

2005

11235



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS POSTGRADO  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**“TRATAMIENTO MULTI-MODAL DEL CÁNCER  
DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO,  
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE CANCEROLOGÍA  
(1998-1999)”**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**SUBESPECIALISTA EN:**

**ONCOLOGÍA MÉDICA**

**P R E S E N T A :**

**DR. NOEL JOAQUÍN LUMBÍ RAMÍREZ**

**ASESOR DE TESIS:  
Dra. Claudia Arce Salinas**



**MÉXICO, D. F.**

**2005**

03509/6

LUMBÍ RAMÍREZ, NOEL JOAQUÍN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

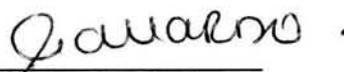
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

## AUTORIZACIONES

  
Dr. Eduardo E. Cervera Geballos.  
Subdirector de Educación Médica

  
Dra. Claudia Arce Salinas.  
Asesor de tesis.

  
Dra. Dolores Gallardo Rincón  
Profesor titular del curso de  
Oncología Médica.



  
DIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## **Dedicatoria y Agradecimiento**

A mi esposa e hijos que con su amor y sacrificio me mantuvieron en el camino

A mis padres que siempre han estado junto a mi y me han dado fortaleza

A mis tías por ser incondicionales y fuentes de inspiración

A todos los pacientes y colaboradores en mi formación

A este gran país por permitirme cumplir con este sueño

## INDICE

I.	Introducción.....	1
II.	Antecedentes.....	2
III.	Marco teorico.....	4
IV.	Justificación.....	25
V.	Objetivos.....	26
VI.	Pacientes y Métodos.....	27
VII.	Resultados.....	30
VIII.	Discusión.....	49
IX.	Conclusiones.....	52
X.	Bibliografía.....	54

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer mas frecuentemente diagnosticado en la mujer americana y es la segunda causa mas frecuente de muerte por cáncer. De acuerdo a la información disponible se estima que el riesgo de desarrollar la enfermedad durante la vida es del 12.2% o bien 1/8 mujeres. El riesgo durante la vida de morir por cáncer de mama es de 3.6% o 1/282 pacientes. La historia natural del cáncer de mama se caracteriza por su larga duración y heterogeneidad entre las enfermas. Actualmente, cerca de la mitad de las pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama se espera que vivirán sin recurrencia de la enfermedad y un tercio morirá de su enfermedad. (20)

En países como el nuestro, la presentación con tumores primarios grandes que involucran piel o pared torácica, frecuentemente con involucro ganglionar, son casos en los que el tratamiento quirúrgico con cierre primario es imposible, requiriendo reconstrucción con colgajos mio cutáneos. Históricamente, el cáncer de mama no resecable fue tratado con radioterapia preoperatoria, con una supervivencia que fluctúa entre el 10% al 40%. En los pasados 20 años la poli quimioterapia sistémica ha sido utilizada en un intento de mejorar los resultados de estas pacientes, con resultados en supervivencia a 5 años que oscilan entre 40% a 50%. Combinado la quimioterapia con radioterapia secuencial ha llevado a control local en el 80% y un periodo libre de enfermedad a 5 años del 45% comparado contra 51 % y 21 % respectivamente con radioterapia sola. (21)

La experiencia adquirida en otro tipo de neoplasias sugiere que la administración de dos modalidades concomitantemente podría no solo resultar en mejor control del tumor primario, sino también afectar la supervivencia de los enfermos. (1)

## ANTECEDENTES

El cáncer de mama femenina es un problema médico mayor con trascendencia a nivel de salud pública y social. A pesar de los grandes avances que se han hecho en los pasados 25 años en el entendimiento de la biología y clínica de la enfermedad así como los cambios dramáticos en su tratamiento, el problema continúa. (1)

El cáncer de mama es el cáncer más común en la mujer a nivel mundial. Se ha reportado incremento en la incidencia de este cáncer en países en vías de desarrollo en años recientes. Se estima que si este incremento persiste, la incidencia anual a nivel mundial de cáncer de mama será superior a un millón para el año 2000. (2)

De acuerdo a la distribución de casos de neoplasias malignas por topografía en mujeres del registro histopatológico de neoplasias en México, el cáncer de mama femenina con 9 050 casos (15.9%) se ubica en la tercera posición superado solo por cáncer Cérvico-uterino invasor e *in situ* y el segundo lugar por topografía general. (3)

La conducta clínica del cáncer de -mama es caracterizada por una larga historia natural y heterogeneidad entre las enfermas. El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama ha sido bien documentado en términos de tamaño del tumor y la presencia y extensión del involucro de los ganglios linfáticos regionales. (4)

A pesar de los avances en la investigación masto gráfica y el incremento en la conciencia pública de la importancia de la detección temprana, el cáncer de mama localmente avanzado en los Estados Unidos representa del 5-15%, sin embargo, en países como el nuestro se ha estimado constituye 30 a 50%. (4,6)

Tradicionalmente, la definición de cáncer de mama localmente avanzado incluye pacientes con enfermedad en estadio clínico III y aquellos IV con adenopatía supraclavicular ipsilateral. (Tabla 1 y tabla 2) Esta definición incluye pacientes con tumores mayores de 5 cm de diámetro, tumores con involucro de piel y pared torácica, o ganglio s axilares fijos. Pero la definición de cáncer de mama localmente avanzado ha cambiado a medida que el sistema de estadificación ha evolucionado y algunos investigadores ahora incluyen dentro esta denominación a las pacientes en estadio clínico 11 B con tumores primarios grandes (T3) sin adenopatías.

El cáncer de mama localmente avanzado puede ser además dividido en enfermedad operable e inoperable. Las pacientes con cáncer de mama con edema difuso de la mama o eritema, afección directa de la piel, fijo a pared torácica o un tumor que por su tamaño el defecto de la mastectomía podría requerir rotación de colgajos para cubrir el defecto, son generalmente considerados inoperables. El cáncer de mama inflamatorio parece comportarse de manera diferente y es considerado una entidad distinta dentro del espectro del cáncer de mama.

Diversos estudios han confirmado que la cirugía o la radioterapia solamente son un tratamiento inadecuado para pacientes no seleccionadas con cáncer de mama localmente avanzado, el periodo libre de enfermedad a 10 años en pacientes tratadas con cirugía o radioterapia son menores a 30%. La comprensión de que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tiene micro metástasis a distancia ocultas al momento del diagnóstico ha llevado a la terapia sistémica asumir un papel primario dentro del abordaje multidisciplinario para el tratamiento de esta enfermedad. (5,6)

**Tabla 1.** Sistema de estadificación TNM para cáncer de mama primario

**Tumor primario (T)**

Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , o enfermedad de Paget del pezón sin tumor
T1	Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm
T1mic	Micro invasión de 0.1 cm o menos de dimensión máxima
T1a	Diámetro máximo mayor de 0.1 cm, pero menor o igual a 0.5 cm
T1 b	Diámetro máximo mayor de 0.5 cm pero menor o igual de 1 cm T1 c
T1 b	Diámetro máximo mayor de 1 cm pero menor o igual de 2 cm
T2	Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm pero menor o igual a 5 cm
T3	Tumor de diámetro máximo mayor de 5 cm
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared del tórax o a la piel
T4a	Tumor de cualquier dimensión con extensión a pared torácica no incluye pectoral.
T4b	Edema (incluida la piel de naranja), o ulceración de la piel de la mama o presencia de nódulos satélites confinados a la misma mama
T4c	"T4a y T4b conjuntamente"
T4d	Carcinoma inflamatorio

**Ganglios linfáticos regionales (N)**

Nx	No se pueden evaluar los ganglios regionales
NO	No se demuestran metástasis ganglionares regionales
NI	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles.
N2	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos o mamaros internos en ausencia de axilares.
N2a:	Ganglios axilares ipsilaterales fijos.
N2b:	Mamaros internos ipsilaterales en ausencia de axilares.
N3	Metástasis a ganglios infla-claviculares ipsilaterales con o sin ganglios axilares o mamaros internos ó supraclaviculares en presencia o no axilares o mamaros internos.
N3a:	Metástasis infla-claviculares ipsilateral.
N3b:	Metástasis mamaria interna ipsilaterales y axilares.
N3c:	Metástasis supraclavicular ipsilateral.

**Metástasis a distancia**

Mx	Presencia de metástasis a distancia que no pueden ser evaluadas
MO	No metástasis a distancia

**Estadios clínicos**

0	Tis	NO	MO
IA	T1	NO	MO
IIA	T0-T1	NI	MO
	T2	N1	MO
IIB	T2	NI	MO
	T3	NO	MO
	T0-T3	N2	MO
IIIA	T3	N1-2.	MO
	T4	N0-2	MO
IIIB	Cualquier T	N3	MO
IIIC	Cualquier T	cualquier N	MI

## **HISTORIA NATURAL**

Haagensen y Stout fueron los primeros en evaluar los resultados de 74 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con mastectomía radical, categorizaron como "*cáncer de mama inoperable*" aquellas pacientes con:

- 1) Edema extenso de la piel de la mama.
- 2) Nódulos satélites en la piel de la mama.
- 3) Nódulos intercostales o para-esternales.
- 4) Edema del brazo,
- 5) Metástasis supraclaviculares comprobadas,
- 6) Carcinoma de tipo inflamatorio.

La recurrencia local en estas pacientes oscilaba desde 14.3% a tan alta como 66.7% en aquellas pacientes con edema del brazo, y solo dos pacientes estaban vivas y libres de enfermedad a 5 años y que tanto estas dos pacientes como las otras presentaron recurrencia 1 año mas tarde. Aunque este fue un grupo heterogéneo de pacientes, la inutilidad de la mastectomía radical para curar como para control local fue evidente.

Haagensen y Stout también describieron cinco "*signos clínicos graves*", que eran indicadores de un pobre pronóstico pero no contraindicación para mastectomía radical, estos incluían: ulceración, edema de extensión limitada, fijación del tumor a la pared torácica, ganglios axilares de 2.5 cm o mayores con demostración de metástasis y ganglios axilares fijos que contengan metástasis. En este grupo de 35 pacientes, la recurrencia local fue de 45.7% a 5 años, con solo dos pacientes libres de enfermedad. Otros signos clínicos de enfermedad localmente avanzada incluyen tumor único de más de 10 cm, tumores múltiples en una mama, eritema de la piel, afección de piel. El desarrollo de metástasis a distancia oscilo desde 11% a 44%.

De estas series, se concluyó que los criterios clínicos deberían ser empleados para juzgar la operabilidad de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado porque la mastectomía radical no era curativa y que la enfermedad recurría tanto local como a distancia. La necesidad de otras modalidades de tratamiento además de la cirugía fueron evidentes. (6)

## MODALIDADES TERAPÉUTICAS LOCALES

### CIRUGÍA SOLA

Por muchos años, la mastectomía radical Halsted fue el tratamiento estándar para el cáncer de mama. La *tabla 2* resume los resultados de cirugía sola en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado, estos estudios fueron retrospectivos sin seguir una estadificación uniforme. Algunos incluyeron pacientes estadios clínicos II además de pacientes con cáncer de mama localmente avanzada y algunos pacientes fueron tratados con radioterapia y quimioterapia. Los pacientes con enfermedad mas avanzada experimentaron tanto falla local como a distancia a pesar del procedimiento radical. La variación en la supervivencia (SV) a 5 años de 5.7% a 53% en estas series podría ser debida a la naturaleza heterogénea de las pacientes quienes fueron agrupadas con el diagnóstico de enfermedad localmente avanzado.

*Tabla 2.* Cirugía sola en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado

Autor	Institución	Pacientes N°	Recurrencia a 5 años (%)	SV 5 años (%)	PLE 10 años (%)
Haagense & Scout	Culimbia-Presbyterian	35	45.7	5.7	---
Schottenfeld & et al	Memorial Sloan-Kattering Cancer center	63	6	53	29
Arnold & Lesnick	Mount Sinal Hospital	50	50	33	22
Fracchia & et al	Memorial Sloan-Kattering Cancer center	207	25	43	27.1

Estos estudios confirman que la cirugía sola es un tratamiento inadecuado en el manejo de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, ya que a pesar de técnicas quirúrgicas agresivas, la incidencia de recurrencia loco-regional es alta y lo mas importante, que la cirugía no cambia el patrón de falla a distancia en pacientes que probablemente tengan enfermedad micro-metastásica al momento del diagnóstico.

## RADIOTERAPIA SOLA

El uso de radioterapia sola en el tratamiento de enfermedad localmente avanzada no fue más efectivo que la cirugía sola, como se aprecia en la *tabla 2*. La recurrencia local del 36% a 72% fueron igualmente amplios como los reportados con cirugía sola. Los estudios de radioterapia fueron difíciles de comparar con las series de cirugía porque muchos pacientes en las series de radioterapia sola tuvieron enfermedad mas avanzada y eran inoperables. Zucali y colaboradores seleccionaron 133 de 454 pacientes para mastectomía radical 6 a 8 semanas después de completar radioterapia. No es de sorprenderse que este sub grupo de pacientes tuvieron una mediana de supervivencia de 3.9 años, comparado con 2.1 años para el grupo de pacientes con cirugía sola. La selección no fue aleatoria, usualmente los pacientes que alcanzaban respuesta clínica completa fueron seleccionados para cirugía sola.

Rubens y colaboradores del Hospital Guy en Londres, revisaron 184 pacientes con cáncer de mama en estadio clínico III (*Tabla 3*). La recurrencia local del 72% fue elevada, pero nuevamente, seleccionaron pacientes con enfermedad avanzada no operable.

*Tabla 3.* Radioterapia sola en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado

Autor	Año	Institución	Pacientes N°	Recurrencia a 5 años (%)	PLE 10 años (%)
Zucali & et al	1976	Instituto Nacional Tumori	321	49	---
Rubes & et al	1977	Guy's Hospital	184	72	18
Bruckman & et al	1979	Joint Center for Radiation Therapy	116	36	22
Rao & et al	1982	Millinckrodt Institute of Radiology	54	51	16-20
Harris & et al	1983	Joint Center for Radiation Therapy	137	46	28

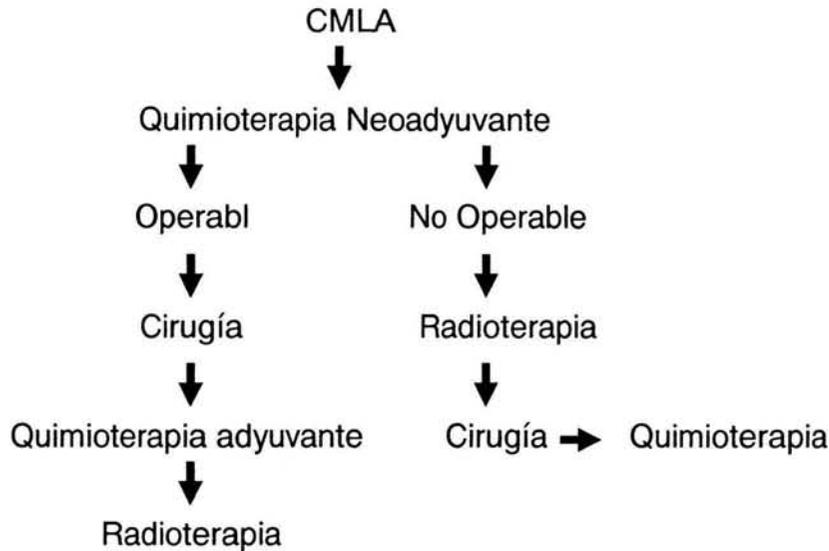
Rao y colaboradores del Instituto Mallinckrodt de mostró que el tamaño del tumor primario influía significativamente en la falla local, la cual era de 44% para tumores de 0 a 8 cm de tamaño y del 76% para tumores mayores de 8 cm. El periodo libre de enfermedad a 5 años fue también mejor en el grupo "con tumores. Igualmente, la enfermedad ganglionar avanzada fue asociada con elevados porcentajes de falla regional. Esta diferencia en la falla loco regional no fue mas evidente que cuando las pacientes eran tratadas con una combinación de radioterapia y cirugía, lo cual sugería que las dos modalidades podrían proporcionar mejores resultados si se utilizaban juntas. La elevada falla a distancia, enfatizaron la necesidad para una terapia sistémica.

En síntesis, el uso de radioterapia solo en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado resulta en elevados porcentajes de falla local como aquellos tratados con cirugía sola. Estos resultados fueron debidos en gran parte de hecho que las pacientes seleccionadas para tratamiento con radioterapia sola fueron usualmente inoperables.

## **CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA COMBINADAS**

En los intentos iniciales para mejorar el control loco regional en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado, la radioterapia fue combinada con la cirugía. Aunque estos estudios mostraron resultados alentadores en el control loco regional, ellos fallaron dada la naturaleza sistémica del cáncer de mama localmente avanzado las pacientes continuaban muriendo de enfermedad metastásica. En aquellos años se enfatizo la necesidad de modalidades de tratamiento adicionales. Primero aunque la combinación de radioterapia y cirugía retrazaban el tiempo de recaída loco regional, no hubo ventaja significativa en la

Supervivencia. Segundo, la radioterapia preoperatorio fue frecuentemente capaz de convertir casos inoperables a operable. Tercero, la radioterapia preoperatoria no parecía diferir de la radioterapia postoperatoria en proporcionar un control loco regional adicional. (ver *figura 1*)



Finalmente, la combinación de cirugía y radioterapia proporciona la mayor oportunidad para control local sobre altas dosis de radioterapia o cirugía sola. La *tabla 5* muestra los resultados de los estudios que combinan cirugía y radioterapia en forma preoperatoria y postoperatoria. Estos resultados muestran que la combinación de cirugía y radioterapia no eliminan las fallas loco-regionales.

*Tabla 4.* Cirugía y radioterapia combinadas en el tratamiento de CML avanzado

Autor	Año	Institución	Pacientes N°	Recurrencia a 5 años (%)	SV 5 años (%)
RT Preoperatoria					
Cade	1949	Hospital Westminster	95	--	10
Zucali & et al	1976	Instituto Nacional Tumori	133	--	45
Whitaker y Battersby	1977	Hospital Princess Alexandra	68	77.9	--
Arnold y Lesnick	1949	Hospital Mount Sinai	54	70	32
Townsend et al	1984	Universidad de Texas	53	11	10-35
RT Postoperatoria					
Arnold y Lesnick	1979	Hospital Mount Sinai	122	70	30
Bedwinek et al	1982	Instituto de radiología Mallinckrodt	93	12-13	--
Montague y Fletcher	1985	MD Anderson	132	13	43.3

## **TRATAMIENTO MULTIMODAL**

Los primeros reportes de Haagensen y Stout acerca de los criterios de operabilidad en carcinoma de mama hicieron evidente que la gran mayoría de las pacientes con enfermedad localmente avanzada podrían desarrollar enfermedad metastásica a distancia. Esto ha sido confirmado en múltiples estudios con cirugía y radioterapia solas o en combinación. Los primeros trabajos con terapia multi-modal incluían cirugía y ooforectomía inducida por radioterapia. Los estudios con quimioterapia con mono-agente demostraron una mejoría en la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad, pero el pequeño número de pacientes incluidos fueron insuficientes para alcanzar conclusiones trascendentes.

Los tratamientos multi-modales que incluían cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia ha tenido un gran impacto en la supervivencia. Muchos autores han reportado mejoría en supervivencia y periodo libre de recaída a distancia en pacientes quienes recibieron quimioterapia después del tratamiento local con cirugía o radioterapia. Britan y colaboradores trataron 34 pacientes en estadios clínicos III y IV con mastectomía radical, seguida de radioterapia postoperatoria además de 12 meses de quimioterapia con CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo). Las 34 pacientes completaron el tratamiento, pero todas desarrollaron fibrosis pulmonar. Este grado de toxicidad fue poco común, pero desalentador para muchos médicos para utilizar la terapia multimodal. La mediana del periodo libre de enfermedad en este grupo fue de 24 meses. Observaron una supervivencia a 5 años mucho mayor en premenopáusicas (74%) que en pacientes posmenopáusicas (11 %).

## **QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

El uso de quimioterapia neoadyuvante fue reportada por primera vez en 1970. Fue empleada inicialmente para convertir tumores no resecables a tumores pequeños más manejables para el tratamiento local con cirugía o radioterapia. Sin embargo, el uso de quimioterapia neoadyuvante tiene diversas ventajas comprobadas y teóricas. La quimioterapia neoadyuvante puede permitir la cirugía conservadora de mama para quienes la mastectomía es inicialmente la única opción para el control de la enfermedad loco regional.

Otra ventaja de la quimioterapia neoadyuvante es que la quimio-sensibilidad de un tumor particular puede ser determinadas después de solo 3 a 4 meses de tratamiento porque el efecto en el tumor puede ser directamente medida antes y después de cada ciclo de quimioterapia. Antiguamente se pensaba que la quimioterapia neoadyuvante podría arriesgar la resecabilidad de una enfermedad operable, por la prolongación del tiempo para la cirugía. Este temor ha sido tranquilizado por la observación que el cáncer de mama raramente progresa durante 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. La progresión de la enfermedad durante la quimioterapia refleja una enfermedad agresiva que no podría ser curada con cirugía. (5) La *tabla 5* muestra algunos de los estudios de quimioterapia neoadyuvante. Pérez y colaboradores reportaron los resultados de un estudio piloto del grupo de estudio del cáncer del suroeste en 1979. Este pequeño estudio incluyó 14 pacientes (cinco con carcinoma inflamatorio y cinco con recurrencia post-mastectomía). Todas las pacientes fueron tratadas con F AC, dos ciclos, seguido por el tratamiento local o radioterapia al mismo tiempo con radioterapia y fluorouracilo. Todas las pacientes recibieron ocho ciclos adicionales de F AC. De todas las pacientes, tres tuvieron respuesta completa de tumor seguido por la radioterapia. El tumor primario mostró respuesta parcial (50 a 75%) en 65% de las pacientes después de los dos primeros ciclos de F AC.

En un estudio similar por Rubens y colaboradores en el hospital de Guy, los investigadores evaluaron la factibilidad de la radioterapia y quimioterapia como tratamiento primario del cáncer de mama localmente avanzado. Las pacientes fueron asignadas a quimioterapia neoadyuvante o a radioterapia seguida de cuatro ciclos de adriamicina y vincristina. Ambos grupos recibieron quimioterapia de mantenimiento con CMF. El porcentaje de respuesta objetiva fue alto en ambos grupos (83% y 92%), pero el porcentaje de recaídas locales fue también elevado (50 y 58%). El grupo de Rubens comparo en estas pacientes la duración media de la respuesta con el grupo de pacientes similar previamente tratadas con radioterapia sola y encontraron una significancia estadística en la conservación mas prolongada de respuesta (33 meses vs. 10.5 meses) en las pacientes mas recientes pero ninguna diferencia significativa estadísticamente en la supervivencia.

Claramente, la quimioterapia neoadyuvante fue factible pero no demostró un beneficio significativo en la supervivencia en este estudio. Dos estudios en Italia mostraron que la quimioterapia de mantenimiento después del tratamiento local era importante para el periodo libre de progresión y mejoría en la supervivencia. Delena y colaboradores del Instituto Nacional de Milán reportaron sus resultados de un estudio prospectivo, aleatorio de terapia multimodal para cáncer de mama localmente avanzado en 1981. Compararon las terapias locales con mastectomía o radioterapia después de quimioterapia de inducción con Adriamicina y vincristina por tres ciclos. Después de la terapia loco regional, todos las pacientes recibieron siete ciclos adicionales de quimioterapia (mismo esquema). El total del porcentaje de respuestas al final del tratamiento fue el mismo en grupo de cirugía y radioterapia (75%), no hubo diferencia significativa en los patrones de falla o supervivencia. Valagussa y colaboradores reportaron otro estudio de Milán en 1983 con tres grupos de pacientes, con el hallazgo que el porcentaje de falla loco regional era muy alto en las pacientes tratadas con radioterapia, igualmente con la quimioterapia de mantenimiento fue administrada. Estos resultados llevan a concluir que la cirugía cito-rreductiva debería realizarse cada vez que sea posible realizarse antes de que la quimioterapia de mantenimiento se iniciara.

En el M. D. Anderson Cancer Center las investigaciones fueron entre las primeras en apoyar el uso de las tres modalidades en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. Un reporte inicial reportó los resultados de 52 pacientes tratadas con tres ciclos de F AC e inmunoterapia con BCG seguido de terapia local y quimioterapia adyuvante para completar un tratamiento de dos años. Después de la terapia local, el 94% de las pacientes se encontraron libres de enfermedad. El porcentaje de recurrencias locales fueron del 21 % y de metástasis a distancia en el .40% de las pacientes. Aunque el tratamiento fue bien tolerado, solo 14 de las 52 pacientes completaron el tratamiento de 2 años. La mediana del periodo libre de enfermedad fue de solo 11 meses para pacientes quienes no completaron los dos años de tratamiento.

Compararon este grupo con un grupo control histórico de 52 pacientes tratados con mastectomía simple y radioterapia postoperatoria. Aunque el porcentaje de recurrencia local fue similar en los dos grupos, el periodo libre de enfermedad fue estadísticamente mejor en el grupo tratado con FAC, especialmente en pacientes quienes tenían enfermedad supraclavicular.

Kantarjian y colaboradores del M. D: Anderson Cancer Center, siguieron esta reporte inicial con una series de 93 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado quienes fueron tratadas con el mismo régimen. El porcentaje de respuestas completas y respuestas parciales fue del 86%, que permitió a 89 pacientes estar libres de enfermedad después del tratamiento local después del tratamiento local. La mediana mas larga estimada de supervivencia fue de 66 meses. La edad, el estado menopáusico y la presencia de la presencia de adenopatía supraclavicular no tuvo efecto en el pronóstico. Los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante y los regímenes de quimioterapia adyuvante ha sido debatidos. La quimioterapia neoadyuvante permite evaluar clínica y patológicamente la respuesta del tumor al régimen de quimioterapia. Además parece ser que el control loco regional es mejorado y reduce el tamaño tumoral del tumor primario permitiendo procedimientos preservadores de mama, igualmente en pacientes inicialmente no se consideraban candidatos para resección. Los estudios aleatorios con quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en modalidad combinada y no mostraron diferencia en la supervivencia. (7,8)

## **PAPEL DE LAS ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA**

Aunque la quimioterapia basada en antraciclinas mejora el periodo libre de enfermedad y la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzada, muchas pacientes continúan muriendo de su enfermedad. El periodo libre de enfermedad a 2 y 5 años par estas pacientes es solo del 51 % Y 33% respectivamente.

Uno de las mayores áreas de investigación es la intensificación de la quimioterapia, con o sin soporte de células tallo. El uso de quimioterapia a altas dosis con trasplante de células hematopoyéticas es un área de investigación activa como un tratamiento para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en alto riesgo de recaída. Esta categoría incluyen pacientes quienes desarrollaron progresión de la enfermedad durante o después de recibir la quimioterapia neoadyuvante convencional. Las altas dosis de quimioterapia es también investigada como tratamiento de primera línea para pacientes con enfermedad en estadios clínicos III B Y IV.

Los primeros estudios de quimioterapia a altas dosis y trasplante de células tallo antológicas, inicio en los 80s y los primeros reportes al principio de los 90s, sugirieron que esta terapia podría tener un mayor impacto en el curso de pacientes de alto riesgo. Estos resultados prometedores llevaron al desarrollo de diversos estudios aleatorios y a su empleo fuera de estudios clínicos. Los resultados de estudios prospectivos y aleatorios están inconclusos. Estos estudios están lejos de dar un veredicto final. Esta falla es tal vez no sorprendente, dado el corto seguimiento de los estudios, el pequeño tamaño y la heterogeneidad de los estudios. En estos momentos, las altas dosis de quimioterapia no representan un tratamiento estándar para pacientes con ganglios positivos de alto riesgo y no debería ser utilizado fuera de estudios clínicos prospectivos correctamente designados. (9)

## **FACTORES PRONÓSTICOS**

Los factores pronósticos para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que han sido sometidos a quimioterapia neoadyuvante han sido identificados (*tabla 6*). La influencia de la quimioterapia preoperatoria en el significado pronóstico de los ganglios linfáticos con metástasis fue evaluado en un análisis múltivariado retrospectivo por McCready y colaboradores en el M. D. Anderson Cancer Center, determinaron por análisis múltivariado que la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante y el estado ganglionar con metástasis tenía mayor valor pronóstico que otros factores. El número de ganglios linfáticos positivos después de quimioterapia basa en adriamicina refleja la respuesta la tratamiento independientemente de la respuesta clínica del tumor primario.

En el estudio de McCready, la supervivencia a 5 años en las pacientes sin ganglios positivos fue del 70%, para aquellas con 1 a 3 ganglios positivos fue del 62%, para las pacientes con 4 a 10 ganglios positivos fue del 47% y para quienes tuvieron mas de 10 ganglios positivos fue de 21 %. El estudio sugirió que la estadificación quirúrgica de la axila es aún importante después de la quimioterapia de inducción.

La evaluación la respuesta histopatológica a la quimioterapia de inducción fue evaluada por diversos investigadores, quienes cuestionaban su influencia en la supervivencia. Feldman y colaboradores revisaron los especimenes patológicos de 90 pacientes tratadas con quimioterapia de inducción y mastectomía en el M. D. Anderson Cancer Center para evaluar el grado de reducción del tumor. Quince pacientes no mostraron tumor macroscópico en la evaluación gruesa y seis pacientes estaban sin tumor residual microscópico. Estos pacientes experimentaron un periodo libre de enfermedad mayor que las otras 75 pacientes cuya respuesta a la quimioterapia de inducción fue mucho menor. Las pacientes quienes no tuvieron enfermedad microscópica en la evaluación patológica tuvieron 93% de supervivencia global a 5 años.

*Tabla 6.* Factores pronósticos para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante

Factor	Favorable	Desfavorable
EC	II-III A	III B
Edad	< 50	> 50
R. Clínica	Completa	< completa
R. Patológica	Completa	< completa
Signos de Inflamación	No	si
N° de Ganglios	< 4	> 4
Estado Menopáusico	Si	No
Estado de RE	+	-
Estado de RP	+	-
Grado histológico	Alto	Bajo
Fracción de fase S	Bajo	Alto

### **QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA COMBINADAS**

Las enfermas con cáncer de mama localmente avanzado son pacientes de alto riesgo para recurrir local y falla sistémica a pesar de un tratamiento agresivo. Los resultados insatisfactorios con modalidades individuales de tratamiento han llevado a la investigación de las terapias combinadas para diversas neoplasias. El objetivo de inicial fue para incrementar la supervivencia global mejorando el control local, disminuir las metástasis a distancia o ambos. En la última década, los objetivos de la terapia combinada quimioterapia y radioterapia se han ampliado para incluir la preservar el órgano y su función

## BASES TEÓRICAS PARA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA COMBINADAS

La *tabla 7* muestra la lista de bases teóricas para la terapia combinada. El principio más fundamental detrás del tratamiento combinado es que las células resistentes a una modalidad de tratamiento puedan ser sensibles a otra diferente. La modalidad combinada podría también tener mejoría en el resultado si una modalidad es capaz de tratar la enfermedad de un sitio que esta fallando la otra modalidad. Este mecanismo no se considera como interacción entre la quimioterapia y radioterapia sino como cooperación espacial. La razón más común para utilizar terapia combinada es para tomar ventaja de las interacciones bioquímicas directas y moleculares de la quimioterapia y la radioterapia, lo cual podría resultar en un incremento de la respuesta del tumor. El incremento de la respuesta del tumor supone que la administración de un agente (quimioterapia) incrementa el efecto de otro (radioterapia), de tal manera que la combinación produce mejores resultados de los que podrían esperarse del efecto individual.

Tabla 7. Bases teóricas para el uso combinado de quimioterapia y radioterapia.

- Prevenir el surgimiento de clonas resistentes.
- Cooperación espacial.
  - La quimioterapia trata la enfermedad fuera del campo de radioterapia
  - La radioterapia trata la enfermedad local y sitios santuario
- Interacciones bioquímicas y moleculares directas
  - Modificación de la pendiente de la curva dosis respuesta
  - Sincronización de las células por la quimioterapia a fase de ciclo celular más sensible a radioterapia
  - Mejoría de la sensibilización de las células en hipoxia a la radioterapia por la quimioterapia
  - Inhibe la reparación del daño potencialmente letal y subletal causado por la radioterapia
- Toxicidad independiente
- Inhibición de la repoblación tumoral durante la radioterapia fraccionada
- Disminución del tamaño tumoral por la quimioterapia llevando a una mejoría en eficacia de la segunda modalidad mejor oxigenación campos mas pequeños de radioterapia
- Protección del tejido normal del daño por la radioterapia

Los mecanismos de las interacciones de la quimioterapia y radioterapia no son bien entendidos, pero potenciales elementos se refieren el aumento de la pendiente de la curva dosis-respuesta de la radioterapia, sincronización del ciclo celular por la quimioterapia a fases mas sensibles por la radioterapia tales como M y G2 , mejorando la sensibilización de las células en hipoxia, toxicidad directa a células en hipoxia e inhibición de la reparación interacciones probablemente resulten en una cito toxicidad aditiva y no de un efecto supra-aditivo.

Se ha postulado que la repoblación entre las fracciones puede ocurrir por la radio resistencia en muchos tumores. A medida que los tumores se reducen, mejora el aporte sanguíneo y la nutrición para la lesión residual pudiendo resultar en un porcentaje más rápido de proliferación. Sin embargo, la terapia multimodal solo llevara a terapéutica si el porcentaje de repoblación de las células tumorales excede las del tejido una ventaja normal en el campo de la radioterapia.

La reducción del tumor inicial por la quimioterapia resultaría en campos de radioterapia mas pequeños con mínimo efecto en el tejido normal y el incremento en el aporte sanguíneo resultaría en mejor oxigenación y menor radio resistencia

## **BASE EXPERIMENTALES PARA EL EMPLEO SIMULTÁNEA DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA COMBINADAS**

Aunque una considerable cantidad de información explora la interacción entre la quimioterapia y la radioterapia, es difícil obtener conclusiones firmes que puedan ser fidedignas y traducirlas a la clínica. La *tabla 8* muestra los mecanismos para el empleo de tratamiento combinado. (10, 11,12)

Tabla 8. Bases experimentales para el empleo de quimioterapia y radioterapia

- Cooperación espacial
- Toxicidad independiente
- Interacción entre drogas y radioterapia:
  - sensibilización
  - no interacción
  - adición
  - supradición (potenciación)
  - subadición
  - antagonismo

## **CARACTERÍSTICAS DE LA DROGA ELEGIDA EN QUIMIOTERAPIA RADIOTERAPIA**

La elección de la droga utilizada durante la quimioterapia / radioterapia en cáncer de mama localmente avanzado es influida por las siguientes consideraciones:

- La droga seleccionada debe tener adecuada actividad como agente individual en cáncer de mama para asegurar la eficacia concomitante en el tratamiento tanto del tumor primario como de la enfermedad micrometastásica.
- La droga debe tener propiedades radiosensibilizadoras.
- La droga debe conservar a las dosis seleccionadas para la combinación ser tolerable durante la radioterapia y mantener actividad contra el cáncer de mama.
- La respuesta a la droga seleccionada esta asociada con cambios cualitativos o cuantitativos de un marcador biológico relacionado. (13)

## **INTERACCIÓN ENTRE FLUOROURACILO y RADIOTERAPIA**

En 1958, Heidelber y colaboradores observaron gran regresión de un tumor transplantado tratado con fluorouracilo y radioterapia en forma concomitante, comparado con aquellos tratados con fluorouracilo solo.

Un incremento en su efecto fue visto cuando el fluorouracilo era administrado 20 - 48 horas previas a la radioterapia, pero este efecto disminuía significativamente cuando es administrado menos de 20 horas antes de la radioterapia. El mayor incremento ocurre cuando el fluorouracilo es administrado 5 minutos a 8 horas después de la radioterapia, este incremento en la muerte celular es debido a la inhibición de la reparación del daño subletal. El fluorouracilo parece igualmente tóxico las células aerobias y anaerobias, parece ser útil contra células en hipoxia que son relativamente radio resistente. El efecto depende de la concentración y duración de la exposición.

## **FUNDAMENTOS PARA EL USO DE MITOMICINA C y RADIOTERAPIA**

La Mitomicina C es más tóxica para células en hipoxia que aerobias. Esta propiedad la hace especialmente atractiva para la combinación con la radioterapia, dado que las células en hipoxia son menos sensibles a la radioterapia. En estudios preclínicos se ha demostrado su efecto supra-aditivo para la muerte celular cuando la mitomicina c es administrada 15 minutos previas a la radioterapia. Cuando el fármaco es administrado después de la radioterapia, solo resulta en un efecto aditivo. Por que el tejido normal no contiene células en hipoxia, el uso de la mitomicina C con radioterapia debería resultar en ganancia terapéutica sin incrementar el daño al tejido normal.

## **PROPIEDADES DE LOS ESTEROIDES EN ONCOLOGÍA**

Algunos agentes hormonales son empleados como parte del tratamiento de soporte por sus efectos secundarios "benéficos", un ejemplo de esto son los adrenocorticoides como antieméticos. Los adrenocorticoides inducen la apoptosis e inhibe la proliferación celular muy probablemente mediadas a través de interferencia en la transcripción. Además los corticosteroides son agentes terapéuticos en diversos padecimientos neoplásicos. Forman parte de los tratamientos de primera línea en leucemia aguda, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y linfomas. Incluso se ha demostrado empíricamente tener actividad anti-neoplásica como agente único, mostrando reducción en el número de células tumorales circulantes o una disminución en el parámetros tales como el tamaño o efecto marginal contra cáncer de mama. Los adrenocorticoides son frecuentemente utilizados por sus beneficios adicionales. Los pulsos de altas dosis de glucocorticoides tiene efecto antiemético y son frecuentemente incluidos en combinación con otros agentes antieméticos. Mas recientemente los adrenocorticoides se han utilizado para prevenir reacciones alérgicas. para ciertos agentes como el paclitaxel. Además los adrenocorticoides son empleados en el manejo de edema intracerebral, insuficiencia respiratoria por infiltración pulmonar linfangítica, hipercalcemia o metástasis óseas. (11)

## **QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA COMBINADAS PARA PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA CON RIESGO ALTO PARA RECURRIR**

Los estudios realizados con esta modalidad concomitante, se ha ensayado en diversos contextos, en forma preoperatoria o postoperatoria, para enfermedad localmente avanzada y para estadios tempranos, con un solo agente o multi-agente, incluso con hormonoterapia, con resultados alentadores y toxicidades fluctuantes entre considerable a aceptable.

Ung y colaboradores en forma retrospectiva investigaron el control local, el periodo libre de enfermedad y supervivencia en 64 pacientes con cáncer de mama no metastático con extenso involucro ganglionar, que habían sido tratadas con quimioterapia (adriamicina, mitoxantrone y ciclofosfamida) y radioterapia combinadas preoperatoria. El periodo libre de enfermedad y supervivencia a 5 años fue del 45% y 65% respectivamente, los porcentajes de falla fueron del 12.5% a nivel loco-regional y del 5% a distancia. La toxicidad hematológica fue considerable, el 19% la presentaron en grado 3 y 4, además de neumonitis clínica en el 6%. Planteando este tratamiento para pacientes de alto riesgo para recurrencia local y a distancia. Los autores proponen que este abordaje debería ser considerado como el mejor tratamiento estándar para estudios aleatorios que evalúan quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo de médula ósea. (14)

Otro de los ensayos con terapia concomitante es el de Skinner K. A. Y colaboradores, quienes ensayan mono-agente con fluorouracilo en infusión concomitante con radioterapia.

De las 30 pacientes evaluadas, todas pudieron ser llevadas a tratamiento quirúrgico radical con cierre primario, 63% tuvieron enfermedad residual, 20% obtuvieron enfermedad microscópica mínima y 17% respuesta patológica completa. La toxicidad relacionada al tratamiento fue mínima y la morbilidad Hansen R. Y colaboradores evaluaron la quimioterapia / radioterapia concomitante en forma quirúrgica no fue incrementada. (21) adyuvante en 34 pacientes con riesgo alto para recurrir (tres o mas ganglios positivos, tamaño tumoral mayor de 5 cm).

El periodo libre de enfermedad a 60 meses fue del 50%, la recurrencia local fue del 12% y a distancia fue de 47%, hubo gran toxicidad con una muerte relacionada al tratamiento.

En el mismo contexto, para evaluar el perfil de toxicidad Denhna J. W. y colaboradores ensayaron quimioterapia (CMF) y radioterapia simultánea adyuvante en 138 pacientes con cáncer de mama en alto riesgo para recurrir local y en forma sistémica. La mielo toxicidad fue considerable, reportándose grado 3 y 4 en el 20%, obligando a reducir la dosis a un 70-80% de la planeada, y el efecto terapéutico no fue mayor. (15)

De la misma manera, se ha ensayado la quimioterapia y radioterapia concomitante preoperatorio para tratamiento conservador en cáncer de mama estadios clínicos tempranos como el estudio de Parisi J. Y. y colaboradores trataron 61 pacientes con cáncer de mama con T1 Y T2, con dos ciclos de ciclofosfamida y fluorouracilo durante la radioterapia seguido de cirugía y tres ciclos de F AC adyuvante. Con un seguimiento a 5 años la supervivencia para las pacientes con ganglios positivos fue del 91 % y para aquellas pacientes con ganglios negativos fue del 96%, la falla local a 5 años en pacientes con ganglios positivos fue del 5% y para aquellas con ganglios negativos fue del 0%, se plantea como un tratamiento excelente para mejorar el control local. (16) También se ha ensayado este tratamiento combinado en enfermedad localmente avanzada, como el estudio de Serin D. y colaboradores, trataron 28 pacientes en estadios clínicos II A, II B, III A, III B con quimioterapia (mitoxantrone, ciclofosfamida y fluorouracilo) y radioterapia concomitante en carácter preoperatorio. Esta modalidad de tratamiento mejora el índice de tratamiento conservador, logrando efectuarla en el 79% y cirugía radical en el 18%, una paciente rechazo el tratamiento quirúrgico, con 39% de respuestas patológicas completas. (17)

Dentro de la estrategia del tratamiento multimodal para cáncer de mama localmente avanzado, Piccart M. J. Y colaboradores trataron 59 pacientes con radioterapia con quimio-hormonoterapia pre-operatoria y postoperatoria seguido de mastectomía radical.

El tratamiento sistémico iniciaba simultáneamente con la radioterapia, consistiendo de tamoxifén oral diariamente y mensualmente adriamicina, vincristina, y CMF. Todas las pacientes fueron operables, los porcentajes de falla a 6 años a nivel local fue del 20% y a distancia del 5%. Las respuestas patológicas completas fueron del 10%.

Este abordaje de tratamiento multimodal agresivo es asociado con una supervivencia proyectada a 10 años del 30%, excelente para el control local, pero considerablemente tóxico. (18)

Se ha ensayado la terapia multimodal en pacientes con enfermedad localmente avanzada resistente a las antraciclinas, como el estudio de Gauri M. F. y colaboradores, en su serie de 25 pacientes consideradas inoperables después de 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con regímenes basados en antraciclinas, fueron tratadas con cisplatino y fluorouracilo con radioterapia simultánea en forma preoperatoria, logrando llevar a tratamiento radical a 22 pacientes, con 10% de respuesta patológica completa, la toxicidad hematológica fue grado I-III en el 22% y digestiva grado I-III en el 32%. Estos datos indican que es un tratamiento Efectivo en convertir al cáncer de mama localmente avanzado a operable, puede ser una opción para la resistencia a las antraciclinas y es económicamente factible en países del tercer mundo. (19)

## JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama representa la segunda causa de atención médica en el INCan. El tratamiento actual para cáncer de mama localmente avanzado es convencionalmente basado en el uso secuencial de poli quimioterapia sistémica (neoadyuvante), seguido de cirugía y posteriormente cirugía de radioterapia. Solo pocos estudios, han investigado el papel de la quimio-radioterapia concomitante en este contexto. Aproximadamente un tercio a la mitad de los pacientes con enfermedad localmente avanzada alcanzan un periodo libre de enfermedad a 5 años. Muchos de los regímenes neoadyuvante fueron basados en antraciclinas y la toxicidad relacionada al tratamiento debido a su potente radio sensibilización del tejido normal desalentaron su uso durante la radioterapia. Los resultados con radioterapia preoperatoria en la literatura mundial no son concluyentes.

El INCan es el único centro que utiliza la modalidad combinada (quimioterapia como radio-sensibilizador con radioterapia).

Hasta el momento se desconocen los resultados obtenidos con las diferentes modalidades terapéuticas.

## OBJETIVOS

### Objetivo General

- Describir la supervivencia global y libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama tratadas en el INCAN con tres modalidades terapéuticas (adyuvancia, neoadyuvancia y radioterapia preoperatoria combinada con radio-sensibilizador) un periodo de tiempo comprendido entre 1998 y 1999.

### Objetivo Secundario

- Describir la prevalencia de recurrencia local.
- Describir la prevalencia de respuesta patológica completa.
- Determinar supervivencia libre de enfermedad y global de acuerdo a respuesta patológica completa.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### **Diseño del estudio:**

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional.

### **Población:**

Se incluyeron pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (estadio IIB-IIIC), tratadas en el INCAN en el periodo de 1 enero 1998 a 31 de diciembre 1999.

Se incluyeron pacientes con edades mayores de 18 años y menores de 75 años, que hayan recibido el tratamiento completo en el Instituto, que tengan confirmación histológica del tumor y que hayan sido sometidas a tratamiento quirúrgico dentro de la Institución.

Se excluyeron pacientes que hayan sido sometidas a biopsia excisional o mastectomía fuera del Instituto.

Se investigaron variables demográficas, entre las que se incluyeron edad, etapa clínica al diagnóstico, subtipo histológico, tamaño del tumor, grado nuclear, presencia de permeación vascular linfática, receptores hormonales y sobre expresión de Her2neu. Se evaluó esquema de quimioterapia neoadyuvante y respuesta al mismo, así como el uso de tratamiento adyuvante hormonal o con quimioterapia. Se determinó la fecha de recaída local o sistémica.

Para las respuestas clínicas a la quimioterapia neoadyuvante se consideraron de la siguiente manera:

1. Pobre respuesta parcial: cuando a pesar de la reducción del 50% del tamaño tumoral se considero inoperable por estar fijo a pared torácica, carcinoma inflamatorio.
2. Enfermedad estable: ningún cambio en los diámetros mayores del tamaño tumoral y adenopatía axilar
3. Progresión local: si existía un incremento en los diámetros mayores del tumor y adenopatía axilar axila

"La elección de las pacientes se realizó si cumplían los siguientes requerimientos:

**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con Evidencia histológica de malignidad de cáncer de mama.
2. A las pacientes que ingresaron en el instituto nacional de cancerología entre 1/01/98 al 31/12/99.
3. Carcinoma de mama estadios clínicos II B, III A Y III B.
4. Pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama con entre 18-80 años de edad.

**Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con cáncer de mama temprano.
2. Cáncer de mama metastático.
3. Segundos primarios con excepción de cáncer de piel.
4. Excluyeron pacientes operadas FINC, con enfermedad metastásica y que no hayan completado tratamiento en el Instituto.

Por medio de la pieza quirúrgica se evaluaron las respuestas patológicas y se agruparon de la siguiente manera:

1. **Respuesta patológica completa:** cuando no hubo evidencia de enfermedad residual microscópica ni en el y tumor primario ni en el grupo ganglionar.(5)
2. **Respuesta patológica mayor:** cuando el tumor primario mostró focos microscópicos y el grupo ganglionar no reveló enfermedad residual.(24)
3. **Respuesta parcial:** si había evidencia de enfermedad micro o macroscópica en cualquiera de los dos sitios.(5)

El **periodo libre de enfermedad** se determinó a partir de la fecha de finalizar la quimio-radioterapia concomitante si no se realizaba tratamiento quirúrgico o bien a partir de la cirugía si esta se realizó hasta la primera recaída o última consulta y la **supervivencia** desde el diagnóstico histológico hasta la primera recaída o última consulta. Las curvas de supervivencia fueron estimadas de acuerdo al método de Kaplan-Meier y las diferencias.

Entre las mismas se analizaron con la prueba de Chi cuadrado y Logrank.

## RESULTADOS

### Características generales de las pacientes

Se reclutaron y se revisaron un total de 1218 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con estadios clínicos IIB a IIIC los cuales fueron admitidos en el Instituto Nacional de Cancerología del 1 enero de 1998 al 31 de diciembre de 1999. Se incluyó un total de 282 pacientes un total pues de la cohorte 157 presentaban enfermedad metastásica al diagnóstico y 579 pacientes habían iniciado fuera de este centro ya sea tratamiento quirúrgico o con quimioterapia. Las restantes 90 pacientes no se encontró su expediente.

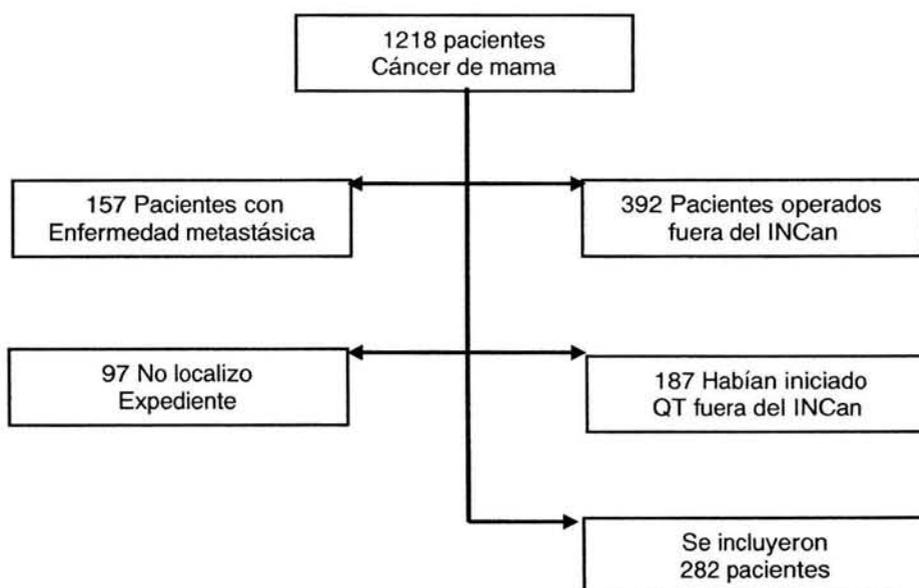


Tabla 1 y 3.

De las 282 pacientes analizadas tenían una edad media de 49 años con un rango de 22 a 80 años, la mayoría de las pacientes eran estadio clínico IIB y III A lo cual representó el 58.9% de todas las pacientes. El tamaño tumoral fue en promedio de 4 cm, y el 83% de los casos el grado histológico predominante fue el intermedio y alto. El tipo histológico predominante fue el ductal en el 95% de los casos.

La permeación linfovascular se observó en iguales porcentajes en todos los grupos. En la mayoría del paciente no fue posible determinar los receptores hormonales (47.55)

Tabla 1. Características generales de los pacientes incluidos.

Características	<i>n</i>	%
Edad en años	49 (22-80)	
= 50	154	52
= 50	126	48
Estadios clínicos		
I	4	1.4
II A	56	19.9
II B	97	34.4
III A	69	24.5
III B	50	17.7
IIIC	6	2.1
Tamaño tumoral		
Media	4 cm	
Grado nuclear		
Bajo	16	5.7
Intermedio	114	40.4
Alto	120	42.6
No determinado	32	11.3

Tabla 2. Características generales de los pacientes incluidos.

Características	<i>n</i>	%
Histología		
Ductal	268	95
Lobulillar	10	3.5
Mixtos	4	1.5
PVL		
Presente	113	40.1
Ausente	155	5.5
No determinado	14	4.9
Receptores hormonales		
Positivos	57	20.2
Negativos	91	32.3
No determinados	134	47.5
Her		
Positivo	0	0
Negativo	5	1.8
No determinado	276	97.2

### **Características de pacientes con tratamiento adyuvante:**

Este grupo estuvo constituido por 59 pacientes, con una edad media al diagnóstico de 59 años y un intervalo entre 36 y 80 años. La mayoría de los casos (88.1%) fueron estadios clínicos II A y II B, el tamaño tumoral fue de 3 cm. Y el 56% de los tumores fueron localizados en el cuadrante superior externo. La mastectomía mas frecuentemente practicada en este grupo de pacientes fue la mastectomía radical tipo Patey en un 90% de los casos.

Aun mínimo (6.8%) de este grupo se realizo reconstrucción inmediata. En el 89.9% de los casos se encontraron entre 0 y 3 ganglios. (Tablas 3 al 7)

El grado histológico predominante fue el intermedio y alto en el 83% de los casos. Casi la mitad de los pacientes de este grupo (52%) presentaron receptores hormonales negativos. La mayoría de pacientes recibieron tratamiento adyuvante (82%) y en el régimen mas utilizado fue el FAC, aunque el 97% de las pacientes recibieron alguna combinación con antraciclinas. el 57% de las pacientes recibió hormonoterapia adyuvante así también (59.3%) radioterapia adyuvante. Un total de 11 paciente recurrieron y el sitio de recurrencia mas frecuente fue sistémico el cual se presento en 6 pacientes lo cual represento el 54% de los casos, al analizar todos tanto las recurrencias sistémicas solas como las sistémicas combinadas este aumento a un 63.9%.

Tabla 3: Características generales de pacientes sometidos quimioterapia adyuvante.

Factores	<i>n</i>	%
Pacientes	59	100
Edad en años		
Media	59 (36-80)	
Estadios clínicos		
I	4	6.8
II A	36	61.0
II B	16	27.1
III A	2	3.4
Tamaño tumoral		
Media	3 cm (1-7)	
Localización del tumor		
CSE	33	56.0
CSI	13	22.0
CIE	5	8.6
CII	4	6.7
Central	4	6.7

Tabla 4: Características generales de pacientes sometidos quimioterapia adyuvante

Factores	<i>n</i>	%
Tipo de cirugía		
Patey	53	89.8
Segmentectomía	6	10.2
Reconstrucción		
Si	4	6.8
no	55	93.2
Número de ganglios (+)		
0	37	62.7
1-3	16	27.1
4-9	3	5.1
10 ó mas	3	5.1

Tabla 5. Características generales de pacientes sometidos quimioterapia adyuvante

Factores	<i>n</i>	%
Tratamiento adyuvante		
Si	48	81.4
No	11	18.6
Esquema de QT		
FAC	39	66.1
ADR/TXT	1	1.7
AC quincenal	6	10.2
CISCA	2	3.4
Ninguno	11	18.6
Hormonoterapia		
Si	25	42.4
No	34	57.6

Tabla 6. Características generales de pacientes sometidos quimioterapia adyuvante

Factores	<i>n</i>	%
Grado tumoral		
Bajo	6	10.2
Intermedio	27	45.8
Alto	22	37.2
No determinado	4	6.8
Permeación LV		
Si	37	62.7
No	20	33.9
No determinado	2	3.4
Receptores Hormonales		
Positivos	13	22.1
Negativos	31	52.5
Desconocidos	15	25.4

Tabla 7: Características generales de pacientes sometidos quimioterapia adyuvante

Sitio de recurrencia	<i>n</i>	%
Local	2	18.1
Local y sistémico	1	9.0
Sistémico	6	54.5
Mama contra-lateral	2	18.1
Total	11	100

Tabla 8, 9 y 10. En el análisis múltivariado la aplicación de radioterapia fue un factor relacionada con la posibilidad de presentar recurrencia. Sin embargo 19% de las pacientes que recibieron RT han muerto vs 12% de las pacientes que no recibieron

RT. La Radioterapia adyuvante con un decremento en la supervivencia libre de recaída p.03 (Prueba Exacta de Fisher).

Tabla 7. Análisis univariado de factores pronóstico para la recurrencia

Factor Pronóstico	P
Edad	0.22
Estadio Clínico	0.55
Localización	0.81
Tamaño	0.54
Histología	0.12
Grado	0.25
PLV	0.54
Receptores	0.31
Tipo de cirugía	0.36
Ganglios	0.57
Quimioterapia Adyuvante	0.28
Hormonoterapia Adyuvante	0.27

Tabla 8. Análisis univariado de factores pronóstico para la recurrencia

Variable	Recaída		total
	Si	No	
RT adyuvante			
Si	10	25	35
No	2	22	24
total	12	47	59

Tabla 9. Análisis univariado de factores pronóstico para la recurrencia

Variable	Recaída		total
	Si	No	
Rt adyuvante			
Si	10	25	35
No	2	22	24
total	12	47	59

## Características de pacientes con quimioterapia neoadyuvante:

Este grupo estuvo constituido por un total de 127 pacientes, con una edad media de 49 años con un intervalo entre 22 y 80 años, la mayoría de las paciente la localización del tumor fue en CSE (58.3%), así también el 80% de los paciente presentaron un estado clínico IIB-III A y el 80% de los pacientes presentaban grado intermedio o alto. El tamaño tumoral en promedio fue de 4 cm. En el 60% de los casos los receptores hormonales no fueron determinados. La mayoría de las pacientes operadas después del tratamiento adyuvante 78% presentaron entre 0 y 3 ganglios. En más del 90% de los casos la cirugía practicada fue la mastectomía de Patey.

Tabla 10. Características generales de pacientes tratados con Quimioterapia neoadyuvante

Factores	<i>n</i>	%
Pacientes	127	100
Edad en años		
Edad Media	49 (22-80)	
Estadios clínicos		
II A	13	10.2
II B	59	46.5
III A	43	33.9
III B	12	9.4
Localización del tumor		
CSE	74	58.3
CSI	23	18.1
CIE	9	7.1
CII	6	3.9
Central	16	12.6
Grado		
Bajo	53	6.3
Intermedio	8	39.4
Alto	50	41.7
No determinado	16	12.6

Tabla 11. Características generales de pacientes tratados con Quimioterapia neoadyuvante

Factores	<i>n</i>	%
Permeación LV.		
Si	50	39.4
No	70	55.1
Indeterminado	1	5.5
Receptores		
Hormonales	24	18.9
Positivos	25	21.3
Negativos	76	59.8
Desconocidos		
Tipo de cirugía		
Halsted	5	3.9
Patey	116	91.3
Segmentectomía	6	4.8
Número de ganglios (+)		
0	60	47.2
1-3	35	27.6
4-9	19	15.0
10 ó mas	13	10.2

Al evaluar de manera clínica la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se encontró que 98.4% de los pacientes presentaron respuesta clínica y de estos el 11.8% fue completa. Al evaluar la respuesta patológica se encontró que el 26% de las pacientes presentaron respuesta completa o mínima.

Tabla 12. Respuesta clínica a Quimioterapia neoadyuvante

Respuesta	<i>n</i>	%	Porcentaje acumulado
R Completa	15	11.8	11.8
R Parcial	110	86.6	98.4
E Estable	2	1.6	100.0
Total	127	100.0	

Tabla 13. Respuesta Patológica a Quimioterapia neoadyuvante

Respuesta Patológica	<i>n</i>	%	Porcentaje acumulado
R Completa	22	17.3	17.3
R Mínima	94	8.7	26.0
No Respuesta	11	74.0	100.0
Total	127	100.0	

Tabla 14 y 15. El 90% de los paciente recibió tratamiento quimioterapia adyuvante, el esquema mas utilizado fue el FAC el cual fue utilizado en 51% de los casos no obstante el 80% de todos los pacientes recibieron tratamiento basados en antraciclinas. En el análisis univariado tanto el estado clínico como el número de ganglios fue significativo para recurrencia. Al análisis múltivariado ningún factor fue asociado con recurrencia.

Tabla 14. Características generales de pacientes tratados con Quimioterapia neoadyuvante

Factores	<i>n</i>	%
Quimioterapia adyuvante	115	90.6
Si	12	9.4
No		
Esquema de tratamiento	65	51.2
FAC	12	9.4
ADR/TXT	13	10.2
AC quincenal	8	8
CISCA	7	5.5
NVB/CDDP	22	15.7
Otros		
Hormonoterapia		
Adyuvante	69	54.3
Si	58	45.7
No		
Radioterapia		
Si	98	78.0
No	28	22.0

Tabla 15. Análisis univariado de factores pronóstico para la recurrencia en pacientes con Quimioterapia neoadyuvante

Factor Pronóstico	Valor de P
Edad	0.43
Estadio Clínico	0.01
Localización	0.36
Tamaño	0.18
Histología	0.12
Grado	0.39
PLV	0.57
Receptores	0.95
Tipo de cirugía	0.74
Ganglios	0.00
Quimioterapia Adyuvante	0.84
Hormonoterapia Adyuvante	0.06
Radioterapia Adyuvante	0.21

## Pacientes tratados con quimio-radioterapia neoadyuvante

### Características generales

Este grupo estuvo constituido por 92 pacientes con una edad media de 47 años con intervalo entre 26 y 80 años. En este grupo la mayoría de los pacientes 78.9% de los casos fueron estado clínico del IIIA al IIIC. Igual que los grupos antes analizados en mayor porcentaje de tumores se localizo en el CSE (43.55). Como era de esperar en este grupo el tamaño tumoral fue mayor que en promedio fue de 6 cm. Aquí también el grado histológico predominante fue el intermedio y alto en un 85.8% de los casos. Únicamente en 20 pacientes los receptores hormonales fueron positivos en el resto del grupo estos fueron negativos (34.85) y en los otros casos estos no fueron determinados (44.6%). Una vez mas la mayoría de los pacientes presentaron entre 0 y 3 ganglios posterior a la quimioterapia adyuvante (79.2%).

Tabla 16. Características generales de pacientes tratados con Quimio-radioterapia neoadyuvante

Factores	<i>n</i>	%
Edad en años		
Edad Media	47 (26-80)	
Estadios clínicos		
II A	5	5.4
II B	19	20.7
III A	24	26.1
III B	38	41.3
III C	6	6.5
Localización del tumor		
CSE	40	43.5
CSI	9	9.8
CIE	9	9.8
CII	5	5.4
Central	29	31.5
Grado		
Bajo	1	1.1
Intermedio	35	38.0
Alto	44	47.8
No determinado	12	13.0

Tabla 17. Características generales de pacientes tratados con Quimioradioterapia neoadyuvante

Factores	<i>n</i>	%
Permeación LV.		
Si	25	27.2
No	63	68.5
Indeterminado	4	4.3
Receptores		
Hormonales	27	20.6
Positivos	32	34.8
Negativos	41	44.6
Desconocidos		
Tipo de cirugía		
Halsted	35	38.0
Patey	55	59.8
Segmentectomía	2	2.2
Número de ganglios		
(+)	45	48.9
0	20	21.7
1-3	21	22.8
4-9	5	5.4
10 ó mas	1	1.1
Indeterminado		

El 34.4% de los paciente alcanzaron respuesta patológica de los cuales de estos el 21.7% alcanzo respuesta patológica completa. Tabla 18.

Tabla 18. Respuesta Patológica a Quimioradioterapia neoadyuvante

Respuesta Patológica	<i>n</i>	%	Porcentaje acumulado
R Completa	20	21.7	21.7
R Mínima	11	12.0	34.4
No Respuesta	59	64.1	100.0
Total	127	100.0	

Tabla 19. Características generales de pacientes tratados con Quimioradioterapia neoadyuvante

Factores	<i>n</i>	%	Factores
Quimioterapia adyuvante	75	81.5	Quimioterapia adyuvante
Si	17	18.5	Si
No			No
Esquema de tratamiento	31	33.7	Esquema de tratamiento
FAC	6	6.5	FAC
ADR/NVB	14	15.2	ADR/NVB
AC Quincenal	12	13.0	AC Quincenal
CISCA	5	5.4	CISCA
NVB/CDDP	17	18.5	NVB/CDDP
Ninguno	15	8.7	Ninguno
Otros			Otros
Hormonoterapia Adyuvante	43	46.7	Hormonoterapia Adyuvante
Si	49	53.3	Si
No			No
Radioterapia			Radioterapia
Si	4	4.3	Si
No	88	95.7	No

Después del tratamiento quirúrgico el fue seguido de la cirugía el 81.5% de los paciente recibió quimioterapia adyuvante, siendo el régimen FAC el mas utilizado en un 33.7% de los casos. No obstante el 71% de los paciente recibió tratamiento con antraciclinas, cabe destacar que aproximadamente el 30% de los paciente recibieron otras combinaciones tales como navelbine, taxanos y platino. En este grupo de pacientes el 56.7% de los pacientes recibió tratamiento hormonal que en todos los casos fue a base de tamoxifén excepto en un paciente que recibió anastrozol.

En el análisis univariado únicamente la aplicación de la radioterapia fue asociada con incremento de riesgo de recurrencia.

Tabla 20. Análisis univariado de factores pronóstico para la recurrencia en pacientes con Quimiorradioterapia a neoadyuvante

Factor Pronóstico	Valor de P
Edad	0.23
Estadio Clínico	0.39
Localización	0.11
Tamaño	0.08
Histología	0.68
Grado	0.72
PLV	0.53
Receptores	0.45
Tipo de cirugía	0.14
Ganglios	0.16
Quimioterapia Adyuvante	0.03
Hormonoterapia Adyuvante	0.10
Radioterapia Adyuvante	0.08

El 41.3% (38/92) de los pacientes recurrieron. De éstas la recurrencia fue sistémica en un 25%. La recurrencia local (sola o combinada) en 17.5%.

Tanto la edad como el tamaño tumoral resultaron estadísticamente significativo para recurrencia, sin embargo al ajustar tanto la edad con menores y mayores de 50 años y tamaño tumoral en igual o menores a 4 centímetros no hubo ninguna diferencia. La hormonoterapia adyuvante confirmó ser un factor protector para recurrencia local y sistémica con  $p=0.002$

### **Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en tratamiento adyuvante**

La mediana de seguimiento fue de 65 meses de 7 a 90 meses. Hubo un total de 11 recaídas de las cuales el tiempo media fue de 48 meses con un rango para esta de 8 a 76 meses. Cuatro pacientes murieron a los 55 meses con intervalo de 24 a 76 meses. Se destaca que el 100% de las pacientes con estadio clínico I y III se encuentran vivas a 65 meses de seguimiento, llama la atención que las con estadio clínico II A tuvieron SLR a 65 meses inferior a estadios más avanzados lo estuvo determinado por la migración de estadios patología en los tres paciente migraron a III C. En esta grafica se corrige en fenómeno previo puesto que este grupo fue rescatado con tratamiento estándar.

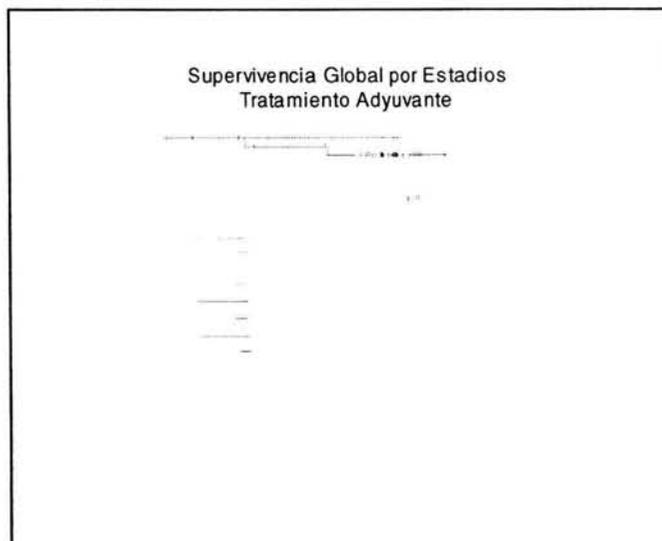
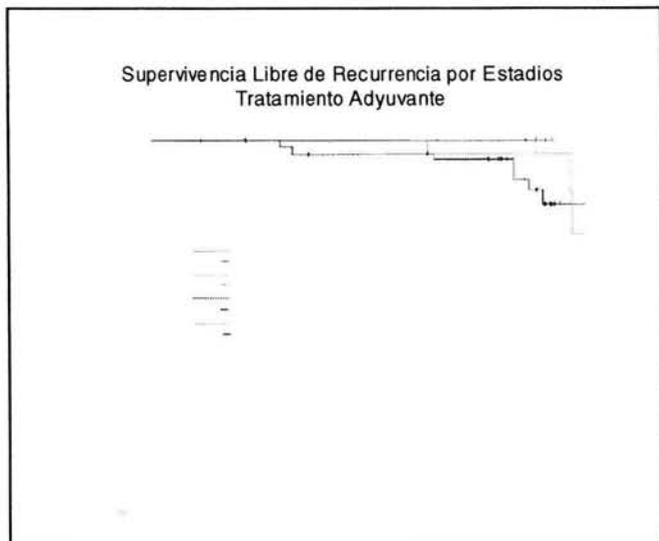
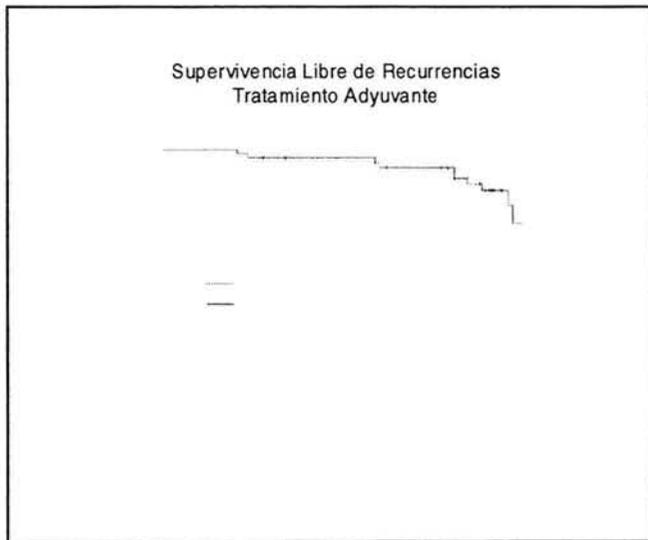
### **Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en tratamiento neoadyuvante**

Mediana de seguimiento 65 meses, 32 pacientes recurrieron a 29 meses. Con una SLR de 78 % a 5 años. Se detectaron 14 muertes las ocurrieron con una mediana de 36 meses, la supervivencia global a 65 meses fue de 88%. En esta grafica podemos observar que los estadios clínico II A, II B y III A presentan una SLE similares cuando se comparan contra el estadio clínico IIB que sus resultados son inferiores. Consideramos que la similitud en la SG independientemente del estadios esta determinado por el empleo de tratamiento de rescate en las modalidades conocidas. A pesar de que con QTRT se logran un alto porcentaje de respuestas patológicas completas, éstas no tienen traducción en supervivencia global ni en SVLR, probablemente sea secundario al retraso en el inicio del manejo sistémico (aunque no alcanzó significancia estadística).

## **Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en quimioradioterapia neoadyuvante**

A pesar de que con QTRT se logran un alto porcentaje de respuestas patológicas completas, éstas no tienen traducción en supervivencia global ni en SVLR, probablemente sea secundario al retraso en el inicio del manejo sistémico (aunque no alcanzó significancia estadística)

## Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en tratamiento adyuvante



## Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en tratamiento neoadyuvante

Supervivencia Libre de Recurrencias  
Tratamiento Neoadyuvante



Supervivencia Global  
Tratamiento Neoadyuvante



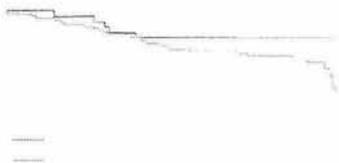
Supervivencia Libre de Recurrencia por Estadios  
Tratamiento Neoadyuvante



Supervivencia Global por Estadios  
Tratamiento Neoadyuvante



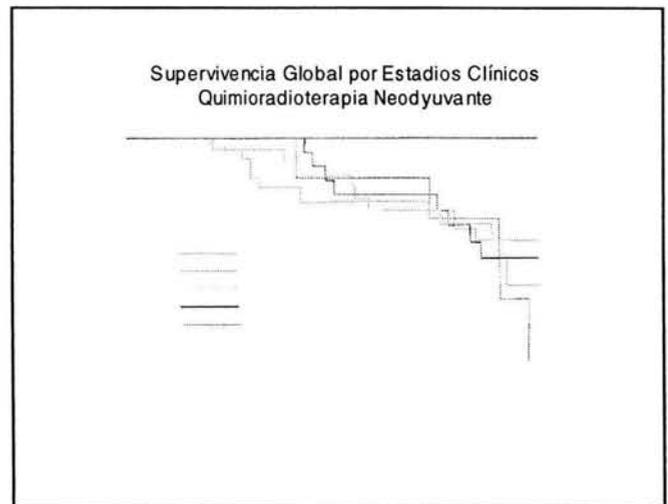
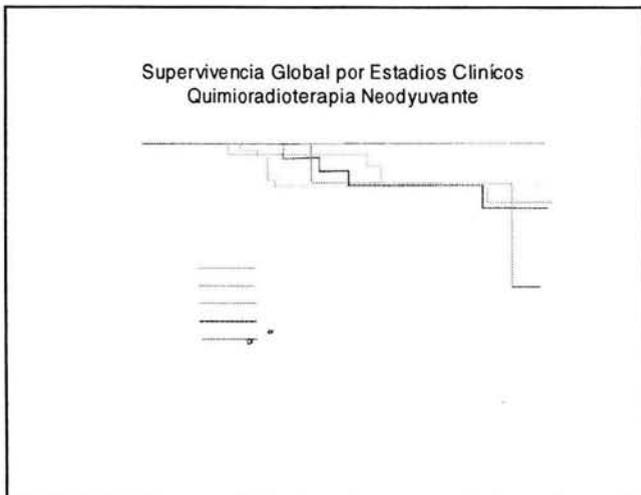
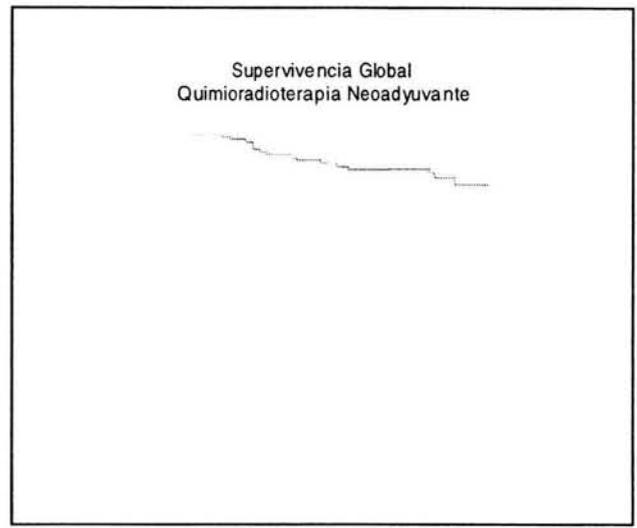
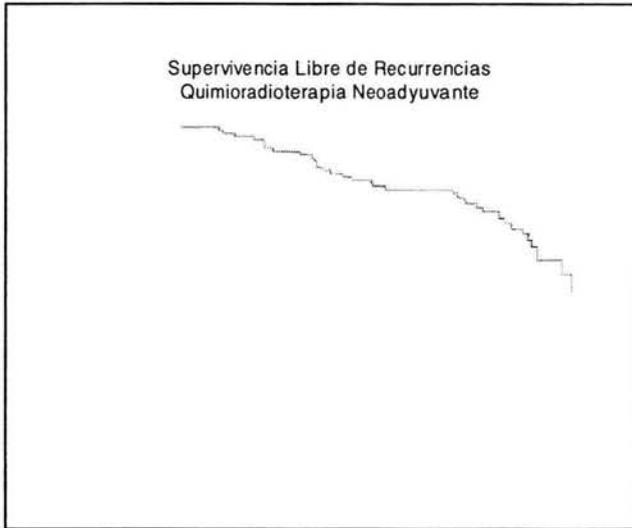
Supervivencia Libre de Recurrencia por Respuesta  
Patológica Quimioterapia Neoadyuvante



Supervivencia Global por Respuesta Patológica  
Quimioterapia Neoadyuvante



## Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en Quimiorradioterapia neoadyuvante



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## DISCUSIÓN

Como es de esperar la mayoría de los paciente incluidos en este estudio fueron estadios clínicos avanzados estos datos a como se han reportado en otros trabajos en países en vía de desarrollo la mayoría de los casos se presentan en estados avanzados esto determinado por la falta de programas de tamizaje.

Otro dato importante de destacar el que la mayoría de los pacientes tenían receptores hormonales desconocidos esto fue determinado por que durante los años del estudio las técnicas de inmuno-histoquímica no estaban al alcance de todos los pacientes.

Al analizar los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante se destaca que la mayoría eran estadios temprano lo cual determino que estas pacientes fueran sometidas inicialmente al tratamiento quirúrgico, esto también determino que este grupo de pacientes fue el que presento tumores mas pequeños a comparación de los otros grupos. Así también el estadio temprano determino que la mayoría de pacientes presentaran menos de tres ganglios positivos lo cual también tuvo relación con la excelente supervivencia de este grupo de pacientes. Se destaca que el 100% de las pacientes con estadio clínico I y III se encuentran vivas a 65 meses de seguimiento, llama la atención que las con estadio clínico II A tuvieron SLR a 65 meses inferior a estadios mas avanzados lo que estuvo determinado por la migración de estadios patológicos ya que los tres paciente con estadios clínicos tempranos migraron a estadio patológico III C. como se puede observar en la grafica de supervivencia global el fenómeno previo visto en este grupo fue rescatado con tratamiento estándar.

Un hallazgo llamativo es que en el análisis univariado la RT se pudo encontrar que fue relacionada con un incremento en la recurrencia. Este fenómeno desapareció cuando el análisis fue realizado de forma múltivariado. Posiblemente esto estuvo

relacionado con el sobre tratamiento de las pacientes.

En SVG no alcanza significancia estadística, sin embargo 19% de las pacientes que recibieron RT han muerto vs 12% de las pacientes que no recibieron RT. La Radioterapia adyuvante con un decremento en la supervivencia libre de recaída p.03 (Prueba Exacta de Fisher).

Al analizar el grupo de pacientes la mayoría de pacientes tenían cáncer de mama localmente avanzado a las cuales no era posible realizarles tratamiento quirúrgico de manera primaria así mismo en este grupo de pacientes el tamaño tumoral fue ligeramente mayor al grupo previo. Tanto la respuesta global como la respuesta completas tanto clínicas como patológicas fueron muy similares a las reportadas en la literatura.

Sin duda el beneficio mas importante de la quimioterapia neoadyuvante no es la identificación de las pacientes quienes tendrán una excelente respuesta sino la identificación de pacientes quines tendrán una respuesta parcial o menor a esta. Este grupo de pacientes representan aproximadamente entre el 20% al 25% de las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante por cáncer de mama localmente avanzado, grupo de pacientes que tendrán pronostico adverso (22,23) en nuestro estudios el aproximadamente mas del 50% de las pacientes presentaron respuesta parcial. Como es expresado en la literatura tanto los ganglios linfáticos y el estadio clínico estuvieron estrechamente relacionados con la recurrencia en el análisis univariado, no estante esto fallo al hacerse de manera múltivariado.

En el grupo de pacientes sometidos a quimioradioterapia neoadyuvante fue el grupo con tumores mas avanzados, como era esperado esto tuvieron mas ganglios linfáticos positivos lo cual estuvo en relación a estadio clínicos mas avanzados al igual que el tamaño tumoral. En este grupo tanto las respuesta mínima como las respuestas completas patológicas fueron superiores a los otros grupos lo cual fue un efecto local de la RT lo cual no se tradujo en ningún beneficio en la supervivencia global, ni en la supervivencia libre de recurrencia.

Tanto es así que La respuesta clínica a la QT neoadyuvante en este grupo de pacientes fue limitada por un 27 pacientes en las cuales la respuesta no fue evaluada adecuadamente puesto que no se encontraron registro o se registro como tumor difuso, en el 3% hubo progresión y aproximadamente el 63 por ciento presento respuesta parcial. La respuesta global a al QT neoadyuvante fue de 84.7% (respuestas completas de 4.3 y parciales de 80.4%). Todas las pacientes recibieron QTRT basada en MMC/5FU/Dexametasona como radio-sensibilizador) Recibieron de 1-8 ciclos con una mediana de 5 ciclos.

La respuesta clínica obtenida con QTRT fue de 91.3% con respuestas clínicas completas de 10.9 y parciales de 80.4 La respuesta patológica es de 21.7% y cuando se conjuntas la respuesta mayor y la patológica completa se incrementa a 33.7%. A pesar de que con QTRT se logran un alto porcentaje de respuestas patológicas completas, éstas no tienen traducción en supervivencia global ni en SVLR, probablemente sea secundario al retraso en el inicio del manejo sistémico (aunque no alcanzó significancia estadística).

## CONCLUSIONES

Los resultados del tratamiento adyuvante y neoadyuvante son muy similares a los encontrados en la literatura tanto en la respuesta como en la supervivencia tanto global como en la supervivencia libre de recurrencia.

De acuerdo a los hallazgos del presente trabajo, consideramos que la quimio-radioterapia concomitante es un tratamiento activo, que permite a un gran número de pacientes llevarlas a cirugía. No obstante a pesar que las respuestas están relacionadas con una mejoría en la supervivencia esto no se logro en este grupo de pacientes posiblemente por que el efecto de este tratamiento fue local y no sistémico, posiblemente por retraso en el tratamiento sistémico.

Por lo tanto podemos concluir que esta modalidad de tratamiento solo esta indica bajo protocolos de investigación y no representa en el momento actual una recomendación convencional y puede ser una opción para las pacientes resistentes a antraciclinas y s económicamente factibles en nuestro medio.

Los porcentajes de respuesta patológica con tratamiento neoadyuvante son semejantes a lo reportado en la literatura 17% y 21% con QT y QTRT respectivamente

No se logra establecer diferencia estadísticamente significativa en SVLE y SVG entre pacientes respondedoras y no respondedoras

## **RECOMENDACIONES**

Diseñar ensayos clínicos controlados para evaluar el beneficio de radioterapia combinada con quimioterapia como radio-sensibilizador

## BIBLIOGRAFÍA

1. Margolese R. G., Fisher B., Hortobagyi G. N. 2000, section 32 Neoplasms of the breast. Holland & Frei Cancer Medicine. S B. C. Decker Canada.
2. Hortobagyi G. N., Buzdar A. U. 1998 section 9 Locally advanced breast cancer. The textbook of breast cancer. Martin Dunitz London
3. Registro histopatológico de neoplasias en México 1997
4. Hortobagyi G. N., Singletary S. E., Strom E.A.2000, chapter 39 Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. Harris Diseases of the breast e2 Lippincott Williams & Wilkins.
5. Kuerer H. M., Hunt K. K. Newman L. A., et al. Neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast carcinoma: conceptual basis and fundamental surgical issues. J Am Col Surg 2000; 190:350-363.
6. Hunt K. K., Ames F. C., Singletary S. E., et al. Locally advanced non-inflammatory breast cancer. Surg Clin North Am 1996;76:393-410.
7. Esteva F. J. Hortobagyi G. N. Locally advanced breast cancer Hematology/Oncology Clinics of North America 1999; 13 :457 -469.
8. Hunt K. K., Ames F. C., Singletary S. E., et al. Locally advanced non-inflammatory breast cancer. 1996;76:393-410.
9. Sledge G. W., Miller K. Adjuvant high-dose chemotherapy in breast cancer: current status. Educational book. 2000:251-255.
10. Skinner K. A., Silberman H., Florentine B., et al. Preoperative paclitaxel and radiotherapy for locally advanced breast cancer: surgical aspects. Am Surg Oncol 2000;7: 145-149.
11. Perry, M. C. 1996, section 17 & 25. Combined modality therapy & Hormones and enzymes. The chemotherapy source book, e2, Williams & Wilkins
12. Tannock I. F. Treatment of cancer with radiation and drugs. J Clin Oncol 1996; 14:3156-3174
13. Formenti S. C., Symmans W. F., Volm M. Concurrent paclitaxel and radiation therapy for breast cancer. Sem Radiat Oncol 1999;2:34-42
14. Ung O., Langlands A. O., Barracough B., et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for patients with breast cancer and extensive nodal involvement. J Clin Oncol 1995; 13:435-443.

15. Denharn J. W., Harnilton C. S., Christie D. Simultaneous adjuvant radiation therapy and chemotherapy in high risk breast cancer toxicity and dose modification: a transtasman radiation oncology group multi-institution study. *Int j Radiation Oncology Biol Phys* 1995;31 :305-313.
16. Martin M., Parisis P., Pons J. Y., et al. Preoperative and concurrent chemo radiotherapy for breast conservation therapy of early stage breast cancer. *PASCO* 1997;16:182 a.
17. Serin D., Brewer Y., Kirscher S., et al. Concurrent neoadjuvant chemoradiation therapy in stages II A, II B, III A and III B breast cancer: preliminary results on pathological response. *PASCO* 1997;16:190 a.
18. Piccart M. J., De Valeriola D., Paridaens R. et al. Six year results of a multirnodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988;62:2501-2506.
19. Gai M. F., Salgado R., Rotstein C., Cisplatin, 5-fluorouracil and radiotherapy neoadjuvant for locally advanced breast cancer resistant to anthracyclines. *PASCO* 1997;16:170 a.
20. Harris J., Morrow M., Norton L. 1997, Chapter 36 Malignant tumors of the breast. De Vita V. T. Jr, *Cancer: Principles & practice of oncology*. e5, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York.
21. Skinner K. A., Dunnigton G., Silberman B., et al. Preoperative 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1997;174:705-708.
22. Fisher B, Bryant J., Wolmark N., et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685.
23. Kuerer H. M., Newnan L. A., Buzdar A. U., et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am* 1998;4:230-236.
24. Semiglazow V. F., Topuzov E. E., Bavli J. L., et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage II B-III A breast cancer. *Ann Oncol* 1994;5:591-595.
25. Feldman L. D., Hortobagyi G. N., Buzdar A. U., et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer res* 1986; 46: 2578-2581.