



11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

173

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

ESTUDIO COMPARATIVO EN PACIENTES CON CANCER
DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS CON
INHIBIDORES DE LAS AROMATAZAS VS. TAMOXIFENO
IMPACTO EN LA SOBREVIDA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :
DRA. DONAJI MOLOTLA XOLALPA



CENTRO MEDICO LA RAZA
Dep. de Gineco-Obstetricia
Inst. de Enseñanza e Investigación

ASESORES: DR. GERMAN CASTELAZO RICO
DRA: MA. ANTONIETA BAZAVILVAZO RODRIGUEZ



IMSS

MÉXICO D.F.

OCTUBRE 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ESTUDIO COMPARATIVO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS CON INHIBIDORES DE LAS AROMATASAS VS TAMOXIFENO IMPACTO EN LA SOBREVIDA

Investigador principal: Dr. Germán Castelazo Rico*

Alumno: Dra. Donají Molotla Xolalpa **

Colaboradores:

Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez ***

Sede:

Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 C.M.N.R. del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Servicio de Oncología.

* Cirujano Oncólogo del Servicio de Oncología del H.G.O. No. 3, Centro Médico Nacional la Raza

** Médico Residente del 4º año de Gineco-Obstetricia H.G.O. 3, C.M.N.R. I.M.S.S.

*** Médico adscrito a la Jefatura de Investigación en Salud H.G.O. 3, C.M.N.R.

**Gracias por
todo a los
que están y
también a los
que no
están.**

Índice

Contenido	Página
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
OBJETIVO GENERAL	11
HIPÓTESIS GENERAL	11
PROGRAMA DE TRABAJO	12
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	24
CRONOGRAMA	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	28

Resumen

TÍTULO: Estudio comparativo en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con inhibidores de las aromatasas (anastrozol) vs tamoxifeno impacto en la sobrevida.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Experimental, prospectivo, comparativo, de causa efecto.

OBJETIVO: Determinar y comparar la evolución clínica y la sobrevida del cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico en pacientes con dos modalidades terapéuticas como los inhibidores de las aromatasas (anastrozol) y tamoxifeno.

MATERIAL Y METODOS: Bajo consentimiento informado se captaron 20 pacientes con diagnostico de cáncer de mama localmente avanzado y que no estuvieran fuera de tratamiento oncológico, en las cuales se utilizó de forma aleatoria dos modalidades terapéuticas anastrozol (1 mg por día) y tamoxifeno (20 mg diariamente) ambos por 2 años, previa verificación de receptores estrógeno- progesterona positivos, se valoró la respuesta al tratamiento clínica y paraclínicamente, al cabo de 2 años se verificaron los resultados, se estudiaron variables como: estirpe histológica, etapa al comienzo del estudio, tratamiento previo a la hormonoterapia, sobrevida y respuesta al tratamiento

RESULTADOS: De las pacientes que participaron en el estudio 10 se encontraban en EIII (59%), 16 de ellas con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante (80%) el tratamiento previo a la hormonoterapia en la 6 casos fue MRM. La respuesta completa se observó en 14 (80%) la sobrevida a dos años fue de 95%. En las pacientes que recibieron anastrozol no se observó ningún efecto adverso mientras que en el grupo tratado con tamoxifeno se presentaron en 2 casos vasculitis, en uno hiperplasia endometrial en otro más cáncer de endometrio y también en un caso trastornos gastrointestinales. La respuesta observada fue: completa en 6 casos (60%) parcial en 2 (20%) con progresion en una paciente (10%) y no respuesta en un caso todos ellos con tratamiento a base de tamoxifeno en el grupo con anastrozol el 80% de la pacientes tuvieron respuesta completa y 2 estatismo (20%) con paleación del dolor.

CONCLUSIONES: el anastrozol mejora la sobrevida, calidad de vida y presenta menores efectos adversos en pacientes con diagnostico de cáncer de mama con receptores estrógeno progesterona positivos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

MARCO TEORICO

En México el número de pacientes con cáncer de mama se a incrementado, como causa de muerte ocupa el segundo lugar. (1)

La etiología de este padecimiento parece ser que es multifactorial. Entre las muchas causas sugeridas se encuentran la predisposición genética, la pérdida de los mecanismos de defensa inmunológica del huésped y virus, además de otros carcinógenos. Las hormonas especialmente los estrógenos, fueron consideradas una vez como agentes carcinógenos primarios, aunque en la actualidad se cree que se trata de posibles favorecedores de la carcinogénesis. (2,12) Desde finales del siglo pasado e inicios del presente se estudio la relación entre producción de estrógenos por los ovarios y su importante juego en la patogénesis y progresión de la enfermedad. (3)

El uso sistemático de una clasificación permite planear los diferentes tratamientos, la etapa III del cáncer de mama constituye una situación incurable por el gran avance locorregional, lo extenso del tumor (más de 5 cm), la infiltración de este a piel, plano costal o ambos (T4, A, B, C), las características inflamatorias (carcinoma agudo), el estado de los ganglios regionales, que pueden coalescer en la axila o fijarse a la pared de la misma (N2), o la extensión metastásica de los ganglios de la cadena de lo vasos mamaros internos. (N3)

En la etapa clínica III de cáncer de mama se encuentra del 10 al 15% de las pacientes con dicho cáncer en algunos centros; en otros, incluso la cifra aumento 50%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La etapa clínica III se mantiene subdividida en A y B comprende T0, N2, M0, T1, N2, M0, T3, N1, M0 y T3, N2 y M0. En B se incluyen T4, cualquier N, M0, y cualquier T, N3, M0.

