



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

SECRETARIA DE SALUD

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA**

TESIS

**UTILIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA EN
EL TRATAMIENTO EN CANCER DE MAMA REFRACTARIO A
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN ONCOLOGIA**

**PRESENTA:
DR. JOSE MOISES MARTINEZ MARTINEZ**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. REBECA GIL GARCIA**

México D.F.

Febrero 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



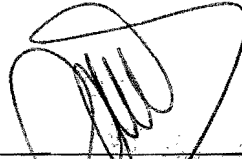
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

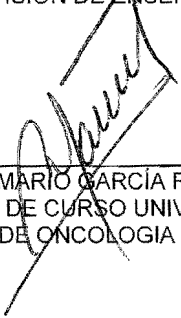
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

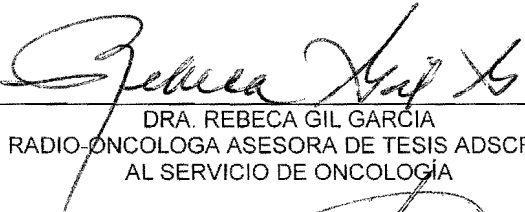
Autorización de tesis




DR. JOSE GUILLERMO HERNANDEZ VALENCIA
JEFE DE DIVISIÓN DE ENSEÑANZA



DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ
PROFESOR TITULAR DE CURSO UNIVERSITARIO DE
LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA



DRA. REBECA GIL GARCÍA
RADIO-ONCOLOGA ASESORA DE TESIS ADSCRITA
AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA



DR. JOSE MOISÉS MARTÍNEZ MARTÍNEZ
DIRECTOR DE TESIS

REGISTRO DE INVESTIGACIÓN: HJM1836/10.04.13-R

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres por su apoyo, amor y tiempo incondicional

A mis maestros por su enseñanza religiosa y su devoción a la Oncología

A mis compañeros y amigos por sus vivencias, conocimientos y momentos compartidos

A mis pacientes por haber puesto su vida en mis manos.

A mi compañera inseparable

INDICE

INTRODUCCION.....	5
PROBLEMA.....	7
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	10
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	19
COMENTARIOS.....	20
REFERENCIAS.....	21

ANTECEDENTES:

El cáncer de mama es un problema de salud pública siendo el tumor mas frecuente en las mujeres a nivel mundial y le segundo en México; en nuestro país en el año 2000 se diagnosticaron 91913 casos de cáncer, de los cuales el 11% corresponde a mama, siendo el tercero más frecuente, solo después de cérvix y piel; representando una tasa de 42 casos por 100 000 mujeres mayores de 25 años; en el año 2001 se notificaron 55731 defunciones por cáncer y mama represento el 6.6% del total, representando el 6º lugar, con una tasa de 17 decesos por 100 000 mujeres mayores de 25 años; siendo el grupo de edad más afectado el de 45-65 años¹.

La etiología es desconocida en la mayoría de los casos, aunque se han reconocido factores de riesgo que elevan la probabilidad de padecer cáncer de mama. Estos factores incluyen: género femenino, edad avanzada, historia familiar, exposición a estrógenos, enfermedad proliferativa de la mama, radioterapia previa. Se calcula que 80-90% de las mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo salvo el género y la edad. El modelo de Gail integra estos factores de riesgo y les da una puntuación; mas de 1.67% de riesgo requiere el uso de estrategias que disminuyan tal riesgo.

