de México.
- Valorar la respuesta de acuerdo a la modalidad de tratamiento empleado
- Evaluar el periodo libre de enfermedad, frecuencia y sitio de recurrencia
- Conocer el control a través de las diferentes modalidades de 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 METODO**

### **6.1.- CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes atendidos en el servicio de tumores mamarios de la unidad de oncología del hospital general de México.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapa clínica III
- Pacientes que cuenten con el expediente completo en archivo clínico
- Pacientes de cualquier edad.
- Seguimiento mayor de 6 meses.
- Pacientes vírgenes a todo tratamiento oncológico o tratamiento primario realizado en el Hospital.

### **6.2.- CRITERIOS DE EXCLUSION**

- 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.
- Pacientes que hayan sido tratados fuera del hospital.
- Pacientes con enfermedad bilateral sincrónica y metacrónica
- Pacientes con segundo primario.
- Pacientes con seguimiento menor a 6 meses.
- Paciente biopsado fuera de la unidad.

### **6.3 CRITERIOS DE ELIMINACION**

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

#### **6.4.- METODOLOGIA**

Se revisara los expedientes de pacientes en el periodo reflejado, que acudieron al servicio de tumores Mamarios de la unidad de oncología del Hospital General de México, durante el período de enero 2009 a Enero 2013, en etapa clínica III.

En estos pacientes se documentará la histopatología del diagnóstico de cáncer de mama, así como características generales y comorbilidades, además de la subclasidfficacion histopatológica y clínica de acuerdo a AJCC.

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

Se evaluará la secuencia del tratamiento multimodal basado en quimioterapia, radioterapia y cirugía, así como hormonoterapia.

Se llevara a cabo el seguimiento durante el periodo de estudio, asi como el sitio y tiempo de recurrencia, sobrevida libre de enfermedad y global.

Se utilizó el programa SPSS versión 26 en el cual se vertión la información y los resultados se presentarán en tablas de frecuencia y tablas de pastel e histogramas.

## **6.6.- VARIABLES**

**Las variables que se estudiarán serán.**

- Edad y comorbilidades de pacientes con cáncer de mama en etapa clínica III.
- Distribución por subestadificación clínica, así como la variante histológica.
- Tamaño tumoral, así como características de los ganglios linfáticos.
- Frecuencia y características de tratamiento, QT, RT, QX y HT en el servicio.
- Toxicidad del tratamiento encontrado.
- Seguimiento de los pacientes en servicio.
- Presencia o ausencia de actividad tumoral en la última visita médica.

## **7.- TIPO DE ESTUDIO**

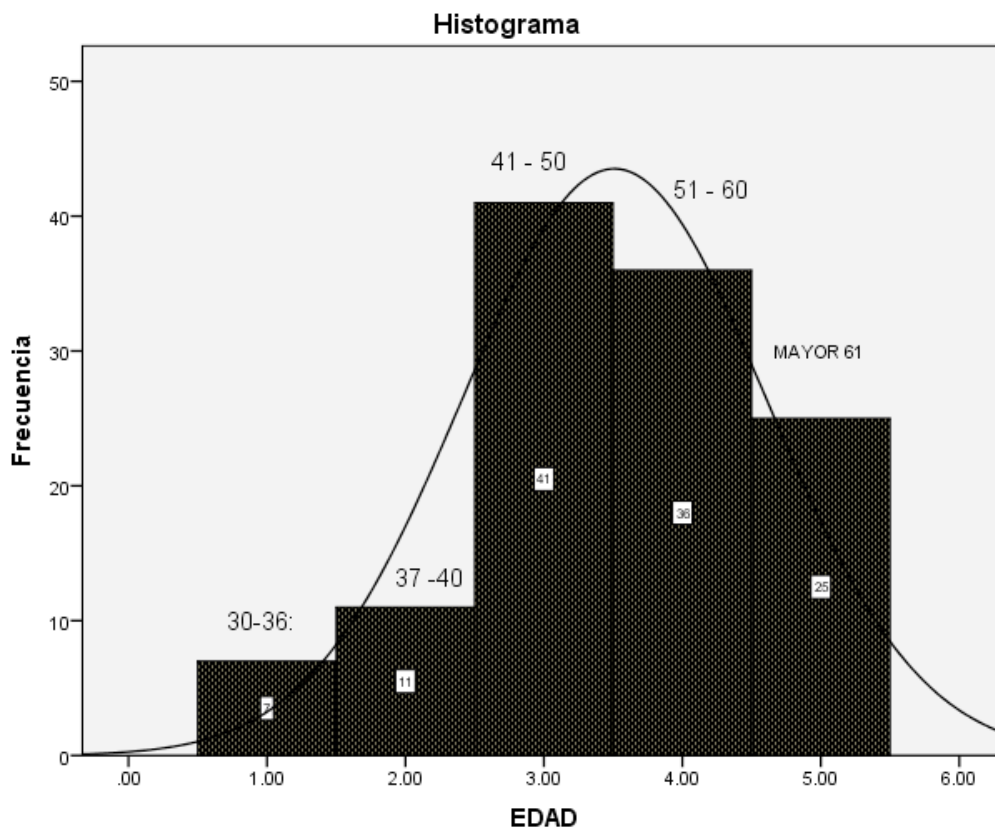
Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica III en la unidad de oncología del Hospital General de México en el periodo de Enero 2009 a Enero 2013.