En el análisis de las variantes de T:

T0: no hay datos de tumor primario.

T1: tumor de 2 cm o menor en su dimensión mayor.

T1a: tumor de 0.5 cm o menor en su dimensión mayor.

T1b: más de 0.5 cm, pero menor de 1 cm.

T1c: más de 1 cm pero menor de 2 cm.

T2: tumor de más de 2 cm pero menor de 5 cm en su dimensión mayor.

T3: tumor de más de 5 cm en su dimensión mayor.

T4: tumor de cualquier tamaño, con invasión directa a piel o pared torácica.

T4a: extensión a pared torácica.

T4b: edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la misma mama.

T4c: incluye los datos de T4a y T4b.

T4d: carcinoma inflamatorio.

Nota: la pared torácica incluye costillas, músculos intercostales y serrato anterior pero no pectoral.

N0: no hay ganglios regionales metastásicos.

N1: ganglio metastático ipsilateral.

N2: metástasis a ganglios axilares ipsilaterales, fijas entre si o respecto de otras estructuras.

N3: metástasis a ganglios ipsilaterales de la cadena de vasos mamarios internos. (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La etapa IV, incluye cualquier T, Cualquier T y además las metástasis a distancias dentro de las que se incluyen los ganglios linfáticos supraclaviculares, cervicales o mamaros internos contralaterales. (1)

La terapia endocrina es ampliamente aceptada como adyuvante del cáncer de mama, reduce la síntesis de estrógenos al bloquear los receptores en los tumores que son hormono-dependientes. (5)

El tratamiento sistémico es obligadamente concomitante en esta etapa, puede realizarse después de la cirugía o simultáneamente con radioterapia o en la forma más reciente "neoadyuvante"- quimiohormonal, guiado por el resultado de receptores de estrógenos y progesterona. (1)

La introducción de antiestrógenos eficaces y atóxicos que bloquean los efectos de los estrógenos es relativamente reciente se han convertido en fármacos de primera línea en el tratamiento hormonal del Ca de mama, como coadyuvantes y agentes principales de la enfermedad metastásica. (3)

El citrato de Tamoxifeno resulta eficaz y paliativo en mujeres con enfermedad avanzada cuyo tumor posee receptores de estrógenos, actúa a nivel de mama y útero. (9, 10) El mecanismo de acción del tamoxifeno es inhibir competitivamente de la unión del estradiol a los receptores de estrógeno. El tamoxifeno al ligarse a los receptores de estrógeno induce un cambio en la forma tridimensional del receptor al unirse al elemento reactivo del estrógeno en DNA. En situación normal la estimulación de estrógeno incrementa la producción del factor β de crecimiento transformante por parte de células tumorales un inhibidor autócrino del crecimiento de células tumorales, al bloquear esta vía el efecto neto es disminuir la estimulación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

autócrina de la proliferación del cáncer de mama y captura a la célula en fase G1, además disminuye la producción local del factor insuliniforme del crecimiento por los tejidos vecinos. El factor de crecimiento insuliniforme es un factor parácrino del crecimiento de la célula de cáncer de mama. (4)

Una de las características de las terapéuticas hormonales es que la respuesta puede ser precedida por la presencia de receptores hormonales en especial cuando los valores son mayores de 30 fmol/mg. (1)

La presencia o ausencia de receptores de estrógenos constituye el elemento que mejor predice la reacción o mejoría con la endocrinoterapia.

En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama cuya enfermedad a progresado después del tratamiento con terapia endocrina con tamoxifen se inicia una segunda línea de agente endocrino se prescribe frecuente para máximo beneficio con efectos tóxicos mínimos.

La nueva generación de inhibidores de la aromatasa no esteroideos como el anastrozol son potentes y selectivos. (5) El desarrollo de activos orales potentes y selectivos para el manejo del cáncer de mama, está representado por los inhibidores de las aromatasas. Y representan un avance importante en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas para el tratamiento del cáncer de mama. (10, 11) El anastrozol es un inhibidor de la aromatasa de tercera generación y tiene una mejor eficacia y tolerancia que los agentes previamente utilizados en el cáncer de mama. La inhibición de la aromatasa previene la conversión de andrógenos a substratos de estrógenos con una regresión del tumor hormono sensitivo. (6, 8)

En México como el resto de los países latinoamericanos, el porcentaje de pacientes son diagnosticadas inicialmente con enfermedad localmente avanzada es del 25% al

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

35% los resultados de los tratamientos son decepcionantes ya que por lo menos el 50% tuvieron recurrencia local y solamente un 20% tuvieron sobrevida a 10 años. La introducción de la quimioterapia en cáncer avanzado, así como la misma para enfermedad locorregional o inclusive como adyuvante a la cirugía, ha sido quizá el avance más importante con relación a este padecimiento en las últimas tres décadas.

(6)

El cáncer mamario metastásico es un padecimiento incurable con los métodos actuales de tratamiento como son la quimioterapia sistémica y la manipulación hormona, la sobrevida promedio estimada es de 18 a 24 meses. (7) La mayoría de las veces las recurrencias son sistémicas y por lo tanto, la quimioterapia será la primera opción de tratamiento sobre si existen múltiples sitios de metástasis o quienes cursan con enfermedad visceral. (6)

La necesidad de mejorar programas de quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de mama, se enfatiza por el análisis del resumen de pruebas de adyuvancia que demostraron que aunque ha existido un incremento substancial de avances en quimioterapia adyuvante recaída y muerte son prevenidas en menos de la mitad de mujeres con enfermedad metastásica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama en el servicio de oncología se encuentra con una frecuencia del 75%, siendo el cáncer de mama localmente avanzado con METS Etapa III y IV el 70% según registros del Servicio de Oncología del Hospital de Gineco 3 CMN "La Raza". En éstos casos la indicación de la quimioterapia es el tratamiento indicado, observándose frecuentemente la referencia de pacientes con baja respuesta a este tipo de manejo, contando en el instituto con varias modalidades siendo dos las que se contrastaron en este estudio incluidos en el cuadro básico, tales como los inhibidores de la aromatasa (anastrozol) y el tamoxifeno, fármacos que han demostrado beneficio en la evolución clínica y en la sobrevida de éstas pacientes, sin embargo se encontraba en nuestra población muy poco explorado a través de estudios clínicos controlados, prospectivos sobre eficacia clínica de tratamientos ya protocolizados, por lo que consideramos importante la revisión y evolución de ésta población y así analizar la utilidad y pronóstico de pacientes tratadas con dos modalidades terapéuticas dentro del cuadro básico por lo que surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿ Qué evolución y sobrevida presentan las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico usuarias de dos modalidades terapéuticas como los inhibidores de las aromatatasas como el anastrozol y el tamoxifeno?.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO GENERAL:

Determinar y comparar la evolución clínica y la supervivencia del cáncer de mama localmente avanzado y /o metastásico en pacientes, con dos modalidades terapéuticas de hormoterapia como los inhibidores de las aromatasas (anastrozol) y el tamoxifeno.

HIPÓTESIS GENERAL.

El tratamiento con dos modalidades terapéuticas como los inhibidores de las aromatasas (anastrozol) y el tamoxifeno en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es diferente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO GENERAL:

Determinar y comparar la evolución clínica y la supervivencia del cáncer de mama localmente avanzado y /o metastásico en pacientes, con dos modalidades terapéuticas de hormoterapia como los inhibidores de las aromatasas (anastrozol) y el tamoxifeno.

HIPÓTESIS GENERAL.

El tratamiento con dos modalidades terapéuticas como los inhibidores de las aromatasas (anastrozol) y el tamoxifeno en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es diferente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROGRAMA DE TRABAJO.

Sujetos, material y métodos.

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Oncología del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional " La Raza". Hospital de tercer nivel de atención en donde son referidas pacientes con cáncer de mama. Se incluyeron aquellas que reunieron los criterios y que fueron manejadas por este servicio.

Diseño: ensayo clínico controlado.

Estudio experimental, prospectivo, comparativo, de causa efecto.

GRUPO DE ESTUDIO.

A) CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

Se incluyeron mujeres con cáncer de mama diagnosticados en el servicio de oncología como localmente avanzado y / o metastásico, en las cuales se utilizaron en forma aleatoria dos modalidades terapéuticas de hormonoterapia como los inhibidores de las aromatasas (anastrozol) y el tamoxifeno para su tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B) CRITERIOS DE SELECCIÓN.

❖ *Criterios de inclusión*

1. Sexo: femenino o masculino.
2. Edad: cualquier edad
3. Con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (IIIB o IV) con falla a 1ª Y 2ª línea.
4. Que sea derechohabientes que tengan expediente y estudios completos.
5. Receptores de estrógenos y progesterona positivos. .

❖ *B. Criterios de exclusión.*

1. Pacientes fuera de tratamiento oncológico.

C) Criterios de eliminación.

1. Toxicidad
2. Progresión
3. Ausencia

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se revisaron las pacientes que reunieron los criterios de selección captadas durante el año de 1999 a 2001 con falla a los tratamientos de primera y segunda línea de quimioterapia o que presentaron progresión de la enfermedad y fueron candidatas a hormonoterapia como única modalidad terapéutica y paliativa a base de tamoxifeno y anastrozol.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLES:

Quimioterapia en dos modalidades.

A. VARIABLE INDEPENDIENTE:

1.- Terapia con dos modalidades terapéuticas como los inhibidores de las aromatasas (anastrozol) y el tamoxifeno.

B. VARIABLE DEPENDIENTE.

1. Sobrevida
2. Toxicidad
3. Progresión
4. Causas de interrupción.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES.

HORMONOTERAPIA EN DOS MODALIDADES TERAPÉUTICAS COMO LOS INHIBIDORES DE LAS AROMATASAS (ANASTROZOL) Y EL TAMOXIFENO

1. Es la administración de 1 mg por día administrados por dos años de tratamiento con anastrozol (inhibidor de las aromatasas), en comparación con tamoxifeno 20 mg por día durante dos años.

Variable cualitativa, dicotómica, con unidad de medición adecuada o inadecuada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTIRPE HISTOLÓGICA: determinado por médico patólogo del hospital

RESPUESTA AL TRATAMIENTO: Es la respuesta clínica y paraclínica del cáncer de mama al tratamiento con anastrozol en forma adecuada o inadecuada, con valoración inicial, después de 6 meses y una final después de 2 años, siendo la *unidad de medición*.

- A) completa
- B) parcial
- C) estatismo
- D) no respuesta.

Es una variable cualitativa, con escala de medición: ordinal.

SOBREVIDA: Estado de vida presentado durante 2 años posteriores al tratamiento con anastrozol y tamoxifeno.

Variable cualitativa nominal, dicotómica y su unidad de medición será:

- A) Viva sin actividad tumoral
- B) Viva con actividad tumoral
- C) Muerta con actividad tumoral
- D) Muerta sin actividad tumoral
- E) Perdida de la actividad tumoral
- F) Perdida sin actividad tumoral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TOXICIDAD: Son efectos adversos secundarios al uso e dos modalidades terapéuticas como los inhibidores de las aromatasas (anastrozol) y el tamoxifeno

Variable cualitativa, nominal Unidad de medición.

- A) Hematológica
- B) Gastrointestinal
- C) Dermatológica
- D) Neurológica
- E) Alopecia

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se estudiaron pacientes con Diagnóstico de Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que recibieron tratamiento con dos modalidades terapéuticas como los inhibidores de las aromatasas (anastrozol) y el tamoxifen, durante el año de 1999 en el servicio de oncología registrando evolución y las variables del estudio en una hoja de captación de datos durante los 2 años posteriores al tratamiento establecido por el quimioterapeuta. Se formaron dos grupos en base al cumplimiento de la dosis terapéutica.

Grupo A: Fue aquel que cumplió con el tratamiento inhibidor de aromatasa (anastrozol), adecuado como ya se mencionó anteriormente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grupo B: Fue el que cumplió con el tratamiento de tamoxifeno, descrito previamente.

Comparando los resultados obtenidos en los grupos realizando el análisis estadístico en el paquete computarizado SPSS: Se registró la evolución clínica, la adherencia al tratamiento y las causas de no cumplimiento.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Terapia con dos modalidades terapéuticas como los inhibidores de las aromatasas (anastrozol) y el tamoxifeno.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva como medias, desviación estándar, porcentajes, proporciones, etc. Y estadística analítica tipo Chi cuadrada. Se clasificaron por tipos histológicos, etapas. Valorando regresión logística.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS.

La realización de este estudio fue factible, ya que en Hospital se encuentran pacientes con este diagnóstico, que fueron tratadas con dos modalidades terapéuticas como los inhibidores de la aromatasa (anastrozol) y el tamoxifeno incluidos en el cuadro básico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECURSOS HUMANOS, FISICOS, FINANCIEROS.

- Recursos humanos: investigador, pacientes, ARIMAC, M.P.S.
- Recursos físicos: papelería del investigador, expediente clínico, equipo de computo del hospital y medicamentos dentro del cuadro básico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron pacientes tratadas en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 C. M. R. "La Raza", con diagnóstico de cáncer de mama con confirmación histológica del 1 de enero de 2000 al 1 de enero de 2002, todos valorados en el servicio de oncología en clínica conjunta con elaboración de historia clínica completa, mastografía, biopsia con aspiración de aguja fina (BAAF) y programación a cirugía en las etapas que así lo requerían.

Se tuvieron un total de 20 pacientes asignadas de forma aleatoria, todas las pacientes fueron del sexo femenino (10 de ellas con tratamiento a base de tamoxifen y 10 a base de anastrozol), representando cada grupo el 50%. Del total del grupo diez pacientes se encontraron en E III que representa el 50%, seis en E II 30%, tres en E IV que representa el 15% y una en E I equivalente al 5%.

Con lo que respecta al diagnóstico histológico el más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante con 16 pacientes que representan el 80%, en segundo lugar se encuentra el carcinoma lobulillar infiltrante con tres casos (15%), por último el que con menos frecuencia se diagnóstico fue el carcinoma medular con una sola paciente con 5%.

En todas estas pacientes los receptores estrógeno progesterona fueron positivos y el seguimiento fue por dos años.

El tratamiento previo inicial a la hormonoterapia, fue en seis casos mastectomía radical modificada (MRM) con un 30%; en cinco de ellas quimioterapia (QT) más

rescate más QT representando el 20%; en tres únicamente QT (15%); y en una sola paciente cuadrantectomía más disección radical axilar (DRA) que es el 5%.