Alrededor de 5-10% de casos de cáncer de mama se relacionan a una mutación genética específica, tales como BRCA 1 (20-40% de cáncer de mama hereditario), BRCA 2 (10-30%), TP53 (<1%), ATM, CHK2, STK11 (1%). Estos genes son supresores tumorales y su afección se hereda de una manera autosómica dominante.^{2,3}

El riesgo de cáncer de mama incrementa con la edad, siendo el pico máximo entre los 55 y 64 años. En Europa y Estados Unidos debido a la realización sistemática de mastografías se identifican tumores no palpables; y alrededor del 90% de las pacientes al diagnóstico tiene tumores operable confinados al órgano y a los grupos ganglionares regionales; sin embargo más del 50% de estas mujeres desarrollaran enfermedad metastásica; aproximadamente 1-6% tendrán un cáncer inflamatorio de la mama al momento del diagnóstico^{4,5}. En el tercer mundo y en México el escenario es diferente y el Cáncer de Mama Localmente Avanzado (CMLA) es la entidad clínica más frecuente, la incidencia va del 33% en Perú a 73% en Nigeria.⁶ En México solo un pequeño porcentaje de mujeres se realizan mastografías regularmente; por lo tanto la proporción de paciente con enfermedad localmente avanzada al diagnóstico es alta. En 2003 solo 5-10% de los casos nuevamente diagnosticados en México fueron etapa clínica 0 o 1.⁷

La terapia sistémica primaria, preoperatoria o neoadyuvante es el componente

inicial del abordaje multidisciplinario para el tratamiento de pacientes con CMLA y Cáncer de Mama Inflamatorio (CMI) y recientemente con grandes tumores operables. La terapia neoadyuvante proporciona varias ventajas, incluyendo bajar etapa clínica, permitir la cirugía para tumores inicialmente inoperables, e incrementar el índice de cirugía conservadora de la mama en pacientes con grandes tumores operables. Esto también proporciona un factor temprano – la respuesta patológica completa- para resultado a largo plazo; un modelo in vivo para evaluar el beneficio clínico, y finalmente una herramienta de investigación para conocer la biología del cáncer de mama y los mecanismos de acción de los tratamientos.⁹

Las pacientes que alcanzan Respuesta Patológica Completa (RPC) nodal después de Quimioterapia (QT) neoadyuvante tienen una marcada mejor sobrevida y supervivencia libre de enfermedad que aquellas con enfermedad residual después de manejo sistémico.⁹

El pronóstico de estas pacientes ha mejorado en los últimos 20 años, con el reconocimiento de la eficacia del abordaje multimodal. La supervivencia general a 5 años ha sido reportada de 44-88% para CMLA y de 30-50% para el cáncer inflamatorio en los más grandes estudios. El alcanzar RPC a la QT de inducción es un excelente indicador de sobrevida libre de enfermedad y de supervivencia general.^{6,7}

El tratamiento actual requiere una combinación de quimioterapia sistémica, cirugía, y radioterapia. Quimioterapia debería ser seguida por cirugía. Pacientes tratados con cirugía deberían recibir RT postoperatoria para minimizar el riesgo de recurrencia local. Adicionalmente mujeres con tumores receptores estrogénicos positivos deberían recibir hormonoterapia. Diferentes esquemas de QT han sido utilizados; la mayoría incluye antraciclinas. Con estos regímenes al menos dos terceras partes de las pacientes obtienen algún grado de respuesta, con 10-20% de las pacientes con CMLA alcanzan respuesta clínica completa, y 50-60% respuesta parcial. Respuesta patológica completa (RPC) en CMLA es del 8-12% y no correlaciona con respuesta clínica.

Pacientes con cáncer de mama residual después de QT neoadyuvante tienen resistencia intrínseca a la quimioterapia. Estas pacientes tiene un riesgo notablemente incrementado de recurrencia y muerte, incluso en pacientes con cáncer de mama receptores de estrógeno y progesterona positivos. En un estudio retrospectivo del MD Anderson Cancer Center, Giarneri et al reporto una significativa baja supervivencia para pacientes con enfermedad residual, que aquellas que tuvieron RPC independientemente del estado hormonal. Supervivencia general a los 5 años fue de 84.5% vs 96.4% en pacientes con

receptores hormonales positivos con enfermedad residual y RPC, respectivamente; y una supervivencia libre de progresión a los 5 años de 65.3% vs 91.1% respectivamente. Para el grupo de receptores hormonales negativos la supervivencia a los 5 años fue de 67.4% vs 83.9% para aquellas con enfermedad residual y para RPC respectivamente; y para la supervivencia libre de progresión fue de 50% vs 83.9% respectivamente.