## 8. RESULTADOS.

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

### 10.1.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:

Se analizó una muestra de 120 pacientes de sexo femenino, con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica III, loco regionalmente avanzado, con un rango de edad < 35 años a > 61 años, con una media de 48 años; con una mediana de 53 años.



Grafica 1. Distribución de los pacientes por edad.

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentajes
AR	1	8%
DM 2	11	9.2%
HAS	15	12.5%
OBESIDA	5	4.2%
OTROS	1	8%
CA ASOCIADOS	1	8%
NINGUNA	86	71.7%
TOTAL	120	100%

Tabla 1. COMORBILIDADES FRECUENCIA Y PORCENTAJE.

El tipo de biopsia utilizada más frecuentemente para el diagnóstico inicial fue biopsia trucut con un 85% (102), seguido de biopsia excisional 10.8 % (3) pacientes y BAAF de ganglios 4.2% (5)

Encontramos como subtipo histológico más frecuente en la biopsia definitiva de la pieza quirúrgica que prevaleció la variante ductal con un 83.3 % (100), seguida de la variante lobulillar con un 7.5% (9) y con menor frecuencia la variantes otros tipos histológicos poco comunes con un 5% (6) y la variante mucinoso 2.5% (3) pacientes.

Se determinó también el tamaño inicial del tumor que vario desde <3 cm hasta > 10 cm, con una media de 3.6, prevaleciendo los < 3 cm con un 20.8% (25), seguido de los 6cm con un 20% (24), seguido de los de 4 cm 15.8% (19) y los de 10 cm 12.5% (15).

En cuanto al tamaño del T inicial, en la primera evaluación clínica, se distribuyó por grupos como se demuestra en la siguiente tabla.



**TAMAÑO DEL TUMOR INICIAL**

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	MENOR 3 CM	25	20.8
	4 CM	19	15.8
	5 CM	12	10.0
	6 CM	24	20.0
	7 CM	13	10.8
	8 CM	10	8.3
	10 CM	15	12.5
	SIN REPORTE	2	1.7
	Total	120	100.0

Tabla 2. TAMAÑO DEL TUMOR INICIAL

Las características clínicas de los ganglios linfáticos encontrados en la primera evaluación fue la siguiente: axilares fijos entre sí o a otras estructuras (N2a) 50% (60); metástasis a uno o varios ganglios linfáticos axilares móviles (N1) 31.7% (38); afectación de la cadena mamaria interna, sin metástasis axilares (N2b) 13.3 (16); y únicamente se encontraron 3.3% (4) sin ganglios linfáticos regionales palpables.

**CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS  
GANGLIOS LINFATICOS**

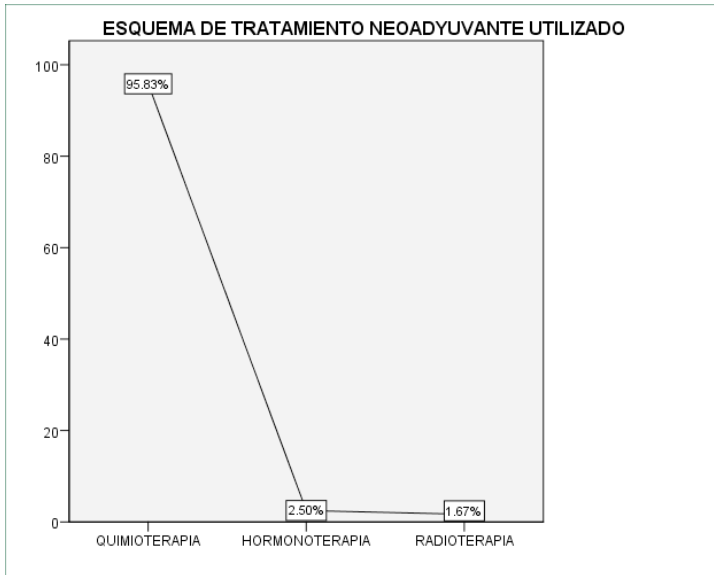
		Frecuencia	Porcentaje
Válid0	N0	4	3.3
	N1	38	31.7
	N2a	60	50.0
	N2b	16	13.3
	N3a	1	.8
	N3c	1	.8
	Total	120	100.0

Tabla. 3 CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

**10.2. – TRATAMIENTO UTILIZADO EN LA UNIDAD**

Las modalidades de tratamiento iniciales (terapia neoadyuvante) utilizadas fueron las siguientes; Quimioterapia neoadyuvante con 95.83% (115), seguida posteriormente de radioterapia y tratamiento quirúrgico, consolidando nuevamente con quimioterapia y