En quince pacientes (65%) no se presentaron efectos adversos, en dos (10%) se observo vasculitis, en una efectos gastrointestinales (nausea, vómito y evacuaciones diarreicas) (5%); la hiperplasia endometrial se presento en un caso (5%); mientras que se defecto en una paciente cáncer de endometrio (5%).

La respuesta completa se observó en el 70% (14 pacientes), en dos casos (10%) con respuesta parcial, también en dos casos estatismo (10%); con progresión en un solo caso (5%) y sin respuesta en el 5% de los casos con una paciente.

La sobrevida a dos años que es el seguimiento propuesto por este estudio fue del 95%, diecinueve pacientes. *Tabla I y grafica 1*

Comparando los resultados por grupos separados, en las pacientes con tratamiento a base de tamoxifeno se encontraron Cinco pacientes (50%) en E III, el mismo número se encontró en el grupo tratado con anastrozol; tres pacientes del primer grupo (30%) se encontraron en E II, el mismo número que se etapificaron en el segundo, una paciente del grupo tratado con tamoxifeno se encontró en E IV (10); mientras que en el otro grupo se encontraron dos (20%); una sola paciente se etapifico en E I de el grupo con tamoxifeno (10). *Tabla II y gráfica 2.*

Se encontró el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante en siete pacientes (70%) en el grupo de tamoxifeno, mientras que en el de anastrozol en nueve pacientes (90%). En tres casos el diagnóstico fue de carcinoma lobulillar infiltrante en el primer grupo mientras que un solo caso se reporto como carcinoma medular (10%) en el grupo tratado con anastrozol. *Tabla III y gráfica 3.*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El tratamiento previo al tamoxifeno fue en tres casos mastectomía radical modificada (30%); en tres casos QT más RT (30%); en dos QT más RT más mastectomía de rescate (20%) y en un solo caso (10%) cuadrantectomía más DRA más RT en el caso de las pacientes tratadas con anastrozol en tres de ella se realizó MRM (30%); en dos (20%) QT más RT más mastectomía de rescate más QT y en dos casos (20%) únicamente QT.

En las pacientes con tratamiento a base de anastrozol no se presento ningún efecto adverso, mientras que en el grupo que recibió tamoxifen se presentaron dos casos (20%) vasculitis; en una paciente efectos gastrointestinales (10%); en una paciente (10%) hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en un solo caso (10%)

La respuesta observada en los casos de pacientes tratadas con tamoxifen fue completa en seis casos (60%) mientras que con anastrozol fue en ocho casos (80%); parcial en dos (20%), con progresión en una (10%) y no respuesta en un caso (10%), con tratamiento a base de tamoxifen, en dos casos la respuesta fue de estatismo (20%) en el grupo con anastrozol. *Tabla IV y grafica 4*

La sobrevida en el grupo de pacientes tratadas con anastrozol en dos años fue del 100%, mientras que en las mujeres que recibieron tamoxifen fue del 90%, una paciente falleció por progresión de la enfermedad. *Tabla V y grafica 5*

En pacientes etapificadas como E IV(3) dos de ellas recibieron tratamiento con anastrozol actualmente están vivas con paleación del dolor, la otra paciente recibió manejo con tamoxifeno no tuvo respuesta y falleció.

El valor P fue de .000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

En la última década los avances en el tratamiento del cáncer de mama tiene como objetivo lograr a través de la investigación, la medicina basada en evidencias, la inmunoterapia o terapia génica y anticuerpos monoclonales mejorar la calidad de vida, tener impacto en el periodo libre de enfermedad y mejorar la sobrevida en la enfermedad localmente avanzada y metastásica.

Sin embargo el aumento en el número de casos nuevos registrados por año en mujeres jóvenes así como un incremento en las mujeres en la tercera década de la vida demandan la ejecución de programas de detección encaminados a la prevención y no al tratamiento de la enfermedad,

De tal manera que la importancia en identificar factores pronóstico en grupos de riesgo elevado están encaminados a determinar factores pronóstico relacionados con el tamaño del tumor, grado de diferenciación, estirpe histológica, número de ganglios afectados, permeación vascular y linfática, receptores hormonales que permitan el adecuado tratamiento.

La determinación de sobreexpresión de genes como son: Cerb 2 neu, P 53, Ki-67 y CD3, BRC1, BRC2 y factores de crecimiento tumoral, que permitan aunado a lo anterior identificar grupos de alto riesgo, en los cuales la selección de agentes de quimioterapia como los taxanos que han demostrado tener impacto en la enfermedad metastásica o como terapia neoadyuvante y han superado las respuestas de agentes de quimioterapia como FAC ampliamente conocido en esta línea de tratamiento y ahora sustituido por TAC o bien el uso de Inhibidores de las aromatasas como el anastrozol que han demostrado superar las respuestas a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

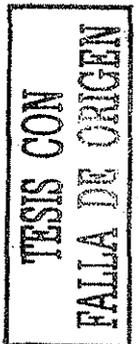
tamoxifeno y finalmente el uso de Herceptin disminuyendo la toxicidad de la poliquimioterapia y mejorando la calidad de vida, periodo libre de enfermedad y sobrevida de las pacientes en etapas III y IV del cáncer de mama.

Finalmente, el futuro del tratamiento del cáncer de mama que es punta de lanza de advenimiento de nuevas drogas y terapia génica está en la investigación y en el conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad, que permitan poseer medicamentos de bajo costo, de mayor disponibilidad y fácil aplicación, que sus efectos adversos sean mínimos y su acción específica sea en la célula tumoral y no en la célula sana, cuya aplicación tenga impacto en la enfermedad y en todas sus etapas con la finalidad de mejorar la sobrevida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES.

1. En base a nuestros resultados podemos concluir lo siguiente los inhibidores de las aromatasas mostraron mayor eficacia clínica que el tamoxifeno
2. El uso del tamoxifeno en pacientes con enfermedad metastásica no demuestran mejoría clínica, ni en la sobrevida o control local de la enfermedad.
3. Tamoxifeno requiere de dosis mayor (20 mg por día) su uso es limitado a 5 años hasta 10 años en la mejor de las series y se acompaña de efectos adversos como son: vasculitis, trastornos gastrointestinales, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio.
4. Anastrozol ha demostrado menores efectos adversos, menor dosis (1 mg por día) en mujeres postmenopáusicas.
5. El factor pronostico más importante en el uso de la hormonoterapia son los receptores hormonales positivos, su ausencia está relacionada con mal pronostico.
6. La enfermedad caracterizada por metástasis óseas y cutanides en este estudio mejoraron.
7. Las etapas tempranas mejorar en su sobrevida con receptores hormonales positivos y uso de anastrozol actualmente vivas sin actividad tumoral.
8. Con anastrozol se logra paliación de la sintomatología, como las metástasis óseas.



CRONOGRAMA.

La realización de este estudio fue en este orden:

1. Delimitación del tema a estudiar.

Septiembre de 1998

2. Recuperación, revisión y selección de la bibliografía.

Octubre – Noviembre de 1998

3. Elaboración del protocolo.

Diciembre de 1998

4. Planeación operativa: reclutamiento de las pacientes.

Enero de 1999 – Enero de 2001

5. Análisis de resultados.

Enero de 2001 – Enero de 2002

6. Redacción, tesis e informes.

Febrero de 2002 – Agosto de 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-TORRES Trujillo, Román Tumores de mama: diagnostico y tratamiento, ed. McGraw-Hill Interamericana; México 1999; pp. 398.
- 2.-DISAIA J., Phillip y otros Oncología ginecológica clínica, ed. Harcourt brace; Madrid 1998, quinta edición; pp.669.
- 3.-DEVITA Jr., Vicent y otros Cáncer: principios y practica de oncología, ed. Medica Paramericana; vol. 2, España 2000, quinta edición; pp. 3125.
- 4.-MÜLLER, Volkmar y col. Partial antagonist betwen steroidal and nonesteroidal antiestrogens in human breast cancer cell lines. En Cancer research No 58, janary 15 , 1998, pp. 263-267.
- 5.-BONNETE Jacques y col. Anastrozole is superior to tamoxifen as first – line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer. november, vol 92 (9) pp. 2247-2258.
- 6.- SANCHEZ. Carlos. Compendio de patología mamaria. Academia Mexicana de cirugía. LGH 1ª Edición 1999.
- 7.- Craig Henderson. Breast Disease. Chapte. 1994 No.22 pp.604.
- 8.- Buzdar AU. Y col. Anastrozole (arimidez) – an aromatase inhibitor for the adyvant setting?. Br J Cancer 2001, Nov; 85 suppl 2:6-10.
- 9.- Jordan VC. And al.. Tamoxifen: a personal retrospective. LancetOncol. 2000 sep; 1(1): 43-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 10.- Koberle D and al. Anastrozole : pharmacological and clinical profile in postmenopausal woman with breast cancer. Expert Rev Anticancer ther 2001, Aug; 1(2): 169 -76.
- 11.- Lonning PE and al. Aromatase inhibitors and inactivators for breast cancer therapy. Drugs Anning 20002; 19(4): 277-298.
- 12.- Esteban A. and al. Expression of estrogen receptor beta Messenger RNA variant in breast cancer. Cancer research, January 1998; 58(15): 210-214.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

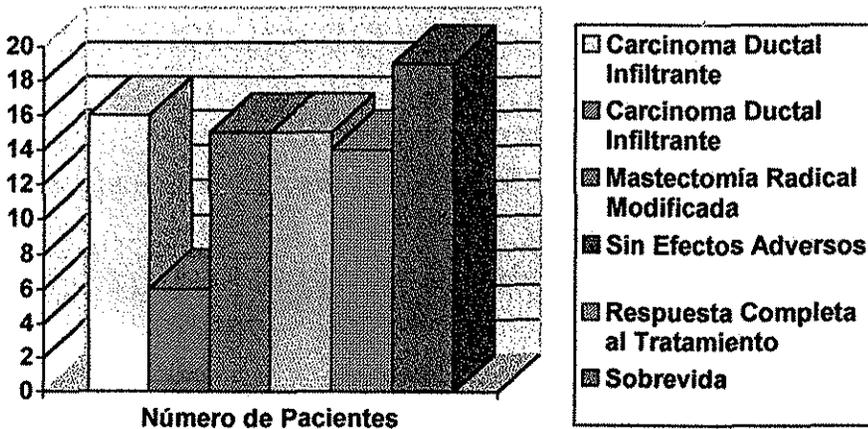
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TABLA I