En general la definición de RPC incluye solo a pacientes sin carcinoma invasor residual en la mama y los ganglios. Sin embargo varios reportes demostraron que un volumen residual menor a 1 cm o mínimo tumor residual indica buen resultado a largo plazo. Pacientes sin RPC incluyen un rango desde tumor residual mínimo hasta aquellos con un cáncer de mama extensivo resistente a la quimioterapia. Pacientes con mínimo residual tienen el mismo pronóstico que las pacientes en RPC. Las pacientes con extenso tumor residual tienen un peor pronóstico. La RPC fue un factor pronóstico independiente en un modelo multivariado que incluyó edad, etapa clínica pretratamiento, estado de los receptores hormonales, terapia hormonal y respuesta patológica. El beneficio de administrar QT adicional en pacientes con enfermedad persistente o con residual posterior a la QT neoadyuvante no ha sido demostrado⁹.

Para paciente que permanecen inoperables después de QT, la estrategia de manejo óptimo no ha sido establecida. Ha sido propuesto que administrar agentes radiosensibilizantes con la radiación podría convertir operables a algunos pacientes. La ventaja teórica de combinar QT con RT en el ámbito preoperatorio es que esta última puede incrementar los resultados terapéuticos por suprimir a las células cancerosas las cuales sobreviven a los citotóxicos. Sin embargo tal combinación podría aumentar la toxicidad local.

DELIMITACION DEL PROBLEMA:

El cáncer de mama localmente avanzado es forma clínica de presentación en el 70% de las mujeres que se atienden por cáncer de mama en nuestro país; siendo la quimioterapia sistémica el componente inicial del manejo multidisciplinario en estas pacientes. Sin embargo el control locorregional y la sobrevida no se han visto mejoradas. Un porcentaje considerable son refractarias a manejo sistémico inicial. Por lo que agregamos radioterapia a la quimioterapia en un intento por hacer operables a estas pacientes y tratar de mejorar la respuesta patológica y la sobrevida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se mejora la respuesta patológica y la sobrevida al combinar quimioterapia y radioterapia en pacientes con cáncer localmente avanzado de mama refractarias a quimioterapia neoadyuvante?

OBJETIVO GENERAL

Comprobar si se logra inducir respuesta patológica completa, hacerlas operables y mejorar la sobrevida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado refractarias a quimioterapia neoadyuvante al combinar quimioterapia y radioterapia

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Determinar la sobrevida de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado refractario a quimioterapia neoadyuvante
- 2) Determinar el porcentaje de respuesta patológica completa posterior a QT-RT concomitante
- 3) Identificar a pacientes con tumores sensibles a tratamiento y llevarlas a cirugía
- 4) Determinar la sobrevida máxima de las pacientes tratadas con QT-RT concomitante con tumores refractarios a QT primaria
- 5) Determinar el porcentaje de respuesta a QT-RT concomitante después de falla QT neoadyuvante
- 6) Determinar la toxicidad del tratamiento combinado

PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS

Si se agrega radioterapia a la quimioterapia a pacientes con tumores no responsivos a quimioterapia neoadyuvante entonces mejorara la respuesta patológica, la pacientes se convertirán en operables y mejorara su sobrevida.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado manejadas con QT-RT concomitante en la unidad de oncología del hospital Juárez de México del 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2006

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: descriptivo, retrospectivo y longitudinal

Se estudiaron 37 pacientes tratados en el servicio de oncología del HJM con diagnostico de cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante y que mantuvieron respuesta parcial, estable o progresión que las

hizo considerar inoperables y que recibieron posteriormente quimioterapia y radioterapia concomitante del 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2006 se incluyeron:

