



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDA DE QUIMIORADIOTERAPIA EN  
CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO: EXPERIENCIA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

TESIS DE POSGRADO

TRABAJO PRESENTADO PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTADA POR:

DR. RAFAEL MORALES BARRERA

TUTOR

DR. FERNANDO ULISES LARA MEDINA

ASESOR METODOLÓGICO

DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ

MÉXICO, D. F.

OCTUBRE 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

Agradecimientos.

**E**norgullecido con la vida por lograr un objetivo más.

**G**racias a los médicos del Instituto Nacional de Cancerología que han dedicado tiempo en mi formación.

**R**etribución a los pacientes por permitirme estar a su lado.

A mi madre por su apoyo incondicional, su comprensión, sus palabras de aliento y por su amor.

A mi padre por apoyarme en todo momento.

A mi hermana por compartir los mejores momentos de mi vida con ella, mi infancia.

A Diana Karen y Carolina por darme esa chispa de niños que todo adulto necesita.

A mi familia y amigos que han depositado su confianza en mí.

Muchas gracias.

## ÍNDICE

Introducción.....	5
Justificación.....	21
Hipótesis.....	22
Objetivo.....	23
Material y Métodos.....	24
Resultados.....	29
Discusión.....	37
Conclusiones.....	40
Bibliografía.....	41

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud pública. En el 2002 se estimó a nivel mundial 1 151 298 nuevos casos con 410 712 muertes y más de 4.4 millones de mujeres viven con cáncer de mama en el mundo.<sup>1</sup> En países desarrollados hubo 636 128 casos nuevos comparados con 514 072 casos en países en desarrollo asimismo con 189 765 y 220 648 muertes respectivamente. En Europa se estimaron 371 000 nuevos casos con 129 000 muertes relacionadas a cáncer de mama.<sup>2</sup> En Estados Unidos de América (EUA) corresponde al cáncer más comúnmente diagnosticado en mujeres con 211 240 casos de tipo invasor y 58 490 in situ con 40,410 muertes estimada para el 2005; siendo el 30% de todos los cánceres en las mujeres y el 16% de las muertes asociadas a esta entidad.<sup>3</sup>

El cáncer en México ha incrementado su frecuencia en los últimos treinta años. Como causa de muerte ha pasado del decimoquinto al segundo lugar general, y en las mujeres a partir de los 35 años ocupa ya el primer lugar, convirtiéndose en un grave problema de salud pública. Con base a datos del Registro Histopatológico de Neoplasias, cada año se diagnostican en nuestro país más de 11,000 pacientes con esta enfermedad, lo que representa un incremento del 18% en los tres últimos años; asimismo, fallecen anualmente cerca de 4,000 mujeres, lo que significa un aumento del 50% en la mortalidad en los últimos 10 años. El grupo de edad más afectado se encuentra en la quinta y sexta década de la vida y lamentablemente sólo de un 5 a un 10% de los casos se diagnostican en etapas clínicas tempranas (estadios 0 y I). Los datos de mortalidad nacional por esta neoplasia ilustran claramente un gradiente de norte a sur, con las mayores tasas en los estados fronterizos del norte y las menores en los estados del suroeste de México.<sup>4</sup>

El riesgo de cáncer de mama se estima de 1 a 8. Sin embargo más de la mitad de este riesgo ocurre después de los 60 años, alcanzado hasta la edad de 110 años.<sup>1</sup>

La incidencia varía por situación geográfica con altas incidencias en países occidentales (> 100 casos/ 100 000 mujeres) y las más bajas en la región asiática (10 casos/100 000 mujeres). Sin embargo, la incidencia se ha incrementado rápidamente en países como Japón, principalmente debido a cambios en el estilo de vida ocurridos durante los últimos 50 años. Cuando las mujeres de Asia u otros países de bajo riesgo migran a áreas de alto riesgo, ellas gradualmente asumen el riesgo de la población de alto riesgo.<sup>5</sup>

La incidencia de cáncer de mama se ha incrementado de manera considerable en el Reino Unido, de 74.4/100 000 habitantes en 1979 a 113.8/100 000 en el año 2000.<sup>2,6</sup> En EUA la incidencia sufrió un incremento de 0.3% anual de 1987 al año 2002. Los factores a los cuales se les atribuye este cambio son la baja concepción, el retraso de la lactancia, el reconocimiento de factores de riesgo, la temprana detección por el uso de la mamografía con la cual se identificaron tumores menores de 2 cm. y la detección de lesiones mayores de 3 cm. decrecieron en un 27%.<sup>1-3,6</sup>

La mortalidad de 1951 a 1990 disminuyó notablemente en la mayoría de los países europeos; sin embargo en Europa Central y del Este se incrementó.<sup>2</sup> En EUA desde 1990 se observó una disminución de 2.3% anual con la declinación más pronunciada en mujeres jóvenes (3.3% en mujeres < 50 años) y 2% en mujeres mayores de 50 años. Los factores atribuidos a esta razón incluye el tamizaje mastográfico, diagnóstico preciso y aumento de mujeres que reciben un mejor tratamiento.<sup>1-3</sup>

## FACTORES DE RIESGO.

Múltiples factores están asociados con un incremento de riesgo de cáncer de mama, incluyendo incremento de edad, historia familiar, exposición a hormonas reproductivas femeninas (endógenas, exógenas), factores dietéticos, enfermedad benigna y factores ambientales. La mayoría de estos factores conllevan un incremento en el riesgo individual.

Se estima que aproximadamente 50 % de las mujeres quienes desarrollan cáncer de mama no tienen algún factor identificable.<sup>5</sup>

El riesgo de cáncer de mama se incrementa con el número de individuos afectados. Entre 10% y 20% de mujeres con cáncer de mama tienen un familiar de primer o segundo grado afectado y 50% algún familiar de cualquier tipo. Aproximadamente 5% de las mujeres tienen historia familiar que sugiere una susceptibilidad de alto riesgo por una mutación genética.<sup>7</sup>

La identificación de dos tumores supresores BRCA1 (breast cancer and ovarian cancer 1) y BRCA2 (breast cancer and ovarian cancer 2) dieron un mejor entendimiento a los aspectos genéticos del cáncer de mama. La mutación de alguno de ellos debe de ser considerada cuando se realizó el diagnóstico a edad temprana, múltiples familiares son afectados, historia de cáncer familiar o la combinación de estos factores. Estos genes son responsables del 30-40% de los casos de cáncer de mama que aparece en familias con herencias autosómica dominante.<sup>8,9</sup>

En 1990, el cromosoma 17q21 fue identificado como un gen de susceptibilidad a cáncer de mama. El BRCA1 fue clonado en 1994 y las mutaciones están asociadas con un riesgo de desarrollar cáncer de mama de un 50-85% durante la vida de la mujer. Este es una proteína multifuncional involucrada en el mantenimiento de la estabilidad genética y respuesta celular al daño del DNA. BRCA1 actúa como un coactivador del P53 por lo que es fundamental en la modulación de respuesta celular al daño del DNA, sugiriendo que la expresión de los genes que regulan la apoptosis y el ciclo celular son parte de este proceso.<sup>8-10</sup>

BRCA2 está localizado en el cromosoma 13, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es de 30-40% durante la vida de la mujer. BRCA también está asociado a la respuesta del daño celular, al parecer está unido al BRCA1 por lo que da evidencia que el BRCA2 es un componente crítico de la respuesta al daño del DNA. Mujeres con cánceres asociados a

mutaciones de BRCA1 están asociados a una alta proporción de ser de alto grado, tumores con receptores hormonales negativos, aneuploidía; mientras que los asociados a BRCA2 sus características son similares a los casos esporádicos.<sup>11</sup>

La historia familiar sin embargo es un factor de riesgo heterogéneo con diferentes implicaciones dependiendo del número y grado de familiares afectados, la edad al diagnóstico, asimismo la ausencia de predisposición genética es incierta por lo que se han desarrollado modelos de predicción como herramienta para estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama.<sup>7,12</sup>

## FACTORES HORMONALES.

El desarrollo de cáncer de mama parece ser relacionado a las hormonas reproductivas femeninas. Estudios epidemiológicos son consistentes en identificar un número de factores de riesgo cada uno de los cuales está asociado con la exposición de estrógenos endógenos. Menarca temprana, nuliparidad tardía, primer embarazo a término en edad avanzada, menopausia tardía incrementan el riesgo de cáncer de mama. En mujeres posmenopáusicas, la obesidad así como la terapia de reemplazo hormonal están asociados positivamente con incremento de los niveles de estradiol y estrógenos plasmáticos por ende con mayor riesgo en desarrollar cáncer de mama.<sup>6,7</sup>

La incidencia de cáncer de mama se incrementa hasta la edad de la menopausia, después de esto disminuye el incremento aproximadamente a una sexta parte de lo observado en premenopáusicas. El riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama para mujeres con menopausia natural antes de los 45 años es la mitad de aquellas mujeres con menopausia que ocurre después de los 55 años. La ooforectomía antes de los 50 años disminuye el riesgo de cáncer de mama.<sup>13</sup>

La menarca temprana esta asociada con un incremento del cáncer de mama, por cada año que transcurra sin presentarse esta se disminuye 20% el riesgo por año de presentar cáncer de mama.<sup>13</sup>

La relación de embarazo y cáncer de mama aparece se mas complicado. Las mujeres quienes tienen su primer embarazo a término después de los 30 años tienen un riesgo de 2 a 5 veces en comparación con las aquellas que llevan su embarazo a término antes de los 18 años. Las nulípara tienen riesgo relativo de 1.4 de desarrollar cáncer de mama en comparación con las gestantes.<sup>13</sup>

Estudios de lactancia han sido inconsistentes. El efecto del aborto es menos claro. La terapia de reemplazo hormonal y los anticonceptivos orales han sido estudiados extensamente. Meta-análisis del efecto de la terapia de reemplazo demuestra un incremento significativo para las usuarias de terapia hormonal.

Hasta el momento no hay evidencia convincente de que los anticonceptivos orales incrementen el riesgo de cáncer de mama.<sup>6, 13</sup>

## ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA

Las lesiones benignas de la mama se clasifican en no proliferativas y proliferativas; las primeras no se asocian con un incremento en el riesgo de cáncer de mama, mientras que las segundas tienen un ligero incremento en el riesgo de cáncer siendo para la hiperplasia proliferativa sin atípia un RR 2 y RR 4-5 para hiperplasia proliferativa con atípia. Asimismo cuando se tienen familiares de primer grado afectados y se cuenta con historia personal de hiperplasia con atípia el riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con aquellas con hiperplasia no proliferativa es de 11 veces. El riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama en mujeres con una historia familiar de cáncer de mama e hiperplasia atípica es de 20% a 15 años.<sup>14</sup>

## FACTORES AMBIENTALES

La exposición a radiación ionizante incrementa el riesgo de cáncer de mama. Un riesgo alto ha sido reportado en mujeres que recibieron irradiación en manto para tratamiento de Linfoma de Hodgkin antes de los 15 años.<sup>15</sup>

## PREVENCIÓN

El papel de las hormonas como contribuidor de la carcinogénesis se demostró por Beatson en el siglo XIX cuando uso como tratamiento efectivo la ooforectomía en el cáncer de mama. Reportes de estudios mas frecuentes han demostrado un efecto deletéreo con la suplementacion de hormonas para la carcinogénesis en cáncer de mama; por lo cual se ha realizado manipulación hormonal para prevención primaria de cáncer de mama.<sup>16</sup>

Resultados del Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) P-1 (Breast Cancer Prevention trial, BCPT)<sup>17</sup> y el Internacional Breast Cancer Intervention Study I (IBIS-I)<sup>18</sup> demostraron una disminución en la reducción del riesgo de cáncer invasor en mujeres de alto riesgo que tomaron tamoxifeno, el estudio CORE ( Continuing Outcomes Relevant to Evista) demostró un beneficio del raloxifeno en prevenir cáncer de mama invasor comparado con placebo.<sup>19</sup>

Datos presentados del estudio MA.17 confirmaron el papel de los inhibidores de la aromatasas en reducir el riesgo de cáncer de mama invasor contralateral. En este estudio de más de 5000 mujeres posmenopáusicas en quienes se comparo el uso de letrozole versus tamoxifeno o placebo, después de una mediana de seguimiento de 2.4 años, una reducción en primarios contralaterales fue observada en pacientes asignadas a letrozol

(14 nuevos tumores) comparado con placebo (26 nuevos tumores).<sup>20</sup> Otro estudio en el que se encontraron resultados similares fue en el IES ( Intergroup Exemestane Study), donde el exemestane redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral en un 56%.<sup>21</sup>

Actualmente el uso de los inhibidores de la aromatasa en el escenario de prevención de cáncer de mama se mantiene en investigación y no es una práctica estándar.

## TAMIZAJE

El método óptimo para la vigilancia en mujeres de alto riesgo se mantiene incierto hasta el momento. El tamizaje con la mastografía en mujeres posmenopáusicas demostró reducción de la mortalidad y es una práctica estándar en varios países, pero en mujeres premenopáusicas su valor es debatible lo cual es debido a la gran cantidad de tejido mamario en mujeres premenopáusicas.

En EUA la mamografía es recomendada anualmente o cada dos años en mujeres posmenopáusicas. En Europa se recomienda a intervalos de 2 años en mujeres mayores de 50 años.<sup>22</sup>

## DIAGNÓSTICO

La evolución diagnóstica durante los últimos 20 años ha modificado la detección y diagnóstico de cáncer de mama.

Cuando los signos o síntomas están presentes, el más común es la tumoración con una incidencia del 65-76%, el dolor es el síntoma en 5% de los pacientes, crecimiento 1%, retracción de la piel 5%, descarga por el pezón 2%, erosión del pezón 1%.<sup>23</sup>

El valor de la mastografía es importante, pero más sin embargo es operador dependiente así como también dependerá el resultado del médico que lo interprete.

Las masas benignas son típicamente bien definidas, con bordes regulares con poco efecto en tejidos adyacentes. Las lesiones malignas son de bordes irregulares con invasión de tejidos vecinos. Las calcificaciones incrementan el riesgo de malignidad de un 13% con una sola densidad a 29% para microcalcificaciones, estas son típicamente lineales, pequeñas en diámetro, no uniformes en tamaño y en racimos. Entre 20-25% de las microcalcificaciones en racimos son positivas para malignidad.<sup>23</sup>

El ultrasonido no es útil para tumores menores de 1 cm., pero si muy preciso para el diagnostico de lesiones quísticas (95%)<sup>24</sup>

La Imagen de Resonancia Magnética (IRM) es principalmente usada cuando los métodos convencionales no han sido capaces en determinar la sospecha de malignidad.

La tomografía con emisión de positrones es usada actualmente para descubrir enfermedad metastasica no descubierta en cualquier órgano distante.<sup>25</sup>

## PATOLOGÍA

Un componente central del tratamiento de cáncer de mama es el adecuado conocimiento de la extensión de la enfermedad asi como las características microscópicas.<sup>26</sup>

Estos factores contribuyen a la determinación del estadio clínico, estimar el riesgo de recurrencia, predecir la respuesta. Por tal motivo el paciente se deberá de someter a un tratamiento curable o paliativo.

La mayoría de los canceres de mama son epiteliales. El mas común es el carcinoma ductal infiltrante (85%) seguido por carcinoma lobular (5-10%). Otras estirpes son menos comunes además casi siempre se asocian con buen pronostico estas incluyen patrón mucinoso, tubular, papilar y adenoideo quístico.<sup>25</sup>

Todos los cánceres de mama deben de ser gradificados a excepción el carcinoma medular. La escala grado histológico más recomendada es el sistema de SCAF-Bloom-Richardson; el cual es determinado por características morfológicas (formación tubular, pleomorfismo nuclear y cuenta mitótica) asignando un valor de 1 a 3 para cada una de las características. Una escala de 3-5 puntos es designada como grado 1; grado 2 con escala de 6 a 7; y de alto grado una escala de 8 a 9.<sup>25</sup>

## FACTORES PRONÓSTICOS Y FACTORES PREDICTIVOS.

Un factor pronóstico es definido como la medición al tiempo de la cirugía o diagnóstico que está asociado con el resultado de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad o control local.

Un factor predictivo es cualquier medición que predice la respuesta o ausencia de esta a un tratamiento específico.

La extensión axilar por cáncer de mama es el factor pronóstico más importante de enfermedad sistémica tardía. El tamaño tumoral es el segundo factor predictor más importante para enfermedad sistémica. La gradificación se encuentra en tercer lugar de estos factores.

La edad es un factor pronóstico independiente. Mujeres muy jóvenes con cáncer de mama tienen peor pronóstico que las mujeres mayores.

El estado de los receptores hormonales es el factor predictivo más importante. Otro factor predictivo y pronóstico es la sobre-expresión o amplificación del HER2 en un 20%, el cual se ha asociado con tumores de alto grado, ausencia de expresión de receptores hormonales, altos niveles de indicadores de proliferación celular.<sup>25</sup>

## LA ETAPIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.

Esta se realiza de acuerdo a la extensión tumoral la cual es definida por el sistema TNM. Con respecto al "t" este se refiere al tamaño tumoral, el "N" a la afección ganglionar, por ultimo "M" a la presencia o ausencia de metástasis a distancia. Tabla 1.

T - Tumor Primario

TX El tumor primario no puede ser evaluado.

TO Sin evidencia de tumor.

Tis Carcinoma in situ.

Tis (CDIS) Carcinoma ductal in situ.

Tis (CLIS) Carcinoma lobulillar in situ.

Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón no asociada a tumor.

Nota: La enfermedad de Paget asociada con un tumor se clasifica de acuerdo tamaño del mismo.

T1 Tumor de 2 cm. o menos en su diámetro mayor.

T1mic Microinvasión de 0.1 cm. o menos.

*Nota: La micro invasión es la extensión de células tumorales más allá de la membrana basal en un foco no mayor de 0.1 cm. Cuando hay múltiples focos de micro invasión el tamaño del foco mayor es usado para clasificar la micro invasión (No usar la suma de todos los focus individuales). La presencia de múltiples focos de micro invasión debe ser mencionada.*

T1a Mayor a 0.1 cm. pero no mayor a 0.5 cm.

T1b Mayor a 0.5 cm. pero no mayor a 1 cm.

T1c Mayor a 1 cm. pero no mayor a 2 cm.

T2 Tumor mayor a 2 cm. pero no mayor a 5 cm.

T3 Tumor mayor a 5 cm.

T4 Tumor de cualquier tamaño que infiltra la pared torácica, la piel, ambas o es de tipo inflamatorio

Nota: La pared del tórax incluye costillas, músculos intercostales músculo serrato anterior pero no el músculo pectoral.

T4a Con extensión a la pared torácica.

T4b Compromiso de la piel incluyendo piel de naranja, ulceración de la piel o cutánides satélites en la misma mama.

T4c Con extensión a la piel y a la pared torácica (T4a y T4b).

T4d Carcinoma inflamatorio.

N - Ganglios Linfáticos Regionales

NX Los ganglios no pueden ser evaluados (previamente escindidos).

NO Sin ganglios linfáticos regionales palpables.

N1 Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.

N2 Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.

N2a Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.

N2b Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metastasis axilares.

N3 Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios de la mamaria interna involucrados.

N3a Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s)

axilares.

N3b Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.

N3c Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.

M – Metástasis a Distancia

MX No evaluables.

MO Sin metástasis a distancia.

M1 Con metástasis a distancia.

Tabla 1. Etapficación de cáncer de mama

<b>ESTADIO 0</b>	<b>TIS</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>ESTADIO I</b>	<b>T1*</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>ESTADIO IIA</b>	<b>T0</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T1*</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>ESTADIO IIB</b>	<b>T2</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>ESTADIO IIIA</b>	<b>T0</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T1*</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N1, N2</b>	<b>M0</b>
<b>ESTADIO IIIB</b>	<b>T4</b>	<b>N0, N1, N2</b>	<b>M0</b>
<b>ESTADIO IIIC</b>	<b>Cualquier T</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
<b>ESTADIO IV</b>	<b>Cualquier T</b>	<b>Cualquier N</b>	<b>M1</b>

\* T1 incluye T1mic.

Los estadios clínicos (EC) tempranos incluyen del EC 0 a IIB (excepción t3), los localmente avanzados incluyen del IIB (excepto T2N1) a IIIC y el metastásico EC IV. De acuerdo a los EC se realiza el tratamiento siendo para etapas tempranas la modalidad más recomendada cirugía, mientras que para las últimas dos el tratamiento multimodal es fundamental.

## MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS I Y II

(Excepto T3 N0 M0)

El tratamiento conservador así como el radical (mastectomía radical modificada) son las alternativas de tratamiento.

### TRATAMIENTO CONSERVADOR

Incluye cirugía, radioterapia y en muchos casos terapia adyuvante con quimioterapia y hormonoterapia.

Con este tipo de cirugía, aunado a la radioterapia postoperatoria, se ofrecen iguales posibilidades de vida y control loco-regional que con la mastectomía radical, pero con la ventaja de preservar la mama.

### INDICACIONES

- Pacientes en estadios I y II con tumor primario menor o igual a tres centímetros y que deseen conservar la mama con radioterapia después de la cirugía.
- En casos muy seleccionados, mujeres con tumores mayores de 3 cm. y aun los mayores de cinco cm. (T 3), pueden iniciar su tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para intentar disminuir el tamaño del primario y poder realizar una cirugía conservadora.

### CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

1. Microcalcificaciones difusas sospechosas de malignidad en la mastografía.
2. Tumor multicéntrico.

3. Componente intraductal extenso (mayor de 25%).
4. Relación mama-tumor desfavorable provocando un resultado estético inadecuado.
5. Enfermedad de la colágena.
  
6. Imposibilidad para recibir radioterapia.
7. Primer trimestre de embarazo. Durante el segundo trimestre se puede iniciar con quimioterapia neoadyuvante.

#### CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

1. Enfermedad de Paget.
2. Mujeres menores de 40 años cuyo tumor tenga componente de comedocarcinoma.

#### TRATAMIENTO RADICAL

El tratamiento quirúrgico debe ser la mastectomía radical modificada. La mastectomía radical clásica sólo está indicada en el cáncer mamario del varón. El momento adecuado y la técnica de reconstrucción deben ser discutidos con la paciente y el cirujano plástico reconstructor deberá ser parte del equipo multidisciplinario.

#### INDICACIONES DE LA MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA

1. Preferencia de la enferma posterior a una información completa.
2. Tumores multicéntricos.
3. Microcalcificaciones difusas en la mastografía.
4. Tumor mayor de 3 cm. de diámetro mayor.
5. Enfermedad de Paget (relativa).

6. Relación mama-tumor desfavorable.
7. Componente intraductal extenso (mayor de 25%).
  
8. Mujeres menores de 40 años con componente de comedo carcinoma.
9. Sin posibilidades de hacer un seguimiento adecuado.
10. Sin posibilidades de administrar radioterapia postoperatoria.
11. Cursando el primer o segundo trimestre de embarazo (relativa).

#### DISECCIÓN AXILAR

1. No es necesario efectuar disección axilar en carcinomas invasores menores de 0.5 cm., a excepción de aquellos que presenten factores de mal pronóstico (histológicos o moleculares) o axila clínicamente positiva.
2. Investigación del estado ganglionar axilar en todo carcinoma invasor mayor de 0.5 cm.
3. El manejo de la axila clínicamente negativa en tumores menores de 4 cm. permite utilizar la técnica de ganglio centinela.
4. En caso de realizarse la disección axilar esta deberá ser completa, que incluya los tres niveles axilares así como el subescapular y el interpectoral. El cirujano seleccionará la técnica (Madden o Patey) a su criterio.
5. Se podrá valorar la disección solamente de los niveles I y II en las pacientes con tumores menores de 2 cm. y ganglios axilares clínicamente negativos.<sup>25</sup>

#### TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE EN ETAPAS I Y II

El tratamiento sistémico adyuvante es usado en pacientes de alto riesgo para recaída según los criterios de Sant Gallen, los cuales dividen a los pacientes en tres categorías de riesgo (de bajo, intermedio y alto) de acuerdo con el número de ganglios linfáticos, edad, grado histológico, ausencia o presencia de permeación vascular, sobreexpresión o amplificación del HER2 y tamaño tumoral. Asimismo se define que pacientes son respondedores a hormonoterapia (receptores hormonales positivos) no respondedores a hormonoterapia (receptores hormonales negativos) y con respuesta incierta. Tabla 2 y 3. Los pacientes respondedores a hormonoterapia (bajo riesgo) son candidatos a recibir tratamiento con hormonoterapia, mientras que los pacientes de riesgo alto así como no respondedores a hormonas o con respuesta incierta está justificado el tratamiento citotóxico.<sup>28</sup>

Estudios de los años de 1960 a 1970 las mujeres con cáncer de mama y ganglios positivos por su alta tasa de recurrencia llevaron al desarrollo de estudios adyuvantes con quimioterapia en los cuales se observó mejoría en la supervivencia global.

Uno de los estudios más importantes del impacto de la quimioterapia es Early Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) demostró que la recurrencia se disminuye en un 33%, el beneficio de poliquimioterapia versus monoquimioterapia en una mujer menor de 50 años es mayor que una mujer de 50 años. En cuanto a la relación con receptores hormonales el mayor impacto es en mujeres con receptores hormonales negativos, asimismo se beneficiaron de manera significativa las mujeres con ganglios positivos.<sup>29</sup>

El mismo estudio comparó esquemas basados en antraciclicos versus CMF, el primero fue asociado con un beneficio modesto pero estadísticamente significativa. La diferencia absoluta entre antraciclicos versus CMF fue de 3% a 5 años y 4% a 10 años.<sup>29</sup>

Múltiples estudios aleatorizados han examinado el papel de los taxanos cuando se agregan al tratamiento adyuvante con antraciclicos; de los cuales tres se han llevado a cabo con paclitaxel y cinco con docetaxel.

En el estudio CALGB 9344 la adición de paclitaxel se asocio con una reducción significativa del 17% en el riesgo de recurrencia a los 5 años y un 18% en el riesgo de muerte.<sup>30</sup> La adición de paclitaxel resulto de un mejoramiento en el periodo libre de enfermedad a los 5 años en el NSABP B-28 más sin embargo la supervivencia fue comparable.<sup>31</sup> En el tercer estudio que fue realizado en el MD Anderson a los cuatro años el paclitaxel no se asocio con beneficio en supervivencia ni en periodo libre de enfermedad.<sup>32</sup>

En el estudio TAX 316 que valoro la utilidad de docetaxel en el terreno adyuvante se observo una reducción en el riesgo del 28% y reducción en el riesgo de muerte de 30% ambos de manera significativa con mayor beneficio aquellos pacientes con menos de tres ganglios axilares.<sup>33</sup> Similares resultados se observaron en el estudio francés PACS01 con un beneficio absoluto de 5% y de 4% en periodo libre de enfermedad y supervivencia global respectivamente, con mayor beneficio las mujeres mayores de 50 años.<sup>34</sup> En dos estudios (US Oncology Trial y NSABP B-27) no se observo beneficio al agregar docetaxel al tratamiento con antracíclicos.<sup>35,36</sup>

En noviembre del 2000 NIH Consensus Conference concluyo que el papel de los taxanos en tratamiento adyuvante para mujeres con ganglios positivos esta inconcluso.<sup>37</sup> Mas sin embargo el beneficio ha sido principalmente demostrado en pacientes con ganglios positivos.

Históricamente los tumores de mama localmente avanzados fueron considerados inoperables debido a que técnicamente eran irreseccables asi como son extremadamente altos en metástasis, recurrencia local y/o muerte aun después del tratamiento agresivo.

Varios estudios aleatorizados de tratamiento sistémico primario para cáncer de mama operable , varios de los cuales han enrolado una minoría de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado han comparado directamente el tratamiento adyuvante versus

tratamiento neoadyuvante obteniendo resultados similares en ambas modalidades de tratamiento.

Una de las principales razones del uso de quimioterapia neoadyuvante es el incremento de la cirugía conservadora de mama.

La mayoría de las recomendaciones sugieren iniciar con un esquema que contenga antracíclicos, otro esquema basado en antracíclicos incluye la adición de ciclofosfamida, metotrexate y 5 FU.

El uso de los taxanos se ha asociado con un mayor número de respuestas completas, más sin embargo se tiene incertidumbre si la administración secuencial o simultánea de antracíclicos y taxanos es más efectiva; la duración del tratamiento neoadyuvante no ha sido establecido en estudios aleatorizados, antes de la aparición de los taxanos se administraban un mínimo de tres o cuatro ciclos de tratamiento basado en antracíclicos y después de la cirugía se aplicaban otros dos ciclos de quimioterapia.<sup>38</sup>

La quimioradioterapia concomitante y la quimioterapia han sido muy poco aplicadas a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado debido a la interacción de radiosensibilización y antracíclicos. Hasta antes del año 2006 sólo se habían publicado artículos de quimioradioterapia concomitante en estadios localmente avanzados, en los cuales se valoro tolerabilidad y eficacia principalmente.<sup>39,40</sup>

En uno de ellos 44 mujeres con EC IIB o III de cáncer de mama recibieron paclitaxel dos veces por semana a dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> concomitantemente con RT (45 Gy en fracciones de 1.8 Gy por día) seguido de mastectomía y más quimioterapia, las respuestas clínicas y patológicas completas fueron de 91% y 16 % respectivamente.<sup>40</sup>

## JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado consta de quimioterapia de inducción, cuatro ciclos como mínimo seguido de tratamiento local con posterior quimioterapia sistémica más, sin embargo el tratamiento concomitante de quimioradioterapia como inducción ha sido poco explorado mientras que no se tienen reportes en la literatura de tratamiento de inducción seguido de tratamiento concomitante en mama por lo cual se realiza el reporte de esta modalidad de tratamiento que se lleva a cabo en el Servicio de Tumores Mamarios de Oncología

## **HIPÓTESIS**

Si la quimioterapia de inducción produce respuestas patológicas completas de un 10%, eliminación de micrometástasis, respuesta in vivo así como eliminación de clonas resistentes y la quimioradioterapia se logra un mejor control locorregional entonces se obtendrán mayores respuestas patológicas completas, mejor control sistémico, locorregional que se traducirá en un mejor periodo libre de enfermedad.

## OBJETIVO

1. Determinar las respuestas patológicas completas con el tratamiento de quimioterapia de inducción seguido de quimioradioterapia concomitante en cáncer de mama localmente avanzado.
2. Conocer los factores asociados a la respuesta patológica completa en el tratamiento de quimioterapia de inducción seguido de quimioradioterapia concomitante en cáncer de mama localmente avanzado.
3. Determinar la supervivencia libre de enfermedad en el tratamiento de quimioterapia de inducción seguido de quimioradioterapia concomitante en cáncer de mama localmente avanzado.
4. Conocer los factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad en el tratamiento de quimioterapia de inducción seguido de quimioradioterapia concomitante en cáncer de mama localmente avanzado.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

### Pacientes.

Se realizó la búsqueda en el archivo clínico con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado ( IIB, IIIA o IIIB) de acuerdo con American Joint Committee on Cancer Classification System. Los pacientes fueron identificados durante el periodo de enero 2000 a diciembre 2003. Para confirmar la presencia de carcinoma invasor y valorar características patológicas los pacientes se sometieron de manera inicial a biopsia incisional.

El número total de pacientes con este diagnóstico fue de 448 pacientes de los cuales se excluyeron 336 pacientes por las siguientes razones:

- 79 pacientes con EC IV.
- 7 pacientes con tumor Phyllodes
- 30 pacientes no fueron sometidos a tratamiento adyuvante sistémico
- 80 pacientes no recibieron neoadyuvancia con quimioterapia.
- 70 pacientes no recibieron quimiorradioterapia concomitante.
- 70 pacientes con tratamiento fuera del Instituto ( 30 cirugía, 30 tratamiento adyuvante y 10 con tratamiento neoadyuvante) Esquema 1.

### Esquema de quimioterapia.

Pacientes recibieron exclusivamente quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclicos a intervalos cada 21 días por cuatro ciclos. Los esquemas consistieron en 5-fluorouracilo 500mg/m<sup>2</sup>, adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup> (FAC) o adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup>. La quimiorradioterapia se llevo a cabo después de la quimioterapia neoadyuvante, la radioterapia fue ciclo mamario completo 50+10 Gy y la quimioterapia consistió en mitomicina C 5 mg, 5-fluorouracilo 500mg y dexametosona 16

mg o cisplatino 30mg, gemcitabine 100 y dexametasona 16mg. Los pacientes recibieron 6 aplicaciones de quimioterapia. La mastectomía radical modificada y la disección axilar se llevo a cabo después del tratamiento de quimioradioterapia. Entre un lapso de 6 a 8 semanas de la cirugía los pacientes recibieron tratamiento sistémico complementario a base de en 5-fluorouracilo 500mg/m<sup>2</sup>, adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup> (FAC) o adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 2 ciclos. Otro grupo de pacientes con Paclitaxel 90 mg semanales por 12 semanas. Al término el tratamiento hormonal adyuvante fue otorgado en aquellos pacientes considerados hormono respondedores.

#### Análisis histopatológico.

Las biopsias fueron examinadas por el Servicio de Patología de Tumores Mamarios. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud fue usada para la tipificación de los tumores. Todos los tumores correspondieron a carcinoma canalicular infiltrante. Basados en la formación de túmulos, pleomorfismo nuclear y cuenta mitótica la gradificación histológica usada fue basado en la escala de Scarff-Bloom-Richardson.

El reporte del estado hormonal se obtuvo de acuerdo al resultado emitido por el Servicio de Patología de Tumores Mamarios.

De las 112 pacientes solo en dos de ellas se realizo la determinación de HER2 por lo cual no se incluyo en este análisis la expresión-sobreexpresión de HER.

#### Valoración de la respuesta patológica.

La respuesta patológica completa se considero por la ausencia de tumor en la mama. Focos microscópicos por la presencia de enfermedad microscópicamente y la enfermedad persistente cuando se tenía enfermedad medible.

La respuesta axilar patológica se clasifico en completa y persistente ante la ausencia de evidencia tumoral y la presencia de actividad tumoral ganglionar respectivamente.

Análisis estadístico.

La comparación entre la respuesta a la quimioterapia y las variables patológicas y clínicas se realizo por la prueba exacta de Fisher y la Chi-cuadrada. Para variables cuantitativas, la distribución se determino con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la presencia de homogeneidad en varianza fue establecida por la prueba de Levin. Para variables con una distribución normal y homogeneidad en varianza paramétrica pruebas como t de Student y ANOVA fueron usadas. Variables sin distribución normal la prueba de Mann-Whitney fue usada. El análisis de sobrevivencia libre de enfermedad se realizo con curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log rank.

El programa de SPSS versión 10 se utilizo para el análisis estadístico. La significancia estadística fue determinada como una  $P < 0.05$  con prueba de dos colas.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES.

### **Clínicas.**

Edad. Expresada en años al momento del ingreso al Instituto Nacional de Cancerología.

TNM y Etapa Clínica. Obtenido de notas y procedimientos diagnósticos consignados en el expediente clínico la Etapa Clínica fue reportada acorde al del AJCC con los criterios del TNM 2002.

### **Patológicas.**

Grado de Diferenciación: Categorizado en tres tipos según la escala de SBR emitida por patólogo del instituto Nacional de Cancerología, ya sea de una biopsia realizada en el Instituto o material tomado fuera de mismo.

Receptores hormonales. Reporte del Servicio de Patología del Instituto Nacional de Cancerología de receptores de estrógenos y de progesterona tanto positivos como negativos.

### **Variables del tratamiento**

Tratamiento sistémico complementario. Haber recibido quimioterapia a base de taxanos o antraciclicos después de la mastectomía radical.

### **Variables dependientes**

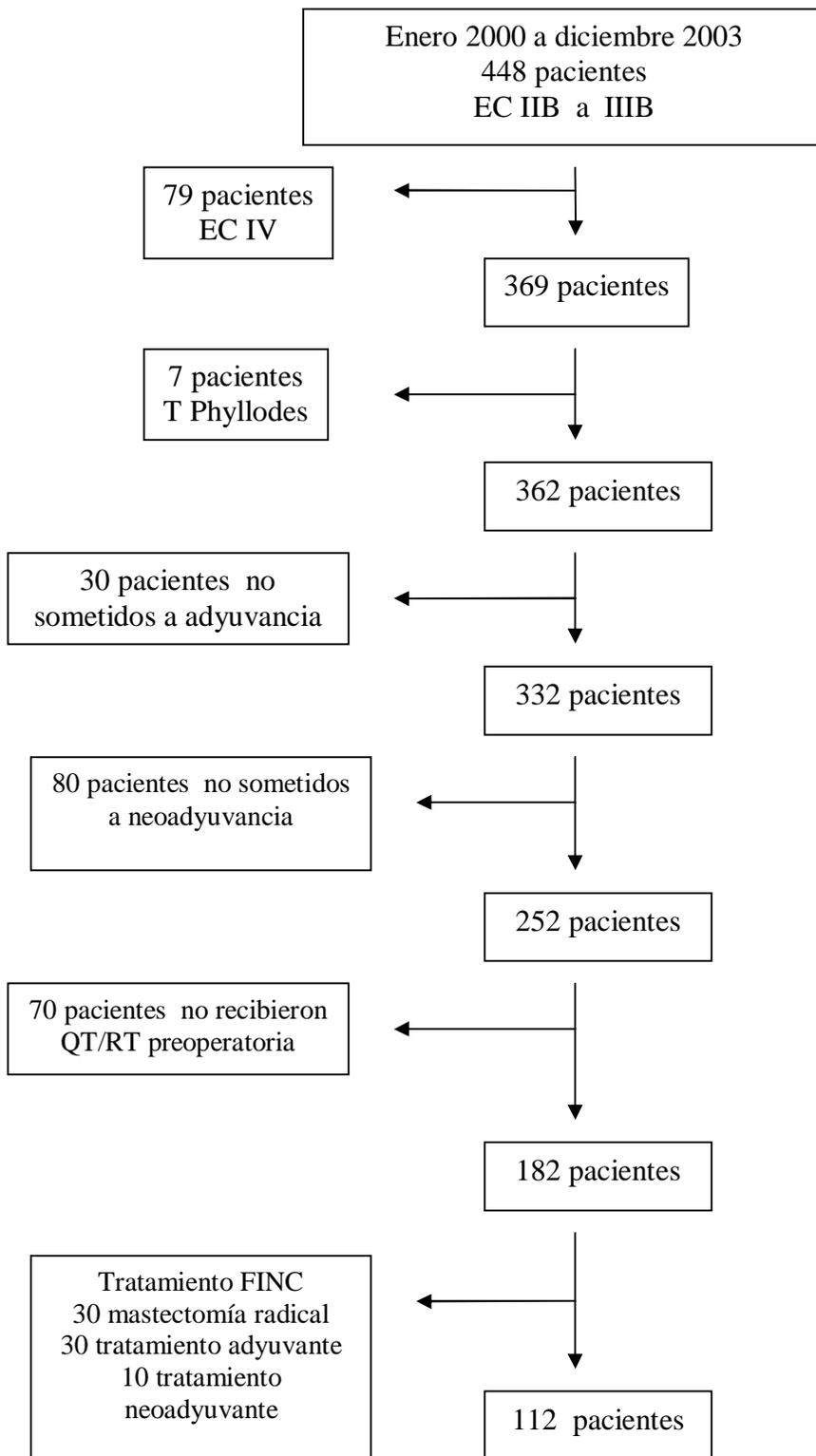
Periodo Libre de Recurrencia.- El tiempo en meses desde el fin de la quimioterapia hasta la detección de la recurrencia por métodos clínicos (exploración física), paraclínicos (placas simples de radiología, ultrasonidos, tomografías, resonancia magnética, centellografía ósea) y citopatológicos (toma de biopsia y / o citología). Datos obtenidos del expediente clínico.

Respuesta patológica.. Evidencia microscópica de tumor en la mama pieza patológica o ausencia patológica de tumor en la mama

Persistencia patológica. Enfermedad medible en la mama en la pieza patológica

Respuesta patológica completa en axila. No evidencia patológica de tumor.en disección axilar.

Persistencia axilar. Enfermedad medible en la disección axilar.



ESQUEMA 1

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 112 pacientes, con una mediana de seguimiento no fue alcanzada hasta el momento del reporte del estudio. La SLE a 2 y 5 años fue de 89.1% y 87.8% respectivamente. Figura 1

La mediana de edad fue de 50 años  $\pm$  11 años.

En la evaluación prequirúrgica de acuerdo con el TNM se encontró lo siguiente T2 correspondió 19.6%, T3 44.6% y T4 35.7%. En cuanto a los EC 21.4% a IIB, 42.9% a IIIA y el 35.7% a IIIB. Tabla 1.

Receptores de estrógenos positivos en 42.9% y de progesterona de 41.1%. El grado tumoral se reportó por medio de la escala de SBR más sin embargo se agruparon en un mismo grupo aquellas que pertenecían a grado bajo e intermedio (40.2%), y en otro aquellos de grado alto (59.8%).

La respuesta patológica fue valorada de manera independiente en la mama y en la axila; en la primera se reporto como respuesta completa en ausencia de tumor (42%), focos microscópicos por evidencia de tumor microscópicamente (27.7%) y persistencia en enfermedad medible (30.4%).

La respuesta completa en axila fue de 58% y la persistencia de 42%. Asimismo se determino la respuesta tanto de mama como de axila conjuntamente. Tabla 2.

El tratamiento postoperatorio de las pacientes se realizo a base de antracíclicos en 48.2% y taxanos 51.8%.

La Tabla 3 muestra la relación de la respuesta patológica ( completa y microscópica) con edad, estadio clínico y factores patológicos. La asociación de mejor respuesta fue la de negatividad de receptores de estrógenos (  $P= 0.002$ ), mientras que la ausencia de receptores de progesterona, el mayor grado histológico y la afección axilar avanzada tuvieron tendencia a obtener mejor respuesta.

En el análisis multivariado de la respuesta patológica se observó que la negatividad de receptores de estrógenos es factor predictor de respuesta. Tabla 4

En el análisis univariado el SBR G1 y G2 al igual que los estadios clínicos IIB y IIIA están asociados a mayor periodo libre de enfermedad y de manera limítrofe el tamaño tumoral, mientras que en el análisis multivariado los estadios clínicos IIB y IIIA tienen una significancia estadística. Tabla 5 y 6.

Se presentaron 14 recaídas en las pacientes que corresponde al 12.5% del total, siendo el y el hueso el sitio más común ( 3.6%) seguido del pulmón (2.7%). Recurrencias hepáticas en número de dos, mientras que para el cerebro y pared costal un caso en cada uno. En tres pacientes se documento más de un sitio de recurrencia

No se realizó búsqueda de neumonitis radioinducida ya que no se contaba con estos datos referidos en el expediente clínico.

Es de notar que la determinación del HER2 en ésta serie de casos no fue determinada por lo cual no podemos saber la sobreexpresión en estos pacientes ni si pudo ser un factor determinante para respuesta patológica en el tratamiento de inducción seguido de quimioradioterapia concomitante.

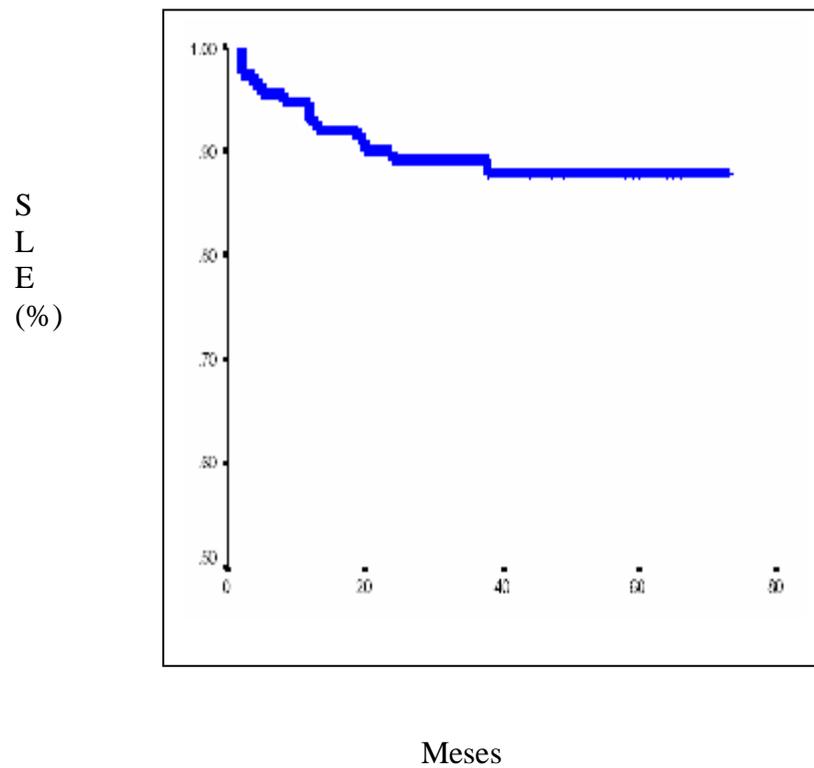
Tabla 1

NÚMERO DE PACIENTES DE ACUERDO A T, N Y EC	
Variable	Número ( % )
<b>Tumor</b>	
T2	22 (19.6)
T3	50 (44.6)
T4	40 (35.7)
Total	112 (100)
<b>Ganglios</b>	
N1	55 (49.1)
N2	56 (50)
N3	1 (0.9)
Total	112 (100)
<b>Estadio Clínico</b>	
IIB	24 (21.4)
IIIA	48 (42.9)
IIIB	40 (35.7)
Total	112(100)

Tabla 2

Respuesta patológica completa en tumor primario y axila	
Primario / Axila	Frecuencia (%)
Negativo / Negativo	29.5
Negativo/ Positivo	12.5
Positivo /Negativo	28.6
Positivo/ positivo	29.5

Figura 1. Supervivencia global



**Tabla 3**

ASOCIACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA Y FOCOS MICROSCÓPICOS EN RELACIÓN EDAD, ESTADIO CLÍNICO Y FACTORES PATOLÓGICOS		
Variable	Respuesta (%)	P
<b>Edad</b>		
> 50 años	64 ( IC 95% 54 a 74)	0.204
< 50 años	75 ( IC 95% 67 a 83)	
<b>T</b>		
T2	54 ( IC 95% 45 a 62)	0.218
T3	72 ( IC 95% 64 a 80)	
T4	75 ( IC 95% 67 a 83)	
<b>N</b>		
N1	59( IC 95% 51 a 67)	0.072
N2	78( IC 95% 70 a 85)	
N3	100	
<b>Estadio Clínico</b>		
IIB	66%( IC 95% 58 a 74)	0.656
IIIA	66%( IC 95% 58 a 74)	
IIIB	75%( IC 95% 67 a 83)	
<b>Receptores estrógenos</b>		
Negativos	81%( IC 95% 74 a 88)	<b>0.002</b>
Positivos	54%( IC 95% 45 a 63)	
<b>Receptores progesterona</b>		
Negativos	75%( IC 95% 67 a 83)	
positivos	60%( IC 95% 52 a 68)	
<b>SBR</b>		
G1/G2	60( IC 95% 52a 68)	
G3	76( IC 95% 68 a 84)	

Tabla 4

ANÁLISIS MULTIVARIADO DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA Y FOCOS MICROSCÓPICOS				
Variable	Coefficiente regresión logística	P	RR	IC 95%
Receptores estrógenos negativos	1.344	<b>0.016</b>	3.8	0.149-0.870
Receptores progesterona negativos	0.167	0.767	1.1	0.391-3.571
SBR 3	-0.686	0.063	0.5	0.244-1.038

Tabla 5.

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN RELACIÓN CON EDAD, ESTADIO CLÍNICO Y FACTORES PATOLÓGICOS				
Variable	1 año	2 años	5 años	P
Edad				0.09
> 50 años	92±3	82±5	82±5	
< 50 años	96±2	94±2	92±3	
T				0.05
T2	90±6	86±7	86±7	
T3	98±2	96±2	96±2	
T4	87±5	82±6	78±6	
N				0.79
N1	92±3	90±4	90±4	
N2	92±3	87±4	84±5	
N3				
Estadio Clínico				<b>0.03</b>
IIB/IIIA	95±2	93±3	93±3	
IIIB	87±5	82±6	78±6	
Receptores estrógenos				0.12
Negativo	92±3	85±4	83±4	
Positivo	97±2	93±3	93±3	
SBR				<b>0.04</b>
G1/G2	100	97±2	94±3	
G3	91±3	83±4	83±4	
Respuesta Patológica				0.56
RPC/focos microscópicos	92±3	88±3	86±4	
Persistencia	94±4	91±4	91±4	

Tabla 6

ANÁLISIS MULTIVARIADO DE PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD				
VARIABLES	Coeficiente de Regresión logística	P	RR	IC 95%
SBR G1/G2	1.27	0.98	3.5	0.79-16.28
Receptores estrógenos negativos	-1.099	0.097	0.3	0.91-1.22
Estadio clínico IIB/IIIA	1.148	<b>0.406</b>	3.1	1.02-9.74

## Discusión

Un número significativo de pacientes quienes recibieron tratamiento de inducción con quimioterapia seguida de quimioradioterapia presento respuestas patológicas (69.7%), siendo respuesta patológica completa 42% y focos microscópicos en 27.7%. En los primeros estudios de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia no sorteados se obtuvo una respuesta patológica completa de 3.5% a 30%.<sup>41-43</sup> En el NSABP- B18 las respuestas patológicas completas son del 9% y cuando al tratamiento se le agregan taxanos las respuestas patológicas completas llegan a ser hasta 21.4%.<sup>44</sup> En un estudio de población mexicana en el cual se valoro la repuesta patológica en pacientes con cáncer de mama localmente avanzados la repuesta con quimioterapia neoadyuvante fue del 7%.<sup>45</sup>

Formenti reporto el primer estudio de quimioradioterapia concomitante como tratamiento de inducción, las respuestas patológicas completas son del 16% y 18% de respuestas parciales.<sup>40</sup> Bollet en su estudio reporta 27% de respuestas patológicas completas.<sup>46</sup>

Tanto en el estudio de Bollet como en el nuestro las respuestas patológicas son mayores con respecto a lo reportado en la literatura previamente y esto puede ser debido a que se obtiene mejor control local por el uso de la quimioradioterapia concomitante en la región mamario, ya que solo una paciente en este reporte presentó recurrencia local.<sup>46</sup>

En el análisis univariado se encontró que la ausencia de expresión de receptores negativo fue el único factor relacionado de manera estadísticamente significativa con la respuesta patológica completa/focos microscópicos. El grado histológico

alto se asocio con mejor respuesta patológica pero más sin embargo no fue estadísticamente significativa (  $P= 0.06$ ).

Cuando se realizo el análisis multivariado la ausencia de expresión de receptores hormonales continuo siendo el factor asociado a respuesta patológica completa/focos microscópicos.

Son conocidos los factores predictores de respuesta a tratamiento de quimioterapia neoadyuvante los cuales son ganglios positivos, tumores primarios menores de 2 cm., haber recibido tratamiento neoadyuvante con taxanos principalmente con docetaxel y la ausencia de receptores hormonales.<sup>36,47,48</sup>

En un estudio de población mexicana que valoro la asociación de factores de respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante se encontró que fueron aquellos que recibieron tratamiento a base de antracíclicos, más de 3 ciclos de quimioterapia, N1 clínico, atípica, más de 10 mitosis por campo de alta resolución, SBR de alto grado y un mayor índice de proliferación celular.<sup>45</sup>

Nuestros resultados son similares a los reportados en el estudio de Bollet que reportó tres factores asociados a la respuesta patológica completa que son: grado histológico alto, ausencia de receptores hormonales e índice mitótico alto.<sup>46</sup>

De acuerdo con los factores predictores de respuesta al tratamiento neoadyuvante<sup>36,47,48</sup> en nuestro estudio solo se tiene concordancia con la falta de expresión de receptores hormonales, sin embargo son modalidades de tratamiento diferente por lo cual no se puede realizar comparación entre estos esquemas de tratamiento.

El periodo libre de enfermedad a 5 años en estudio no sorteado de tratamiento neoadyuvante es de 30%, mientras que en estudios aleatorios oscila entre 40% y 90% con respuestas más altas en respuestas patológicas completas.<sup>41-43</sup>

El periodo libre de enfermedad a los 5 años fue de 87.8% en nuestra serie, cuando se realizó el análisis para determinar factores asociados se encontró que estadios clínicos IIB y IIIA ( $P = 0.03$ ) y un grado histológico bajo ( $0.04$ ) se relacionan con mayor supervivencia libre de enfermedad y de manera limítrofe tumores menores de 5 cm. ( $P = 0.05$ ).

El factor asociado con mayor periodo libre de enfermedad en estudios sorteado de tratamiento neoadyuvante es la respuesta patológica completa, pero en nuestro estudio la presencia o ausencia de respuesta patológica no se vio asociada a mayor periodo libre de recurrencia.<sup>36,47,48</sup>

De estudios reportados hasta el momento de quimiorradioterapia concomitante de inducción no se valora el periodo libre de enfermedad ni factores asociados asimismo no se puede trasvolar los resultados obtenidos en tratamiento neoadyuvante para nuestro reporte.

Uno de los principales objetivos de los estudios reportados en los estudios de inducción de quimiorradioterapia es la tolerancia al tratamiento en los cuales se ha encontrado poca toxicidad siendo lo más relevante toxicidad hematológica del 22% y neumonitis postradiación en un 8%.<sup>39,40,46</sup>

La toxicidad hematológica en el estudio fue de 32.2% para cuenta de neutrofilos absolutos y de 15.2 % para anemia en ambos G1 y G2 de acuerdo con los criterios del U. S Department of Health and Human Services Version 3.

## **CONCLUSIONES**

En conclusión nosotros encontramos que los pacientes con cáncer de mama localmente avanzados con receptores de estrógenos negativos es el factor asociado a mayor respuesta patológica completa/focos microscópicos de igual manera esta característica puede estar asociada con un periodo libre de enfermedad mayor.

Ante los resultados obtenidos es necesario llevar a cabo un estudio prospectivo de quimioterapia de inducción seguido de quimioradioterapia concomitante en cáncer de mama localmente avanzado.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Ferlay J, Bray F, Pisan DM. Globocan 2002: cancer incidente, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No5, version 2.0 IARC Press: Lyon, 2004.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16:481-88.
3. <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005BrF.pdf>
4. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio de Morbi –Mortalidad de México 2000. CD ROM
5. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E: Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncology* 2001; 2: 133-140.
6. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Practice&Research Clin Endo Met* 2006;20: 121-143.
7. Newman B, Moorman PG, Millikan R, et al: The Carolina Breast Cancer Study: Integrating population-based epidemiology and molecular biology. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 35:51-60
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266:66-71
9. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 (see comments) [published erratum appears in *Nature* 1996;379:749]. *Nature* 1995; 378:789-792
10. Venkitaraman AR: Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002; 108:171-182

11. Welsch PL, King MC: BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10:705-713.
12. Slattery ML, Kerber RA: A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: The Utah Population Database (see comments). *JAMA* 1993; 270:1563-1568.
13. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al: Family history, age, and risk of breast cancer: Prospective data from the Nurses' Health Study (published erratum appears in *JAMA* 1993;270:1548) [see comments]. *JAMA* 1993; 270:338-343
14. Dupont WD, Page DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312:146-151
15. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice Jr JD: Radiation effects on breast cancer risk: A pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158:220-235.
16. Domchek SM, Eisen A, Calzone K, et al: Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol* 2003; 21:593.
17. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371–88.
18. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360(9336):817–24.
19. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(23):1751–61.

20. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793–802.
21. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081–92.
22. Duffy S, Tabar L, Chen HH, et al: The impact of organized mammographic service screening on breast cancer mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002; 95:458-469
23. Sailors DM, Crabtree JD, Land RL, et al: Needle localization for nonpalpable breast lesions. *Am Surg* 1994; 60:186
24. Sickles EA, Filley RA, Callen PW: Benign breast lesions: Ultrasound detection and diagnosis. *Radiology* 1984; 151:467
25. Abeloff: *Clinical Oncology*, 3rd ed., Copyright © 2004
26. Sullivan DC: Needle core biopsy of mammographic lesions. *Am Roentgenol* 1994; 162:601
27. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
28. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005 *Annals of Oncology* 16: 1569–1583, 2005
29. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687.
30. Henderson, IC, Berry, DA, Demetri, GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:976.

31. Mamounas, EP, Bryant, J, Lembersky, B, et al. Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23:3686.
32. Buzdar, AU, Singletary, SE, Valero, V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1073.
33. Martin, M, Pienkowski, T, Mackey, J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breastcancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2302.
34. Roche, H, Fumoleau, P, Spielmann, M, et al. 6 cycles of FEC 100 vs 3 FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for node-positive breast cancer patients: analysis at 5 years of the adjuvant PACS 01 trial (abstract). Data presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio Texas, December 2004.
35. Jones, SE, Savin, MA, Asmar, L, et al. Three year results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of doxorubicin/cyclophosphamide to 4 courses of docetaxel/cyclophosphamide (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:15a.
36. Bear, HD, Anderson, S, Brown, A, Smith, R. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165
37. Eifel, P, Axelson, JA, Costa, J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:979.
38. Schwartz, GF, Hortobagyi, GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100:2512.

39. Bellon JR, Lindsley KL et al. Concurrent radiation therapy and paclitaxel or docetaxel chemotherapy in high risk breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48: 393-7.
40. Formenti, SC, Volm, M, Skinner, KA, et al. Preoperative Twice-Weekly Paclitaxel With Concurrent Radiation Therapy Followed by Surgery and Postoperative Doxorubicin-Based Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer: A Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:864.
41. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst.* 1990 Oct 3;82(19):1539-45.
42. Gardin G, Rosso R et al. Locally advanced non-metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors in 125 patients homogeneously treated with a combined modality approach. *Eur J Cancer.* 1995;31A(9):1428-33.
43. Chollet P, Charrier S, Brain E et al. Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer.* 1997 May;33(6):862-6.
44. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997 Jul;15(7):2483-93.
45. Fernandez-Sanchez M, Gamboa Dominguez, Arrieta O et al. Clinical and pathological predictors of the response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Med Oncol.* 2006;23(2):171-83
46. Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Gambotti L et al. Pathological response to preoperative concurrent chemo-radiotherapy for breast cancer: Results of a phase II study. *Eur J Cancer.* 2006 Sep;42(14):2286-2295. Epub 2006 Aug 8.

47. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julián JP, Tubiana-Hulin M et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol. 2001 Nov 15;19(22):4224-37.
48. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol. 2002 Mar 15;20(6):1456-66.