RELACIÓN DE PACIENTES EN AMBOS GRUPOS Y SUS RESULTADOS MÁS SIGNIFICATIVOS.	
VARIABLES ESTUDIADAS	NÚMERO DE PACIENTES.
Carcinoma Ductal Infiltrante	16
Mastectomía Radical Modificada	6
Sin Efectos Adversos	15
Respuesta Completa al Tratamiento	14
Sobrevida	19

GRÁFICA 1

RELACIÓN DE PACIENTES EN AMBOS GRUPOS Y SUS RESULTADOS MÁS SIGNIFICATIVOS.



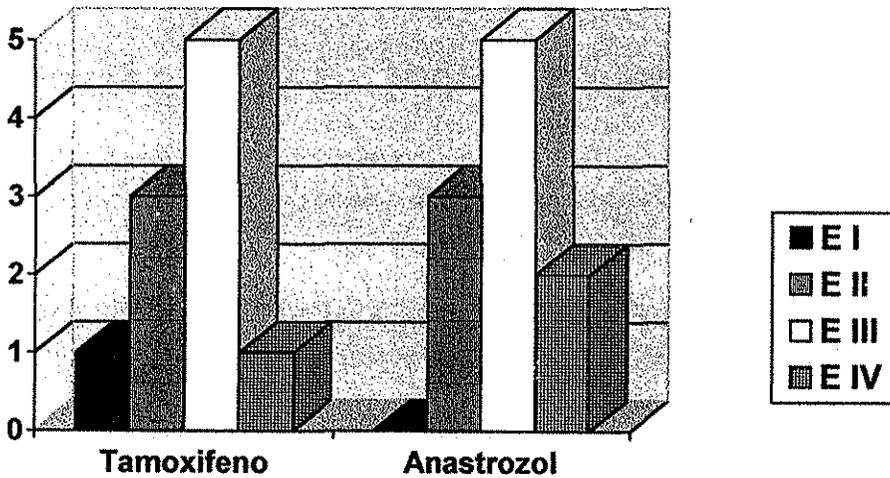
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla II

ETAPIFICACION POR GRUPOS		
Etapa	Tamoxifeno	Anastrozol
E I	1	0
E II	3	3
E III	5	5
E IV	1	2

Gráfica 2

ETAPIFICACION POR GRUPOS



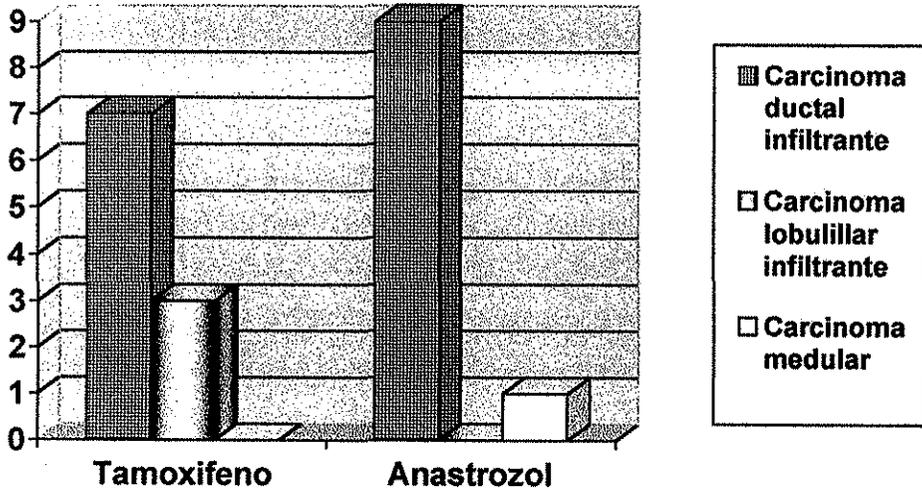
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla III

TABLA COMPARATIVA DE LOS DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS		
Diagnóstico Histológico	Tamoxifeno	Anastrozol
Carcinoma ductal infiltrante	7	9
Carcinoma lobulillar infiltrante	3	0
Carcinoma medular	0	1

Gráfica 3

GRAFICA COMPARATIVA DE LOS DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS



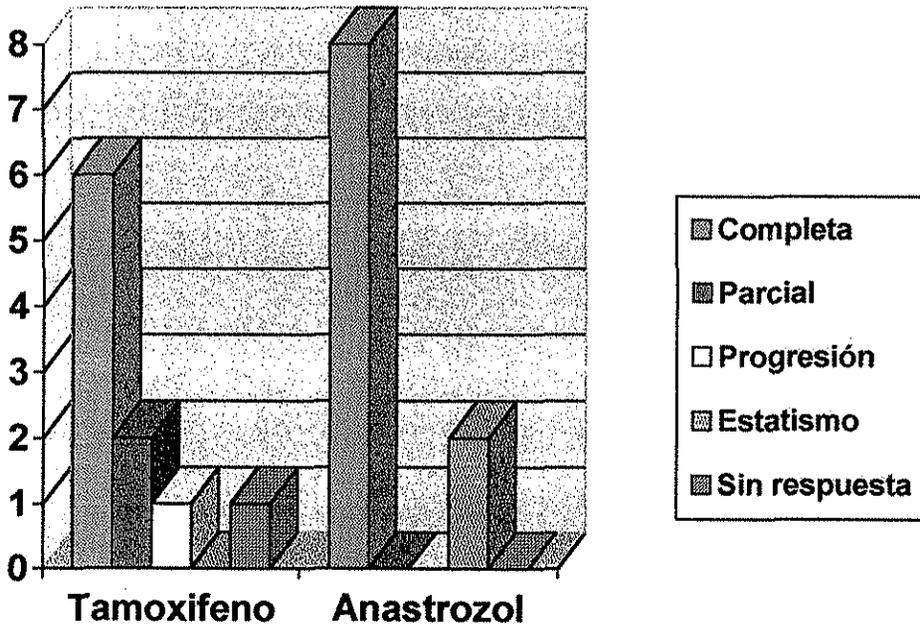
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla IV

TABLA COMPARATIVA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN AMBOS GRUPOS		
Respuesta al tratamiento	Tamoxifeno	Anastrozol
Completa	6	8
Parcial	2	0
Progresión	1	0
Estatismo	0	2
Sin respuesta	1	0

Gráfica 4

GRAFICA COMPARATIVA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN AMBOS GRUPOS



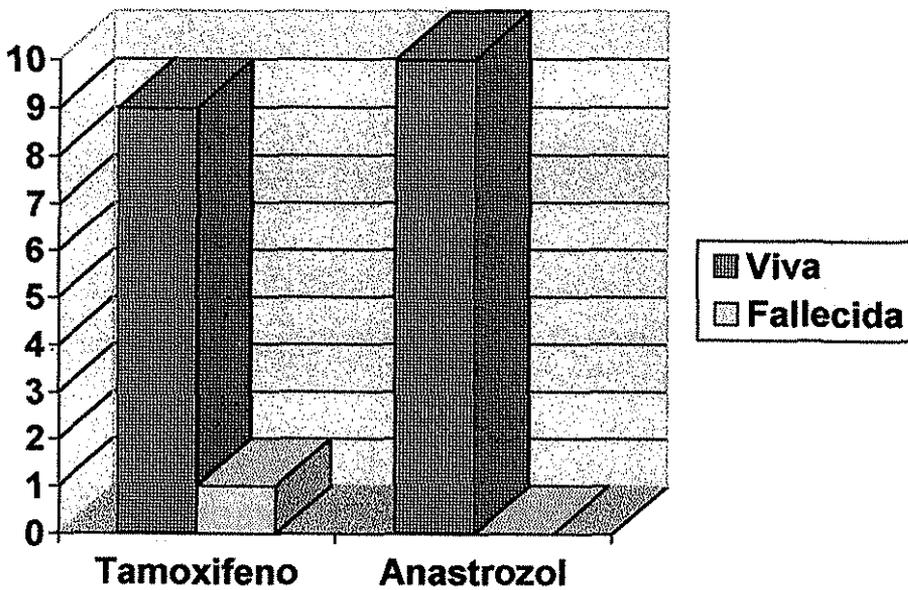
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla V

TABLA COMPARATIVA DE LA SOBREVIDA A DOS AÑOS		
Sobrevida a dos años	Tamoxifeno	Anastrozol
Viva	9	10
Fallecimiento	1	0

Gráfica 5

GRAFICA COMPARATIVA DE LA SOBREVIDA A DOS AÑOS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

NOMBRE: _____ AFILIACIÓN: _____

EDAD: _____ ESTADO CIVIL: _____ TEL: _____

DIAGNOSTICO INICIAL _____

TRATAMIENTO PREVIO A LA HORMONOTERAPIA: _____

RESULTADO A RECEPTORES ESTRÓGENO-PROGESTERONA:

POSITIVO: _____ NEGATIVO: _____

RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

COMPLETA	PARCIAL	PROGRESION	ESTATISMO	SIN RESPUESTA

TOXICIDAD: HEMATOLOGICA DERMAT. NEUROP. ALOPECIA
 ALERG. OTROS, ESPECIFICAR: _____

OBSERVACIONES:

PROGRESIÓN SI () NO ()

TIEMPO DE SEGUIMIENTO: _____

ESTADO ACTUAL: VIVA SAT :
VIVA CAT:
MUERTA SAT:
MUERTA CAT:
PERDIDA:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN