

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**" Factores Pronósticos Asociados a Recurrencia en
Cáncer de Mama Locorregionalmente Avanzado".**

T E S I S

Para Obtener La Especialidad en:
ONCOLOGIA MEDICA

Presenta:

DRA. ERIKA BETZABE RUIZ GARCIA

MARZO 2004



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.



Dr. Serafin Delgado Gallardo.
Jefe de Enseñanza.
Hospital de Oncología.
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Dr. Juan Alejandro Silva.
Jefe de Servicio de Oncología Médica.
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica.
Hospital de Oncología.
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Dr. Mario Pérez Martínez
Asesor de Tesis.
Hospital de Oncología.
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

Increíblemente han pasado varios años desde que inicie esta carrera, a lo largo de los cuales he conocido mucha gente que de alguna manera ha influenciado mi forma de ser y de pensar.....

Soy una mujer muy afortunada porque Dios me dio la oportunidad de conocer, disfrutar y compartir muchas vivencias con mi abuela, además de contar con el apoyo incondicional, amor y cariño de mi madre y hermanos, y también por haberme permitido encontrar y disfrutar la verdadera amistad.

Gracias a cada uno de ustedes por estar conmigo, por ayudarme y aconsejarme e incluso tolerar mis malos momentos....

ÍNDICE.

Introducción	01
Antecedentes	02
Planteamiento del Problema	04
Objetivos	05
Material y Métodos	06
Resultados	07
Conclusiones	13
Bibliografía	14

INTRODUCCIÓN.

La historia natural del cáncer de mama se caracteriza por una marcada heterogeneidad. Algunas pacientes presentan un curso clínico indolente, mientras que otras experimentan una rápida progresión de la enfermedad y muerte en pocos meses. Estas diferencias clínicas y biológicas de la enfermedad han sido el principal factor que ha impedido el desarrollo de una modalidad de tratamiento efectivo en las diferentes etapas del cáncer de mama.

Durante las pasadas dos décadas, el manejo del cáncer de mama ha sufrido importantes cambios. Primero, el desarrollo de pruebas genéticas-moleculares ha permitido una mejor comprensión de los procesos de invasión y metástasis del cáncer de mama. Segundo, han mejorado las técnicas de escrutinio lo que ha permitido identificar un mayor número de pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas. Tercero, el manejo quirúrgico conservador ha demostrado ser tan efectivo como la cirugía radical en pacientes seleccionadas con cáncer de mama en etapas tempranas. Cuarto, el tratamiento sistémico (citotóxico y hormonal) de manera complementaria en pacientes con enfermedad temprana y previamente resecaadas, ha demostrado mejorar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Quinto, implementar la terapia sistémica primaria, o también llamada preoperatoria, neoadyuvante o de inducción en pacientes con enfermedad locorregionalmente avanzada e inoperable, que consiste en dar tratamiento sistémico citotóxico antes de manipular quirúrgicamente el tumor, basado en que las células tumorales se han diseminado antes de establecer el diagnóstico, buscando la erradicación de las micrometástasis, además de probar la quimiosensibilidad *in vivo*, es decir, la efectividad de los fármacos utilizados en la reducción del volumen tumoral.

A pesar de las nuevas pautas de manejo, muchas pacientes presentan recurrencia y más de un tercio de ellas mueren de enfermedad metastásica, es por esto que se considera importante la realización de un estudio que identifique los factores de riesgo asociados a recurrencia en pacientes con cáncer de mama etapa clínica III tratadas de forma multimodal.

ANTECEDENTES.

El factor pronóstico se define como una medida biológica o clínica que predice la evolución de un paciente en términos de sobrevida global, recurrencia o respuesta a tratamiento (1). Diversos factores pronósticos están disponibles para la estratificación de los pacientes con cáncer de mama. La etapa clínica (tamaño tumoral y estado ganglionar axilar), tipo histológico, grado tumoral, estado de los receptores hormonales y fracción de proliferación celular (índice mitótico, fracción S) son parámetros tradicionalmente empleados en la práctica clínica (2). Existe un creciente interés en el uso de marcadores biológicos o moleculares como son factores de crecimiento, oncogenes, proto-oncogenes y enzimas proteolíticas, los cuales parecen ser muy prometedores, sin embargo, hasta el momento ninguno de estos tiene un papel bien definido en la práctica clínica (1).

Etapa Clínica.

La etapa clínica es esencial pues permite evaluar la extensión de la enfermedad para determinar su tratamiento y pronóstico. La etapificación del cáncer de mama está basado en la evaluación del tamaño tumoral, estado ganglionar axilar y presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Tamaño tumoral.

Numerosos estudios han demostrado que a mayor tamaño tumoral menor sobrevida, además hay una correlación directa entre el tamaño tumoral y la frecuencia y probabilidad de metástasis ganglionares (3, 4, 5, 6). Pacientes con tumores menores de 1 cm tienen una sobrevida libre de enfermedad a 20 años del 88% mientras que pacientes con tumores entre 1 a 2 cm la sobrevida libre de enfermedad a 20 años es del 68%. La presencia de metástasis a ganglios linfáticos es del 10% cuando el tamaño tumoral es menor de 1 cm, y del 75-80% cuando el tamaño sobrepasa los 10 cm.

Estado ganglionar axilar.

La presencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares y el número de ganglios afectados son los factores pronósticos más importantes en cáncer de mama. Tanto sobrevida, como recurrencia, tiempo a la recurrencia, presencia de metástasis viscerales y falla a tratamiento se correlacionan significativamente con el número de ganglios axilares positivos (2, 7, 8).

Tipo Histológico.

La Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) , reconoce 17 tipos de carcinoma de mama (9). Entre el 65-80% son del tipo carcinoma ductal, del 2 al 15% son de tipo lobulillar y el resto son clasificados como tipos especiales y pueden dividirse en subgrupos histológicos con buen pronóstico como son el carcinoma tubular, cribiforme invasor y mucinoso, y de mal pronóstico como el carcinoma sarcomatoide, de células en anillo de sello y el inflamatorio.

Grado Tumoral.

El grado tumoral esta relacionado con el comportamiento de la neoplasia. Los tumores clasificados como grado I o de bajo grado, tienen mejor pronóstico aunque son los menos frecuentes, en cambio los de grado III o de alto grado son mas agresivos y, por lo tanto, de peor pronóstico (1).

Invasión linfovascular.

La frecuencia con la que se reporta la invasión vascular y linfática varia entre el 4 al 50% (10, 11, 12) lo cual refleja el amplio espectro en el criterio diagnóstico usado para determinar esta afección. Diversos estudios han demostrado que la presencia de invasión linfática en pacientes con ganglios axilares negativos, está asociada con un incremento en recurrencia y falla a tratamiento, siendo este efecto adverso independiente de la afección ganglionar (10, 13, 14). La invasión vascular se correlaciona muy estrechamente con la presencia de metástasis ganglionares axilares, incluso se ha sugerido que la invasión puede proveer información pronostica tan valiosa como el estado ganglionar (15).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los factores de riesgo que determinan la recurrencia en cáncer de mama locorregionalmente avanzado en nuestra población?

OBJETIVOS.

1. Identificar los factores de riesgo que determinan la recurrencia en pacientes con cáncer de mama locorregionalmente avanzado.
2. Identificar sitios de recurrencia.
3. Evaluar sobrevida global y período libre de enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo de los expedientes de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama EC III que fueron manejadas en forma multimodal en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI del IMSS en el periodo comprendido de enero de 1999 a diciembre del 2000.

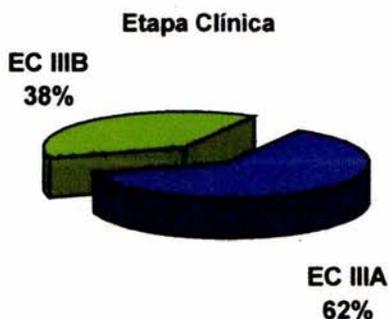
Se consultó la base de datos del Servicio de Tumores de Mama para identificar a las pacientes EC III manejadas con quimioterapia neoadyuvante + cirugía + quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia; realizándose posteriormente la revisión de los expedientes (clínico y electrónico). Cabe mencionar que se excluyeron del estudio a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tipo inflamatorio, ya que por sus características biológicas, este tipo de este tumor tiene un comportamiento más agresivo.

Se estudiaron las siguientes variables: edad de la paciente, etapa clínica, tipo histológico, grado de diferenciación del tumor, esquema de quimioterapia empleado de manera pre y postoperatoria, cirugía y tipo de cirugía, presencia de ganglios positivos, grado de respuesta clínica y patológica en la mama y manejo adyuvante con radioterapia. Se consideró para el análisis de este estudio la presencia de recurrencia local o a distancia durante con un periodo de seguimiento de 3 años.

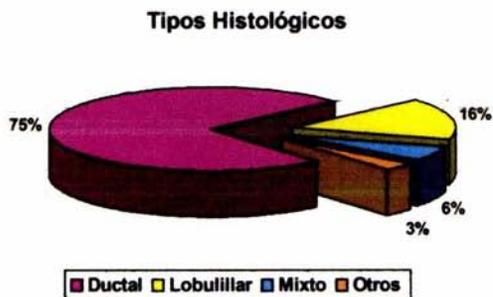
Se realizó análisis uni y multivariado de las variables antes mencionadas para identificar aquellas que fueron de riesgo para la presencia de recurrencia. La sobrevida se calculó empleando el método de Kaplan Meier.

RESULTADOS

Se incluyeron en este estudio a 63 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadios clínicos IIIA y IIIB que fueron tratadas en el Hospital de Oncología del C.M.N. Siglo XXI del IMSS en el periodo comprendido de enero de 1999 a diciembre del 2000. La edad media de las pacientes fue de 53 años (rango de 34 a 78 años), de las cuales 39 correspondieron a la EC IIIA y 24 a la EC IIIB:



Los tipos histológicos identificados fueron: ductal, lobulillar, mixto, mucinoso y no clasificado en la siguiente distribución:



El grado histológico reportado se muestra en la tabla 1.

Tabla 1.

Grado	Pacientes	%
I	6	9.5
II	42	66.6
III	15	23.8
Total	63	100

Todas las pacientes fueron manejadas de manera multidisciplinaria, iniciando su tratamiento con 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, posteriormente cirugía y quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia.

Los esquemas de tratamiento neoadyuvante utilizados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2.

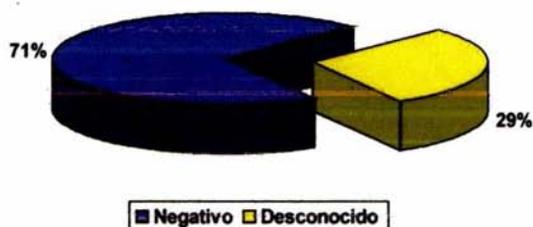
Esquema	Pacientes	%
Fluorouracilo + 4 epirubicina + ciclofosfamida (FEC)	50	79.4
Gemcitabine + 4 epirubicina	8	12.7
Navelbine + 4 epirubicina	3	4.8
Ciclofosfamida + Metotrexate + Fluorouracilo (CMF)	2	3.1
Total	63	100

A todas las pacientes se les realizó tratamiento quirúrgico:

- Mastectomía radical modificada, en 59 pacientes (93.7%).
- Cirugía conservadora con disección radical de axila, en 4 pacientes (6.3%)

El reporte histopatológico de la pieza quirúrgica mostró:

1. Límite Quirúrgico:



2. Estado Ganglionar:

El promedio de ganglios resecaados fue 21, con un intervalo de 9 a 40. Las características se señalan en la tabla 3:

Tabla 3.

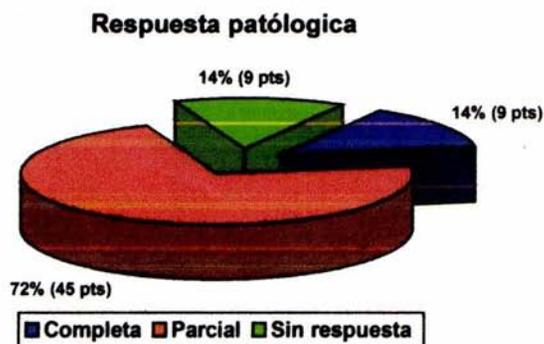
Ganglios	Pacientes	%
Positivos	41	65
Negativos	22	35
Con ruptura capsular	14	22.79
Sin ruptura capsular	49	77.8

3. Infiltración linfovascular:

Tabla 4.

Infiltración linfovascular	Pacientes	%
Presente	12	19
Ausente	51	81
Total	63	100

4. Respuesta patológica en tumor primario:



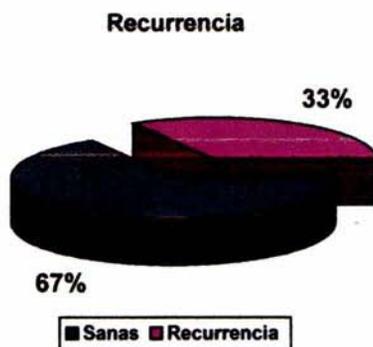
Los esquemas utilizados en el tratamiento adyuvante se muestran la tabla 5.

Tabla 5.

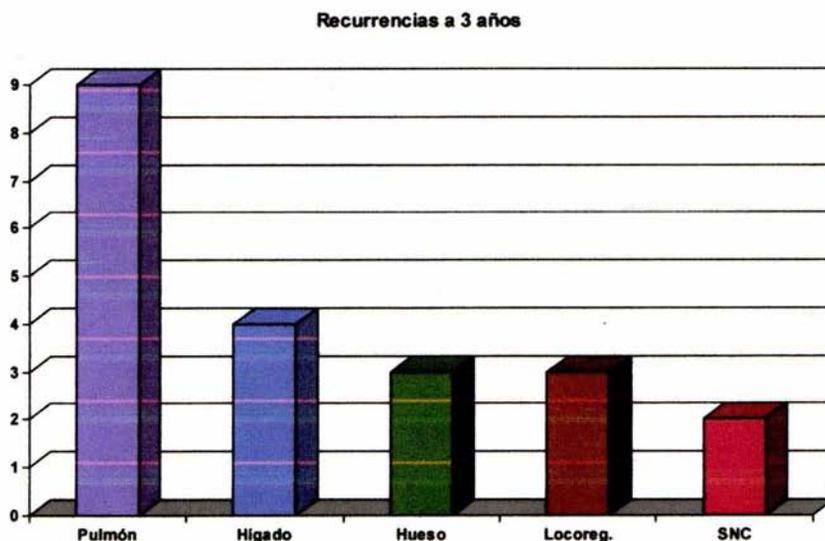
Esquema	Pacientes	%
Docetaxel	29	46
FEC	15	22
Otros	12	32
Total	63	100

En cuanto al manejo con radioterapia encontramos que en 16 pacientes se utilizó esta modalidad de tratamiento en forma preoperatoria (25.4%) y en 43 pacientes (68.3%) en forma postoperatoria. En 4 pacientes no se administró radioterapia (6.3%).

Durante el seguimiento a 27 meses (con un intervalo de 11 a 46 meses) se observó la presencia de metástasis en 33.3% de las pacientes (n=21), la cual se presentó a los 20.23 meses en promedio.



Se observó que la recurrencia pulmonar (42.9 %) y hepática (19 %) representaron la mayor parte de los casos, mientras que la recurrencia locorregional se presentó en el 14.3 % de las pacientes.



Se presentaron 7 muertes (11.1%) durante este mismo periodo de tiempo, lo cual representa una sobrevida global media de 88.89%.

En el análisis de regresión de Cox se encontró que la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante fue el único factor con significancia estadística para la recurrencia . (Tabla 6).

Tabla 6.

Factores	P
Edad	0.07
Ganglios	0.15
Histología	0.83
Grado	0.73
Límites quirúrgicos	0.37
Respuesta patológica	0.03
RT	0.22
QT	0.67

CONCLUSIONES.

En el presente estudio se realizó una revisión retrospectiva de una serie de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadios IIIA y IIIB tratadas en el Hospital de Oncología del C.M.N. Siglo XXI con el objeto de identificar los factores pronósticos que pueden determinar la presencia de recurrencia de la enfermedad posterior al manejo multimodal.

Se evaluó por análisis uni y multivariado diversos factores como son edad, metástasis a ganglios linfáticos, tipo y grado histológico, afección en límites de la pieza quirúrgica, grado de respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante y el tratamiento adyuvante administrado (quimioterapia y radioterapia). Se encontró que la respuesta patológica a quimioterapia preoperatoria fue el único factor pronóstico para la recurrencia en este grupo de pacientes.

El resultado de nuestro estudio concuerda con otros reportes de la literatura mundial que muestran la respuesta patológica a la quimioterapia preoperatoria como el factor pronóstico más importante de recurrencia en estas pacientes.

Algunas investigaciones actualmente se encuentran tratando de correlacionar los factores histológicos y moleculares que permitan una incorporación mas precisa de los fármacos disponibles en la búsqueda de mayor respuesta patológica en éstas pacientes y la probabilidad de mejorar las tasas de curación.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Singletary E. M.D. Anderson Solid Tumor Oncology Series, Breast Cancer. Springer 1999; 93-109.
2. Masood S. Prognostic factors in breast cancer. Breast J 1997;5:267-283.
3. Fisher B, Slack NH, Bross IDJ, et al. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. Cancer 1969;24:1071-1080.
4. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181-187.
5. Koscielny S, Tubiana M, Le MG et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. Br J Cancer 1984;49:709-715.
6. Say CC, Donegan WL. Invasive carcinoma of the breast: prognostic significance of tumor size and involved axillary lymph nodes. Cancer 1974;34:468-471.
7. Donegan LW. Staging and primary treatment. In: Donegan WL, Spratt JS (eds) Cancer of the Breast, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1995;375-442.
8. Wilson RE, Donegan WL, Mettlin C et al. The 1982 national survey of carcinoma of the breast in the United States by the American College of Surgeons. Surg Gynecol Obstet 1984;159:309-318.
9. World Health Organization. Histological Typing of Breast Tumours, 2nd ed. International Histological Classification of Tumours # 2 Geneva: World Health Organization, 1981;19.
10. Rosen PP. Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma: pathologic criteria for diagnosis and clinical significance. Pathol Annu 1983;18:215-232.
11. Orbo A, Stalsberg H, Kunde D. Topographic criteria in the diagnosis of tumor emboli in intramammary lymphatics. Cancer 1990;66:972-977.
12. Pinder E, Ellis IO, O'Rourke S et al. Pathologic prognostic factors in breast cancer.III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large series with long term follow up. Histopathology 1994;24:41-47.
13. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW Jr, et al. Predictors of recurrence in stage I (T1 N0 M0) breast carcinoma. Ann Surg 1981;193:15-25.
14. Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, et al. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. Cancer 1992;69:1396-1403.
15. Pettelheim R, Penman HG, Thornton-Jones H, et al. Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. Br J Cancer 1984;50:771-777.