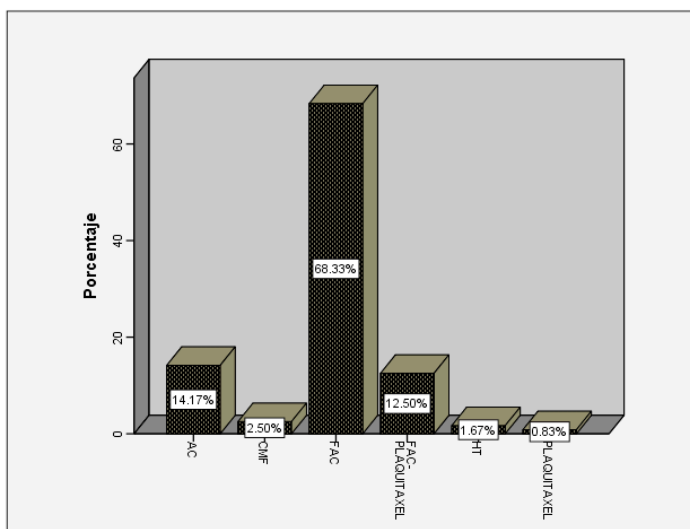
2.50% (3) neoadyuvancia a base de Hormonoterapia y por ultimo 1.67% (2) con Radioterapia, cabe mencionar que prevalecieron también las combinaciones de segundas y terceras líneas en pacientes quimio resistente a la terapia neoadyuvante, ningún paciente tuvo como tratamiento inicial la modalidad de cirugía.



Grafica 2. Esquema de tratamiento utilizado

La mayoría de los pacientes recibió un promedio de 4 ciclos de quimioterapia con un rango de 1 a 16 ciclos.

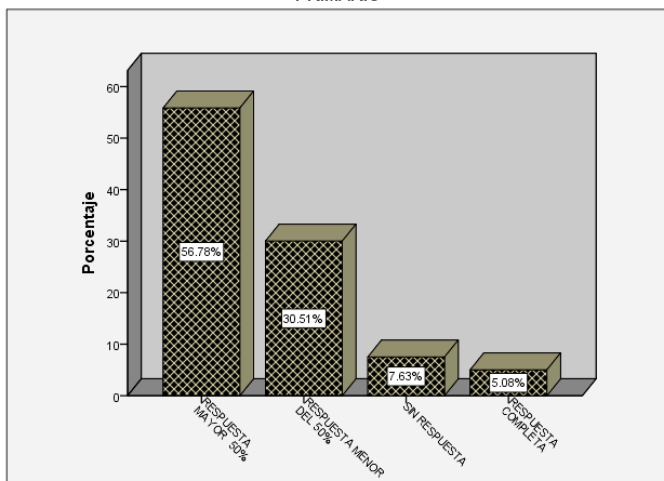
La mayor parte de los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante 115 pacientes de los 120, con los siguientes esquemas.



Grafica 3. COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Encontramos que la respuesta al tratamiento con la modalidad de quimioterapia neoadyuvante fue: Respuesta > del 50% del primario con 55% (67) del total de pacientes ; seguido de la respuesta < del 50% con un 30% (36); los pacientes que obtuvieron una respuesta completa correspondió a un 5% (6) y aquellos en donde no se obtuvo respuesta clínica alguna únicamente fue en un 1.7% (2).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DEL PRIMARIO



Grafica 4. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LA MODALIDAD DE QUIMIOTERAPIA.

Podemos observar que la mayoría de los pacientes no presentaron datos de toxicidad por quimioterapia neoadyuvante 73.3%, seguido de los que presentaron toxicidad gastrointestinal GI; posteriormente se encuentran los que presentaron toxicidad gastrointestinal GII, como se demuestra a continuación.

TOXICIDAD CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

	Frecuencia	Porcentaje
Válido NINGUNA	88	73.3
HEMATOLOGICA GI	6	5.0
HEMATOLOGICA G II	8	6.7
GASTROINTESTINAL GI	14	11.7
GASTROINTESTINAL GII	4	3.3
Total	120	100.0

Tabla 4. TOXICIDAD CON QUIMIOTERAPIA NEADYUVANTE

Radioterapia: a la totalidad de nuestros pacientes estudiados se les brindó la modalidad de radioterapia, los cuales recibieron radioterapia con técnica de ciclo mamario completo que comprendía: abarcar un campo axilo supraclavicular y tangenciales, de los cuales a la mayoría se les maneja por medio del equipo Cobalto y la modalidad de acelerador lineal.

Las diferentes respuestas a radioterapia que presentaron nuestros pacientes fueron:

RESPUESTA A RADIOTERAPIA DEL PRIMARIO / AXILAR		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO REPORTADO	61	50.8
	RESPUESTA MAYOR DEL 50% PRIMARIO Y AXILAR	41	34.2
	RESPUESTA MAYOR 50% PRIMARIO Y MENOR 50% AXILAR	2	1.7
	RESPUESTA MENOR 50% PRIMARIO Y MAYOR 50% AXILAR	5	4.2
	SIN RESPUESTA	4	3.3
	RESPUESTA COMPLETA	7	5.8
	Total	120	100.0

TABLA 5. RESPUESTA DE RADIOTERAPIA DEL PRIMARIO Y AXILAR

En cuanto a la toxicidad por radioterapia se concluyó:

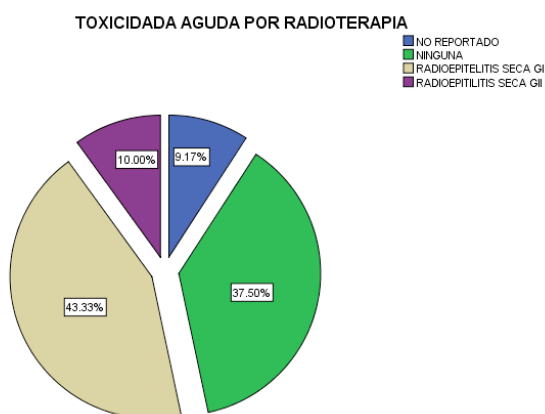


GRAFICO. 5 TOXICIDAD AGUDA POR RADIOTERAPIA

Tratamiento quirúrgico:

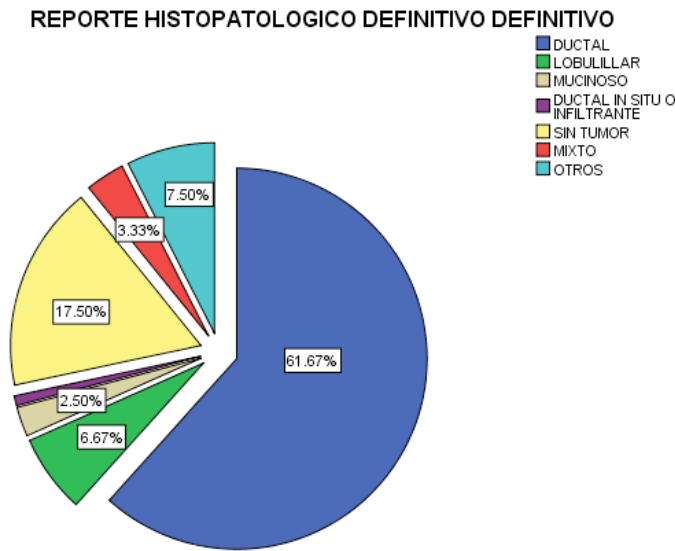
**MODALIDAD DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EMPLEADO**

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	CIRUGIA POST QT	35	29.2
	CIRUGIA POST QT/RT	82	68.3
	CIRUGIA POST RT/HT	3	2.5
	Total	120	100.0

TABLA 6. MODALIDAD DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EMPLEADO

De los pacientes tratados quirúrgicamente tenemos el reporte histopatológico definitivo de los 120, estos se distribuyen de la siguiente manera.

La mayoría de los reportes histopatológicos fue para la variante ductal con 61.7% (74); posteriormente todos aquellos pacientes en los que no se reportó tumor residual 17.5% (21); seguido de la variante otros tumores poco común 7.5% (9); posteriormente se ubican la variante lobulillar 6.7% (8); y con menor frecuencia se ubican la variante histológica mucinosos 2.5% (3).



Grafica 6. RHP DEFINITIVO

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

<b>FACTORES HISTOPATOLÓGICOS DEFINITIVOS</b>		Frecuencia	Porcentaje
Válido	MARGEN Y LECHO NEGATIVO, SIN ILV,SIN IPN	92	76.7
	MARGEN Y LECHO NEFATIVO, CON ILV, SIN IPN	19	15.8
	MARGEN Y LECHO NEGATIVO, SIN ILV, CON IPN	1	.8
	MARGEN Y LECHO POSITIVO, CON ILV, CON IPN	7	5.8
	MARGEN Y LECHO POSITIVO, CON ILV, SIN IPN	1	.8
	Total	120	100.0

Tabla 7. Factores histopatológicos definitivos

La cantidad de ganglios linfáticos resecaados en los procedimientos quirúrgicos:

<b>CANTIDAD DE GANGLIOS LINFÁTICOS RESECADOS</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO REPORTADO	7	5.8
	< 4	5	4.2
	4 - 7 GL	19	15.8
	8-10 GL	17	14.2
	> 10 GL	71	59.2
	Total	120	100.0

Tabla 8. CANTIDAD DE GANGLIOS LINFÁTICOS RESECADOS

<b>GANGLIOS LINFÁTICOS POSITIVOS</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	0	56	46.7
	1 - 3	25	20.8
	4-7	20	16.7
	8-10	8	6.7
	MAS 10	11	9.2
	Total	120	100.0

Tabla 9. GANGLIOS LINFÁTICOS POSITIVOS.

En cuanto a los estudios de inmunohistoquímica encontramos los siguientes datos que se describen a continuación:

<b>RECEPTORES HORMONALES</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	RE Y RP +	56	46.7
	RE + Y RP -	21	17.5
	RE - Y RP +	7	5.8
	RE Y RP -	36	30.0
	Total	120	100.0

Tabla 10. RECEPTORES HORMONALES.

<b>EXPRESIÓN DE HER 2 NEU</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NEGATIVO	77	64.2
	POSITIVO	38	31.7
	NO REPORTADO	5	4.2
	Total	120	100.0

Tabla 11. EXPRESION DE HER 2 NEU.

<b>EXPRESION KI-67</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	POSITIVO	4	3.3
	NO REPORTADO	116	96.7
	Total	120	100.0

Tabla 12. EXPRESION DE ki -67.

Por lo que podemos adivinar que en nuestro estudio el 46% de las pacientes tenían tumores con receptores positivos para Estrógeno y Progesterona seguidos del 30% con receptores Estrógeno y Progesterona negativos.

En lo que se refiere al HER 2 NEU se realizó al 95.8 % de las pacientes, y la mayoría el 64% del total de las pacientes obtuvieron sobreexpresión del mismo.

Únicamente a un pequeño número de pacientes se les realizó el KI - 67, 3.3% (4); en el resto de pacientes 96% (116) no se les realizó el KI - 67, durante su protocolo de estudio.

Esto se explica a que este marcador tumoral se estableció como parte del protocolo de pacientes con cáncer de mama recientemente, en esta última década se a estudiada la sobreexpresión de esta proteína en diferentes neoplasias malignas adicionándose recientemente en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con cáncer de mama en nuestra unidad de tumores mamarios.

En cuanto al número de ciclos postcirugía en promedio fueron en promedio 3 ciclos, con un mínimo de 2 y un máximo de 15 ciclos.

En cuanto a la respuesta final al tratamiento empleado, tenemos que 99 pacientes tuvieron una buena respuesta al tratamiento 82.5% ; datos de enfermedad a distancia 13.3% (16); y únicamente 4.2% (5) pacientes presentaron persistencia y enfermedad a distancia.

<b>ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACION</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	FAC	26	21.7
	PLAQUITAXEL	32	26.7
	PLAQUITAXEL/CARBOTAXOL	25	20.8
	PLAQUITAXEL/TRASTUZUMAB	15	12.5
	TRASTUZUMAB	8	6.7
	FAC/TRASTUZUMAB	2	1.7
	AC	5	4.2
	CMF	2	1.7
	VINORELBINE	2	1.7
	HORMONOTERAPIA	3	2.5
	Total	120	100.0

Tabla. 13. ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN.

Cabe mencionar que de todos los 120 pacientes evaluados en nuestro estudio, todos inicialmente fueron clasificados como etapa clínica III, o loco regionalmente avanzados y de estos únicamente 16 pacientes que corresponde a (13.2%), presentaron durante su tratamiento enfermedad a distancia, los cuales caben siempre dentro de la clasificación de localmente avanzados (III) y no en etapas clínicas IV.

<b>ACTIVIDAD TUMORAL AL FINAL DEL ESTUDIO</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SIN ACTIVIDAD TUMORAL	99	82.5
	ENFERMEDAD A DISTANCIA	16	13.3
	PERSISTENCIA Y ENFERMEDAD A DISTANCIA	5	4.2
	Total	120	100.0

Tabla. 14. DATOS DE ACTIVIDAD TUMORAL AL FINAL DEL ESTUDI



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

<b>SITIO DE RECURRENCIA</b>		Frecuencia	Porcentaje
Válido	LOCOREGIONAL	2	1.7
	ENFERMEDAD A DISTANCIA	12	10.0
	LOCOREGIONAL + ENFERMEDAD A DISTANCIA	7	5.8
	NO RECURRENCIA	99	82.5
	Total	120	100.0

Tabla. 14. SITIO DE RECURRENCIA

El principal sitio de recurrencia fue la no recurrencia con un 82% (99); seguido de enfermedad a distancia 10% (12); posteriormente se ubica loco regional más enfermedad a distancia enfermedad a distancia con 5.8% (4).

Los principales sitios de metástasis evidenciados durante el tratamiento fueron óseas en un 7.5% y en varios sitios sin embargo el 83.3% de los pacientes no presentó metástasis.

<b>SITIOS DE ENFERMEDAD METASTASICO</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	OSEAS	9	7.5
	CEREBRALES	1	0.8
	PULMONARES	2	1.7
	MIXTAS	8	6.7
	SIN METASTASIS	100	83.3
	Total	120	100.0

Tabla. 15. SITIO DE ENFERMEDAD METASTASICO.

Con respecto a la etapa clínica en la que se encontraban los pacientes al momento del diagnóstico encontramos que la mayoría de los pacientes estaban en la etapa clínica III A en un 62.5%.

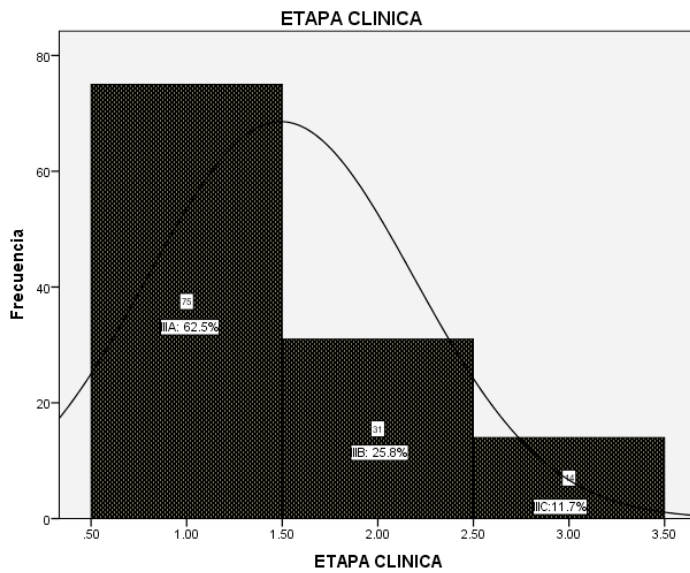
<b>ETAPA CLINICA</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	III A	75	62.5
	III B	31	25.8
	IIIC	14	11.7
	Total	120	100.0

Tabla. 16. ETAPA CLINICA.

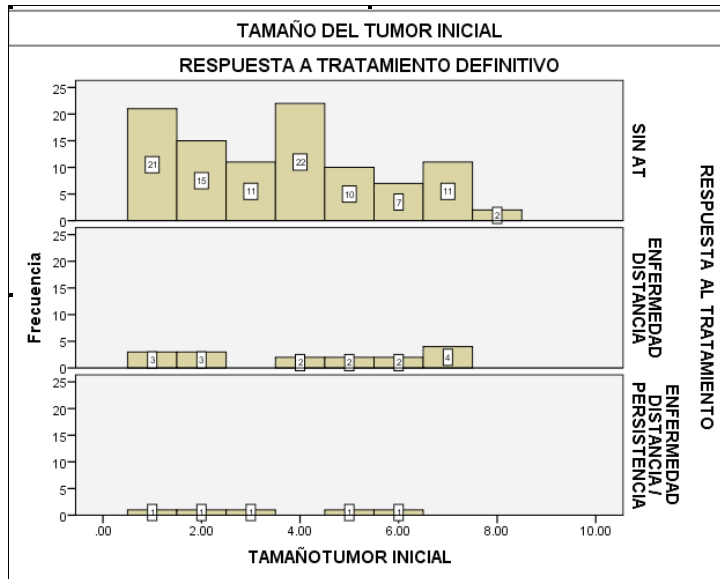
Respecto a los cruces de variables más importantes podemos describir:

En cuanto a los hallazgos encontrados comparando el tamaño tumoral inicial con respecto al tratamiento definitivo podemos decir que, la evidencia de no actividad tumoral fue menor en los pacientes con tumores > de 7 cm. Y así mismo este grupo de pacientes presento el mayor porcentaje de enfermedad a distancia a pesar del tratamiento.

En cuanto a la persistencia y enfermedad a distancia no vario en ninguno de los grupos



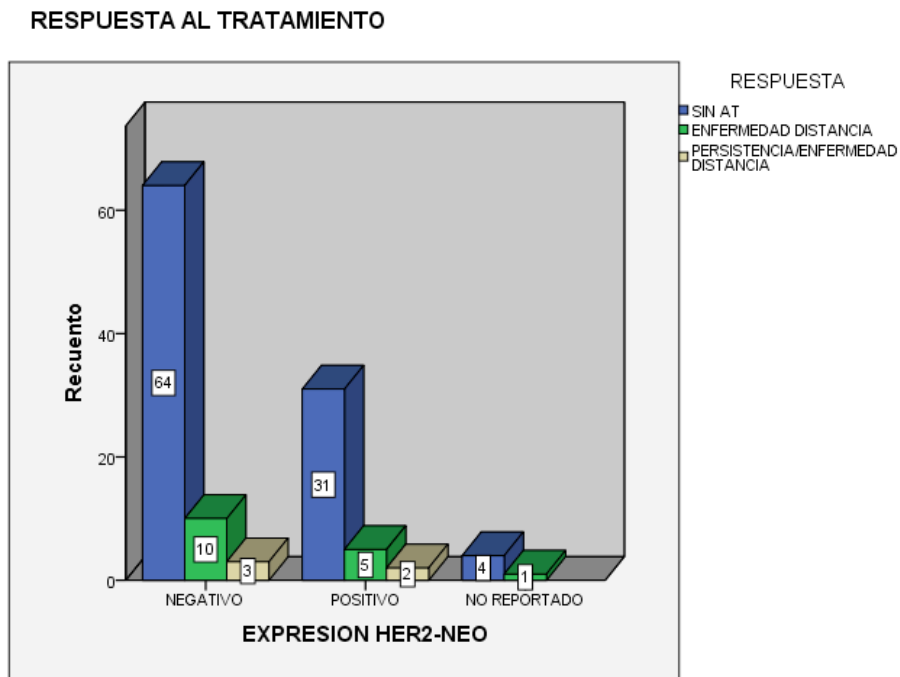
GRAFICA 7. HISTOGRAMA DE ETAPA CLINICO.



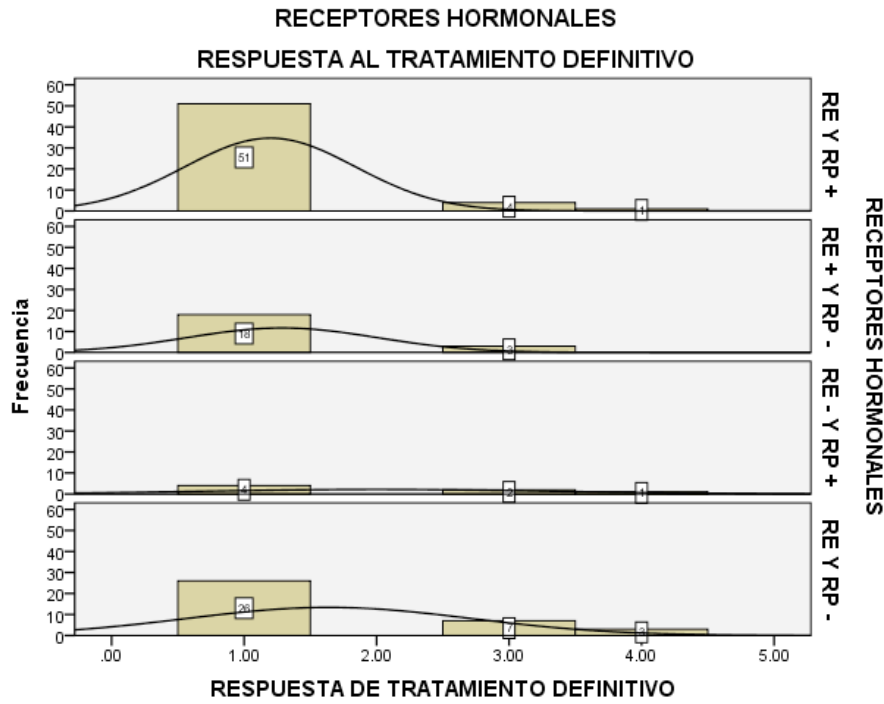
Grafica 8, CORRELACION DEL TAMAÑO DEL TUMOR INICIAL / RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEFINITIVO.

Correlación de sobreexpresión de HER 2-NEU con respuesta al tratamiento:

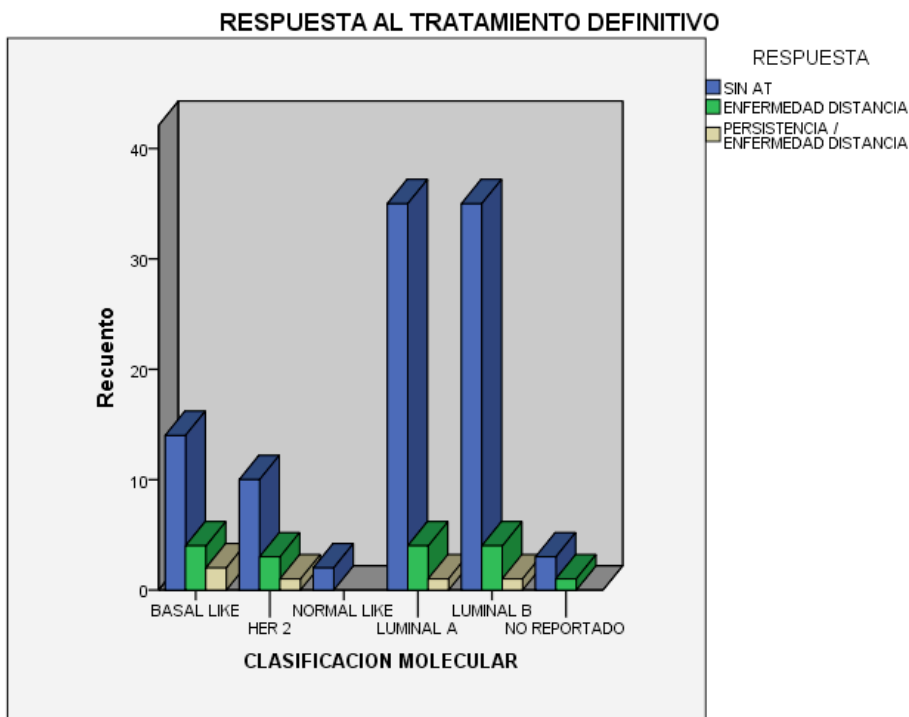
El mayor porcentaje del grupo de pacientes estudiados no mostro sobreexpresion del marcador; El grupo de pacientes en los cuales no se observó sobreexpresión del HER 2-NEU, (negativo), presento el mayor porcentaje de pacientes sin datos de actividad tumoral.



Los pacientes que presentaban receptores de estrógenos positivos y progesterona (+) mostraron el mayor porcentaje de buena respuesta sin datos de actividad tumoral y el grupo de pacientes que tenían estrógenos (-) y progesterona (-) presentaron el mayor porcentaje de pacientes con enfermedad a distancia y persistencia de la enfermedad



En los grupos de los pacientes con Basal line y Her 2, se observó mayor porcentaje de enfermedad a distancia y persistencia y la mayoría de los pacientes que tuvieron una evolución satisfactoria posterior al tratamiento ya que permanecieron sin datos de actividad tumoral, pertenecían al os grupos de luminal A y Luminal B .



## 9. – DISCUSIÓN

En todo la muestra de pacientes se encontró una media de edad de 48 años; con una mediana de 53 años.

El subtipo histológico más frecuente en la biopsia definitiva de la pieza quirúrgica que prevaleció fue la variante ductal con un 83.3 %, seguida de la variante lobulillar con un 7.5%, teniendo importancia clínica en la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

El tamaño inicial del tumor que vario desde <3 cm hasta > 10 cm, prevaleciendo los < 3 cm; también tuvo mucha importancia clínica la cual se vio representada por la recurrencia y persistencia que podía presentarse en aquellos pacientes que tenía tumores de 10 cm o más.

La mayoría de los pacientes recibieron esquemas de quimioterapia neoadyuvante a base de FAC, seguido de AC, encontrando que la respuesta a tratamiento neoadyuvante mayor del 50% del tumor primario fue la que prevaleció en la mayoría de los pacientes del estudio, así como también la respuesta primaria a actividad ganglionar axilar; siendo de gran importancia que la mayoría de nuestros pacientes no presento datos de toxicidad a estos esquemas de quimioterapéuticos empleados. Estas altas tasas de respuesta conllevaron a que en el reporte definitivo de la pieza quirúrgica posterior a la cirugía se observara que un 17% a 20% de los pacientes ya no tenían evidencia de tumor residual al momento de la revisión de la pieza.

En cuanto a la cantidad de ganglios linfáticos resecaados se observó que en la mayoría de los pacientes se obtuvieron más de 10 ganglios linfáticos resecaados durante el procedimiento de disección de los III niveles, y que al momento del reporte definitivo de los mismos la patología de estos se reportó bajos índices de positividad a estos mismos.

En cuanto a la respuesta final al tratamiento empleado, observamos que la mayoría de los pacientes tuvieron una buena respuesta al tratamiento y únicamente una pequeña proporción de estos presentó persistencia y enfermedad local y a distancia.

## **12.- Conclusiones.**

El cáncer de mama localmente avanzado sigue siendo un problema clínico debido a las altas cifras de mortalidad y los bajos resultados de sobrevida. El número de características que lo comprenden es vasto e incluye a pacientes con tumores primarios de gran tamaño pero operables, y a pacientes con carcinoma inflamatorio rápidamente progresivo que tienen pronósticos distintos; por lo tanto las decisiones terapéuticas deberán diseñarse de acuerdo con las características individuales de cada paciente en lo individual.

En todos los casos de cáncer de mama localmente avanzado es de sustantiva importancia la coordinación efectiva en la atención de estos paciente entre el oncólogo médico, el cirujano oncólogo y el radioterapeuta, en virtud de que la mayoría de los pacientes requerirá el curso de esas disciplinas.

El progreso de la atención médica deberá continuar en el manejo del cáncer de mama localmente avanzado, así como en los avances que suceden en los regímenes de quimioterapia, predictores de respuesta a la quimioterapia y técnicas de imagenología.

La investigación clínica y la básica auguran que en el futuro cercano se mantendrán significativos avances en el tratamiento lo que contribuirá a mejor pronóstico del cáncer de mama localmente avanzado, que es un serio problema en los países desarrollados.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Breasted JH, THE EDWIN Smith Surgical papyrus, classics of med. Lib vol III Chicago 1930.
2. Fabru, Observationonun et curationun chirugicarum centuriate, cent II, IA Huguetam 164.
3. Bordley J III, Harvey AM, two centuries of American medicine, Philadelphia 1976.
4. Halsted WS, the reults of operationfor the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkinns 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, EB Saunders.
8. Mc Whirter R, the value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of breast, Br J Radiologic, 21: 599; 1948.
9. Morton DL et al; Thecnical details for intraoperative lymphatic mapping for early stage breast cancer, Arch Surg 127; 392, 1992.
10. Giuliano AE et al, Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, Ann 220, 391, 1994.
11. Strom AE, Mcneese MD, Fletcher GH,et al. Results, of mastectomy and postoperative irradiation in the management of locorreionally advanced carcinoma of the breast. Int J Radiat oncolo Biol Phys 1991, 21:319.
12. Spratt, JS, Anatomy of the breast, Major Probl Clinc surgical. 5:1 1979.
13. Erlich P: Closing notes on experimental chemotherapy of spirillosco, berlin 1910, J Springer.
14. Spratt, JS Jr Donegan WL, Anatomy of the breast , in donegan WL, Spratt JS JR.



15. Gray H: the lymphatic system, In Clement 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 adjuvant therapy on mortality from breast cancer, NEJM 2005, Oct 27; 353.
18. G.Hurtado, E Sanchez F, H Miranda. Factores Pronosticos en Cancer de Mama Gamo Vol 3 Num, abr – jun 2004.
19. Cotran RS, et al, Patologia estructural y funcional. Interamericana – Mc Graw Hill 6ta ed 2000.
20. Bettelhem R, et al. International Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastasis from breast 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, Pagee DL, Risk factors for Breast Cancer in women with proliferative breast disease, NEJM 1985, 312:146.
23. Clark GM, McGuire WL, New biologic prognostic factors in breast cancer. Oncologist 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 Nume 2, marzo – abril 2005.
25. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival; an 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 race. 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 and patterns of recurrence: Understanding the biology of a unique disease. Cancer 110: 1436 – 1444, 2007.

29. Prati R, Minami CA, Gorbein 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 Radiologic* 14: 1371 – 1379, 2004.
31. Lee MC, P-PLB, KI, 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 data base. New York, Society of Cancer Oncology, 2007.
32. Feldman LD, Hortobagay GN, Buzdar AU, et al: Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 4: 2578-2581, 1986.
33. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al, Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 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 Nat Cancer Inst* 97: 188- 194, 2005.
36. Santen RJ, Yue W, Bryant J, et al: the potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention. *Endocr Relat Cancer* 6: 235 – 243, 1999.