



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA UNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

## **PRONOSTICO Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA INFLAMATORIO**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA (GINECOLOGIA ONCOLOGICA)

PRESENTA:  
**DR. CARLOS ALBERTO SERVIN HERNANDEZ**

TUTORES PRINCIPALES

DR. MAURICIO GÓMEZ DEL TORO  
DR. MAURICIO SALCEDO VARGAS



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **FIRMAS DE AUTORIZACION**

---

**Dr. Carlos Alberto Servín Hernández**  
**Autor**

---

**Dr. Mauricio Enrique Gomez del Toro**  
**Asesor de la tesis**

---

**Dr. Mauricio Salcedo Vargas.**  
**Asesor de la tesis**

---

**Dr. Felix Odilon Quijano Castro**  
**Profesor Titular.**

---

**Dr. Gabriel Gonzalez Avila.**  
**Director de Educación e Investigación en Salud**  
**IMSS CMN Siglo XXI**



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante  
COFEPRIS

HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIELO XXI, D.F. SUR

FECHA **22/03/2016**

**DR. MAURICIO ENRIQUE GOMEZ DEL TORO**

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

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PRONOSTICO Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA INFLAMATORIO**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro R-2016-3602-21
------------------------------------

ATENTAMENTE

**DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

## **Investigadores.**

### **Dr. Carlos Alberto Servín Hernández.**

Residente de la especialidad de Ginecología Oncológica.

Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

Correo electrónico: [drservincar@gmail.com](mailto:drservincar@gmail.com) Tel. 56276900 Ext 22620

### **Tutor de la tesis: Dr. Mauricio E. Gómez del Toro.**

Cirujano Oncólogo. Adscrito al servicio de Tumores de Mama del Centro Médico

Nacional Siglo XXI. IMSS

Correo electrónico: [magoto001@yahoo.com.mx](mailto:magoto001@yahoo.com.mx) Tel 56276900 Ext 22620

### **Dr. Mauricio Salcedo Vargas.**

Investigador genómico. Laboratorio de oncogenómica.

Unidad de Investigación médica en el hospital de oncología C.M.N. S XXI.

Correo electrónico; [maosal89@yahoo.com](mailto:maosal89@yahoo.com) Tel 56276900 Ext. 22706

### **Lugar de la investigación:**

Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF.

Dirección: Av. Cuauhtémoc No. 300. Colonia doctores. Ciudad de México. CP 06720.

Distrito Federal.

## **DEDICATORIA**

A mi padre Alfredo quien ha servido como un ejemplo a seguir por su liderazgo, fortaleza, su capacidad para planificar cada cosa y la forma en la que con trabajo duro la logra.

A mi madre Martha ya que con sus cuidados y cariño hacia mi persona han servido de base para llegar a ser la persona que soy.

A Talina quien con su apoyo permite que me siga desarrollando día a día.

A mi hermano Alfredo quien por ser sobrio y ecuánime muestra a una persona firme en quien confiar.

A mi hermanito Javier quien con su carácter alegre, cortés y jocoso hacen que cualquier sitio se transforme en un lugar agradable en el que todos quisieran estar.

## **AGRADECIMIENTOS**

A todos y cada una de las personas que participaron en mi formación quienes con su compañía y enseñanzas han hecho de mí la persona que soy.

Al Dr. Mauricio Gomez del Toro, mi asesor de tesis, quien me otorgo la confianza y el apoyo para llevar a cabo esta investigación.

Al Dr. Mauricio Salcedo quien me otorgó las facilidades para entender y realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos.

## ÍNDICE

<b>APARTADOS</b>	<b>PÁGINA</b>
Marco teórico	08
Justificación	21
Pregunta de investigación	22
Hipótesis	22
Objetivo	23
Tipo y diseño del estudio	24
Criterios de selección	25
Variables del estudio	25
Material y métodos	28
Análisis estadístico	29
Consideraciones éticas	30
Resultados	31
Discusión	41
Conclusiones	43
Recomendaciones	43
Bibliografía	44
Anexos	49

## **PRONOSTICO Y SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA INFLAMATORIO**

Autores; Dr. Carlos Alberto Servín Hernández, Dr. Mauricio Gómez del Toro, Dr. Mauricio Salcedo Vargas.

### MARCO TEORICO.

#### I. ANTECEDENTES

La primera descripción de "Cáncer de mama inflamatorio" en la literatura científica se publicó en 1814 por Sir Charles Bell. (1). Sin embargo fue hasta 1924 que el término de cáncer de mama inflamatorio fue propuesto por Lee y Tannebaum a sugerencia de James Ewing. (2)

En 1938, se estableció el término de "Cáncer de mama inflamatorio primario" y "cáncer de mama inflamatorio verdadero" para distinguir lo que hoy se considera como Cáncer de mama inflamatorio y el "cáncer de mama inflamatorio secundario", definido como cambios secundarios en la mama que resultan de cáncer de mama localmente avanzado o cáncer de mama inflamatorio recurrente. (1).

En la práctica clínica actual, se realiza distinción en los cambios en la piel de cáncer de mama inflamatorio (T4d) de los cambios en la piel asociados con un tumor de mama inflamatorio avanzado (T4a-c). Por lo tanto, "el cáncer de mama inflamatorio secundario" se define como una recurrencia asociada con características clínicas tales como eritema, edema, o cambios en la piel en el pecho de un paciente con antecedentes de cáncer de mama inflamatorio. (3)

Si una paciente se diagnóstica con cáncer de mama inflamatorio antes del tratamiento neoadyuvante, esta designación continuará a lo largo de su tratamiento a pesar de que presente respuesta completa o hallazgos inflamatorios. (4)

#### Epidemiología.

El cáncer de mama inflamatorio es la forma más agresiva de cáncer de mama primario. Con una tasa de incidencia de 1% -6% en los EE.UU. (5)

El cáncer de mama inflamatorio es una entidad rara. Responsable de 0,5 a 2 por ciento de los cánceres de mama invasores diagnosticados en los Estados Unidos. (3, 6). Sin embargo representó el 7,0% de todas las muertes por cáncer de mama específicas según la base de datos SEER durante los años 1988 a 2000. (6, 7)

La mediana de edad de presentación de cáncer de mama inflamatorio varía de acuerdo al grupo étnico. 49.5 años para latinoamericanos, 54 años para negros y habitantes de las islas del pacífico, a 58 años a pacientes de raza blanca. La mediana de edad de la paciente fue de 57 años, comparado con otros tipos de cáncer con edad media de 61. (2).

Comparado con el cáncer de mama localmente avanzado se presenta en una mediana de edad menor (59 vs 66 años). (6)

Aproximadamente 30% de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio tiene metástasis a distancia al momento del diagnóstico, en contraste con pacientes con cáncer de mama no inflamatorio. (8)

#### Definición.

Entidad clínico patológica caracterizada por eritema difuso y edema (piel de naranja), que envuelve un tercio o más de la piel de la mama. (3, 5, 9)

Los cambios de la piel son causados por émbolos tumorales en los linfáticos de la dermis, no por infiltración de las células inflamatorias.

Actualmente, la descripción más ampliamente utilizada para definir un caso de Cáncer de mama inflamatorio proviene de la AJCC (American Joint Committee on Cancer), y se basa en la descripción original de Haagensen (9).

La última modificación en la etapificación TNM se llevo a cabo en el 2010. (10) Anexo 4

Designado TNM T4d y Etapa IIIB o IV, la AJCC define cáncer de mama inflamatorio como una entidad clínico-patológica compuesta caracterizado clínicamente por edema difuso (piel de naranja) y eritema de la mama, sobre la mayoría de la mama y, a menudo sin una masa subyacente. (9)

El cáncer de mama inflamatorio tiene varias características biológicas características:

- Es rápidamente progresiva.
- Es altamente angiogénico y angioinvasivo.
- El comportamiento agresivo y angiogénico son características intrínsecas del tumor. (4)

En 2011 se realizó un consenso para el diagnóstico y tratamiento estandarizado para el cáncer de mama inflamatorio.

- Rápido crecimiento de eritema mamario, edema y/o piel de naranja, con o sin tumor palpable.
- Duración menor a 6 meses.
- Eritema que ocupe al menos un tercio del seno.
- Confirmación patológica de carcinoma invasivo. (11)

La mastografía puede mostrar una masa tumoral obvia, una zona amplia de calcificación o distorsión del parénquima. También se puede observar engrosamiento de la piel. Existen datos limitados sobre el valor de estudios de imagen adicionales de la mama, incluyendo el ultrasonido, resonancia magnética, tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones (PET), en la evaluación diagnóstica de cáncer de mama inflamatorio. (12)

El diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio es clínico, sin embargo es necesario el diagnóstico histológico de cáncer, ya sea mediante biopsia con aguja gruesa guiada por palpación, ecografía o radiografía estereotáctica. (4)

La incorporación de la biopsia de piel como procedimiento diagnóstico definió al cáncer de mama inflamatorio como una entidad patológica (13, 14).

Al igual que con otros tipos de cáncer de mama invasivo, el cáncer de mama inflamatorio debe someterse a pruebas de receptores hormonales y HER2. (4)

Aunque el diagnóstico es clínico, los émbolos tumorales en los linfáticos dérmicos como se ha visto en el reporte patológico apoya el diagnóstico. (5) Esta implicación patológica sola no confirma el diagnóstico (9).

Para las pacientes con ganglios linfáticos palpables o sospechosos, puede ser apropiado realizar una biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido y/o biopsia con aguja gruesa. No se recomienda realizar biopsia de ganglio centinela. (4)

El cáncer de mama inflamatorio se asocia principalmente con carcinoma ductal sin patrón específico, sin embargo se ha relacionado con todos los tipos histológicos. Incluyendo lobular, medular, papilar, mucinoso, comoedocarcinoma y enfermedad de Paget. No hay precursor conocido para desarrollar cáncer de mama inflamatorio. (9)

Según la inmunohistoquímica de los receptores estrogénicos RE, Receptores de progesterona, Ki 67 y la determinación de HER-2 permite sub-clasificar a las pacientes fenotípicamente. Como lumbinales,

## Clasificación molecular del carcinoma mamario y marcadores subrogados (sustitutos)

El trabajo de medicina trasnacional sobre los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y normal breast-like) definidos inicialmente mediante genómica, ha permitido aproximarse a esta clasificación a través de metodologías más accesibles como la IHQ (marcadores subrogados o sustitutos), empleando marcadores rutinarios como RE, RPr, HER-2, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y citoqueratina (CK) 5/6. En la Tabla 1 se muestran los subtipos moleculares de cáncer de mama. La aproximación por IHQ no cuenta aún con el nivel de evidencia suficiente para suplir a la clasificación genómica. Sin embargo, se recomienda identificar el fenotipo molecular porque favorece el avance en la identificación de biomarcadores, lo que permite además otorgar tratamiento adyuvante con hormonoterapia o terapia blanco. (15)

**Tabla 1**

Subtipos moleculares de cáncer de mama.				
Subtipo	Aproximación inmunohistoquímica	Genética	Análisis de expresión génica	Pronóstico
Basal	RE-, RPr-, HER-2- Expresión Ki67 alta EGFR+ CK5-6 CK14 y 17	Ganancia de 6p21-25	Mal pronóstico Riesgo de metástasis	Malo
Her 2 +	RE-, RPr-, HER-2+	Ganancia 17q21		Malo
Luminal A	RE+, RPr+, HER-2- Ki67 < 14%	Pérdida de 16q	Buen pronóstico	Bueno
Luminal B	RE-/+, RPr+, HER-2-/ + Ki67 > 14%	Ganancia de 17q21		Intermedio

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico; RE: Receptor de estrógenos; RPr: Receptor de progesterona. (16)

### Tratamiento

Analizando la evolución de las ideas sobre las modalidades terapéuticas utilizadas surge que:

#### La cirugía:

En algunas clínicas se ensayó la mastectomía radical antes que se reconociera que era inoperante.

En 1938, Taylor y Meltzer (17) realizan la mastectomía radical, obteniendo recurrencias locorregionales o mamas contralaterales con gran rapidez, con una sobrevida media de 21 meses.

La revisión de Haagensen y Stout en 1943 con este procedimiento al obtener una supervivencia media de 19 meses con recurrencias del 50% llevó a abandonar definitivamente esta modalidad terapéutica por él y otros autores en consecuencia (18, 19).

Así la cirugía fue considerada como un recurso inadecuado en el tratamiento del cáncer de mama inflamatorio dado la amplitud de la afectación dérmica y ganglionar.

### **La radioterapia:**

Al notar la ineficacia del tratamiento quirúrgico como única modalidad terapéutica varios autores comenzaron a tratar a sus pacientes con diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio con radioterapia, transformándose en el tratamiento preferido (20).

### **Técnicas de administración de RT**

#### **RT externa**

Es el tipo más común de RT para las mujeres con cáncer de mama. Generalmente se administra posterior a la cirugía una vez que los tejidos hayan cicatrizado, de 3 a 5 semanas posterior. Si a la paciente se le administrará quimioterapia (QT), los tratamientos se realizan en forma secuencial y la RT se retrasa hasta finalizar la QT.

La radioterapia externa puede administrarse con distintas técnicas con intención de disminuir los efectos tóxicos.

- RT Convencional o con Campos Tangenciales. Es la técnica estándar por excelencia y la más ampliamente utilizada. La simulación se realiza con una radiografía de tórax y los haces de radiación ingresan a la mama en dos campos que se cruzan en forma de "X".
- RT Conformacional Tridimensional ("Técnica 3D"). Esta técnica de RT requiere el agregado de filtros confeccionados para cada paciente. La simulación se realiza con tomografía computada. Esta técnica de RT disminuye los efectos tóxicos de los rayos sobre el corazón y los pulmones en relación a la RT convencional. Es la técnica estándar para irradiar la mama izquierda por su cercanía al corazón.
- RT Intensidad Modulada ("Técnica RTIM"). Es técnicamente similar a la RT3D logrando dosis mayores de radiación en la mama en un volumen más específico de tejido mamario. No es un tratamiento estándar. (21)

El tratamiento óptimo con radioterapia consiste en administrar dosis óptima a zonas con riesgo de recurrencia locoregional reduciendo la exposición a tejido normal

adyacente no involucrado. La dosis de radiación debe ser minimizada a estructuras críticas como el corazón y los pulmones. (22, 23)

Para los pacientes tratados después de la mastectomía, los volúmenes blanco, incluyen la pared torácica y los ganglios linfáticos axilares, infraclaviculares, supraclaviculares, y las región mamaria interna. Se puede emplear una variedad de arreglos en el campo para alcanzar la dosis conformacional a aplicar a la región blanco, sin dañar al corazón o pulmones. (22, 23)

La planeación inicia con la inmovilización del paciente en una posición óptima para el tratamiento, la cual típicamente consiste en posición supina sobre una placa de ángulo de 10 a 15 grados con el brazo ipsilateral abducido y en rotación externa para alejar el brazo de la pared torácica. (22, 23)

Después de la inmovilización se realiza la simulación mediante tomografía computarizada, y las marcas de referencia son colocadas. Los campos se designan virtualmente en la base de datos del tomógrafo. Los contornos pueden ser digitalizados y deben incluir las regiones linfáticas blanco, como lo son infraclavicular, supraclavicular y cadena mamaria interna de las tres espacios intercostales superiores. La dosis de radiación se calcula y optimiza usando algoritmos tridimensionales. La optimización permite modular la dosis dentro del volumen blanco, para proporcionar homogeneidad de dosis óptima y reducir al mínimo las regiones de puntos calientes y puntos fríos. (22, 23)

Para pacientes con cáncer de mama inflamatorio, es importante designar campos de tratamiento que brinden una amplia cobertura a la pared costal para disminuir las tasas de recurrencia en los bordes de los campos de radiación. (22, 23)

Se recomienda usar una combinación de campos mediales de electrones que coincidan a campos laterales tangenciales de fotones. (22, 23)

El campo de electrones puede ser dividido para utilizar diferentes energías de electrones que permiten entregar la dosis más profunda o superficial, dependiendo de la anatomía del paciente y la profundidad de las blancos de tratamiento y los tejidos normales. El campo de electrones se angula y se superpone 3 mm con el campo tangente para minimizar el riesgo de otorgar una dosis baja en las uniones de campos. (22, 23)

La dosis de tratamiento de radiación y las técnicas que se describen a través de las diversas publicaciones de pacientes con cáncer de mama inflamatorio varían. Lo reportado en la Universidad del Centro de Cáncer MD Anderson de Texas demostró un mejor control local con hiperfraccionamiento de la dosis, en subgrupos de alto riesgo,

como pacientes con mala respuesta a la quimioterapia, márgenes involucrados, y <45 años de edad. (24)

El Centro de Cáncer del Memorial Sloan-Kettering informó control local similar sin aumento de la dosis, pero la incorporación de bolo diario. (25)

La Universidad de Pennsylvania informa un excelente control local en los pacientes actuales utilizando bolo cada dos días. (26)

	Dosis	Control local a 5 años	Periodo de estudio	Notas
Bristol JJ. 24	60 – 66 Gys, bolo PRN 66Gy dos veces al día.	91 %	1977 – 2004. N =125	66 Gys mejor control local < 45 años, margen +, pobre respuesta a QT.
Damast 25	50 Gys, bolo diario	87 %	1995 – 2006 N = 107	100 % Control local. 60 Gy
Abramowitz 26	46 – 50 Gy (hipofraccionamiento)  No bolo.	88 %	1986 – 2006 N = 19	Solo pacientes con respuesta patológica completa asociada con control locorregional.

Bolos son usados durante las primeras 2 semanas y se necesitan para asegurar una reacción cutánea enérgica. La fosa supraclavicular y el ápice axilar se tratan con un campo de fotones combinado. Se delimita la región del nivel axilar III y la cadena mamaria interna para asistir en la planeación de la dosimetría. (22, 23)

Para el esquema de hiperfraccionamiento acelerado se prescribe una dosis total a estos campos de 51 Gy, administrados en 34 fracciones de 1.5 Gy, que se dan dos veces al día con un intervalo mínimo de 6 horas. Posteriormente la pared torácica recibe un aumento de dosis usando dos campos de electrones opuestos a un adicional de 15 Gy, además de 1,5 Gy por fracción otorgada dos veces al día durante 5 días. Áreas de ganglios linfáticos afectados que no han sido resecaos también reciben una dosis de radiación de refuerzo de 10-16 Gy. (22, 23)

En general, los pacientes reciben 50 Gy en 1.8 o fracciones de 2 Gy a los sitios locorregionales seguido de 10 Gy como refuerzo a la pared torácica (dosis total de 60 Gy). (4, 27, 13). El tipo de fraccionamiento de la RT es factor capital en el control local

del tumor, disminuyendo el porcentaje de recidivas con el hiperfraccionamiento, respecto al fraccionamiento convencional (27).

El fraccionamiento estándar de radioterapia que se otorga abarca una amplia cobertura de la pared torácica y la axila, la zona infraclavicular, supraclavicular y los ganglios linfáticos mamarios internos. En general, los pacientes reciben 50 Gy en 1.8 o fracciones de 2 Gy a los sitios locorregionales seguido de 10 Gy como refuerzo a la pared torácica (dosis total de 60 Gy). (4)

Ya sea la aceleración, bolo, y / o dosis total juegan el papel más importante en el control local de la enfermedad. Estas estrategias deben seleccionarse de acuerdo la experiencia y nivel de comodidad de cada centro de tratamiento, ya que el manejo de los efectos secundarios puede limitar y presentar rupturas al tratamiento. (28)

La supervivencia media de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio, y en el cáncer localmente avanzado en general, tratadas con RT como modalidad terapéutica primaria osciló entre 4 y 28.5 meses (18, 13).

El tratamiento de pacientes con mastectomía radical o radioterapia solas, no muestran mejoría en la supervivencia significativas, por lo que se comenzó una combinación de ambas modalidades con la finalidad de mejorar el control local. Sin embargo esta combinación no mostro un impacto favorable, donde la recurrencia local y la metástasis extrarregional fueron la regla, aún en pacientes con control local en 50% de los casos. (29, 30)

La orientación predominante en el momento actual es integrar la radioterapia en el manejo del cáncer de mama inflamatorio posterior a tratamiento sistémico, lo que optimizaría los resultados de la irradiación (13, 31).

Fuera de un ensayo clínico, estándar si un paciente ha completado la quimioterapia neoadyuvante antes de la operación, tales como cuatro a seis ciclos de antraciclinas o basada en taxanos, no tiene ningún papel para la quimioterapia postoperatoria adicional. (4)

### **La quimioterapia:**

La quimioterapia como modalidad terapéutica recién comenzó a ser evaluada en forma sistemática a principios de la década del 70 y hoy en día constituye la base fundamental de la mayoría de los esquemas terapéuticos en el cáncer de mama inflamatorio.

Antraciclinas.

Desde 1995 el uso de antraciclinas en el tratamiento de cáncer de mama inflamatorio mostro mejoría en comparación con el esquema tradicional. En este se trataron 38 pacientes con el esquema CMF + - VP (ciclofosfamida, metrotexate y 5 fluoracilo + - vincristina, prednisona). 28 pacientes recibieron CMF + - VP y 10 recibieron es esquema FAC (5 fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida). La tasa de respuesta con CMF + - VP fue de 57%, mientras que con el esquema FAC lleo a 100% de respuesta. (32)

Después de esta publicación se realizaron al menos 4 estudios que indicaban que el uso de antraciclinas como parte de la terapia sistémica primaria resultada en una mejoría en el intervalo libre de progresión y la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio. (22)

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes con CMI	Esquema	Resultados
Bauer 34	1995	Retrospectivo	38	CMF +- VP FAC	OR 57% OR 100%
Ueno 23	1997	Análisis de 4 estudios prospectivos	178	Antraciclinas	OR 71% 5 años OS 40%
Low 35	2004	Prospectivo	46	CAFm	OR 57%

Las pacientes que presentan respuesta patológica completa presentan mejor promedio de supervivencia y periodo libre de enfermedad comparado con aquellas que no la presentan. (23)

### Taxanos

La adición de taxanos, docetaxel y paclitaxel al esquema de quimioterapia combinada ha mostrado mejoría en el tratamiento primario del cáncer de mama inflamatorio. Investigadores del MD Anderson encontraron que 7 de 16 pacientes que pasaron de un tratamiento a base de antraciclinas a uno con paclitaxel alcanzaron una respuesta tal que les permitió realizar mastectomía en una serie de 44 pacientes. (36)

Según estos datos se realizó una revisión retrospectiva de 240 pacientes con cáncer de mama inflamatorio de 6 trabajos entre 1973 y el 2000. Se comparó una cohorte de 62 pacientes que recibieron FAC seguido de paclitaxel obtuvieron una respuesta patológica mayor que aquellos que recibieron FAC solo. (25% versus 10%: p=0.12). Estos estudios demostraban que la incorporación de taxanos mejoraba el tratamiento a pacientes con cáncer de mama inflamatorio. (37)

Resultados del régimen de antraciclinas – taxanos en cáncer de mama inflamatorio.

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes con CMI	Régimen	Resultados
Cristofanili 36	2001	Retrospectivo	16	FAC con P	OR 44%
Cristofanili 37	2004	Análisis e 4 ensayos prospectivos	178 62	FAC FAC + P	OR 74%, pCR 10% OR 82%, pCR 25%

## Traztuzumab

El uso de trazituzumab en pacientes con cáncer de mama inflamatorio presenta mejoría a la respuesta del tratamiento sistémico en pacientes con Her 2 positivo.

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes con CMI	Régimen	Resultados
Gianni 38	2010	Prospectivo	63	AP + P + CMF Vs T	pCR 19 % Vs 38%
Dawood 39	2010	Retrospectivo	16	QT - T	pCR 62.5%

Esta quimioterapia se utiliza con finalidad citorreductora y de control de micrometástasis con la que se obtiene una rápida respuesta tumoral con eliminación total o parcial de los signos inflamatorios en cerca de 90% de los pacientes, obteniéndose una prolongación de la sobrevida media y sobrevida libre de enfermedad a 5 años (40).

Existe acuerdo en iniciar el tratamiento con una asociación citostática administrada por vía sistémica con la finalidad de inducir una respuesta que permita a la cirugía y/o RT actuar sobre cargas tumorales francamente reducidas, facilitando el control locorregional de la enfermedad. Típicamente consiste en los regímenes acostumbrados: FAC: 5FU, Adriamicina y Ciclofosfamida (13), (CMF) en el que se sustituye la Adriamicina por Metotrexate, ya sea de inicio o cuando se alcanza la dosis máxima acumulativa de Adriamicina, o ante efectos tóxicos de esta (41).

La mayoría de los protocolos inician con quimioterapia neoadyuvante y después de 3 ciclos o luego de una óptima regresión se inicia la terapia locorregional.

La terapia multimodal con quimioterapia neoadyuvante seguida de la terapia locorregional, se ha convertido en el manejo estándar. (4, 34) Si bien los regímenes de antraciclinas y con taxanos son los más recomendados, el régimen de quimioterapia óptima y secuenciación de los agentes aún no se ha definido. (4)

La respuesta al tratamiento neoadyuvante se realizara mediante exploración física y radiológica. (4)

Los criterios de la OMS internacionalmente aceptados de valoración de la respuesta de una enfermedad medible, determinada sobre las masas tumorales (uni o bidimensionalmente, y calculando la suma de todas las masas medibles) son:

- Remisión completa (RC): desaparición de toda evidencia clínica del tumor, en dos observaciones separadas al menos cuatro semanas.
- Remisión parcial (RP): reducción de al menos un 50% en todas las masas, sin progresión en ninguna o aparición de otras nuevas, al menos durante cuatro semanas.
- Enfermedad estable (EE) o No cambio (NC): reducción menor del 50% o crecimiento inferior al 25% de cualquiera de las masas medibles.
- Progresión de la enfermedad (PE): crecimiento del 25% o más de cualquiera de las masas medibles o aparición de nuevas lesiones. (42, 43)

Se considera respuesta parcial a la reducción del 50% o más en la superficie de los signos inflamatorios o la en la eliminación de la masa tumoral; y como respuesta completa a la desaparición de estos elementos (42).

El tratamiento locoregional consiste en mastectomía, radioterapia, o ambas; la elección de la cirugía dependerá fundamentalmente de la existencia de márgenes adecuados para realizar el procedimiento, que tiene prioridad, o en caso contrario, continuar con RT que preparará el terreno para la cirugía en caso de persistencia tumoral, o como única modalidad en los no respondedores. (42). Los pacientes que tengan sobreexpresión al Her2 deben recibir terapia de HER2-dirigida junto con la quimioterapia neoadyuvante. (44)

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología que es el esquema que más se acerca al hospital del estudio se usa quimioterapia adyuvante y neoadyuvante con el siguiente esquema: cuatro ciclos de 5-fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup>, adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC), administrados de 21 días, seguidos de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> SC real de forma semanal durante 12 semanas. Los pacientes con sobreexpresión de HER2 reciben además de trastuzumab semanal concomitante con el paclitaxel a dosis de carga de 4 mg/kg, seguido de 2 mg/kg; posteriormente reciben trastuzumab trisemanal 6 mg/kg durante 40 semanas. La premedicación consiste en ondasetrón y dexametasona durante la administración de FAC y ranitidina, clorfeniramina, ondasetrón y dexametasona para paclitaxel. (33)

En casos de leucopenia grado 3-4 o neutropenia grado 2-4 se difirió la administración de quimioterapia una semana. Los casos de neutropenia grave con fiebre reciben

tratamiento hospitalario. En casos de neutropenia prolongada (más de dos ciclos) se usa filgrastim. En caso de reacción de hipersensibilidad grado 3 o 4 se suspende de forma definitiva el paclitaxel. Los casos de neuropatía sensitiva grado 1-2 se tratan con neuromodulador sin modificar la dosis. En casos de neuropatía sensitiva grado 3-4 se suspende paclitaxel. (33)

Los pacientes que logran una respuesta patológica completa patológica en comparación con los que tienen una menor respuesta tienen una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor y la supervivencia global, mientras que los pacientes que tienen una enfermedad residual después del tratamiento neoadyuvante tiene un mal pronóstico. (29)

En general, las pacientes con cáncer de mama inflamatorio se abordan de manera similar a las que tienen cáncer de mama localmente avanzado no inflamatorio. Sin embargo, la cirugía conservadora y la biopsia de ganglio centinela se consideran inadecuadas. (4, 45)

#### Pronóstico

El cáncer de mama inflamatorio es un tipo agresivo de cáncer de mama localmente avanzado con un mal pronóstico. (3).

El cáncer de mama inflamatorio es un tipo de cáncer de mama agresivo y letal. Aun cuando son tratadas con tratamiento multimodal la supervivencia promedio es menor a 4 años. (35)

Históricamente, el tratamiento de modalidad única para curar el cáncer de mama inflamatorio no fue exitoso: > 90% de los pacientes desarrolló recurrencia y / o metástasis dentro de los 2 años al diagnóstico, y la tasa de supervivencia a los 5 años fue < 5%. (3, 34)

Las combinaciones de quimioterapia, cirugía y radioterapia han llevado a un mejor pronóstico. Sin embargo, la tasa de supervivencia global a 5 años para los pacientes con cáncer de mama inflamatorio es aún muy bajo 30% (46). Aunque hay reportes que van del 46 al 61%. (34).

En otra serie de pacientes reportada por Perez CA, et al. los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y radioterapia han reportado tasas de supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 20 a 45 por ciento y supervivencia global del 30 al 70 por ciento. (47)

Los pacientes que obtienen una respuesta patológica completa a la quimioterapia tienen una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor y la supervivencia global (29).

La supervivencia global para pacientes fue de 91 % para ER positivos (95% CI 90.8 a 91%) y 77% para pacientes con ER negativos (95% CI, 76.6 a 77.5 %). En contraste la supervivencia para casos cáncer de mama inflamatorio fue 48,5% para los casos ER positivos (IC del 95%, 45,2% a 52,1%) y 25,3% para los casos negativos ER (IC del 95%, 22,1% y 28,5%) (9).

## II. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama inflamatorio es una entidad poco común o infrecuente, con un alto índice de mortalidad. Es el tumor más agresivo de los carcinomas mamarios.

Su comportamiento biológico con rápida evolución local, diseminación sistémica precoz, alto índice de falla loco-regional y poca respuesta a los tratamientos ubican al cáncer de mama inflamatorio como la variedad de peor pronóstico.

El tratamiento multimodal (quimioterapia neoadyuvante, cirugía, radioterapia) ha mejorado su supervivencia de menos del 5% a 34 – 68%.

El hospital de oncología del CMN Siglo XXI es un lugar formador de recursos médicos y las pautas de tratamiento que se llevan a cabo aquí se basan en los manejos actuales y que han tenido mejores resultados a nivel mundial. Sin embargo siempre se está en búsqueda de implementar estrategias que permitan alcanzar un mejor pronóstico de las pacientes que aquí se tratan.

Por lo que el presente trabajo y el manejo que se ofrece en un hospital de concentración podrían marcar las pautas de una guía de tratamiento de esta patología.

### III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

#### A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el pronóstico de las pacientes con Cáncer de mama inflamatorio tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

### IV. HIPÓTESIS

No necesita por ser un trabajo descriptivo, sin embargo se plantea que las pacientes con cáncer de mama inflamatorio tratadas en el Centro Médico Nacional siglo XXI tienen una supervivencia a 5 años de 30 % y un periodo libre de enfermedad del 20%. Equiparable a lo reportado en otros centros hospitalarios a nivel mundial.

## V. OBJETIVOS

### A. GENERAL

Conocer como ha sido la evolución de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio tratadas en un hospital de concentración a nivel nacional en un lapso de 5 años.

### B. PARTICULARES \*Específicos

Determinar el pronóstico de las pacientes tratadas con cirugía, quimioterapia o radioterapia a 5 años de seguimiento.

Determinar si hay relación entre el tipo histológico y la supervivencia de las pacientes con este diagnóstico.

Determinar si el perfil inmuno/histoquímico del tumor mamario se asocia a en la supervivencia.

## A. DISEÑO DEL PROYECTO

1. Tipo y característica del estudio: Cohorte histórica
  
2. Definición del Universo de trabajo: Pacientes operadas y tratadas en el servicio de oncología quirúrgica del servicio de oncología mamaria del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de Cáncer de mama. De los 18 a los 99 años
  - a. Población Fuente: Pacientes cautivos al Centro Médico Nacional S XXI. Asignados al hospital de oncología.
  - b. Población Elegible: Todos aquellas con diagnóstico de carcinoma inflamatorio tratados en el hospital de oncología durante 2009 a 2015, siguiendo los tratamientos otorgados habitualmente a estas paciente según etapa clínica y procedimientos actualmente aceptados para esta patología.
  
3. Definición de Unidades de Observación y del Grupo Control:

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

- 1.- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio EC IIIB por T4D cualquier N y cualquier M tratadas en el CMN Siglo XXI
- 2.- Pacientes con expediente clínico que permita medir los parámetros requeridos para este estudio.
- 3.- Delimitación temporal que hayan tenido seguimiento en el CMN Siglo XXI desde 01 de enero de 2009 a 31 de diciembre de 2015

### **Criterios de no inclusión:**

- 1.- Pacientes que no cumplan criterios para cáncer de mama inflamatorio.
- 2.- Pacientes cuyo expediente clínico que no se encuentre disponible.
- 3.- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

### **Criterios de eliminación:**

- 1.- Pacientes que sean enviadas únicamente a recibir tratamiento adyuvante (ya sea con quimioterapia o radioterapia).
- 2.- Pacientes con datos incompletos o inexistentes.
- 3.- Pacientes que no acepten que se usen sus datos para el estudio.
- 4.- pacientes No tratados en alguna de sus modalidades dentro de este hospital.

## 4. Estrategia de Muestreo

- a. Tamaño de la muestra: La proporción de pacientes con EC T4d del total de los pacientes seguidos en la consulta de Tumores de mama del CMN Siglo XXI
- b. Tipo de muestreo: No probabilístico, intencional.

## 5. Definición de Variables y U. de Medición

- \* a. Nombre de la variable: Tratamiento utilizado.
- b. Definición conceptual: Es el conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de una enfermedad o un síntoma.
- c. Definición operacional: Tipo de medidas que se usan para el manejo de una enfermedad.
- d. Tipo                      Nominal.  
Escala                      Unimodal, multimodal. De acuerdo al tratamiento realizado.  
Medición:                  Se dio o no el tipo de tratamiento quimioterapia neoadyuvante, cirugía, radioterapia.

- \* a. Nombre de la variable: Esquema de quimioterapia.
- b. Definición conceptual: Tipo de quimioterapia administrada
- c. Definición operacional: Tipo de medidas que se usan para el manejo de una enfermedad.
- d. Tipo                    Nominal.  
     Escala                EC, FAC.  
     Medición:          Numero de ciclos.
  
- \* a. Nombre de la variable: Periodo libre de enfermedad.
- b. Definición conceptual: El tiempo desde el diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio hasta la primera recurrencia de cualquier tipo de cáncer de mama, segundo cáncer de mama primario o muerte por cualquier causa
- c. Definición operacional: Numero de meses / años desde la terapéutica empleada hasta la recurrencia, o fallecimiento del paciente.
- d. Tipo: Cuantitativa  
     Escala. Continua.  
     Unidad de medición. Meses / años.
  
- \* a. Nombre de la variable: Diagnóstico histológico.
- b. Definición conceptual: Categorización del tipo de tumor según sus características microscópicas.
- c. Definición operacional: las características histológicas que identifican al tumor como ductal lobulillar, mucinoso etc
- d. Tipo, Escala, nominal
  
- \* a. Nombre de la variable: Clasificación molecular
- b. Definición conceptual: Categorización que se les da a las pacientes de acuerdo al fenotipo molecular que presenta.
- c. Definición operacional: De acuerdo a la clasificación de woods para la detección de receptores ya sea del lumen celular o de la membrada basal.
- d. Tipo    Cualitativa  
     Escala nominal  
     Medición
 

<i>Basal</i>	RE-, RPr-, HER-2, Expresión Ki67 alta, EGFR+, CK5-6 CK14 y 17
<i>HER-2 +</i>	RE-, RPr-, HER-2+
<i>Luminal A</i>	RE+, RPr+, HER-2, Ki67< 14%
<i>Luminal B</i>	RE-/+, RPr+, HER-2, Ki67> 14%

\* a. Nombre de la variable: Seguimiento.

b. Definición conceptual: es un proceso de atención sanitario que continúa a otra intervención diagnóstica o terapéutica, con el objetivo de finalizar el episodio de atención iniciado para conseguir su completa recuperación, o de mantener un estado de salud satisfactorio en enfermedades crónicas.

c. Definición operacional: Periodo de tiempo durante el cual se realiza vigilancia clínica, radiológica o bioquímica a un paciente posterior al término de su tratamiento oncológico.

d. Tipo. Cuantitativa

Escala. Continua

Unidad de Medición: Meses

\* a. Nombre de la variable: Supervivencia global.

b. Definición conceptual: Se calcula a partir de la fecha de diagnóstico a la fecha del último seguimiento.

c. Definición operacional: Numero de meses o años que la paciente permanece viva.

d. Tipo: Cuantitativa

Escala. Continua.

Unidad de medición. Meses.

\* a. Nombre de la variable: Edad

b. Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.

c. Definición operacional: Número de años desde su nacimiento.

d. Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala: Se agruparan a las pacientes en rangos de 10 años.

Unidad de medición: Años según el calendario gregoriano.

## **MATERIAL Y METODOS**

Fueron sujetos de estudio todas las pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama inflamatorio basado en las características descritas en la edición 5 y 6 del AJCC (American Joint Committee on definición del Cancer) y etapificada como T4d clínica, N0-3, y M0-1.

Estos se atendieron tanto en el servicio de Tumores de mama, Oncología Médica y recibieron tratamiento de radioterapia en el hospital y algunos recibieron tratamiento subrogado en el Centro Medico Dalinde por la saturación de este servicio en el hospital, sin embargo llevando a cabo el mismo estándar de tratamiento.

De los expedientes clínicos se registraron los principales datos generales como la edad, peso, talla, fecha de diagnóstico, tipo histológico, inmunofenotipo de acuerdo al estado de los receptores hormonales, fecha de cirugía, tipo de quimioterapia utilizada, esquema y duración de este, fecha de término de tratamiento con radioterapia así como tipo de esquema usado, periodo libre de enfermedad y supervivencia global.

Todos los pacientes recibieron tratamiento descrito según la literatura y las guías de tratamiento, sin embargo por la falta de estandarización de estas hay variedad en los tratamientos otorgados a estas pacientes.

La recolección de los datos consistió en el registro del tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el periodo en el que se presenta alguna recurrencia o concluye el tiempo de seguimiento. Se tomó en cuenta otras variables como la secuencia de tratamiento usado, así como los componentes de esta incluyendo el tipo de quimioterapia y numero de ciclos, el tipo de radioterapia utilizada y el esquema usado, el subtipo de tumor de acuerdo a estado de receptores hormonales.

## ANALISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de estadística descriptiva: tendencia central (media y mediana) y dispersión (rangos, desviación estándar) así como medidas de estadística inferencial (chi cuadrada, prueba t de Student pareada, U de Man Whitney, Krusc). Y para supervivencia las tablas Kaplan Mayer. Se tomó como significativo el valor  $p \leq 0.05$ . Expresando resultados mediante grafica de pastel, histograma, grafica de barras.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación se apegó a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, contenida en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en 1964, enmendada en Tokio, Japón en 1975 y ratificada en la 52ª asamblea general realizada en Edimburgo, Escocia en octubre del año 2000. Corresponde al apartado II, investigación biomédica no terapéutica con humanos (investigación biomédica no clínica).

Estuvo de acuerdo a base legal con fundamento en la Ley general de salud en materia de investigación para la salud y considerando el título primero, capítulo único, artículos 3º y 5º. título segundo, capítulo primero, artículos 13, 14, (fracciones V, VI, VII), artículo 17, fracción 1: que al pie dice: Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Artículos 20, 21, 22 y 23. Capítulo tercero, artículo 72. Título sexto, capítulo único, artículos 113, 114, 115, 116 y 119.

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos. La información de manejo con absoluta confidencialidad.

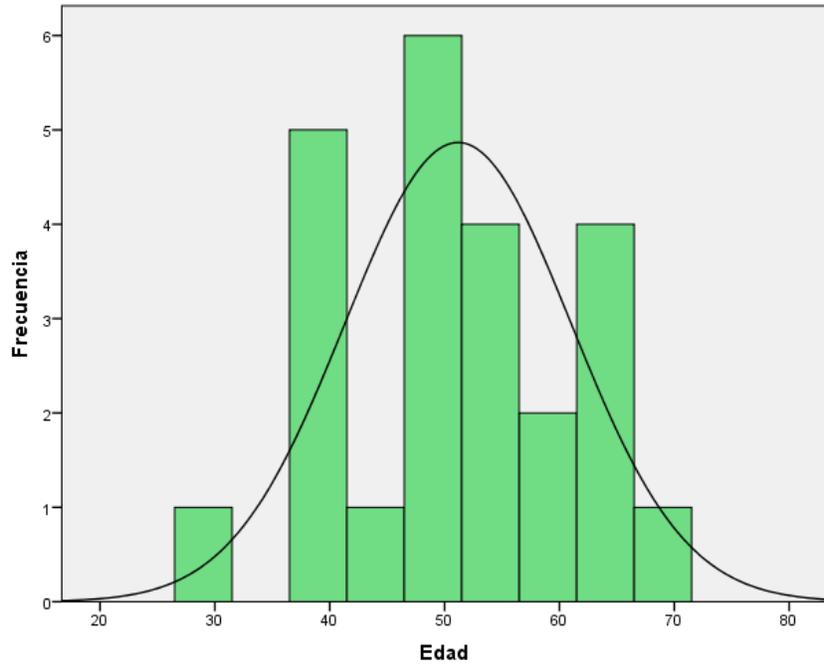
## RESULTADOS

Se estudiaron 24 pacientes con cáncer de mama inflamatorio las cuales fueron atendidas en el servicio de Tumores de mama del Centro Médico Nacional Siglo XXI del periodo de tiempo descrito en el estudio.

Las características de las pacientes estudiadas se muestran en la **Tabla 1**.

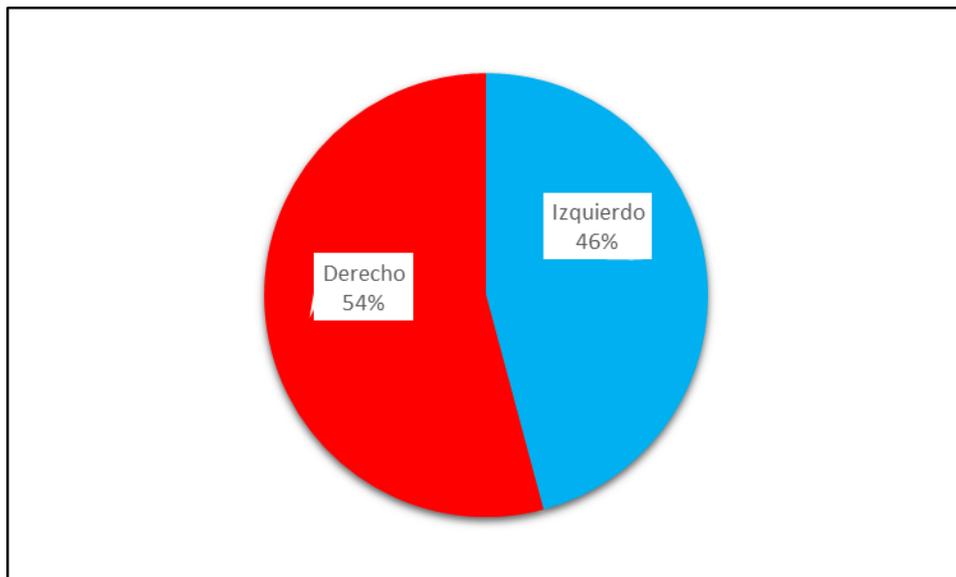
Tabla 1. Características demográficas de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio.		
Total de pacientes	N (%)	24 (100)
Edad	Media (min-max)	51.17 ( 29-67)
Etapa clínica		
IIIB T4d	N (%)	20 (83.3)
IV	N (%)	4 (16.6)
Sitio de presentación		
Mama izquierda	N (%)	11 (46)
Mama derecha	N (%)	13 (54)
Secuencia de tratamiento		
QT -- QX – RT	N (%)	9 (37)
QT -- RT – QX	N (%)	15 (63)
Diagnóstico histológico		
Ductal	N (%)	21 (87)
Lobulillar	N (%)	3 (13)
Inmunofenotipo		
Luminal	N (%)	14 (58)
Triple negativo	N (%)	4 (17)
Her 2 neu	N (%)	6 (25)
Estado Actual		
Vivo sin enfermedad	N (%)	15 (63)
Vivo con actividad	N (%)	7 (29)
Muerto	N (%)	3 (8)

La media de edad de las 24 pacientes estudiadas fue 51.17 años (rango 29 a 67), representado **Figura 1**, la media de peso fue de 67.67 kilos (rango 43 a 89), la media de talla fue de 1.55 metros (rango 1.44 a 1.70).



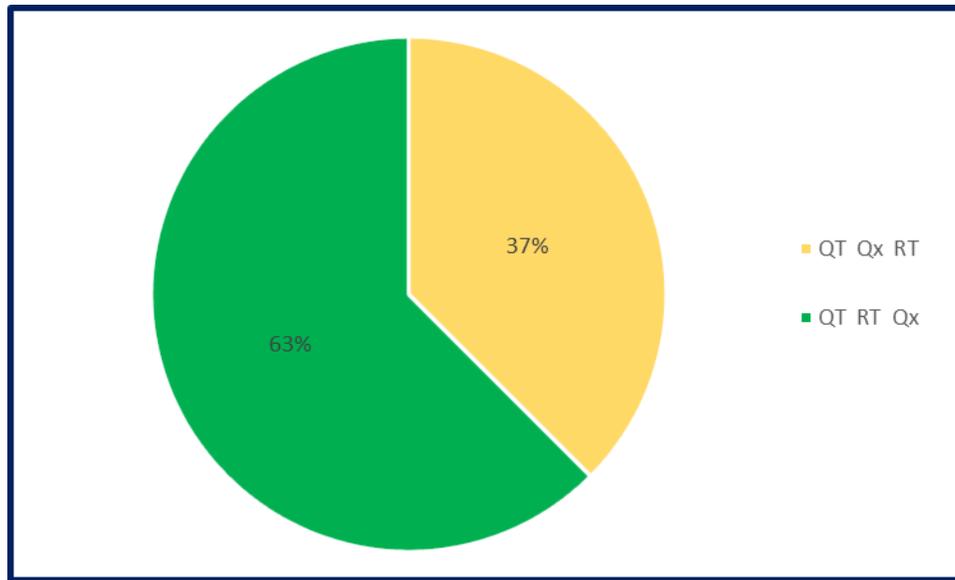
**Figura 1. Distribución por edad del número de casos estudiados.**

De acuerdo a la mama afectada se encontró que el lado izquierdo fue de 11 casos, 46% y el lado derecho 13 casos 54 %. **Figura 2.**



**Figura 2. Frecuencia de mama afectada.**

La secuencia de tratamiento fue multimodal en dos esquemas, a) Quimioterapia seguido de cirugía, seguido de radioterapia en 9 casos 37%, y b) Quimioterapia seguido de radioterapia, seguido de cirugía en 15 casos 63%. **Figura 3.**



QT – Quimioterapia, Qx -- Cirugía, RT – Radioterapia

**Figura 3. Modalidades de Tratamiento**

Se observaron 13 esquemas distintos de quimioterapia en primera línea como se muestra en la siguiente tabla, el mas usado fue el de 4 ciclos de FEC y 4 ciclos de Docetaxel en 8 ocasiones en un 33%. **Tabla 2.**

	1a Línea	n
1	2 EC 7 Gemcitabina / P	1
2	4 FEC 4 Docetaxel 3 HER	3
3	4 FEC 1 DOC	1
4	4 FEC 4 DOC	8
5	4 FEC / Gemcitabina / Trastuzumab	1
6	4 FEC 4 DOC 3 Trastuzumab	2
7	4 DOC Gemcitabina	1
8	4 FEC 4 Gemcitabina 3 Trastuzumab	1
9	4 FEC 12 Paclitaxel Gemcitabina	1
10	4 FEC 3 DOC	2
11	4 EC / 4 Gemcitabina P	1
12	4 DOC - 2 Trastuzumab	1
13	5 FEC 4 DOC	1
Total		24

FEC -- 5 FU, Epirubicina, Ciclofosfamida. DOC-- Docetaxel. T – Trastuzumab P – Paclitaxel Cis – Cisplatino

**Tabla. 2. Esquemas de quimioterapia usados.**

Se usaron 5 esquemas distintos de quimioterapia en segunda línea en pacientes con poca respuesta al tratamiento inicial y 2 en tercera línea en pacientes con poca respuesta a la segunda línea. **Tabla 3.**

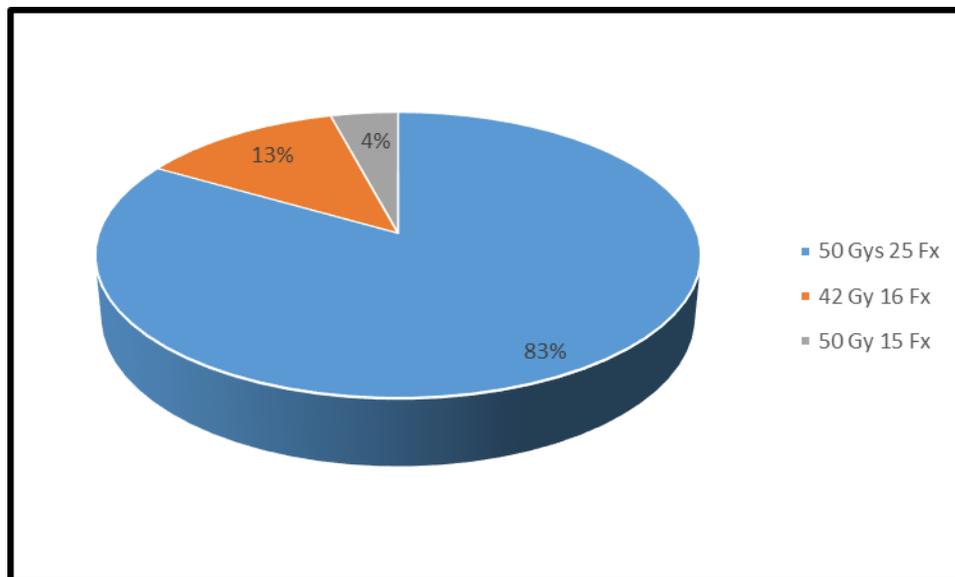
2a Línea	3a Línea
4 FEC / Gemcitabine / P / T	12 Paclitaxel
Gemcitabina / T	3 DOC / Cis
3 Gemcitabina / DOC	
Vinorelbine / T	
DOC / T	

FEC -- 5 FU, Epirubicina, Ciclofosfamida. DOC-- Docetaxel. T – Trastuzumab P – Paclitaxel. Cis -- cisplatino

**Tabla 3. Esquemas de quimioterapia usados en segunda y tercera línea.**

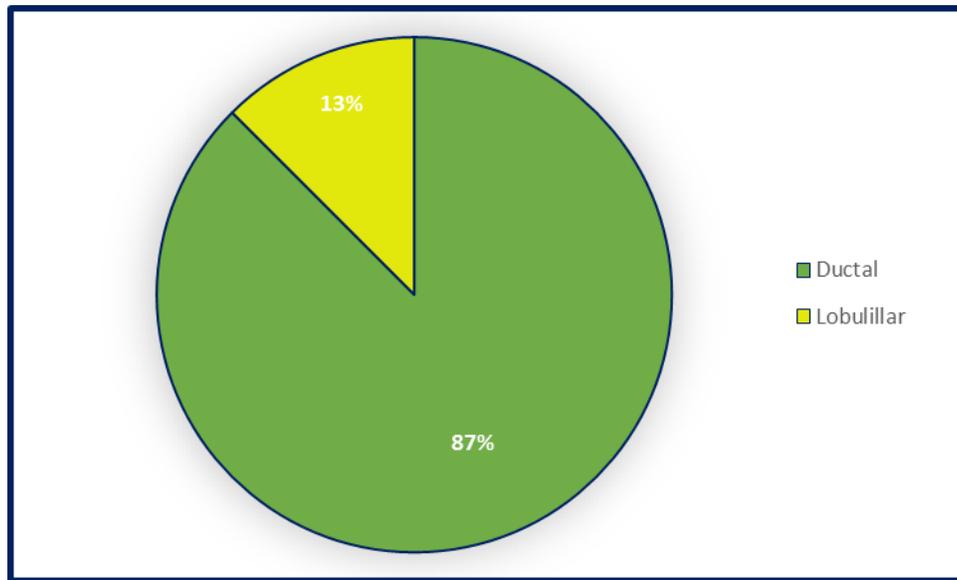
De éstos se cambio el tipo de quimioterapia por presentar progresión de la enfermedad o presentar toxicidad. También se tomó en cuenta aquellos que eran candidatos a recibir terapia blanco de acuerdo a inmunofenotipo.

En cuanto al esquema de radioterapia se encontraron tres esquemas de tratamiento a) 50 Gys en 25 Fx 20 casos (83%), b) 46 Gys en 16 Fx 3 casos (13%), c) 50 Gys en 15 Fx (4%). Cabe notar que este último esquema era en 25 Fx pero hubo suspensión del tratamiento por parte de la paciente por decisión propia. **Figura 4.**



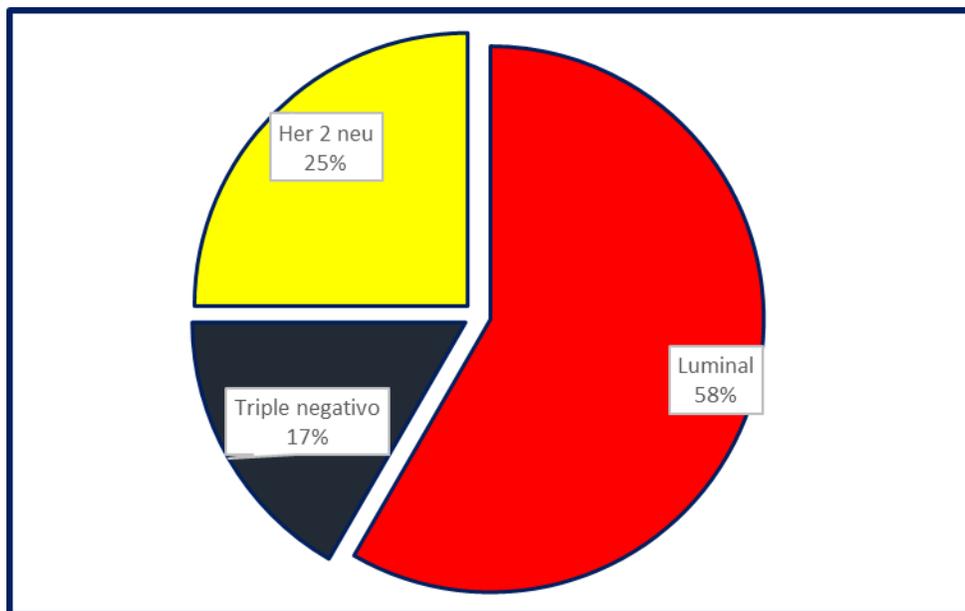
**Figura 4. Esquemas de radioterapia usados.**

Los tipos histológicos obtenidos fueron ductal en 21 casos, 87% y lobulillar en 3 casos 13%. **Figura 5.**



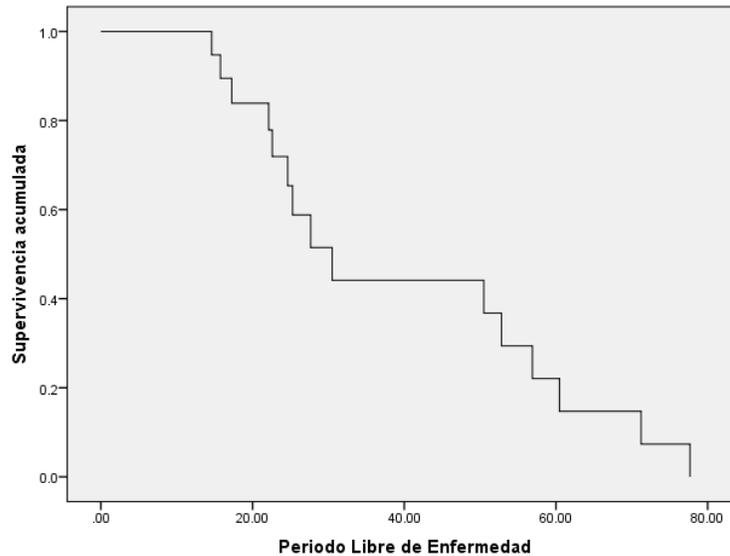
**Figura 5. Tipos histológicos**

De acuerdo a la clasificación inmunohistoquímica se clasificó a las pacientes en a) Luminal n=14 58%, b) Triple negativo - 4 casos 17%, d) Her 2 neu - 6 casos 25%. (No se diferenció entre luminal A y luminal B debido a que no se contaba en todos los reporte con Ki 67). **Figura 6.**



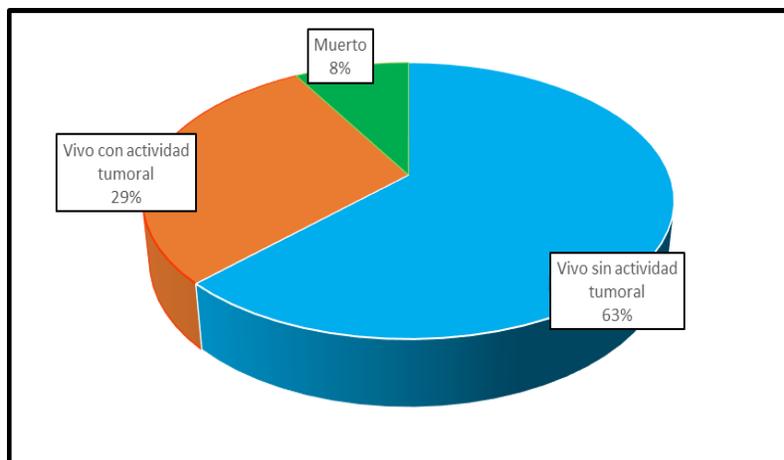
**Figura 6. Clasificación fenotípica de acuerdo a estado de receptores hormonales.**

Para el periodo libre de enfermedad se tomó la fecha de término del tratamiento otorgado, ya sea radioterapia, manejo quirúrgico, y quimioterapia posterior al manejo quirúrgico en las pacientes que eran candidatas a manejo con terapia blanco de acuerdo al estado de receptores hormonales Her 2 positivo con Traztuzumab, y el momento en el que presenta recurrencia o murieron por causas secundarias a la neoplasia. Obteniendo una media de periodo libre de enfermedad de 29.2 meses (rango 6-77). **Figura 7.**



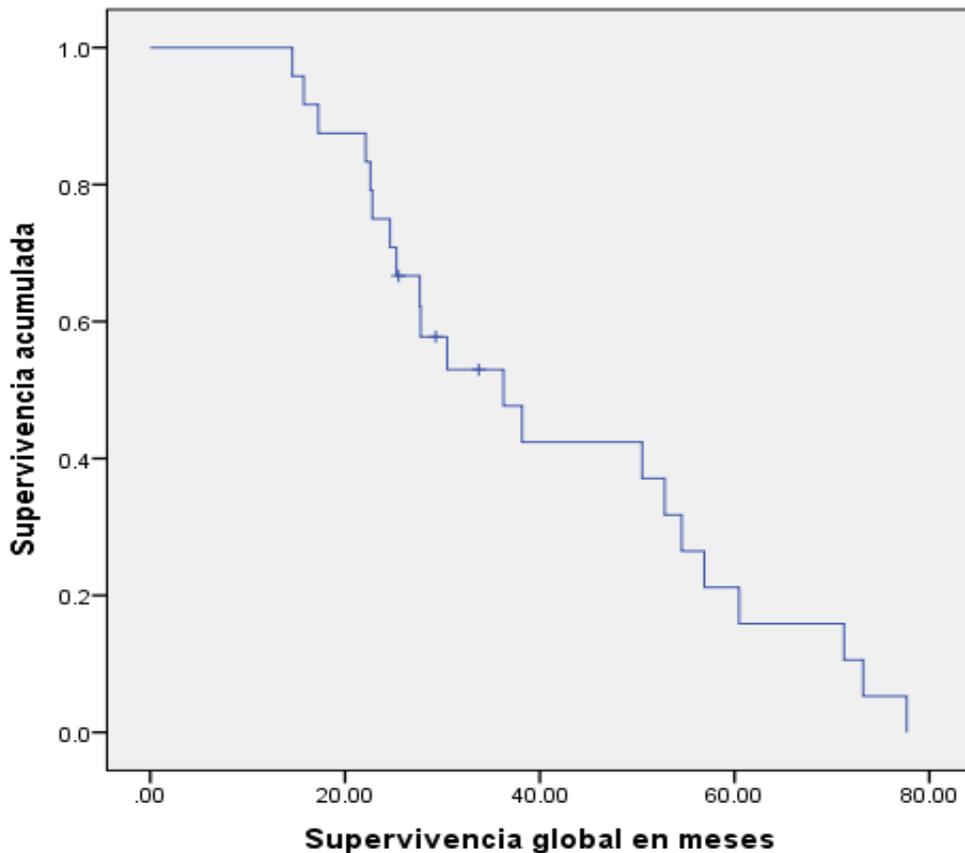
**Figura 7. Periodo libre de enfermedad**

De acuerdo al estado actual de los casos estudiados se obtuvo que actualmente 15 permanecen con vida sin datos de actividad tumoral (63%), 7 continúan con vida sin embargo con recurrencia en sitios ya comentados (29%), y 3 casos murieron secundario a complicaciones y progresión de la enfermedad (8%). **Figura 8.**



**Figura 8. Estado actual de las pacientes.**

La media de supervivencia es de 37 meses (rango de 14 a 77) con una supervivencia a 5 años de 17 %. **Figura 9.**



**Figura 9 Supervivencia Global**

De los 24 pacientes 7 presentaron recurrencia 21.9 %, de estas: 3 fueron a nivel local, 3 en hígado, 1 en sistema nervioso central. **Tabla 4.**

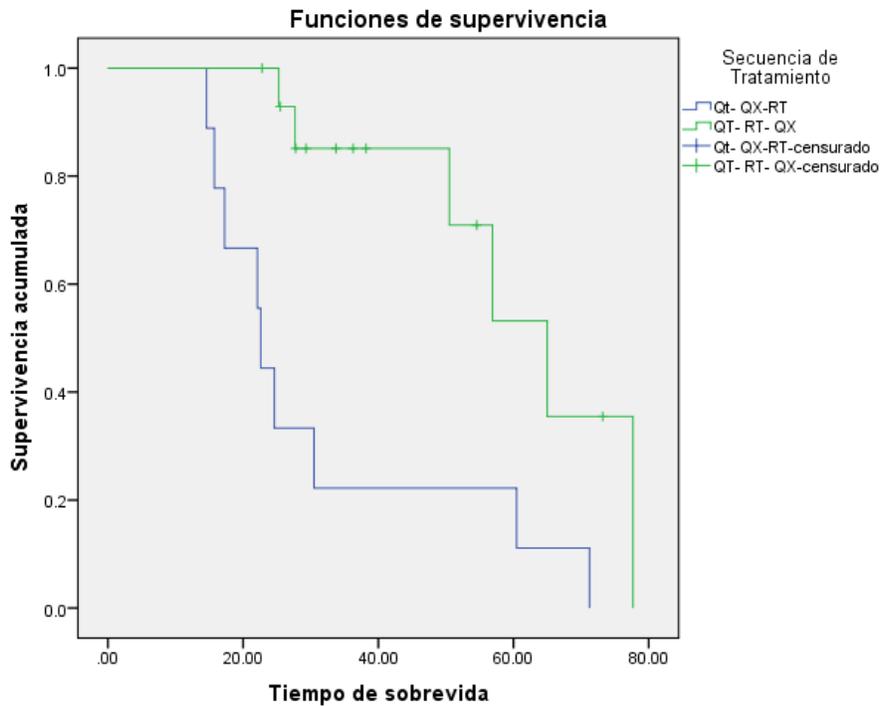
Recurrencia	
Local	3
Hígado	3
SNC	1

SNC – Sistema Nervioso Central

**Tabla 4. Sitios de recurrencia**

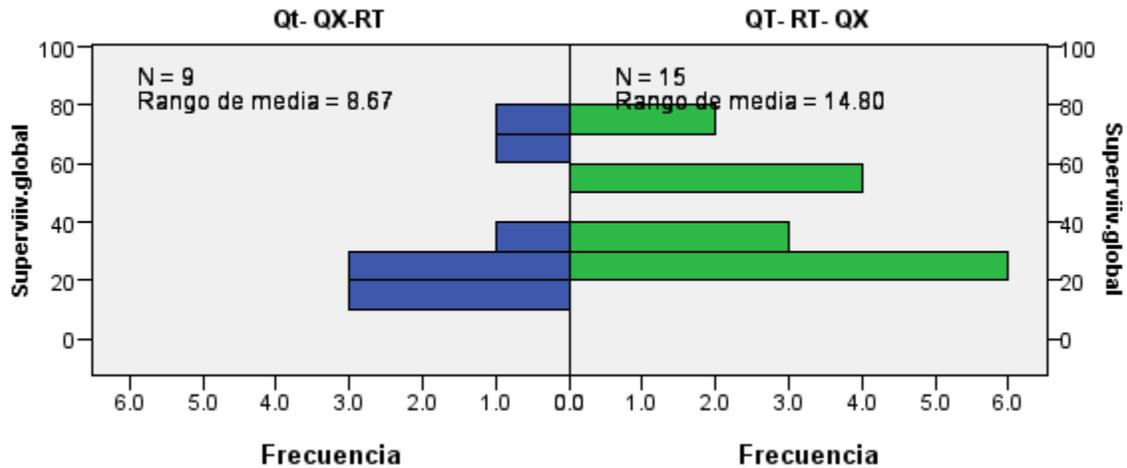
Y éstas se presentaron durante el seguimiento con una mediana de 11.9 meses (rango 8 a 20).

Tomando en cuenta la modalidad de tratamiento usado se obtuvo una Sobrevida global en los pacientes manejadas con esquema multimodal a base de QT – Qx – RT fue de 31 meses (rango 14 a 71 meses), y el estimado de Sobrevida global para pacientes manejadas con la secuencia de QT – RT – Qx fue de 42.9 meses (22 a 77 meses). Lo cual fue estadísticamente significativo con un valor de p de 0.003. **F igura 10.**

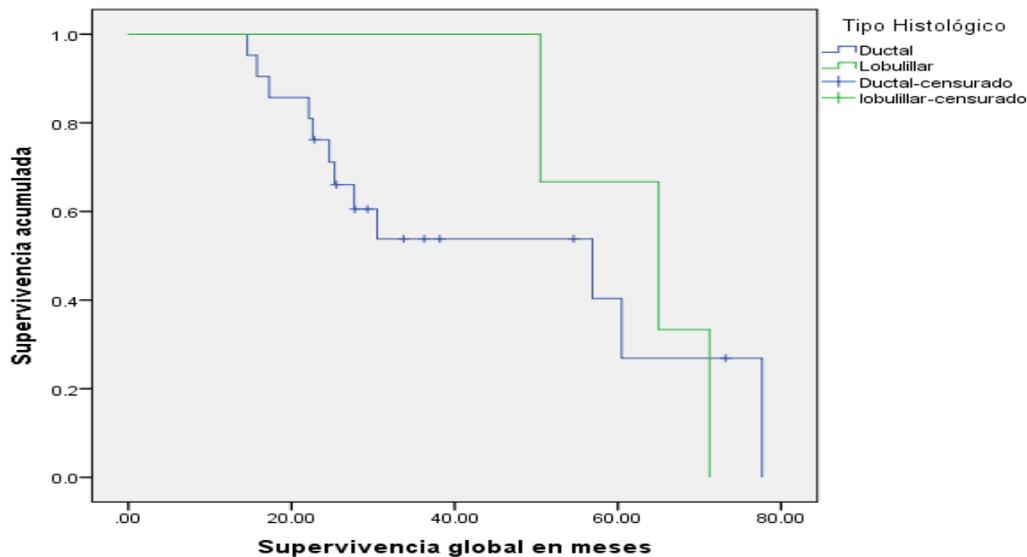


**Figura 10. Sobrevida global de acuerdo a la secuencia de tratamiento usado.**

Aplicando la prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes arroja una significancia estadísticamente significativa a favor de la secuencia quimioterapia, radioterapia, y cirugía. P 0.041

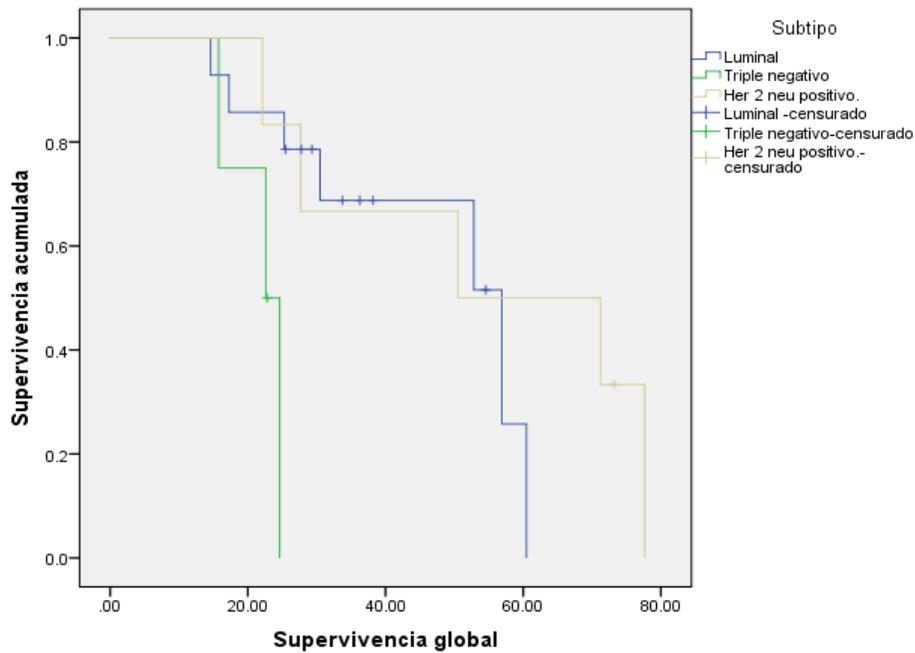


En relación al tipo histológico se observó que el tipo ductal presenta una supervivencia estimada de 56.9 meses (rango de 15 a 98), y el tipo lobulillar de 65 meses (rango de 41 a 88), con una p de 0.786. **Figura 11.**



**Figura 11. Supervivencia global tomando en cuenta el tipo histológico.**

En relación al subtipo de acuerdo al estado de receptores hormonales se obtuvo que: El subtipo luminal presentó una supervivencia global de 35.9 meses (rango 14-60), el subtipo triple negativo fue de 21.4 (rango 16-25), el subtipo Her 2 neu fue de 53 (rango 22-77) Con una significancia estadística de 0.027 por Log Rank. **Figura 12**



**Figura 12. Supervivencia global de acuerdo a fenotipo.**

Tabla 5. Análisis multivariado que compara los resultados de Supervivencia y Periodo libre de enfermedad según secuencia de tratamiento, histología e inmunofenotipo.				
		Supervivencia global	Periodo libre de enfermedad	P
Secuencia de tratamiento				0.004*
-QX-QX-RT	Mediana	22.6 (14-71)	22.6 (14-71)	
- QX-RT-QX	Mediana	36 (22-77)	22.8 (6-77)	
Tipo histológico				0.958*
Ductal	Mediana	27 (14-77)	22 (6-77)	
Lobulillar	Mediana	52 (50-71)	52 (50-71)	
Inmunofenotipo				0.037**
Luminal	Mediana	32 (14-60)	18 (6-60)	
Triple negativo	Mediana	22 (15-24)	22 (15-24)	
Her2 Neu	Mediana	60 (22-77)	39 (16-78)	
Global		29 (14-77)	22 (6-77)	
P = * U de Mann Whitney ** Kruskall Wallis				

## DISCUSIÓN

Se ha reportado múltiples publicaciones acerca del pronóstico de las pacientes con cáncer de mama inflamatorio, sin embargo debido a la rareza de esta patología es difícil poder determinar un pronóstico acertado de esta patología con la modalidad de tratamiento establecido.

La edad de las pacientes estudiadas estuvo dentro del rango de los 29 a 67, con una mediana de 51 años, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura 22 a 91 años, con una mediana de 53 años (48).

En cuanto el tipo histológico lo reportado en la literatura es que el tipo ductal se encuentra en un 84%, lo que coincide con lo encontrado en nuestra revisión presentándose en un 87%. (48)

En cuanto al subtipo de acuerdo al estado de receptores hormonales se tiene que los que tienen receptores de estrógeno y progesterona positivos son un 77 %, en lo encontrado en nuestro estudio es de un 58%, en cuanto al Her 2 lo reportado es de un 32 % y en nuestro estudio fue de un 25%. Según lo reportado en la literatura los pacientes que presentaban el subtipo triple negativo eran más frecuentes las metástasis, lo que no concuerda con nuestro estudio ya que se presentó en el subtipo luminal con un 84% de los casos.

La mediana de supervivencia reportada en los estudios es de 107 (rango 71 a aun no alcanzado) y una supervivencia global a 5 años de 62% (rango 55 - 67). (48)

En nuestro estudio la supervivencia global fue de 29 (rango de 14 a 77) y el periodo libre de enfermedad fue de 22 meses (rango de 6 – 77).

Lo que demuestra la agresividad que tiene esta patología comparado con otros tipos de cáncer de mama y la importancia de poder tener un pronóstico acertado de esta patología.

**Tabla 6. Cuadro comparativo.**

Parámetro	Jennifer M. Matro (48)	Gómez del Toro – Servín
Edad	53 (22-91)	51 (29 - 67)
Seguimiento. (meses)	29	37
Tipo histológico		
Ductal	567 (84%)	21 (87%)
Lobulillar	41 (6%)	3 (13%)
Subtipo		
RE y RP	229 (34%)	14 (58%)
Triple negativo	175 (26)	4 (17%)
Her 2 Neu	213 (32%)	6 (25%)
Desconoce	56 (8%)	
Periodo libre de enfermedad		22 (6 – 67)
Supervivencia Global	107 (71 – aun no alcanzado)	29 (14-77)

## CONCLUSIONES

El manejo multimodal es el que ha mejorado el pronóstico de la pacientes con cáncer de mama inflamatorio, esto comparado con el control que pudiera lograrse con el manejo unimodal.

La secuencia de tratamiento multimodal que demostró un periodo libre de enfermedad y supervivencia global más largos fue la secuencia de iniciar con quimioterapia, seguido de radioterapia y posteriormente el manejo quirúrgico con una p de 0.003 lo que es estadísticamente significativo.

Se presentó una gran heterogeneidad en cada uno de sus modalidades observándose hasta 13 esquemas diferentes de quimioterapia usados, y dos de radioterapia, los cuales requieren un estudio posterior para determinar cuál es el que presente una respuesta más favorable, lo cual se verá reflejado en el control de la enfermedad y por consecuencia mejorando el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global.

El tipo histológico no presentó diferencias en cuanto a su relación con la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad.

El subtipo de acuerdo al estado de receptores hormonales que si mostro una supervivencia mayor fue el Her 2 neu y el subtipo luminal, con una diferencia estadísticamente significativa de 0.037, esto quizá debido a la respuesta favorable en el que se ha visto involucrado el empleo de terapia blanco molecular.

Los resultados y conclusiones a las que se llegó deben tomarse con cautela, ya que debido la rareza de presentación de esta patología no fue posible obtener más pacientes para su análisis y llegar a aseveraciones con una suficiente fuerza estadística.

## RECOMENDACIONES

Se sugiere implementar el tratamiento para estas pacientes con quimioterapia (4 FEC 4 DOC), posteriormente manejo de radioterapia 50 Gys en 25 Fx y por último el manejo quirúrgico con mastectomía radical modificada, dejando el manejo de terapia blanco para las pacientes que presenten receptores positivos para Her 2 neu. Lo cual mostró en éste estudio un mejor control de la enfermedad con el subsecuente mayor periodo libre de enfermedad y supervivencia global. Sin embargo se recomienda continuar la captura de datos con el posterior análisis de este para poder llegar a una guía de tratamiento.

## B. REFERENCIAS

### BIBLIOGRAFIA

- (1) Taylor G, Meltzer A. Inflammatory carcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1938;33:33– 49.
- (2) Lee BJ, Tannenbaum NE. Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 924;39: 580– 595.
- (3) Yamauchi, Hideko et al. Inflammatory Breast Cancer: What We Know and What We Need to Learn. *The oncologist. Breast Cancer.* 2012;17:891–899.
- (4) Taghian, Alphonse. Et al. Inflammatory Breast Cancer: Clinical features and treatment. 2013 Up To Date.
- (5) Edge SB, Byrd DF, Et al (eds) American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7ª edición. Springer, New York. 2010.
- (6) Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:966.
- (7) Wingo PA, Jamison PM, Young JL, et al. Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2004;15:321e328.
- (8) Fernandez Sandra. Et al. Inflammatory breast cancer (IBC): clues for targeted therapies. *Breast Cancer Res Treat* (2013) 140:23-33.
- (9) Anderson, William F. et al. Epidemiology of Inflammatory Breast Cancer (IBC). *Breast Dis.* 2005 ; 22: 9–23.
- (10) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010:347-76.

- (11) Dawood S, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22:515
- (12) Chow, CK. Imaging in inflammatory breast carcinoma. *Breast Dis* 2005-2006; 22:45.
- (13) Viola A, Vasallo A. Cáncer inflamatorio de mama. Estudio de 53 casos. Pautas diagnóstico y tratamiento. *Cir.Uruguay* 1982; 52(3): 277-284.
- (14) Ellis D, Teitelbaum S. Inflammatory carcinoma of the breast: a pathologic definition. *Cáncer* 1974;33:1045-1047.
- (15) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011;22:1736–1747.
- (16) Cárdenas-Sánchez, J. Et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Volumen 12, Supl 3, Noviembre 2013.
- (17) Taylor G, Meltzer A. Inflammatory carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1938; 33:33-49.
- (18) Haagensen C. Enfermedades de la mama. Carcinoma inflamatorio. 3ªed. Filadelfia. WB. Saunders 1986 pp.848-854.
- (19) Abrams J, Aisner J. The Evolving Approach to Stage III Breast Cáncer. In: *Current Clinical Oncology Breast Cáncer* A.R.Liss Inc. New York, 1989, pp 143-161.
- (20) Fields J, Kuske R, Perez C, Fineberg B, Barlett N. Prognostic factors in inflammatory breast cancer. Univariate and multivariate analysis. *Cáncer* 1989;63: 1225-1232.

- (21) Kaufmann M. Et al. Locoregional Treatment of Primary Breast Cancer Consensus Recommendations From an International Expert Panel. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1184-91. doi: 10.1002/cncr.24874.
- (22) Thoms W, Mc Neese M, Fletcher G, Buzdar A, Singletary E, Oswald M. Multimodal treatment for inflammatory breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 17: 739-745.
- (23) Ueno NT, Buzdar AU et al. Combined- modality of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M D Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997 40:321-329
- (24) Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:474-484.
- (25) Damast S, Ho AY, Montgomery L, et al. Locoregional outcomes of inflammatory breast cancer patients treated with standard fractionation radiation and daily skin bolus in the taxane era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77: 1105-1112.
- (26) Abramowitz MC, Li T, Morrow M, et al. Dermal lymphatic invasion and inflammatory breast cancer are independent predictors of outcome after postmastectomy radiation. *Am J Clin Oncol* 2009;32: 30-33.
- (27) Chu A, Wood W, Doucette J. Inflammatory breast carcinoma treated by radical radiotherapy. *Cancer* 1980;45:2730-2737.
- (28) Woodward, Wendy A. Postmastectomy Radiation Therapy for Inflammatory Breast Cancer: Is More Better? *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 89, No. 5, pp. 1004e1005, 2014
- (29) Yang, CH, Cristofanilli, M. Systemic treatments for inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005-2006; 22:55.

- (30) Chevalier B, Roche H, Oliver JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD). Results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*. 1993;16(3):223-228.
- (31) Liauw SL, Benda RK, Morris CG, Mendenhall NP. Inflammatory breast carcinoma: outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease. *Cancer* 2004; 100:920.
- (32) Bauer RL, et al. Therapy for inflammatory breast cancer: impact of doxorubicin-based therapy. *Ann Surg Oncol* 1995 2:288-294.
- (33) Arce- Salinas C. et al. Tratamiento de cancer de mama en una institución del tercer nivel con el SP. *Rev Invest Clin* 2012; 64 (1): 9-16
- (34) Rehman, Sana. Et al. Modern Outcomes of Inflammatory Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*. Jan 10 2012.
- (35) Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. Long-Term Follow- Up for Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer Patients Treated With Multimodality Therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:4067–4074
- (36) Cristofanalli M. Buzdar-Angulo AM. Et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 2001. 92: 1775-1782
- (37) Cristofanalli M. Buzdar-Angulo AM. Et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 4:415-419.
- (38) Gianni L., Eiermann W, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone in patients with HER 2 positive locally advanced breast cancer. (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER 2 negative cohort. *Lancet* 2010 375:377-384.

- (39) Dawood S, Gong Y, et al. Trastuzumab in primary inflammatory breast cancer (IBC): high pathological response rates and improved outcome. *Breast J* 2010 16(5): 529-532.
- (40) Abrams J, Aisner J. The Evolving Approach to Stage III Breast Cancer. In: *Current Clinical Oncology Breast Cancer* A.R.Liss Inc. New York, 1989, pp 143-161.
- (41) Perez C, Fields J, Fracasso P, Philpott G, Soares R, Taylor M, et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 466-476.
- (42) Thoms W, Mc Neese M, Fletcher G, Buzdar A, Singletary E, Oswald M. Multimodal treatment for inflammatory breast cancer. *Int. J. Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989; 17: 739-745.
- (43) Cajaraville, G. Et. Al. *Farmacia Hospitalaria, Oncologia.* Pag. 1172- 1226.
- (44) Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22:515.
- (45) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703.
- (46) Gonzalez Angulo, Ana. Et al. Trends for Inflammatory Breast Cancer: Is Survival Improving?. *The Oncologist. Breast Cancer.* 2007;12: 904 –912
- (47) Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994; 74:466.
- (48) Matro JM, Li T et al. Inflammatory Breast Cancer Management in the National Comprehensive Cancer Network: The Disease, Recurrence Pattern, and Outcome. *Clinical Breast Cancer, Vol. 15, No. 1, 1-7* <sup>a</sup> 2015

VIII. ANEXOS

A. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Anexo 1.- Hoja de recolección de datos.

Nombre		Afilación		
Diagnóstico				
Edad		EC		Metastasis si / no
Diagnostico histológico.			Embolos linfáticos Si / No	
Tamaño del tumor patológico.				
Tratamiento usado QT neoadyuvante		Tipo de cirugía usada QX		RT
Ganglios positivos patológicos Si / No				
Inmnofenotipo				
	Esquema neoadyuvante usado	No de ciclos	RT usada	Dosis y fracciones

## B. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

“PRONOSTICO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA INFLAMATORIO”.

México, DF a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del año 2016

Número de registro: \_\_\_\_\_

Se busca conocer la supervivencia global y periodo libre de enfermedad en pacientes tratadas en el Centro Medico Nacional Siglo XXI. Ya que es una entidad rara con un pronóstico malo, el cual ha mejorado con los tratamientos actuales y la terapia multimodal.

Se medirá la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad en las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Posibles riesgos y molestias: los propios de los tratamientos otorgados según sea el caso, (quimioterapia, cirugía, radioterapia).

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Se busca tener un pronóstico fideligno a las usuarias del servicio que tengan diagnóstico de Cáncer de mama inflamatorio.

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto.

En caso de que se presenten daños causados por la investigación la institución otorgara el tratamiento médico necesario.

Los beneficios al término del estudio: tener datos estadísticos, de las usuarias con diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio.

El Investigador responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: Investigador Responsable: Dr. Mauricio Gomez del Toro. Colaborador: Dr. Carlos Alberto Servín Hernández.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

n caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico:

[comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

**Anexo 3.- Cronograma de actividades**

<b>Actividad</b>	<b>Nov - Dic 2015</b>	<b>Enero 2016</b>	<b>Febrero 2016</b>	<b>Marzo 2016</b>	<b>Abril 2016</b>	<b>Mayo 2016</b>	<b>Junio-Julio 2016</b>
Investigación bibliográfica	*****	****					
Elaboración del proyecto		*****					
Envió a aprobación por comité		****	****	****	****		
Recolección de datos						*****	
Análisis de los resultados						****	*****
Reporte final							*****
Entrega de la tesis							****

## Anexo 4. Clasificación. TNM. (25)

T Tumor primario.	
Tx.	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> .
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

N Ganglios linfáticos regionales (clínico)	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente).
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.

pN Ganglios linfáticos regionales (patológico)	
pNX	No se estudiaron los ganglios regionales.
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores a 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pN0(i-)	Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.
pN0(i+)	Sin metástasis histopatológicas pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores a 0.2 mm.
pN0(mol-)	Sin metástasis por histopatología ni estudios de RT-PCR.
pN0(mol+)	Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn).
pN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.

pN1mi	Micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm).
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor a 0.2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor a 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen).
pN3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.

M Metástasis a distancia	
MX	No evaluable
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

Estadificación.			
Estadio.	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	N	M1