- a) Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado por edema de piel, cáncer de mama inflamatorio, tumor fijo, conglomerado axilar o fijo a la piel o a estructuras profundas, manejadas con quimioterapia neoadyuvante
- b) Pacientes con cáncer de mama que mantuvieron respuesta parcial, enfermedad estable o progresión posterior a QT neoadyuvante y que se consideraran inoperables
- c) Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado refractario a QT neoadyuvante que fueron sometidas a QT-RT concomitante
- d) Pacientes que fueron llevadas a cirugía posterior a QT-RT concomitante
- e) Pacientes con Karnofsky mayor a 80%

Los criterios de no inclusión para el presente estudio son:

- a) Pacientes tratados fuera de la unidad
- b) Sin reporte histopatológico

Los criterios de salida y eliminación fueron:

- a) Pacientes que no terminaron tratamiento
- b) Expedientes incompletos.

Todas las pacientes se evaluaron al diagnóstico con ultrasonido hepático, gammagrama óseo, telerradiografía de tórax y mastografía.

La quimioterapia neoadyuvante fue FAC (5FU 500 mg/m² de SC; Adriamicina 50 mg/m² de SC y Ciclofosfamida 500 mg/m² de SC); FEC (Epirubicina 70 mg/m² de SC; Adriamicina y CFA a dosis convencional); CMF (Metotrexate 40 mg/m² de SC; CFA y 5FU a dosis convencionales). Se administraron 3 a 4 ciclos y se evaluó respuesta clínica.

La quimioterapia consistió en 3-6 ciclos de Mitomicina C (5 mg dosis fija); 5FU (500 mg dosis fija); Dexametasona (16 mg dosis fija) administradas semanalmente concurrentemente con RT. En caso de plaquetas <100 000mm³, y/o cuenta de neutrófilos <1500mm³, el tratamiento fue retrasado una semana; o hasta recuperación completa. En caso de toxicidad prolongada se suspendió quimioterapia.

La radioterapia fue aplicada con un equipo de ⁶⁰C, con campos que incluyeron lecho tumoral, cadena mamaria interna, lecho supraclavicular, infraclavicular, y axila. A una dosis total de 50 Gy; administrada en 5 series de 5 días con dosis por día de 200 cGy.

La respuesta se define como: respuesta completa (RC) considerada como la completa desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad; respuesta parcial (RP) corresponde a un decremento del más del 50% del área del tumor; enfermedad estable (EE) en donde no hay cambios y progresión corresponde a incremento en el tamaño tumoral o incremento en el estado nodal o ambas.

Todas las pacientes fueron reevaluadas al final del tratamiento y las pacientes operables se sometieron a cirugía.

La toxicidad fue evaluada en base a la clasificación de la OMS. Los datos obtenidos se registraron en hoja de cálculo de Excel, con análisis estadístico de distribución de frecuencia y medidas de tendencia central.

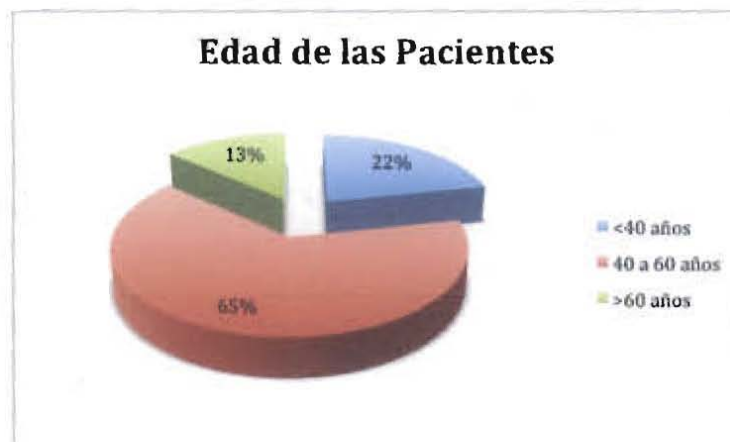
CONSIDERACION ETICA

Por ser un estudio descriptivo y los datos son confidenciales no se pone en peligro la vida del paciente ni se afecta sus derechos básicos a la privacidad de la información médica.

RESULTADOS

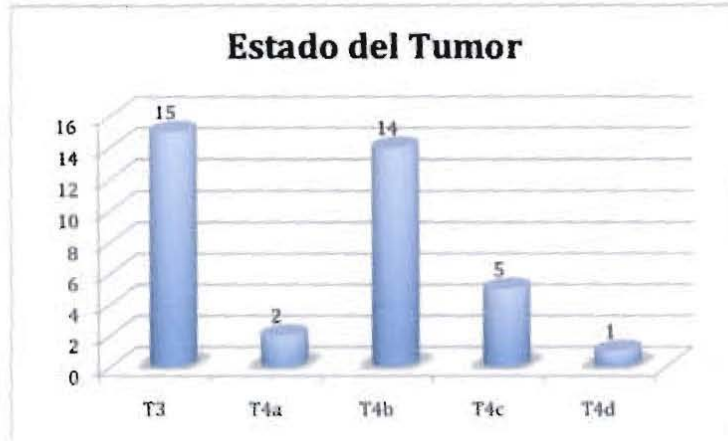
Se recopilan datos de 39 expedientes de pacientes tratados del 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2006 en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México, de los cuales se eliminan 2 expedientes al no encontrarse o estar incompleto, quedando 37 expedientes útiles para el presente estudio.

Todas las pacientes fueron del sexo femenino, con edad promedio de 49 años (rango 30 a 86 años); siendo 22 pacientes premenopáusicas y 15 postmenopáusicas. Por intervalo de edad tenemos que hubo 8 pacientes menores de 40 años, 24 pacientes del rango de 40 a 60 años y hubo 5 mujeres mayores a 60 años. Siendo el grupo más afectado el de intervalo 40-60 años.



El tamaño del tumor fue de 9.72 cm con un mínimo de 5 cm y máximo de 17 cm, 15 eran móviles (40.54%) con un tamaño promedio de 8.2 cm; 4 tumores se encontraban fijados a la pared (5.40%), 14 tomaban la piel (37.83%), 5 tomaban la

piel y estaban fijos (13.51%), 1 caso de cáncer inflamatorio (2.70%). El 59.44% de los tumores eran T4.



Los ganglios N0, se encontraron en 8 casos (21.62%), N1 y N2 en 14 casos cada uno (37.83% en cada caso); y N3 en 1 caso (2.7%). N positivo estuvo presente en 78.36% de los casos.



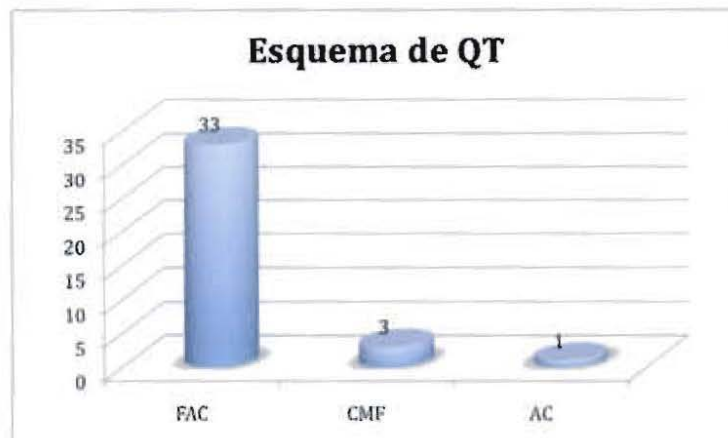
La etapa clínica inicial fue: IIB 4 (10.81%), IIIA 10 (27.02), IIIB 22 (59.45%), IIIC 1 (2.70%), siendo la EC más frecuente la IIIB.



Por Histología tenemos que 30 pacientes correspondieron a Carcinoma ductal representando 81.08%, 3 pacientes carcinoma lobulillar (8.10%) y 4 pacientes carcinoma poco diferenciado (10.81%).



A las 37 pacientes se sometieron a QT neoadyuvante siendo FAC el esquema más frecuentemente utilizado con 32 casos; FEC 1 caso, CMF 3 casos, AC 1 caso. Con 4 ciclos los más frecuentemente administrados con 21 casos (56.75%), 13 casos (35.13) con 3 ciclos, 2, 5, 6 ciclos con 1 caso cada uno.



La respuesta a la QT neoadyuvante fue 14 progresión (37.83%), 16 respuesta parcial (43.24%) y 7 casos de enfermedad estable (18.91%); por lo que las pacientes se llevaron a QT-RT concomitante.



A todas las pacientes se les aplicó 5000 Rads de RT ciclo mamario completo concomitantemente con QT (Mitomicina C, 5FU y dexametasona) con un promedio de 3.59 ciclos administrados, siendo en mínimo 1 y el máximo 7, y los ciclos más frecuentes con 12 casos 3 ciclos y 11 casos 4 ciclos.

La respuesta clínica a QT-RT fue: 5 casos Respuesta Completa (13.51%), 27 pacientes Respuesta Parcial (72.97%), Enfermedad Estable 3 pacientes (8.10%) y 2 casos de progresión (5.40%).



La respuesta patológica a QT-RT fue: RC 8 casos, 7 casos residual microscópico, 2 casos tumor menor a 1 cm, 3 casos tumor de 1 a 2 cm, 15 casos tumor de 2-5

cm, 2 casos tumor mayor a 5 cm. Con un porcentaje de 45.93% de respuesta patológica con residual menor a 1 cm, (Lo cual se puede considerar respuesta patológica completa) La respuesta ganglionar: 16 casos de RC, 13 casos de 1-3 ganglios; 6 casos 4 a 9 ganglios, 2 casos más de 10 ganglios. Con un promedio de 12.48 ganglios disecados mínimo de 0 y máximo de 25. Con un 43.24% de respuesta patológica completa.



La toxicidad se presentó en 21 pacientes representando 56.75% de los casos; siendo la neutropenia grado 2 presente en 12 casos, solo 4 casos de neutropenia grado 3-4; solo 3 casos de trombocitopenia grado 3, 7 casos trombocitopenia grado 2; 6 casos de toxicidad combinada.

Las complicaciones postoperatorias se presentaron en 18 pacientes, representando 48.64% de los casos, siendo la más frecuente la dehiscencia de la herida quirúrgica 9 casos (50%); infección 4 casos (22.22%), necrosis en 5 casos (27.77%).



Se uso en 18 pacientes algún antiestrógeno siendo el más frecuente tamoxifen. La sobrevida global fue de 40.81 meses en promedio. Con una sobrevida máxima de 93 meses y mínima de 8 meses; con una sobrevida mayor de 2 años del 62.16% (23 casos). Actualmente tenemos 11 pacientes vivas, con promedio de 60.90 meses y rangos de sobrevida de 48-93 meses.



De las pacientes vivas 9 están sin actividad tumoral, 1 con metástasis óseas y 1 con actividad en ganglios retroperitoneales. La respuesta patológica fue 4 pacientes sin residual representando el 50% del total de las pacientes sin residual. Los ganglios positivos promedio de 1.45; 3 casos con ganglios negativos; 4 casos con 1 ganglio positivo; 2 casos con 2 ganglios positivos; 1 caso con 3 ganglios positivos y 1 con 5 ganglios positivos. La recaída se presentó a los 30 y 38 meses respectivamente.

Se logró respuesta patológica completa en el T y el N en 4 casos representando 10.81% y sobrevivieron en promedio 31.75 meses; todas estas pacientes fallaron a FAC neoadyuvante. La paciente 1 con un tumor de 10 cm que toma la piel y N1 inicial, recayó a hueso a los 9 meses de seguimiento y al mes presentó una segunda recaída a pulmón para finalmente morir con AT con una sobrevida de 16 meses totales. La paciente 2 con un tumor inicial de 15 cm fijo a la pared, que toma la piel y con N2 inicial, esta sin AT a 52 meses de seguimiento. La paciente 3 con un tumor de 7 cm que toma la piel y con N1 inicial, recayó a pulmón a 26 meses de la cirugía progresó a QT paliativa y finalmente falleció a 46 meses de seguimiento. La paciente 4 con un tumor de 8 cm que toma la piel y con N2 inicial, recayó a pulmón a los 3 meses del último tratamiento, progresó a QT paliativa y finalmente falleció a los 13 meses de seguimiento.

Se logró respuesta patológica completa en el N en 12 casos (32.43%); 10 presentaron recaída y fallecieron con una sobrevida promedio de 32 meses, [rango 15-88 meses] siendo la recaída a los 14 meses en promedio. Dos están vivas con sobrevida promedio de 69.5; una esta viva a 54 y otra a 85 meses de seguimiento; cabe resaltar que eran N0 clínico inicial.

De las 8 pacientes sin residual en la mama, 4 tuvieron ganglios negativos. 4 pacientes presentaron recaída sistémica y actualmente ya fallecieron; la recaída promedio 21 meses. De las 4 pacientes vivas ninguna tiene actividad tumoral. Sobrevida promedio de 48.62 meses.

De las 7 pacientes con residual microscópico solo 1 esta viva a 74 meses de seguimiento y no tiene actividad tumoral. De las 6 restantes fallecieron y tuvieron sobrevida promedio de 31.83 meses con un mínimo de 8 y máxima de 88 meses; todas presentaron recaída: 4 sistémica, 1 locorregional y 1 locorregional y sistémica, con un promedio de 20.5 meses desde el último tratamiento y la recaída.

Tenemos 17 casos de pacientes que sobrevivieron mas de 48 meses (45.94%). Estas pacientes se distinguieron por tener una etapa clínica mas temprana; 29.41% eran N0; la respuesta completa en el tumor se vio en 29.41% de los casos y la sobrevida promedio fue de 64.35 meses. Contrariamente las pacientes con sobrevida inferior a 48 meses se caracterizaron por una etapa clínica mas avanzada, con N0 en 15% de los casos y con respuesta patológica completa en el tumor del 15% y promediaron 20.8 meses de sobrevida. Siendo esto estadísticamente significativo.

El estado posterior a QT-RT: 19 pacientes presentaron recaída sistémica, 2 locorregional, 7 locorregional y sistémica; 9 pacientes sin AT. La progresión se presentó en 12 casos, la recaída 14 casos; los 9 casos restantes sin AT. El tiempo de recaída fue en promedio de 17.39 meses, con un mínimo de 1 mes y máximo de 81 meses.



DISCUSIÓN:

El uso de QT neoadyuvante primero descrita por Horthobagy y colegas, De Lena y asociados hicieron los tumores localmente avanzados operables; posteriormente con el advenimiento de la cirugía conservadora de mama aumentaron las indicaciones de QT neoadyuvante. La respuesta patológica completa permanece como un factor pronostico favorable y es el objetivo de la mayoría de los estudios con QT neoadyuvante. Para aquellas pacientes que continúan con tumores inoperables a pesar de QT neoadyuvante, la estrategia de tratamiento no ha sido completamente dilucidada; se ha propuesto el uso de RT con QT radiosensibilizadora. En un estudio realizado por Alvarado-Miranda el uso de QT-RT concomitante en 112 pacientes, utilizando esquemas basados en mitomicina C, 5FU o en platino y gencitabine y RT 60 Gy obtuvieron 42% de respuesta patológica completa en la mama y 29.5% de respuesta patológica completa en T y N; con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de 76.9%; y la supervivencia general a los 5 años fue de 84.2%. En un segundo estudio realizado por Dias et al quien incluyo a 28 pacientes con tumores inoperables manejados con RT 50 Gy y capecitabine como radiosensibilizador obtuvo 82% de algún tipo de respuesta y las hizo operables; el reporte histopatológico mostró 3 pacientes con residual microscópico y 1 con respuesta patológica completa; con 2 ganglios positivos en promedio. En el presente estudio solo se logro RPC en 10.81% que es poco mas de un tercio del obtenido por Alvarado-Miranda et al; la sobrevida real en nuestros pacientes es de 40.81 meses en promedio y de las sobrevivientes es de 60.90 meses; 7 pacientes tuvieron sobrevida superior a los 60 meses; sin embargo la dosis de RT en nuestro estudio fue de 50 Gy y la de Alvarado-Miranda de 60 Gy, lo que podría impactar en el control locoregional.

CONCLUSIONES

La QT-RT concomitante es una buena opción para las pacientes con tumores refractarios a la QT neoadyuvante basada en antraciclinas; con lo cual se puede lograr un buen porcentaje de respuestas patológicas completas; el perfil de toxicidad del esquema mitomicina C, 5FU y dexametasona concurrente con RT es aceptable, ya que ninguna paciente suspendió tratamiento por toxicidad. No se ha logrado mejorar la sobrevida con este esquema. La búsqueda de nuevos esquemas que mejoren la respuesta patológica completa es necesario y parece

ser que los esquemas basados en platino y gencitabina ofrecen una buena opción aunque no se logro mejorar la sobrevida promediando 40.81 meses.

COMENTARIOS:

Lo pequeño de la muestra, no permite un análisis estadístico completo que nos indique si hay diferencias significativas en sobrevida, sin embargo al revisar esta serie de pacientes podemos observar que las pacientes que alcanzaron sobrevida prolongada correspondió en un 50% de los casos con aquellas que lograron respuesta patológica completa. La cirugía como informa el presente estudio es el factor más importante a considerar para la sobrevida junto con la etapa clínica. Finalmente considero que el presente trabajo de tesis es una buena primicia para que en el futuro con un número mayor de casos se logre realizar un análisis estadístico más adecuado y completo que disipe las preguntas de investigación planteados en este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2001. Secretaría de Salud de México
- 2.- A. Goldhirsch et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early. *Annals of Oncology* 18: 1133–1144, 2007
- 3.- A. Goldhirsch et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology*
- 4.- D Genet et al. Concomitant intensive chemoradiotherapy induction in non-metastatic inflammatory breast cancer: long-term follow-up. *British Journal of Cancer* (2007) 97, 883 – 887
- 5.- Emiel J, Rutgers. Breast international Group 1 MINDACT trial: A prospective Trial to validate the Amsterdam Signature. *American Society of Clinical Oncology 2007 Educational Book* pp 40-42
- 6.- Dias M. et al. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30;78-81.
- 7.- Alvarado-Miranda A. et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiation Oncology* 2009, 4:24
- 8.- Colleoni M. et al. Pre-operative chemotherapy and radiotherapy in breast cancer. *European Journal of Cancer*. Vol 34, No. 5, pp 641-645. 1998.
- 9.- Valero V. The role of systemic treatment for patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy . *American Society of Clinical Oncology 2009 Educational Book* pp 30-33
- 10.- NOM-090-SSA1-1994 Norma Oficial Mexicana para la Organización y Funcionamiento de Residencias Médicas.
Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. (D.O.F. 06-I-1987).
- 11.- Declaración de Helsinki. (1964); adaptación (2000).
- 12.- *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition*