



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE**

**ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

**EXPERIENCIA DE TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA EN PACIENTES  
CON CANCER DE MAMA, EVALUACIÓN DE NEUMOTOXICIDAD Y  
CALIDAD EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. “DR. EDUARDO  
LICEAGA “**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE: **ESPECIALISTA EN**  
**RADIOONCOLOGÍA**

PRESENTA:  
**DR. JOSÉ LUIS GAXIOLA SOSA**

TUTOR DE TESIS Y PROFESORA TITULAR:  
**DRA. MARÍA YICEL BAUTISTA HERNÁNDEZ**



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2017



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.

# HOJA DE FIRMAS

---

**DR. LINO EDUARDO CARDIEL  
MARMOLEJO**

DIRECTOR DE EDUCACIÓN Y  
CAPACITACIÓN EN SALUD  
Hospital General de México, O.D.

---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CEDILLO  
PÉREZ**

JEFE DE DEPARTAMENTO DE  
POSGRADO  
Hospital General de México, O.D.

---

**DRA. MARÍA YICEL BAUTISTA  
HERNÁNDEZ**

PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE  
TESIS  
JEFE DEL SERVICIO DE  
RADIOTERAPIA DE LA UNIDAD DE  
ONCOLOGÍA  
Hospital General de México, O.D.

---

**DR. JOSÉ LUIS GAXIOLA SOSA**

RESIDENTE CANDIDATO A  
TITULACIÓN OPORTUNA  
Hospital General de México, O.D.

## DEDICATORIAS

A todas aquellas mujeres que luchan incansablemente contra el cáncer de  
mama.....

A Lourdes por ejemplo de amor y adversidad.....

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Hospital General de México quien me abrió las puertas para poder escribir este capítulo de mi historia: La Especialidad en Radiooncología.....

A todos y cada uno de mis maestros que no sólo me enseñaron principios de Oncología y de Radioterapia, sino a ser un mejor ser humano.....

A la Dra. Yicel Bautista Hernández, quien me ha mostrado la ruta a seguir y me ha brindado su amistad incondicionalmente.....

# INDICE

I.	Resumen.....	6
II.	Introducción.....	8
III.	Objetivos.....	8
IV.	Planteamiento del problema.....	9
V.	Justificación.....	9
VI.	Marco teórico .....	11
VII.	Materiales y métodos.....	35
VIII.	Resultados.....	44
IX.	Discusión.....	49
X.	Conclusión.....	51
XI.	Referencias bibliográficas.....	52
XII.	Anexos.....	63

## I. RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres. La radioterapia, cuando se indica en forma adecuada, no solo mejora el control local, también la supervivencia, al prevenir la recurrencia locorregional, recientemente la habilidad para seleccionar a las pacientes candidatas a esta modalidad y la mejoría en las técnicas de irradiación han permitido maximizar el beneficio clínico y reducir las toxicidades, como es la pulmonar.

**Objetivos:** Primario: Evaluar el efecto de la toxicidad de la Radioterapia (RT) sobre la mecánica pulmonar y la tasa de difusión de gases en pacientes con cáncer de mama tratadas en la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México.

Secundario. Describir la sobrevida global de acuerdo con el tratamiento en este grupo de pacientes. Evaluar la repercusión clínica de la RT en pacientes con cancer de mama tratadas en la unidad de radioterapia del Hospital General de México identificando la toxicidad secundaria al tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapia blanco. Valorar la calidad de vida en este grupo de pacientes.

**Materiales y métodos:** Diseño: Estudio comparativo, prospectivo, longitudinal, observacional, abierto. Pacientes: Adultos de 18 años o mayores con cáncer de mama. Sitio: Laboratorio de Fisiología Pulmonar, Servicio de Neumología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D. (HGM). Periodo: 6 meses. Variables: Demográficas, clínicas y funcionales. Análisis estadístico: Estadística descriptiva (medias aritméticas, desviaciones estándar, frecuencias y proporciones). Estadística inferencial (t de Student para muestras pareadas: DLCO, VEF<sub>1</sub> y CPT. Paquete estadístico: SPSS v.13. Ética: El proyecto se somete a la consideración del Comité de Ética. Se reportó la sobrevida global de acuerdo con el estado actual y al tratamiento mediante curvas de Kaplan-Meir.

**Resultados:** El estudio incluyó un total de 15 pacientes, todas tenían buen estado funcional (ECOG de 0-1) y las principales comorbilidades que presentaron fueron: diabetes mellitus tipo 2 (86.5%) e hipertensión arterial sistémica (59.5%). El principal subtipo histológico fue el carcinoma ductal invasor, con localización más frecuente la mama derecha. El tipo molecular predominante fue el Luminal A, hasta un 27% de los tumores fueron de alto grado y la mayoría presentaron enfermedad localmente avanzada. En casi todas las pacientes se realizó mastectomía radical modificada. La técnica de radioterapia comúnmente empleada fue la convencional y de manera postoperatoria, con una media de dosis total de 49.5±4.6 Gy,

desarrollando radioepitelitis grado 1 el 79.9%. La sobrevida global de acuerdo con el estado actual y al tratamiento se muestra en las figuras 4 y 5.

**Conclusión:** El tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer de mama en la Unidad de radioterapia del Hospital General de México fue bien tolerado con bajas tasas de toxicidad pulmonar. La concomitancia con quimioterapia a esta modalidad incrementa dichos efectos. El índice de calidad de vida de las mismas refleja una adecuada satisfacción ante las modalidades de tratamiento oncológico.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, tratamiento, radioterapia, quimioterapia, pruebas de función respiratorias, toxicidad, calidad de vida.

## II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres de todo el mundo, representando el 23% (1.38 millones) de todos los nuevos casos registrados y el 14% (458,400) del total de muertes en el 2008. Cerca de la mitad de todos los casos y el 60% de las muertes estimadas ocurre en países económicamente desarrollados. <sup>(1)</sup> De acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) de México, en 2006 hubo 13,706 registros y en 2008, 4,858 defunciones por esta causa, lo que representó el 12.9% y 4.6%, respectivamente. <sup>(2,3)</sup>

Técnicas quirúrgicas modernas conllevan un bajo riesgo para estas pacientes, debiendo ser ofrecida la cirugía conservada en casos seleccionados. De igual manera, no deben ser escatimadas la terapia sistémica y/o la radioterapia dando lugar a los esquemas considerados como el estándar y nuevas técnicas de teleterapia con plena aceptación del hipofraccionamiento y la irradiación parcial acelerada de la mama en este grupo de pacientes. <sup>(4)</sup>

## III. OBJETIVOS

### a) Objetivo General

- Evaluar el efecto de la toxicidad de la Radioterapia (RT) sobre la mecánica pulmonar y la tasa de difusión de gases en pacientes con cáncer de mama tratadas en la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México.

### b) Objetivo secundarios

- Describir la sobrevida global de acuerdo con el tratamiento en este grupo de pacientes.
- Evaluar la repercusión clínica de la RT en pacientes con cancer de mama tratadas en la unidad de radioterapia del Hospital General de México identificando la toxicidad secundaria al tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapia blanco.
- Valorar la calidad de vida en este grupo de pacientes.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la práctica actual no se da seguimiento a los efectos de la Radioterapia sobre la función pulmonar, respuesta al tratamiento. Solamente se brinda seguimiento en caso de complicaciones agudas que ameriten hospitalización.

Uno de los grandes problemas de los centros hospitalarios que se dedican a la atención del paciente oncológico es que carecen de otras especialidades médicas que complementen el tratamiento o bien den un seguimiento adecuado de la especialidad clínica original, o son insuficientes para atender los eventos adversos en lugares de concentración de esa naturaleza.

En el Hospital General de México existen ambas especialidades, tanto la neumología integral, como oncología, los efectos adversos de la Radioterapia son susceptibles de tratamiento y además se cuenta con un laboratorio de alta especialidad de fisiología pulmonar, con tecnología adecuada para dar seguimiento a los pacientes durante su tratamiento con Radioterapia.

En el paciente oncológico sometido a Radioterapia no se han realizado estudios en población mexicana, que documenten el daño funcional pulmonar por toxicidad aguda y la limitación funcional pulmonar y si es que esta se presenta. Si es susceptible de tratamiento, mejoraría la calidad de vida del paciente durante este complicado proceso de la Radioterapia y por otro lado brindaría la oportunidad de instalar tratamiento con broncodilatadores de manera oportuna si el paciente presentara obstrucción de la vía aérea como efecto secundario a la Radioterapia. Además de manera secundaria al objetivo de esta investigación, sería una herramienta de evaluación de la efectividad de la Radioterapia. En la actualidad no se cuentan con estudios de diseño prospectivo a nivel nacional e internacional en la determinación de pruebas fisiológicas pulmonares que determinen la presencia de toxicidad pulmonar asociado a tratamiento con Radioterapia.

#### **V. JUSTIFICACIÓN**

El cancer de mama es la neoplasia más frecuente en México y en el mundo. El tratamiento suele tener un enfoque multimodal en donde la radioterapia contribuye a mejorar el control locorregional. Dicha modalidad tiene un impacto bien establecido en el tratamiento de pacientes con cancer de mama, representando el componente final de un período de tratamiento multidisciplinario que se puede prolongar durante más de un año.

Sin embargo, su manejo puede considerar alteraciones fisiológicas que acarrea la respuesta de la Radioterapia en estos pacientes. Puede existir disfunción funcional pulmonar por efecto tóxico agudo derivado de la Radioterapia por la liberación de interleucinas y otras sustancias pro-inflamatorias secundarias al efecto de la Radioterapia a nivel celular tanto en el tumor como en parénquima sano. La mayoría de las ocasiones estas manifestaciones son atribuidas a los efectos adversos de la Radioterapia y dificulta llegar al diagnóstico funcional preciso de los pacientes, ya que no son referidos a la especialidad y retrasando a su vez sus requerimientos terapéuticos.

Se necesitarían mayores recursos para someter a los pacientes a broncoscopia y lavados bronquiolo-alveolares para poder determinar la respuesta inflamatoria a la Radioterapia, es un estudio invasivo, no todos los pacientes tolerarían este procedimiento sobre todo en la etapa de los efectos agudos por la Radioterapia y, por otro lado, no siempre se tendría al alcance los estudios histopatológicos e inmunológicos para conocer la celularidad responsable de la respuesta aguda de la Radioterapia.

Sería más sencillo hacer un seguimiento de la mecánica pulmonar, capacidad de intercambio gaseoso y radiológica del paciente en el laboratorio de fisiología pulmonar; a pesar de ser considerados estudios de máximo esfuerzo, son estudios que se realizan bajo parámetros de seguridad para el paciente y con altos estándares de calidad. Lo cual sería de un empleo más accesible, no son estudios invasivos, se puede determinar una fecha específica para la realización de los estudios, no se interfiere en el plan terapéutico original y el aporte de información clínica y funcional sería de una riqueza invaluable y de una aportación clínica inmediata para el paciente. El primer paso será determinar si su empleo condiciona datos útiles en los parámetros funcionales pulmonares y en la hematosis, su frecuencia y tipo de eventos adversos, en caso de existir. Por ello, es necesario desarrollar el siguiente estudio. Las preguntas de investigación son, entonces:

¿En qué porcentaje la RT en cáncer de mama disminuye la DLCO?

¿En qué porcentaje la RT en cáncer de mama disminuye la CVF?

¿En qué porcentaje la RT en cáncer de mama disminuye al  $VEF_1$ ?

¿En qué porcentaje la RT en cáncer de mama disminuye la CPT?

¿Cuál es el patrón funcional más frecuente en la toxicidad aguda por RT?

La integración de nuevas herramientas que permiten la estratificación del riesgo de morbilidad en quienes reciben tratamiento oncológico y el empleo de estrategias quirúrgicas, de terapia sistémica y técnicas modernas de radioterapia se han visto reflejadas en una disminución de mortalidad por cáncer de mama, menor impacto a órganos de riesgo e incremento en la calidad de vida.

## V. MARCO TEÓRICO

### *Anatomía*

La mama de la mujer se encuentra en la parte anterior del tórax superficial al músculo pectoral mayor. Se extiende desde la línea media hasta la línea axilar anterior y craneocaudalmente desde la segunda hasta la sexta costilla. La porción del cuadrante supero externo de la glándula se extiende a la región inferior de la axila y es referida como cola axilar de Spence; esta característica anatómica le permite a este cuadrante contener el mayor porcentaje del tejido total de la mama y por lo tanto la gran mayoría de los cánceres se producen en esta ubicación anatómica; los elementos que constituyen la mama son el tejido glandular, grasa, nervios, vasos sanguíneos y linfáticos. <sup>(6)</sup>

El parénquima está constituido por lóbulos y conductos, los primeros tienen la función de producir la leche, por su parte, los conductos transportan los productos de la lactancia hacia el pezón. La organización estructural de los conductos es tal que los conductos periféricos convergen en conductos lactíferos mayores los cuales finalmente se comunican con el complejo pezón areola. El drenaje linfático comienza en los espacios interlobulillares o prelobulillares y finaliza en una red subareolar de linfáticos en la piel. Es predominantemente hacia los ganglios axilares, los cuales son comúnmente descritos en tres niveles basados en la relación que existe entre las regiones ganglionares y el músculo pectoral menor. El nivel I axilar es lateral y caudal al músculo, el nivel II se encuentra por debajo de él y el nivel III, también conocido como región infraclavicular, es craneal y medial. <sup>(6)</sup>

Los linfáticos también pueden drenar directamente a los ganglios de la cadena mamaria interna (CMI) localizados intratorácicamente entre los espacios paraesternales, aproximadamente 3-4 cm laterales a la línea media. <sup>(6)</sup>

### *Epidemiología*

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres de todo el mundo, representando el 23% (1.38 millones) de todos los nuevos casos registrados y el 14% (458,400) del total de muertes en el 2008. Cerca de la mitad de todos los casos y el 60% de las muertes estimadas ocurre en países económicamente desarrollados. <sup>(1)</sup>

En 2017, fueron estimados 252,710 nuevos casos de cáncer invasor de mama en los Estados Unidos de Norteamérica. Proyectando tasa de supervivencia global a 5 años de 89.7%,

identificando tasa de nuevos casos con 15%, y mortalidad estimada 6.8%. La dramática disminución en la incidencia de esta neoplasia del casi 7% del 2002 al 2003 fue atribuida al menor uso de terapia de remplazo hormonal (TRH); tratamiento previamente asociado con un incremento en el riesgo de cáncer mamario de acuerdo con los resultados del estudio de la Iniciativa de Salud de las Mujeres publicado en 2002. <sup>(7)</sup>

La mortalidad para 2017 fue estimada en 40,610 mujeres siendo considerada la segunda causa de muerte, después del cáncer de pulmón, sin embargo, las tasas de mortalidad han disminuido de manera constante desde 1989, observándose esta tendencia en mayor proporción en la población más joven a partir del 2006 y hasta el 2009, aproximadamente 3% por año en aquellas menores de 50 años y 2% en las mayores de 50, lo que representa el progreso en la detección temprana, la mejora en los tratamientos y posiblemente a la disminución en el uso de la terapia de remplazo hormonal (TRH). <sup>(7)</sup>

De acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) de México, en 2006 hubo 13,706 registros y en 2008, 4,858 defunciones por esta causa, lo que representó el 12.9% y 4.6%, respectivamente. <sup>(2, 8)</sup>

Lamentablemente no se cuenta con un registro nacional que permita conocer la incidencia precisa de esta enfermedad; según uno de los datos más actuales al respecto, en 2008 la incidencia de cáncer de mama en nuestro país fue de 7.57 casos por cada 100 mil habitantes, afectando principalmente a las mujeres, quienes presentan una incidencia de 14.63 frente a 0.27 en los varones. <sup>(9)</sup>

El porcentaje promedio de diagnósticos de acuerdo con el estadio clínico es el siguiente: Estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificables, 16.1%. <sup>(10)</sup>

En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por cada 100 mil mujeres de 25 años o más, lo que representa un incremento del 49.5% en los últimos 20 años. <sup>(8)</sup>

### *Factores de Riesgo*

Son múltiples los factores asociados con el incremento en el riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, incluyendo la edad, la historia familiar, la exposición hormonal endógena y exógena, factores dietéticos, enfermedad benigna de la mama y factores ambientales. Se ha estimado que hasta en el 50% de las pacientes que desarrollan este cancer no cuentan con factores de riesgo identificables adicionalmente a la edad y género. <sup>(11)</sup>

a) Factores Familiares: La historia familiar es ampliamente reconocida como factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. La gran mayoría de las mujeres diagnosticadas

con cáncer de mama no cuentan con antecedentes familiares y sólo el 5 al 10% tienen una predisposición hereditaria. En aquellas con historia familiar positiva se sobreestima su riesgo y en aquellas mujeres en las que se considera realizar el test genético también se ha sobrestimado la oportunidad de tener una mutación. <sup>(10)</sup>

En términos generales, el riesgo está incrementado de 1.5 a tres veces si se cuenta con el antecedente de cáncer mamario en la madre o hermana. <sup>(11)</sup>

b) Predisposición Hereditaria: Mutaciones en los genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, BRCA1 y BRCA2, están asociados con un incremento en el riesgo del 5-10% de todos los carcinomas mamaros. Estas mutaciones tienen un patrón de herencia autosómica dominante con una diversa penetrancia, como resultado de ello, los portadores de éstas tienen un riesgo estimado de por vida que oscila entre el 26 y 85%; 16 a 63% y 10-20% para portadores de BRCA 1 y BRCA 2, respectivamente. <sup>(11)</sup>

Las características histológicas de los tumores que se originan en las mujeres con mutaciones del BRCA 1 difieren de las que ocurren de manera esporádica, con una alta incidencia de la variedad medular, así como una elevada proporción de tumores grado 3. La expresión de receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) es baja con sobreexpresión del HER2 infrecuente y el patrón. <sup>(11)</sup>

Triple negativo es consistente con el fenotipo de células basales. En contraste, las neoplasias con fenotipo BRCA2 no difieren de las características de las formas esporádicas. <sup>(11)</sup>

Otras mutaciones también están implicadas en el desarrollo del cáncer de mama representando menos del 1% las mutaciones del TP53 y del PTEN. La del gen del punto de comprobación cinasa 2 (CHEK2) fue encontrada en el 11.4% de las familias con 3 o más casos de cáncer diagnosticados antes de los 60 años. <sup>(11)</sup>

### c) Factores Hormonales

El desarrollo de cáncer mamario en muchas mujeres parece estar relacionado a las hormonas reproductivas femeninas. La menarca temprana nuliparidad, primer embarazo de término en edad avanzada y la menopausia tardía incrementan el riesgo. <sup>(11)</sup>

La exposición *in útero* a altas concentraciones de estrógeno pueden también incrementar el riesgo, en términos generales, muchos de los factores hormonales tienen un riesgo relativo (RR)  $\leq$  a 2. <sup>(11)</sup>

d) Dieta y estilos de vida: Existe una amplia variación en la incidencia del cáncer de mama, observándose altas tasas en países con dietas ricas en grasas. Sin embargo, los estudios

epidemiológicos no han podido establecer una clara asociación en mujeres de países desarrollados. Quizás tenga un efecto protector el consumo de vegetales, contrario a los resultados obtenidos por la incorporación en la dieta de frutas, carnes y fibras. <sup>(11)</sup>

De igual manera se ha documentado una relación lineal positiva con la probabilidad de desarrollar cáncer mamario con la cantidad de alcohol consumido y la disminución de nutrientes como vitamina C, folatos, y carotenos la incrementa. <sup>(11)</sup>

La obesidad está asociada tanto con el incremento en el riesgo para el desarrollo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, así como en la mortalidad. En el brazo placebo del estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer, aquellas con índice de masa corporal (IMC) de 31.3 o mayor tienen un riesgo 2.5 mayor para desarrollarlo en comparación con aquellas con un valor menor o igual a 22.6. <sup>(11)</sup>

e) Enfermedad benigna de la mama: Las lesiones benignas de la mama son clasificadas como proliferativas y no proliferativas. Las primeras de ellas y sin atipia, tienen un RR de 1.5 a 2.0 para el desarrollo de cáncer de mama y a enfermedad proliferativa con hiperplasia atípica de 4.0 a 5.0. Hay una marcada interacción entre la atipia y el antecedente de cáncer de mama en familiares de primer grado, presentando estas mujeres un riesgo incrementado hasta en 11 veces en comparación a aquellas con enfermedad de la mama no proliferativa. <sup>(11)</sup>

f) Densidad mamaria: La densidad mamaria ha emergido como un factor predictor importante para el riesgo de cáncer de mama; adicionalmente hace la detección del mismo más difícil. <sup>(11)</sup>

g) Factores ambientales: La exposición a radiación ionizante incrementa el riesgo de cáncer de mama predominantemente en edades tempranas siendo este patrón ampliamente observado en supervivientes de bombas atómicas, en aquellas mujeres sometidas a estudios diagnósticos múltiples y en quienes recibieron radiaciones con finalidad terapéutica. <sup>(11)</sup>

### *Diagnóstico y Estadificación*

a) Diagnóstico temprano.

Para el diagnóstico temprano se hacen las siguientes recomendaciones generales: Autoexamen mensual a partir de los 18 años, preferentemente siete días después de haber finalizado la menstruación, examen clínico mamario anual de los 25 años en adelante, mastografía anual de tamizaje en la mujer asintomática mayor de 40 años y ultrasonido mamario en aquellas mujeres menores de 35 años con patología mamaria. <sup>(12)</sup>

b) Diagnóstico por imagen.

Mastografía.: Se considera el único método que ha demostrado disminución en la mortalidad por cáncer de mama de un 29 a 30% siempre y cuando se realice con periodicidad y un estricto control de calidad. <sup>(13)</sup>

Existen 2 tipos de mastografía, la de escrutinio o tamizaje y la diagnóstica. La primera de ellas se realiza en mujeres asintomáticas de forma anual a partir de los 40 años y debe incluir dos proyecciones para cada mama: cefalocaudal y mediolateral oblicua, el resultado se reporta con la clasificación BIRADS (Brest Imaging Reporting and Data Systems) Anexo 1. La mastografía diagnóstica se efectúa en caso de una mastografía de tamizaje anormal o cuando exista, antecedente personal de cáncer mamario, masa o tumor palpable, secreción sanguinolenta por el pezón, cambios en la piel del pezón o areola, mama densa, asimetría a la densidad, distorsión de la arquitectura, microcalcificaciones sospechosas, ectasia ductal asimétrica e incluirá las radiografías convencionales, así como proyecciones adicionales así como ultrasonido y/o resonancia magnética nuclear (RNM). <sup>(13)</sup>

Las indicaciones específicas para mastografía son: cuando exista sospecha clínica de cáncer mamario independientemente de la edad, mujer mayor de 40 años programada para cirugía estética, antes del inicio de la terapia hormonal de reemplazo, familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer de mama iniciando mastografía a partir de los 30 años o 10 años antes de la edad del familiar más joven con cáncer, pero nunca antes de los 25, riesgo elevado para cáncer de mama (antecedentes familiares en línea directa, BRCA1 y BRCA2), antecedente de biopsia mamaria, reportes histológicos de neoplasia lobular in situ o ductal con atipia, ductal in situ o cáncer de ovario. <sup>(13)</sup>

Ultrasonido mamario. (USG):Es una herramienta complementaria para la mastografía diagnóstica y cuyas indicaciones son las siguientes: menores de 35 años con signos y síntomas de patología mamaria, mujeres menores de 35 años y aquellas con sospecha de cáncer que cursen con embarazo o lactancia, mama densa por mastografía, caracterización de una tumoración visible en la mastografía y determinación de su naturaleza, sólida o líquida, implantes mamaros y sus complicaciones, valoración de lesiones palpables no visibles por mastografía, procesos infecciosos y su seguimiento, lesiones sospechosas por mastografía, o bien en caso de primario conocido, para descartar lesiones multifocales, multicéntricas o bilaterales y guía de procedimientos invasivos. <sup>(14)</sup>

Doppler color: Esta herramienta del ultrasonido permite evaluar los trayectos vasculares, así como medir las velocidades y los índices de resistencia, tiene una utilidad notoria en lesiones vasculares pero limitada en lesiones mamarias. <sup>(14)</sup>

Resonancia Magnética: Es un estudio complementario de la mastografía y del USG y que proporciona información morfológica y funcional. La sensibilidad de este método oscila entre 85 y 100% y la especificidad entre el 47 y 67%. Tiene un mayor número de falsos negativos en tumores menores de 3 mm, así como en el carcinoma *in situ* y en el lobulillar. Sus indicaciones son: Reetapificación tumoral (evaluación de multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y axila), valoración de los márgenes después de escisión, búsqueda de primario oculto con metástasis axilares, embarazo y sospecha de cáncer mamario, tamizaje en paciente de alto riesgo, mama densa, guía para biopsias en caso de lesiones visibles sólo por este método y valoración de la integridad de implantes mamarios. <sup>(15)</sup>

Tomografía por emisión de positrones (PET-CT):

Este método que combina la tomografía computada (CT) con medicina nuclear (PET) y permite en forma simultánea un estudio no sólo morfológico sino funcional. Está indicada para la etapificación axilar, detección de recurrencia locorregional y metástasis a distancia, evaluación de la respuesta a la terapia y seguimiento de pacientes. <sup>(16)</sup>

Mastografía por emisión de positrones (PEM): Es un estudio de medicina nuclear de reciente introducción en el cual se inyecta por vía endovenosa un radiotrazador y se adquieren imágenes mamarias en las que es posible observar y valorar el metabolismo de las lesiones con una alta resolución espacial. Su principal utilidad es la etapificación del cáncer mamario, valoración de multifocalidad, multicentricidad, mama contralateral y axila, evaluar respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, reetapificación, pacientes con mama densa, BRCA positivo, implantes mamarios y sospecha de carcinoma, lesión palpable oculta por imagen y la posibilidad de efectuar biopsias guiadas en aquellas lesiones visibles sólo por este método. <sup>(17)</sup>

Biopsias.

a) Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF). La citología por aguja fina tiene muchas limitantes, se requiere una gran experiencia tanto del radiólogo que la realiza como la del citólogo que la interpreta. Su utilidad sigue siendo vigente para la evaluación de ganglios sospechosos y de lesiones quísticas. <sup>(18)</sup>

b) Biopsia mamaria de mínima invasión. Método ideal para lesiones no palpables y se realiza en un equipo de gabinete de imagen y anestesia local, requiere la experiencia del radiólogo, además de contar con el equipo necesario. <sup>(8)</sup>

C) Biopsia quirúrgica y no quirúrgica para lesiones no palpables clasificadas en BIRADS 4-5 <sup>(19,20)</sup>

Las indicaciones son:

- 1.- Tumor o masa que presentan forma irregular, con contornos mal definidos, microlobulados y espiculado; forma redonda y bien definida con o sin microcalcificaciones sospechosas que se relacionan o no con engrosamiento cutáneo, dilatación de conducto solitario y vascularidad regional aumentada.
- 2.- Microcalcificaciones de morfología heterogénea, es decir, de forma, tamaño y densidades diferentes con distribución agrupada, segmentaria y regional,
- 3.- Asimetría de la densidad mamaria.
- 4.- Neodensidad o cambios en una ya existente detectada en el seguimiento mastográfico.
- 5.- Distorsión de la arquitectura.

Clasificación molecular del carcinoma mamario (Anexo 2)

Existen cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama: luminal, con expresión de HER-2, basal y normal *breast-like*, los cuales son definidos inicialmente mediante genómica, sin embargo, la Inmunohistoquímica ha permitido aproximarse a esta clasificación a través de metodologías más accesibles empleando marcadores rutinarios como receptores de estrógenos (RE), receptores de progestágenos RPr, HER-2, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y citoqueratina (CK) 5/6. <sup>(21,22)</sup>

Estadificación clínica TNM (Anexo 3)

La estadificación más actual es la de la American Joint Comité on Cáncer (AJCC) en su octava edición, realizándose su última modificación en 2017 y en donde se hace énfasis en el uso de imagenología como ayuda para determinar el tamaño del tumor primario. <sup>(23)</sup>

Por otra parte, se hace la aclaración de que solamente la enfermedad de Paget no relacionada con neoplasia in situ o invasora subyacente debe de clasificarse como Tis (Paget), la vinculada con un carcinoma subyacente debe de clasificarse de acuerdo con el tamaño del tumor. Esta revisión también recomienda estimar el tamaño de las neoplasias in situ porque este parámetro puede influir en la decisión terapéutica. <sup>(23)</sup>

### *Factores pronósticos y predictivos*

Los factores pronósticos de aplicación habitual y reproducibles en el cáncer de mama y los cuales influyen en la decisión terapéutica son: estado de los ganglios axilares, subtipo histológico, permeación vascular linfática, tamaño tumoral, estadio al diagnóstico, proliferación celular, grado histológico y nuclear, estado de los receptores de estrógenos y progesterona, edad y estado menopáusico, expresión del HER-2 neu, entre otros. <sup>(10)</sup>

La edad representa otro factor pronóstico importante. Se considera que las pacientes menores de 35 años tienen peor pronóstico si se las compara con mujeres mayores. Se ha descrito RR para muerte de 1 en mujeres de 40 a 45 años, de 1.8 para mujeres menores de 30 años y de 1.7 para mujeres de 30 a 34 años. <sup>(24)</sup>

El principal factor pronóstico es el estado ganglionar. El pronóstico guarda relación directa con el número de ganglios afectados, la carga metastásica y la extensión extracapsular. Por lo general, se agrupan de acuerdo con el número de ganglios afectados (negativos, 1-3, 4-9, 10 o más). Independientemente del número de ganglios afectados, la recomendación para los grupos con afección ganglionar es administrar tratamiento sistémico; por ello, el valor de otros factores pronósticos y predictivos disminuye en este grupo de pacientes. <sup>(25)</sup>

En el subgrupo de pacientes con ganglios negativos, el tamaño tumoral representa el factor pronóstico más importante de supervivencia y recurrencia locales. La relación entre supervivencia y tamaño tumoral es lineal en estas pacientes y el pronóstico parece deteriorarse de forma significativa con un tumor mayor de 3 cm en las variantes histológicas consideradas de mejor pronóstico. En pacientes con variantes de pobre pronóstico, el valor de corte es controversial, aunque en la actualidad se considera el tamaño de 1 cm. <sup>(25)</sup>

La permeación vascular linfática o afección del espacio microvascular se vincula con metástasis ganglionares y se ha descrito como factor pronóstico independiente en pacientes Las variantes histológicas consideradas de buen pronóstico incluyen a los carcinomas Mucinoso, medular, cribiforme y papilar. <sup>(28)</sup> 4 a 6 años del diagnóstico. <sup>(29,30,31)</sup>

La sobreexpresión de HER-2/neu se encuentra en 20 a 30% de las neoplasias malignas de la mama y predice la respuesta al tratamiento con Trastuzumab, así como a la quimioterapia, en este último rubro, algunos estudios sugieren que los tumores con esta sobreexpresión deben tratarse con regímenes que contengan antracíclicos, de igual manera, ayuda a predecir la respuesta a la terapia endocrina beneficiándose las pacientes del uso de inhibidores de la aromatasa. <sup>(32,33)</sup>

## *Tratamiento:*

### Enfermedad temprana

Comprende estadios I y II y la secuencia de tratamiento recomendada es cirugía ± quimioterapia adyuvante ± terapias blanco ± radioterapia ± terapia endocrina.

#### Cirugía

El abordaje quirúrgico incluye la escisión de todo el tejido involucrado con márgenes adecuados y el manejo de la axila.

Se ha demostrado en varios ensayos clínicos con seguimiento a 30 años, que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia ofrece los mismos porcentajes de supervivencia global (SG) en comparación con la mastectomía. <sup>(35,36)</sup> Las indicaciones para mastectomía incluyen: 1) contraindicación para recibir radioterapia, 2) enfermedad multicéntrica y 3) dificultad para obtener márgenes adecuados y resultado cosmético favorable después de un intento de cirugía conservadora. Existen varios tipos de mastectomía. La mastectomía total extirpa todo el tejido mamario, incluyendo el complejo areola-pezones (CAP). En la mastectomía total preservadora de piel se realiza una incisión circundante a la areola y se remueve sólo el CAP; la ventaja de esta modalidad es favorecer los resultados cosméticos de la reconstrucción inmediata, además, en casos adecuadamente seleccionados, es posible la preservación del CAP con mínimo riesgo de recurrencia local en la piel preservada. La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado incluye la resección de todo el tejido y piel mamaria, así como la disección de los niveles ganglionares I y II. Los procedimientos más extensos como la mastectomía Halsted están reservados en casos seleccionados.

Por muchos años, la disección de la axila (DA) ha sido el estándar del tratamiento. Sin embargo, el beneficio de este procedimiento en pacientes con ganglios clínicamente negativos no ha sido demostrado, por lo que en este grupo se ha adoptado la técnica de ganglio centinela. Los estudios NSABP B-32 <sup>(37-38)</sup>, el estudio de Milán <sup>(39)</sup> y un metaanálisis <sup>(40)</sup> Han confirmado la eficacia de esta técnica.

La técnica del ganglio centinela consiste en la inyección de colorante y/o material radiactivo (tecnecio-99) en el borde del tumor o en el tejido subareolar, y los linfáticos de la región llevan el material a la axila. Para la obtención del ganglio, se realiza una incisión de 1-2 cm en la parte baja de la axila y se identifica el ganglio teñido de azul o se utiliza un detector intraoperatorio.

La DA complementaria en mujeres con tumores T1/T2 y ganglios clínicamente negativos depende de los hallazgos patológicos del ganglio centinela. En general, se aceptan estas

recomendaciones: 1) para pacientes con ganglio centinela negativo no está indicada DA <sup>(38)</sup>, 2) pacientes que presentan ganglio centinela con células tumorales aisladas son considerados como enfermedad ganglionar negativa y la DA no está indicada <sup>(41)</sup>; 3) en caso de la detección de tres o más ganglios con micrometástasis o macrometástasis detectadas por examinación estándar con hematoxilina/eosina, la DA complementaria se recomienda para la estadificación y para control local. <sup>(42)</sup>

La necesidad de realizar una DA complementaria en pacientes con menos de tres ganglios centinela positivos con micrometástasis o macro metástasis es controversial para un subgrupo de pacientes. En el estudio ACOSOG Z-0011 se aleatorizaron 856 pacientes con tumores T1/T2 con axila clínicamente negativa, y menos de tres ganglios positivos a realizar o no DA; todas las pacientes recibieron radioterapia en la mama. <sup>(43)</sup> No hubo diferencias en el riesgo de recurrencia ipsilateral, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global entre los dos grupos, lo que sugiere que en aquellas pacientes con estas características la DA pudiera ser no necesaria. Recientemente, el grupo de Milán confirmó los hallazgos en un estudio aleatorizado con seguimiento a 60 meses. En conclusión, el subgrupo de pacientes en los que se puede dejar la axila en observación son T1/T2 y hasta dos ganglios positivos por H/E que sean sometidos a cirugía conservadora, lo cual resta la utilidad del estudio transoperatorio, así como la utilización de inmunohistoquímica.

La reconstrucción puede ser inmediata o tardía dependiendo de las condiciones o preferencias de la paciente o por razones oncológicas como radioterapia adyuvante o previa a la cirugía que puede interferir en el resultado cosmético o incrementar el índice de complicaciones.

Las opciones de reconstrucción son con material protésico y con tejido autólogo pediculado o libre. <sup>(44)</sup>

La cirugía profiláctica debe tener un abordaje multidisciplinario considerando que es una cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama contralateral. Los pacientes con antecedente de radioterapia (enfermedad de Hodgkin en mediastino), susceptibilidad genética e historia de cáncer de mama familiar son los grupos más recomendados para este tratamiento. <sup>(45)</sup>

### Quimioterapia adyuvante

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es aumentar la supervivencia global al eliminar la enfermedad micrometastásica, pues se ha demostrado que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estas pacientes. La indicación del tratamiento sistémico se basa en factores del tumor (tamaño, grado de diferenciación, estado de receptores hormonales,

sobreexpresión de HER2, estado ganglionar, entre otros) y factores relacionados con la paciente (edad, comorbilidades, estado funcional).

Posteriormente se incorporaron los taxanos al tratamiento adyuvante, y fueron administrados de forma conjunta o secuencial. Un metaanálisis de 20 estudios, con una mediana de seguimiento de 60 meses, demostró un beneficio en la supervivencia global, con un riesgo de 0.85 (IC 95% 0.75 a 0.88,  $p < 0.00001$ ) a favor de taxanos y un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad con un HR 0.81 (IC 95% 0.77 a 0.86,  $p < 0.00001$ ), también a favor de los taxanos. <sup>(47)</sup> El beneficio de la administración de taxanos en el contexto adyuvante disminuye en el riesgo absoluto de recurrencia en 5% y el riesgo absoluto de mortalidad en 3%. Este beneficio es independiente de la expresión de RE, daño ganglionar, edad, estado menopáusico, tipo de taxanos y dosis de administración.

Otra modalidad terapéutica evaluada de forma adyuvante es la densidad de dosis, basada en los modelos de crecimiento celular y en el advenimiento de terapias de soporte (factor estimulante de colonias). En un metaanálisis que evaluó 10 estudios donde se emplearon regímenes con administración convencional con dosis densas, se mostró que éstas se asocian con mejoría en la supervivencia general (HR 0.84,  $p = 0.03$ ) y en la supervivencia libre de enfermedad (HR 0.83,  $p = 0.005$ ). No se demostró beneficio en los pacientes con tumores hormonosensibles. <sup>(48)</sup>

En pacientes con enfermedad ganglionar negativa y por lo menos un factor de riesgo desfavorable, se demostró ventaja en la supervivencia libre de enfermedad con el esquema docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida comparado con FAC (5- fluorouracilo/ adriamicina/ ciclofosfamida) (87.8 vs 81 %, HR 0.68,  $p = 0.01$ ), en el estudio GEICAM 9805. <sup>(50)</sup> Sin embargo, esto no se tradujo en ventaja en la supervivencia global. La toxicidad hematológica relacionada con docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida se redujo con el profiláctico de factor estimulante de colonias.

### Quimioterapia preoperatoria

Esta modalidad terapéutica se ha utilizado desde hace muchos años, Bonadonna fue el primer autor en demostrar que el uso de quimioterapia preoperatoria disminuía el tamaño del tumor, lo que facilitaba la realización de una cirugía conservadora. <sup>(85)</sup> La eficacia y seguridad de esta modalidad fue confirmada con el estudio NSABP B-18, <sup>(86)</sup> en el que se aleatorizaron 1,523 mujeres con tumores T1-T3, N0-N1 a recibir cuatro ciclos de AC (adriamicina/ciclofosfamida) de forma preoperatoria vs posoperatoria, donde se demostró que

se incrementaban los procedimientos conservadores (67.8 vs 59.8%), sin diferencia en la SLE y SG. <sup>(87)</sup>

En forma global se documentó que no existe incremento significativo de falla local, independientemente del tamaño del tumor inicial.

Otra ventaja de la quimioterapia de inducción es identificar a las pacientes que no responden, en quienes se deben buscar diferentes opciones terapéuticas. La valoración de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante provee importante información pronóstica.

La respuesta patológica completa (RPC) se define como ausencia de tumor invasor residual en mama y/o axila. La RPC ocurre en 6 a 31 % de todos los pacientes, dependiendo del régimen de quimioterapia utilizado y la definición que constituye la RPC. <sup>88</sup>

Se ha observado que los pacientes con RPC tienen periodos libres de enfermedad y supervivencia global más larga. <sup>(89)</sup> Por el contrario, la pobre respuesta a quimioterapia neoadyuvante es un predictor de mal pronóstico y de alto riesgo de recurrencia, independientemente del tipo de cirugía realizada.

Se han desarrollado estudios que combinan quimioterapia y dianas moleculares, específicamente trastuzumab en enfermedad HER2 positiva. Tres estudios fase III aleatorios <sup>(90-92)</sup> y un metaanálisis <sup>(93)</sup> han demostrado que la adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante aumenta la RPC y la supervivencia libre de eventos, aunque la SG no ha sufrido algún cambio. <sup>(90,91)</sup>

#### Trastuzumab.

Trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido en contra de la proteína HER2. Diversos estudios fase III realizados en más de 13 000 mujeres con cáncer de mama operable, como el HERA <sup>(51-52)</sup>, el análisis combinado de los estudios NSABP B-31/N9831 <sup>(53-54)</sup> y el estudio BECIRG-06 <sup>(55)</sup>, han demostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. En un metaanálisis de estos resultados se demostró que la supervivencia libre de enfermedad es superior en las pacientes tratadas con Trastuzumab con razón de riesgo (RR) de 0.62 (IC 95% 0.56 a 0.68). <sup>(56)</sup> La superioridad fue también en mortalidad (RR 0.66), recurrencia locorregional (RR 0.58) y recurrencia a distancia (RR 0.60). Sin embargo, el estudio también demostró aumento en Cardiotoxicidad (adriamicina + Trastuzumab), con un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca, RR 7.60 (IC 95% 4.07 a 14.18) y disminución en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), con un RR de 2.09 (IC 95% 1.84 a 2.37). <sup>(57)</sup>

El tratamiento con trastuzumab se asocia a un riesgo incrementado de toxicidad cardiaca que se manifiesta como disminución asintomática de la fracción de eyección y menos por

insuficiencia cardíaca clínica. Se debe realizar un monitoreo cardíaco durante el empleo de trastuzumab. Se recomienda realizar un gammagrama cardíaco o ecocardiograma transtorácico cada tres meses en pacientes con factores de riesgo (obesidad, hipertensión, FEVI limítrofe o cada 4 a 6 meses en pacientes sin factores de riesgo

#### Terapia endocrina

El tamoxifeno es un miembro de la familia de los SERM (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos), cinco años de tamoxifeno han demostrado una disminución en el riesgo de recurrencia de 40% y en riesgo de muerte de 35%, lo que se traduce en un beneficio absoluto del riesgo de la recaída a 15 años de 12% y del riesgo de muerte de 9%.<sup>(61)</sup> Los beneficios del tamoxifeno son similares en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, sin embargo, es importante considerar que el uso del tamoxifeno se asocia con riesgo de desarrollar cáncer endometrial en 1 % y enfermedad tromboembólica en 2%, así como ganancia de peso, depresión, disfunción sexual. Se recomienda la administración de los inhibidores de aromatasa (IA) en algún momento del tratamiento adyuvante en las pacientes posmenopáusicas, ya sea en forma de monofármaco, tratamiento secuencial o adyuvancia extendida. Estos fármacos representan otra opción terapéutica en el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas<sup>(79)</sup>

#### Radioterapia adyuvante

El tratamiento con radioterapia (RT) está indicado en todas las pacientes que hayan sido sometidas a cirugía conservadora. Un metaanálisis reciente realizado por EBCTCG demostró que la RT disminuye el riesgo de recurrencia a 10 años (locorregional o a distancia) de 35 a 19.3% (beneficio absoluto de 15.7%,  $2p < 0.00001$ ) y el riesgo de muerte a 15 años de 25.2 a 21.4% (beneficio absoluto de 3.8%,  $2p = 0.00005$ ),<sup>(76)</sup> El *boost* o sobreimpresión se considera como estándar de tratamiento, se administra usando electrones. Dos estudios aleatorizados demostraron una reducción en la falla local con esta modalidad terapéutica, al disminuir recurrencias locales.<sup>(80,81)</sup>

El riesgo de recurrencia posmastectomía se relaciona con el número de ganglios axilares positivos. La RT posoperatoria reduce el riesgo de falla local en aproximadamente dos tercios. Un metaanálisis realizado por EBCTCG demostró que la RT adyuvante disminuye la falla local a 7.3% comparada con 25.9% en las pacientes que no recibían este tratamiento  $p < 0.00001$ , con ventaja en SG a 15 años de 30.5 vs 35.9% a favor del grupo tratado con RT,  $p = 0.0002$ .

<sup>(82)</sup> La RT está indicada en todas las pacientes con cuatro o más ganglios positivos confirmados histológicamente, que tengan evidencia de extensión capsular, márgenes quirúrgicos cercanos, tumor mayor de 5 cm de diámetro máximo e invasión a piel.

El beneficio de la RT en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos es controversial. En el reciente estudio NCIC CTG MA-20<sup>(83)</sup>, se demostró beneficio significativo en las pacientes aleatorizadas a recibir RT axilar vs sólo a mama tanto en recurrencia locorregional (HR 0.59,  $p = 0.02$ , 96.8 vs 94.5%), supervivencia libre de enfermedad a distancia (HR 0.64,  $p = 0.002$ , 92.4 vs 87.0%) y supervivencia libre de recurrencia (HR 0.68,  $p = 0.003$ , 89.7 vs 84.0%), aunque el beneficio en SG fue limítrofe (HR 0.76,  $p = 0.07$ , 92.3 y 90.7 por ciento). La radioterapia a la cadena mamaria interna no es un procedimiento rutinario, está indicada cuando existe evidencia patológica de metástasis a esa cadena ganglionar.

La irradiación acelerada a la mama se realiza con la ventaja de disminuir el periodo de radiación. El estudio canadiense de 1,234 pacientes asignadas aleatoriamente a recibir radioterapia convencional (50 Gy en 25 fracciones) o radioterapia acelerada (42.5 Gy en 16 fracciones) sin *boost*, no mostró resultados inferiores en SG, recurrencias locales, cosmesis o complicaciones a cinco años de seguimiento. <sup>(84)</sup>

La irradiación parcial a la mama es una modalidad empleada en tumores pequeños. Ésta puede administrarse en forma de: 1) braquiterapia intersticial con implante de tasa alta o baja, 2) braquiterapia intracavitaria (catéter balón), 3) radioterapia intraoperatoria (ortovoltaje) y 4) radioterapia externa conformacional.

Estas técnicas se utilizan con el objetivo de disminuir las recurrencias verdaderas en pacientes sometidas a cirugía conservadora, aunque su empleo rutinario aún no se recomienda debido a un corto seguimiento.

En la actualidad se desarrolla un protocolo de estudio llevado a cabo por el NSABP y *Radiation Therapy Oncology Group* en el que se evalúa la radiación convencional comparada con radiación parcial acelerada.

La comorbilidad como predictor de los resultados.

En un estudio, Satariano y colaboradores examinaron los datos de 936 mujeres con cáncer de mama y demostraron que la presencia de 3 condiciones comórbidas incrementa la mortalidad a 3 años; el diagnóstico temprano en estas pacientes no parece conferir beneficio alguno en términos de sobrevida. En un análisis realizado por este mismo autor y que incluyó a 463 pacientes encontró que todas las causas de mortalidad en pacientes mayores con cáncer de mama fueron asociadas a una o más condiciones comórbidas <sup>(94)</sup>, por ejemplo, la cardiopatía

confiere un riesgo relativo (RR) para muerte de 2.4. De la misma manera, las comorbilidades predefinidas en estas pacientes incrementan el riesgo de toxicidad relacionada al tratamiento y al menos el 53% experimenta toxicidad grado 3 o mayor, reportándose una mortalidad del 2%.<sup>(95,96)</sup>

Para la estratificación del riesgo, varios grupos han propuesto instrumentos para evaluar las comorbilidades y el estado funcional de la población geriátrica. Es poco probable que la definición estándar del estado funcional (Karnofsky Performance Estatus), validada en poblaciones de edad promedio.<sup>(3)</sup> Un claro ejemplo de ello es la “Evaluación Integral” desarrollada por el Grupo Italiano de Oncología.<sup>(97)</sup>

Toxicidad asociada a quimioterapia.

En un metanálisis (EBCTCG), la reducción en el riesgo de muerte fue mayor para las mujeres premenopáusicas en comparación con las mujeres<sup>(101)</sup>. Sin embargo, los hallazgos por Musset y col., demostraron una reducción similar en ambos grupos<sup>(108)</sup>.

El CALGB formalmente ha establecido el uso de poliquimioterapia como terapia estándar en comparación con el uso de capecitabine. Seiscientos treinta y tres mujeres fueron aleatorizadas en este estudio y aquellas que recibieron capecitabine vía oral como hormonoterapia mostraron menos supervivencia libre de recaída y sobrevida global (68% vs 85% y 86% vs 91% respectivamente). Sin embargo, las pacientes que reciben el régimen estándar de quimioterapia tienen efectos tóxicos secundarios de moderados a severos en mayor proporción (64% vs 33%)<sup>(109)</sup> El riesgo de falla cardíaca congestiva es mayor después del uso de quimioterapia.<sup>(110)</sup> Jones y colaboradores, han reportado los resultados aleatorios de un ensayo clínico aleatorizado que comparó AC vs docetaxel/ciclofosfamida (TC). El 16 % de las mujeres incluidas en este estudio fueron mayores a 65 años y en un seguimiento medio de 7 años, TC resultó en mejor supervivencia libre de enfermedad (81% vs 75%,  $p=0.033$ ) y sobrevida global (87 vs 82%,  $p=0.032$ ). Este régimen es bien tolerado, ofrece una mayor eficacia y no está asociado con un riesgo mayor de cardiopatía como en el que contiene antraciclinas.

Para pacientes de alto riesgo con ganglios positivos, la equivalencia de TC con los regímenes de TAC o FEC100-docetaxel aún no ha sido demostrada y por lo tanto pueden ser considerados en mujeres que cursan con buenas condiciones funcionales.

Radioterapia

Una extensa revisión de la literatura ha confirmado la equivalencia terapéutica de la mastectomía y la cirugía conservadora en las etapas tempranas del cáncer de mama, así como la mejoría en la supervivencia global y recurrencia local con el uso de radioterapia adyuvante, especialmente en casos seleccionados y con características alto riesgo.<sup>(112)</sup> El metanálisis EBCTCG<sup>(113)</sup> basó sus resultados en 17 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 11,000 pacientes tratadas con cirugía conservadora. El riesgo de cualquier recurrencia a 10 años en mujeres mayores de 69 años sin radioterapia fue de 17.7% vs 8.8 % en las que si las recibieron con un beneficio absoluto del 8.9%. Sin embargo, la adyuvancia con radioterapia se asocia a efectos secundarios no despreciables. Ha que y col., examinaron la seguridad a largo plazo de la radioterapia<sup>(112)</sup> y usando los datos de tres planes de tratamiento, examinaron el riesgo de enfermedad cardiovascular encontrando que las mujeres con tumores en la mama izquierda tuvieron mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad. En un estudio relacionado Gags y col.<sup>(114)</sup> investigaron la incidencia y factores de riesgo para infarto agudo al miocardio y ataque isquémico transitorio en 820 mujeres. Con un seguimiento de 6.8 años, 20 desarrollaron IAM y 35 tuvieron al menos ataque isquémico transitorio. En el análisis bivariado, la radioterapia se asoció a enfermedad cardiovascular ( $p=0.21$ ) pero cuando se realizó el análisis multivariado, no. Adicionalmente, Smith<sup>(115)</sup> en una cohorte de la base de datos del Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) no encontró asociación alguna del tratamiento con radioterapia y el desarrollo de hipotiroidismo. Por lo anterior, estos dos reportes sugieren que esta modalidad de tratamiento es segura en este grupo de pacientes.

#### Hipofraccionamiento

Son conocidos los resultados de los estudios realizados por el Royal Marsden Hospital y el Gloucestershire Oncology Centre (RMH/GOC), así como del estudio británico START B<sup>(116)</sup>. En este último, 2215 mujeres fueron aleatorizadas durante el periodo comprendido entre 1999 a 2001, a recibir 50 Gy en 25 fracciones (2 Gy/fx) vs 40 Gy en 15 fracciones (2.67 Gy/fx), aproximadamente el 11% de las pacientes fueron mayores a 70 años. No existió diferencia en el control locorregional entre los dos brazos de tratamiento, pero las tasas de metástasis a distancia y de mortalidad por todas las causas fueron aparentemente mayores con el tratamiento con fraccionamiento estándar.

El estudio Canadiense del Instituto Nacional del Cáncer<sup>(117)</sup> comparó el tratamiento de 50 Gy en 25 fracciones (35 días) vs 42.5 Gy en 16 fracciones (22 días). De las 1234 pacientes incluidas, 17% fueron mayores de 70 años y en un seguimiento de 69 meses, la supervivencia libre de recurrencia local fue igual (97.2% vs 96.8%), tampoco hubo diferencia en la supervivencia

global así como en el periodo libre de enfermedad. Finalmente, la cosmesis fue idéntica en ambos grupos en el 77% de las pacientes, la toxicidad reportada fue mínima también en ambos grupos.

Las toxicidades a largo plazo por estos esquemas de radioterapia incluyen linfedema (menor al 6%), toxicidad cardíaca reflejada a 10 años (4%), plexopatía braquial, segundos primarios (menos del 2%); respecto a toxicidades a nivel pulmonar se identifican la neumonitis y la fibrosis pulmonar que distinguieron en 3% de la población. El riesgo se incrementa en pacientes con quimioterapia adyuvante. Con el uso de técnicas antiguas de tratamiento y tamaños de fracción mayores a 2.5Gy, con dosis totales de tratamiento de 55 a 60Gy se distinguió toxicidad pleural en 3.4%.

En relación con la neumonitis, los estudios aleatorizados no han mostrado un incremento con el curso corto de tratamiento vs radioterapia convencional.

De manera similar, el índice de fibrosis pulmonar fue bajo o no si incremento con el hipofraccionamiento <sup>(116)</sup>. En contraste, en estudios no aleatorizados la tasa de neumonitis se reporta superior a 7% en pacientes tratadas con hipofraccionamiento. Igual que el tratamiento convencional, un factor de riesgo para el desarrollo de neumonitis con el hipofraccionamiento es la cantidad de pulmón que se encuentra dentro del campo de tratamiento.

Irradiación parcial acelerada de la mama y radioterapia intraoperatoria.

Evidencia reciente sugiere que la irradiación parcial de la mama en pacientes con alto riesgo para enfermedad residual microscópica puede ser una alternativa igualmente eficaz que la radioterapia de toda la mama, en pacientes altamente seleccionados. Esta técnica es bien tolerada y excelente en términos de eficacia y cosmesis <sup>(118,123)</sup>. Debido a lo anterior, esta estrategia de tratamiento es ampliamente recomendada en la actualidad y uso de la misma en las mujeres mayores no es la excepción. Entre el periodo de 1998 a 2004, 258 pacientes fueron aleatorizadas a irradiación parcial vs irradiación total de la mama; la primera técnica consistió en braquiterapia intersticial multicateter (7 fracciones de 4.5 Gy, 4 días de tratamiento) o radioterapia externa con energía de electrones (50 Gy en 25 fracciones), dando un margen de 2 cm a la cavidad de la Lumpectomía definida por tomografía computada. La edad media de las pacientes con irradiación parcial de la mama fue de 59 años, con un rango de 30 a 84. No hubo diferencia en las tasas actuariales de falla local y falla en cualquier sitio a 5 años entre ambas técnicas (4.7% vs 3.4% y 3.4% vs 1.7%, respectivamente). Las pacientes que recibieron tratamiento con braquiterapia tuvieron mejores resultados en cuanto a la

cosmesis, pero la incidencia de necrosis grasa sintomática fue del 11.4%. Otras técnicas de tratamiento han sido desarrolladas como son el uso del Mammosite y de los aplicadores de superficie. El estudio TARGIT-A <sup>(124)</sup> ha sido recientemente publicado e incluyó a 232 mujeres las cuales fueron aleatorizadas a radioterapia fraccionada de toda la mama (con o sin boost) o radioterapia intraoperatoria (20 Gy mediante aplicador esférico con Rayos X de 50 KV, dosis de 5 Gy a 1 cm). La edad media fue de 63 años, el 86% de los tumores eran menores a 2 cm y el 84% grado 1 o 2. Con un seguimiento medio de aproximadamente 2 años, la falla local a 4 años fue de 1.20% vs 0.95%,  $p=0.41$ . Los eventos de toxicidad reportados fueron similares en ambos brazos.

En conclusión, el tratamiento hipofraccionado, así como la irradiación parcial acelerada de la mama son una excelente opción, particularmente en pacientes con cancer de mama en etapas tempranas de bajo riesgo ya que disminuyen los tiempos de tratamiento, lo que es relevante para las mujeres de edad avanzada, quienes pueden tener barreras para completar un curso de tratamiento de radioterapia diaria durante 6 semanas.

Omisión de la adyuvancia con radioterapia.

A pesar de los beneficios observados con el tratamiento adyuvante con radioterapia tanto en mujeres jóvenes como en mayores, el beneficio absoluto en términos de control local es menor en éstas últimas. Dos ensayos clínicos aleatorizados de radioterapia vs observación han demostrado un riesgo relativamente bajo en quienes no reciben la radioterapia específicamente si son mayores de 70 años y tienen tumores pequeños que responden al tamoxifeno <sup>(125, 126)</sup>. En particular el estudio de Hughes y col. <sup>(127)</sup>, demostró una tasa de falla local del 2% con radioterapia y 9% sin radioterapia en un seguimiento medio de 10.5 años. Se requiere de un mayor esfuerzo para identificar a las pacientes que no requerirán de este tratamiento.

Función pulmonar.

En la región alveolar, zona respiratoria, se lleva a cabo la hematosis. Los capilares forman uniones densas en las paredes de los alvéolos. <sup>(131)</sup> El alvéolo está formado por los neumocitos tipo I 90% intercaladas con los neumocitos tipo II. El endotelio capilar es del tipo continuo y las uniones entre las células son muy estrechas.

Existen múltiples pruebas dentro de la fisiología pulmonar, que se pueden clasificar en pruebas de la mecánica pulmonar, pruebas de intercambio gaseoso, pruebas de ejercicio y pruebas del control de la respiración. <sup>(134)</sup> La espirometría es el estudio funcional más accesible para valorar

la mecánica de la respiración. Mide la cantidad de aire que una persona puede desplazar mediante una exhalación forzada en función del tiempo y se ha estipulado que 6 a 10 segundos sería el tiempo más adecuado para este fin. <sup>(135,136)</sup> Esto depende directamente del calibre de los bronquios, de las propiedades elásticas del tórax y de los pulmones. El pulmón tiene cuatro volúmenes pulmonares volumen corriente (VC), volumen inspiratorio de reserva (VIR), volumen espiratorio de reserva (VER) y volumen residual. Y tiene un sistema de conducción del aire a través del árbol bronquial, que consiste en 23 a 24 generaciones de bronquios. La espirometría es altamente precisa en medir el desplazamiento de este volumen de aire hasta el bronquiolo terminal en la generación 16, con un calibre de 6 micras. <sup>(137)</sup> Las principales mediciones de la espirometría son la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) y la relación VEF<sub>1</sub>/CVF. La espirometría es el estándar de oro para medir obstrucción bronquial. <sup>(134)</sup> La pletismografía es considerada el estándar de referencia para la medición absoluta de los volúmenes pulmonares, pues mide el volumen total de gas intratorácico, esté en contacto o no con la vía aérea. Dentro de los métodos más utilizados para medir el volumen pulmonar está la pletismografía corporal de volumen constante. En esta prueba, el volumen no cambia y las mediciones se llevan a cabo por cambios de presión (P). Esto se fundamenta en una de las leyes del comportamiento de los gases, la Ley de Boyle, en donde  $P_1V_1=P_2V_2$ . <sup>(138)</sup> Las principales mediciones de la pletismografía corporal por su utilidad clínica son la capacidad pulmonar total (CPT) medido en litros que puede ser contenido en cada persona, y esto traduce su tamaño pulmonar, el VR y la capacidad inspiratoria (CI) así como las resistencias de la vía aérea (R<sub>int</sub>). El valor de la CPT es el estándar de oro para hacer el diagnóstico definitivo de restricción y al combinar este valor con el del VR nos aporta la capacidad para establecer el diagnóstico de hiperinflación pulmonar y patrón mixto. Por último y no menos importante, los estudios de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL<sub>co</sub>) es una prueba de intercambio gaseoso que nos permite evaluar el proceso de transferencia del gas alveolar a la hemoglobina (Hb), en cada ciclo respiratorio, el oxígeno debe cruzar desde el gas alveolar, la pared alveolar, la pared capilar, el plasma, la membrana del eritrocito y unirse a la Hb. Este proceso depende directamente de 3 factores: el área de la membrana alveolocapilar, el grosor de la misma y el gradiente de presión de oxígeno entre el gas alveolar y la sangre venosa. Este factor está directamente afectado por otras condiciones ambientales como la altitud del lugar donde se realiza la prueba. <sup>(134-136)</sup>

Estos estudios están considerados como maniobras respiratorias de máximo esfuerzo, pero a la vez se realizan en condiciones de absoluta seguridad siempre y cuando estén realizadas con tecnología adecuada y personal médico y técnico entrenado. <sup>(134-139)</sup>

## Aspectos Radiobiológicos

El pulmón es un órgano con un que contiene un gran número de bronquios terminales y alvéolos con respuesta radiobiológica intermedia (por una relación  $\alpha / \beta$  de 5) con una tolerancia como órgano en paralelo, dicho concepto fue denominado por Whiles en 1988; debido a que tienen subunidades funcionales independientes; por lo tanto; el efecto clínico de la radiación es observado solo si el número de subunidades funcionales sobrevivientes es bajo para mantener la función fisiológica de órgano. A diferencia de otros órganos como médula espinal, intestino, esófago y parótida que actual como órganos en serie, determinados a la función del órgano entero depende en la función de cada subunidad funcional individual.

La alteración inicial primaria que se produce en los pulmones por irradiación es la inflamación, denominada Neumonitis como efecto temprano, seguida de fibrosis tardía. Estos efectos sin embargo no son independientes lo que indica un componente secuencial. En un estudio con ratones, murieron por neumonitis para evaluar la irradiación pulmonar, encontrando que hubo una recuperación completa con dosis inicial de 6-8Gy (30-50% de una dosis de tolerancia completa). El tiempo de recuperación dependiendo de la dosis inicial fue en el rango de 1 a 2 meses. Después de dosis iniciales más altas (70% de la tolerancia inicial) la tolerancia de la irradiación aumento de 1 día a 3 meses, se observó que a los 6 meses había una disminución en la tolerancia de retratamiento. La incidencia de neumonitis radio-inducida puede ser relacionada al Histograma Dosis-Volumen (DVH) para el pulmón irradiado, sin embargo, el parámetro ideal para estimar la probabilidad de complicaciones del tejido sano para neumonitis en un DVH, no ha sido especificado a pesar de la amplia información.

Por lo consecuente, las informaciones disponibles para los límites de tolerancia para el pulmón no afectado pueden ser definidos por la relación del volumen pulmonar total de ambos pulmones ( $V_{tot}$ ) y el volumen expuesto más de 25Gy ( $V_{25}$ ), si la relación  $V_{25} : V_{tot}$  es mayor al 50%, la neumonitis no es relevante, la media de dosis pulmonar para un 5% de neumonitis es en el orden de 15Gy. Mientras que RTOG 1005 precisa en pacientes con cancer de mama tratadas con radioterapia la dosis  $V_{20}$  no debe ser mayor al 15% del volumen pulmonar ipsilateral ( $V_{20} < 15\%$ ), o  $V_{10} < 35\%$ , o  $V_5 < 50\%$ . Por otra parte, la dosis máxima de tolerancia del árbol bronquial según QUANTEC es de 80Gy ( $D_{max} 80Gy$ ). Se ha demostrado en estudios experimentales que la tolerancia a la re-irradiación del pulmón aplica solo en fase de neumonitis, ya que en la fase de fibrosis los resultados pueden ser pobres. Respecto a segmentos específicos del pulmón, se ha demostrado que el daño funcional pulmonar es más prevalente después de radiar la base del pulmón que el ápex, esto puede indicar que las FSU no son distribuidas homogéneamente, concentrándose en las áreas basales. <sup>(135)</sup>

Efecto agudo pulmonar de la RT.

El daño en el pulmón es crítico cuando algunos tratamientos antineoplásicos son indicados en forma individual o concomitante incluyendo quimioterapia (QT), RT o terapia blanco. <sup>(132,140)</sup>

Los efectos de neumonitis por RT o QT son similares, las drogas citotóxicas producen un efecto generalizado en el pulmón, mientras que la RT produce un daño limitado al volumen de tejido irradiado. Los efectos de neumonitis por RT han sido estudiados, el daño solo puede ser neumonitis y revertir, pero cuando se perpetúa se produce importante fibrosis. La lesión pulmonar radio-inducida se produce en un 5-20% de pacientes con cáncer pulmonar y del 15% en otras patologías como linfoma mediastinal y cáncer de mama, aunque esta información está dada en estudios en otras poblaciones. <sup>(142-145)</sup> Abou-Jawde y cols. reportaron en el 2005, en 155 pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia concomitante una disminución de la DLco del 21% en pacientes que recibieron 45 Gy y del 8.6% en pacientes que recibieron 30 Gy. <sup>(151)</sup>

Se ha determinado que la radiación produce efecto directo en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de los neumocitos tipo I y II. Llevándolos a su apoptosis. <sup>(132)</sup>. La neumonitis es determinada en fases, siendo la primera cuando alcanza su pico de incidencia entre las 4 y las 12 semanas posteriores a la RT, aunque hay cambios iniciales horas después de la radiación. Los efectos consisten en congestión y edema intra-alveolar, que se evidencian semanas a meses después. Horas a días después de la RT hay exudado proteináceo alveolar, hematosi alterada e infiltración inflamatoria con liberación de mediadores [citocinas, interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 alfa (IL-1) y moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1)]. <sup>(143)</sup> Esto ocasiona descamación epitelial (neumocitos tipo I), pero la infiltración de IL6 provoca la descamación de células del endotelio, macrófagos alveolares, linfocitos T, neumocitos tipo II y fibroblastos.

En la fase de neumonitis sub-agudo, las citocinas inflamatorias retornan a niveles basales a las 2 semanas posteriores a la RT, pero una segunda elevación de citocinas se presenta a las 6-8 semanas después ocasionada por daño oxidativo del ADN y aumento de la expresión de factor de crecimiento transformante-1 (TGF-1). <sup>(132)</sup>

Pocas semanas después de la radiación, el edema intersticial se organiza dentro de las fibras de colágeno, lo cual lleva a un engrosamiento de los septos alveolares. Este daño puede revertirse, pero dependerá del volumen pulmonar radiado, la dosis total y la dosis por fracción administrada. Los cambios histopatológicos encontrados en los neumocitos tipo II y en las células endoteliales son muy parecidos a los producidos por neumonía. El surfactante aumenta considerablemente como otro cambio desde horas de la RT hasta 2 a 6 semanas, y es previo a la fuga vascular que va a originar el exudado alveolar. Posteriormente, los niveles regresan a valores normales y permanecen así durante la fase de neumonitis. El daño endotelial resulta en

cambios en la perfusión y en la permeabilidad (reduciendo la densidad de los microvasos) en los primeros días a semanas pos-RT. Están producidos por detritus celulares y trombos dentro del capilar. Estos cambios se pueden presentar desde los 5 Gy.

En la fase crónica de la neumonitis, la lesión pulmonar tardía se caracteriza por fibrosis progresiva de los septos alveolares que llegan a engrosar los paquetes de fibras elásticas y de colágeno. Finalmente, el alvéolo se colapsa y se oblitera. La evidencia reciente sugiere que este resultado puede mejorar al dar una dosis más alta y reducir la dosis alrededor del parénquima pulmonar. <sup>(146)</sup> Uno de los impedimentos para escalar la dosis es el movimiento del tumor durante el movimiento respiratorio y del tejido sano. Las técnicas de liberación de la dosis por disparos respiratorios, control activo de la respiración, rastreo en tiempo real y sostenimiento voluntario de la respiración se han evaluado para minimizar la dosis al tejido sano y permitir escalar la dosis.

En la era de la radiación tridimensional (3D), la planeación del tratamiento ha sido un problema complicado. Ni la radiación prescrita ni el volumen irradiado describen adecuadamente el riesgo potencial de morbilidad en las estructuras anatómicas. <sup>(147)</sup> Los histogramas de dosis-volumen se utilizan comúnmente para representar las relaciones dosis-volumen.

#### Evaluación de lesión pulmonar por RT.

Un método común para estimar la probabilidad de complicación del tejido normal es usar el modelo de Lyman de los 4 parámetros. Este modelo está basado en la irradiación uniforme de volúmenes parciales. De esta manera se requiere una mejor evaluación de la toxicidad a órganos de riesgo determinados en histogramas dosis-volumen. <sup>(147)</sup>

Esta dificultad para administrar con toda seguridad la RT amplía los efectos potenciales de daño al parénquima pulmonar. La neumonitis por RT puede ocurrir de 1 a 3 meses después de haberla administrado, pero puede presentarse días después en una fase acelerada del síndrome. La neumonitis se presenta del 5-15% de los casos de linfoma mediastinal, cáncer pulmonar o mamario. La gravedad de los síntomas depende del grado de afección pulmonar. Las manifestaciones pueden ser inespecíficas, tos, congestión y, en algunos casos, disnea, dolor pleurítico y tos no productiva hasta un 60%.

No hay datos físicos en muchos casos, pero puede presentarse frote pleural o derrame que sí pueden ser identificados. Si la neumonitis evoluciona, puede llevar a una insuficiencia respiratoria, *cor pulmonale* y la muerte. Así, la fase aguda de la neumonitis puede ser muy corta, pero después hay una fase intermedia en donde hay cambios histológicos y que pueden no dar sintomatología.

Las pruebas de función pulmonar no son alteradas antes de terminar la RT. Se han documentado cambios restrictivos que se desarrollan en forma gradual con la pérdida del volumen pulmonar, las alteraciones en la hematosis ocurren al mismo tiempo que los cambios en el volumen pulmonar y consisten en una caída en la capacidad de difusión, hipoxemia arterial e hipocapnia.<sup>(144)</sup> Los cambios son secundarios al defecto del parénquima pulmonar y la presentación de corto-circuitos secundarios a la radiación.<sup>1,2</sup> Cuando una porción del pulmón no es funcional después de RT hay una sobre-expansión compensatoria para la ventilación del pulmón no radiado y pueden incrementar el volumen pulmonar; sin embargo, la sobre-expansión se presenta en la mayoría en zonas muertas y no provee áreas de superficie alveolar para la hematosis. Por lo tanto, la capacidad de difusión pulmonar (DLCO), la capacidad vital (CV) y el volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) puede ser el área más importante de la alteración de la función pulmonar.<sup>(131,148,149)</sup> Esto se ha encontrado al contrario de los hallazgos funcionales de pacientes sometidos a QT como terapia neoadyuvante en pacientes con linfomas, en quienes se ha visto una mejoría funcional en el VEF<sub>1</sub> y la capacidad vital forzada (CVF).<sup>(150)</sup>

Los parámetros referidos si se usan de manera individual no tienen un valor predictivo lo suficientemente importante para tomar decisiones clínicas. Solamente cuando se conjugan la función pulmonar previa a la RT, DLCO, localización del tumor y expresión de citocinas es como se ha demostrado un valor predictivo de los parámetros dosis-volumen y justifican en determinado momento el incremento de la dosis planeada de RT.<sup>(151)</sup>

Handy y cols. comprobaron que la cirugía en cáncer pulmonar empeoraba la calidad de vida (CV).<sup>(152)</sup> Aún en pacientes que reciben la QT neoadyuvante se ha visto que el estado funcional y cardiovascular previo del paciente son importantes predictores de la respuesta quirúrgica.<sup>(153)</sup> Pero no se puede predecir la CV de estos pacientes.

Por otra parte, existen sistemas de clasificación que fueron estandarizados de acuerdo a la documentación de las secuelas en tejidos normales en consenso de diversos investigadores, instituciones y ensayos, como es el caso de Clasificación RTOG / EORTC que grado los efectos agudos y crónicos en estos órganos de riesgo.

#### Toxicidades pulmonares Agudas RTOG/EORTC

- Grado 0 agudo: sin cambios
- Grado 1: Sintomatología leve, tos seca, disnea con el ejercicio.
- Grado 2: tos persistente que requiere narcóticos antitusígenos, disnea con el mínimo esfuerzo.
- Grado 3: tos severa resistente a antitusígenos o disnea de reposo, cambios radiológicos, uso intermitente de oxígeno, puede requerir esteroides.

- Grado 4: insuficiencia respiratoria severa, oxígeno continuo y ventilación asistida.
- Grado 5: muerte.

#### Toxicidades pulmonares crónicas RTOG/EORTC

- Grado 0 agudo: sin cambios
- Grado 1: Sintomatología leve, tos seca, apariencia radiográfica leve
- Grado 2: Fibrosis, con sintomatología moderada (tos severa), fiebre, lesiones en parches vistas en radiografía
- Grado 3: sintomatología severa de fibrosis o neumonitis, consolidaciones en la radiografía de torax.
- Grado 4: insuficiencia respiratoria severa, oxígeno continuo y ventilación asistida.
- Grado 5: muerte.

#### Calidad de vida

Es un concepto utilizado para evaluar el bienestar social. En la paciente, la erradicación de la enfermedad o curación sólo puede considerarse con el tiempo. En contraste, entre grupos de pacientes las nuevas modalidades de tratamiento buscan alcanzar la respuesta completa o parcial, remisión de la enfermedad, disminución de las complicaciones, reintegración laboral y disminución de asistencia por parte de familia o cuidadores. Debe ser un estándar la evaluación del impacto de las secuelas de tratamiento enfocadas en la satisfacción de la paciente, secuelas psicoemocionales, percepción de la imagen corporal, función sexual, funcionalidad de brazo ipsilateral <sup>(129-131)</sup>.

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo y diseño del estudio.** Estudio comparativo, prospectivo, longitudinal, observacional, abierto. Estudio a iniciativa del investigador.

**Población.** En Oncología se reciben 100 pacientes mensuales con cáncer de mama.

**Tamaño de la muestra.**

Es un estudio piloto exploratorio, ya que no hay estudios relativos a la repercusión funcional de la RT de pacientes con cáncer de mama en el HGM, por lo que este estudio es innovador en el sentido de que en este contexto no se ha utilizado como un estudio de seguimiento de la respuesta clínica aguda a la RT.

Sin embargo, considerando los resultados de los estudios de los Dres. McDonald y Graves, se espera una disminución de los parámetros funcionales en relación con los efectos agudos de la RT, probablemente haya obstrucción debido al efecto en el aclaramiento mucobronquial, sobre-distensión pulmonar y una normalización progresiva, conforme se recupere de la toxicidad aguda. Así, se ha documentado una reducción de la DLCO en un 15% respecto a su valor basal previo a la radioterapia, por lo que considerando un nivel de confianza de  $1-\alpha$ , 95% y un poder del 99%, empleando la fórmula:

$$n = \frac{(z_{\alpha/2}p(1-p) + z_{\beta}p_s(1-p_s))^2}{(p_s - p)^2}$$

Se requieren 160 casos, más un 20% potencial de pérdidas durante el seguimiento, nos da un total de 192 pacientes para el estudio.

Sitio. Servicios de Radioterapia, Unidad de Oncología y Laboratorio de Fisiología Pulmonar, Servicio de Neumología, HGM.

Criterios de inclusión.

- Pacientes diagnosticados con cáncer de mama, que su plan terapéutico inicial sea RT.
- Edad 18 años de edad o mayores.
- Que sean sometidos a planeación de tratamiento oncológico.
- Que se realicen estudios funcionales previos a cualquier tratamiento oncológico.
- Que tengan una calificación de Karnofsky  $\geq 60\%$ , debido a que los estudios funcionales son considerados de máximo esfuerzo.

Criterios de no inclusión.

- Evidencia de cualquier otra enfermedad, disfunción neurológica o metabólica, hallazgo durante la exploración física o hallazgo de laboratorio que brinde un nivel razonable de sospecha de una enfermedad o complicación aguda que contraindique la realización de los estudios funcionales, tales como embolismo reciente asociado a actividad tumoral, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial descontrolada.
- Aneurisma aórtico.
- Arritmia atrial o ventricular.
- Antecedente de neumonectomía.
- Tratamiento con QT concomitante a la RT.
- Terapia inmunosupresora en las 12 semanas previas a la selección.

Criterios de eliminación.

- Defunción.
- Complicación aguda grave derivada de la RT (hemoptisis, tromboembolismo, arritmia).
- Alta voluntaria.
- Presentación de algún criterio de exclusión.

Periodo. 12 meses.

Definición de variables a evaluar y forma de medirlas.

VARIABLE	ABREVIATURA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES	UNIDAD	TIPO
Variables demográficas:					
Caso	Caso	Número consecutivo de caso	1-15	--	Cualitativa nominal
Género	--	Características fenotípicas	0=Femenino 1=Masculino	--	Cualitativa dicotómica
Edad	--	Años cumplidos	18-65	Años	Cuantitativa continua
Expediente	Exp.	Número asignado por el hospital	--	--	Cualitativa Nominal
Ingreso hospitalario	--	Fecha de ingreso al hospital	--	--	--
Ingreso a oncología	--	Fecha de ingreso a Oncología	--	--	--
Inicio de RT	--	Fecha de inicio de la RT	--	--	--
Síntomas iniciales respiratorios	--	Estado inicial pulmonar	1=Tos 2=Expectoración 3=Dolor 4=Sangrado 5=Disnea	--	Cualitativa nominal
Calificación Karnofsky	--	Escala del estado clínico funcional del paciente al momento del diagnóstico, calificada en porcentaje	--	%	Cuantitativa continua
Dx oncológico	--	Código de la enfermedad de acuerdo con la CIE-10	---	--	Cualitativa nominal

Estirpe histológica	--	De acuerdo con dx histológico	1=Adenocarcinoma 2=Epidermoide 3=Células pequeñas		Cualitativa nominal
Etapas clínicas del cáncer	--	Etapas I-IV de acuerdo con TNM Si el cáncer es susceptible de este diagnóstico	1=EC I 2=EC II 3=EC III 4=EC IV (mets)	--	Cualitativa nominal
Volumen del tumor	--	Si se califica por tomografía	Diámetro del tumor en mm	--	Cuantitativa continua
Volumen de tumor	--	Si se califica por clínica	Diámetro del tumor en mm	--	Cuantitativa continua
Radioterapia	--	Depende del plan terapéutico original	1=convencional 2=conformal 3=RT de intensidad modulada (IMRT)	--	Cualitativa nominal
Dosis	--	Dosis total en Gy	--	--	Cuantitativa continua
Fraciones de RT	--	Número de sesiones administradas	--	--	Cuantitativa continua
Variables clínicas:					
Peso	--	Peso en Kilogramos al ingreso	40-200	Kg	Cuantitativa continua
Talla	--	Estatura al ingreso	130-210	Cm	Cuantitativa continua
Índice de masa corporal	IMC	Peso / Talla <sup>2</sup>	15-80	Kg/m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua
Tabaquismo	--		0=No 1=Sí	--	Cualitativa dicotómica
Número de cigarrillos fumados diario	--		1-200	Puntos	Cuantitativa continua
Número de años fumados	--		0-100	--	Cuantitativa continua
Índice tabáquico	--		1-200	--	Cuantitativa continua
Exposición al humo de leña o biomasas	--		0=No 1=Sí	--	Cualitativa dicotómica
Número de años expuesto a humo de leña	--		1-80		Cuantitativa continua
Número de horas diarias expuesto a humo de leña	--		0-12		Cuantitativa continua
Índice de biomasas	--		0-600		Cuantitativa continua
Fecha de estudio inicial	--			DD/MM/AA	
Fecha de inicio de RT	--			DD/MM/AA	
Fecha de estudio control 4-8 semanas del día 1 de RT	--			DD/MM/AA	
Morbilidad asociada	--	Patología previa que pudiera alterar la respuesta al tratamiento	--	1= Diabetes Mellitus 2=Hipertensión arterial 3=Coronariopatía 4=Tromboembolismo Venoso profundo 5=Embolismo pulmonar 6=Enfermedad vascular Cerebral 7=Desnutrición	Cuantitativa continua
Variables de estudios funcionales pulmonares:					

Capacidad vital forzada	CVF	Volumen exhalado 6 a 10 segundos posterior a una inhalación máxima	--	Litros	Cuantitativa continua
Volumen espirado forzado en el primer segundo	VEF1	Volumen exhalado en el 1er segundo de la maniobra forzada	--	Litros	Cuantitativa continua
Relación VEF1/CVF	VEF1/CVF	Relación entre estos 2 valores	>80%	%	Cuantitativa continua
Flujo espiratorio pico	PEF	Máxima aceleración del flujo alcanzada con la maniobra	--	L/min	Cuantitativa continua
Capacidad Pulmonar Total	CPT	Volumen pulmonar total después de una inspiración máxima	--	Litros	Cuantitativa continua
Volumen residual	VR	Volumen pulmonar después de una espiración forzada	--	Litros	Cuantitativa continua
Capacidad residual funcional	CRF	Volumen espiratorio de reserva + volumen residual	--	Litros	Cuantitativa continua
Volumen espiratorio de reserva	VER	Volumen de reserva espiratorio	--	Litros	Cuantitativa continua
Relación Volumen residual/capacidad pulmonar total	Relac VR/CPT	Porcentaje del VR en relación con la CPT	--	%	Cuantitativa continua
Resistencias de la vía aérea	Rint	Resistencias de la vía aérea por medición por técnica interrumpida	--	kPa/L/seg	Cuantitativa continua
Variables de intercambio gaseoso:					
Difusión de monóxido de carbono	DLCO	Capacidad de difusión de un gas inerte por las membranas alveolo-arterial en este caso monóxido de carbono	--	Mmol/kPa.min	Cuantitativa continua
Saturación periférica de oxígeno por pulsoximetría	SpO <sub>2</sub>	Saturación de oxígeno a nivel capilar expresada en porcentaje	>90%	%	Cuantitativa continua
Variables de patrón funcional en la mecánica pulmonar					
Patrón funcional establecido por resultado de la espirometría y volúmenes pulmonares	Diagnóstico funcional	Determinación de daño pulmonar o no	0=normal 1=obstructivo 2=restrictivo	--	Cualitativa nominal
Gravedad del daño funcional	En caso de determinar obstrucción o restricción	Determinación del grado de gravedad del daño funcional	1=leve 2=moderado 3=moderadamente severo 4=severo 5=muy severo		Cualitativa nominal
Variables de diagnóstico del intercambio gaseoso:					
DLCO	DLCO	Determinación del grado de daño en la capacidad de difusión pulmonar	1=leve 2=moderado 3=severo	--	Cualitativa nominal
SpO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub>	Presencia de hipoxemia	0=No 1=Sí	--	Cualitativa dicotómica

## Procedimiento

Detección de casos potencialmente reclutables (criterios de inclusión/exclusión).

Invitación a participar en el estudio.

Recolección de los datos basales en cuestionario de Función Pulmonar en pacientes oncológicos ( Anexo 5) y hoja de datos antecedentes neumotóxicos (Anexo 6), solicitud de pruebas funcionales (Anexo 7), hoja de captura de datos funcionales pulmonares en cada corte (Anexo 8)

Realización de PFR basales.

Seguimiento terapéutico con RT.

Cita a las 4 y 8 semanas del día 1 de haber iniciado la RT para control de PFR.

Cita a la 4 y 8 semana del día 1 de haber iniciado la RT para medición de volumen tumoral (clínico o por imagen) y aplicación de cuestionario de calidad de vida (Anexo 11)

Cita a los 3, 6 y 12 meses del día 1 de haber iniciado la RT.

Cita a los 3, 6 y 12 meses del día 1 de haber iniciado la RT para medición de volumen tumoral residual. (clínico o por imagen)

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

ETAPA/CALENDARIO	1 MES Feb/13	1 MES Marzo/13	1 DÍA Mayo/13	2 MESES	12 MESES	1 MES	1 MES
1. Revisión bibliográfica	+++						
2. Marco teórico		+++					
3. Diseño del proyecto			+++				
4. Reunión de investigadores				++			
5. Aprobación por comités				++			
6. Selección y enrolamiento					++		
7. Captura de información					++		
8. Análisis de los resultados						++	
9. Envío de conclusiones al comité de investigación						++	
10. Escribir el artículo							++

### EVALUACIONES

#### Resultados primarios:

Cambio porcentual en la DLCO.

#### Resultados secundarios:

Cambio porcentual en las variables: CVF, VEF<sub>1</sub> y CPT.

Porcentaje de pacientes con patrón restrictivo.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva.

Media aritmética, desviación estándar e intervalo: Edad, peso, talla, IMC, índice tabáquico, índice de biomarcas, CVF, VEF<sub>1</sub>, PEF, CPT, VR, CRF, VER, Rint, DLCO, VEF<sub>1</sub>/CVF, VR/CPT y SpO<sub>2</sub>.

Frecuencias y proporciones: Género, diagnóstico, tabaquismo, exposición al humo de leña, comorbilidades, patrón funcional y gravedad del daño funcional.

Estadística inferencial.

t de Student para muestras pareadas. DLCO, CVR y VEF<sub>1</sub>.

Prueba de McNemar para muestras pareadas. Tipo de patrón espirométrico.

Significancia estadística. Prefijada en menor al 5%.

Paquete estadístico: SPSS® v. 23 (SPSS, Chicago, Ill, USA).

### **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

La realización de estudios funcionales pulmonares, espirometría, volúmenes pulmonares por método de pletismografía, medición de las resistencias de la vía aérea por técnica de interrupción, medición de la capacidad de difusión por método de apnea de 10 segundos de gas monóxido de carbono, oximetría de pulso son estándares de evaluación de la integridad de las funciones pulmonares: mecánica pulmonar e intercambio gaseoso en los hospitales que cuentan con el recurso. Son estudios regidos por estándares de alta calidad normados por la Sociedad Americana de Tórax y se realizan con toda seguridad, no son invasivos y se requiere la cooperación de los pacientes para la realización de los mismos, ya que son estudios considerados de máximo esfuerzo pero que al ser realizados por el paciente funcionan en rangos de completa seguridad.

Los datos obtenidos durante el seguimiento de los pacientes será de absoluto beneficio ya que se les vigilará de una manera más estrecha y en caso de detectar alguna obstrucción de la vía aérea secundario del efecto tóxico de la RT, incluso se puede implementar tratamiento con broncodilatadores que mejorará sus condiciones clínicas durante el tratamiento.

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos retrospectivos de investigación documental y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. De acuerdo con el artículo 23

de la misma Ley, se considera innecesario el consentimiento informado por escrito (Anexo 10) pero el protocolo se somete a la decisión del Comité de Ética en este sentido.

El investigador será responsable de la conducción del estudio. El investigador asegurará que el estudio se realice de acuerdo con el proyecto y con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, así como con la Nota de la Conferencia Internacional de Armonización (CIA) para la Guía sobre Buenas Prácticas Clínicas (BPC) (Tópico E6 de la CIA, 1996) y requisitos regulativos aplicables.

El proyecto de investigación se someterá a los Comités de Investigación y Ética del HGM.

## **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

El estudio aportará información relevante para el manejo de los pacientes durante el tiempo que estén sometidos a la RT, permitirá un control más cercano de los efectos tóxicos agudos y crónicos asociados a la neumonitis/fibrosis pulmonar y traducirá un beneficio directo tanto en la economía del paciente como en los resultados mismos del tratamiento. Incluso es posible que algunas complicaciones pulmonares agudas derivadas del tratamiento oncológico puedan ser detectadas y atendidas de manera más oportuna, pues generalmente, tienen mayor mortalidad hospitalaria durante esta etapa o son ingresados a los servicios de urgencias con complicaciones pulmonares no percibidas en etapa inicial como problemas infecciosos o tromboembólicos.

Uno de los problemas más importantes en el manejo del paciente durante el tratamiento oncológico es dilucidar si el estado pulmonar del paciente es secundario a los efectos de la neumonitis pos-radiación o por problemas infecciosos, tromboembólicos o actividad tumoral. Los retrasos en el tratamiento de estas alteraciones condicionan congestión pulmonar o disfunción multiorgánica, ambas llevan a una elevada morbi-mortalidad. Si se documenta la eficacia del seguimiento de la mecánica pulmonar e intercambio gaseoso a lo largo del tratamiento, se puede considerar un avance importante en el manejo de estos pacientes, los más graves de todo el hospital y los que consumen más recursos de manera crónica.

Los resultados del estudio se publicarán en la Revista del HGM.

## **RECURSOS**

### **Humanos.**

Se evaluarán, en cada caso, si se sigue el protocolo dictado por el diseño de estudio u otros tratamientos. Si el paciente no acude en las fechas fijadas para los estudios de control, se

encargarán de llamar al paciente y familiares para dar seguimiento y recordar las fechas de los estudios.

Si el paciente muere por evolución propia de la enfermedad oncológica o derivada de secuelas del tratamiento por RT, recabarán la información necesaria para la captura del expediente.

Si el paciente es hospitalizado por alguna complicación mayor en los servicios correspondientes, continuaremos el seguimiento clínico y se evaluará la oportunidad de continuar los estudios o excluir al paciente del protocolo.

### Materiales.

Equipo de Fisiología Pulmonar:

- Pletismógrafo VmaxE, 2009, Vyasis HealthCare, Yorba Linda, CA. con especificaciones de manufactura que exceden los requisitos de la ATS al momento de certificación, calibrado diariamente con jeringa de 3 L certificada por la CareFusion Germany, Hoechberg, 234 (2010). Los estudios se realizaron bajo lineamientos de estandarización establecidos por la American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2005 cumpliendo con los criterios de calidad Enright A. Los estudios son realizados por personal certificado por la NIOSH, [Folios 124533 (vigencia 2012-2017); 113743 (vigencia 2010-2015) y 113748 (vigencia 2010-2015)].

Equipos de radioterapia.

Tomógrafo de simulación muticorte GE.

- Linac Varian 21Ex, energía 6Mv-18Mv Linear Accelerator, Finbers 1.3, Optional attachments (Portalvision, varis).
- Linac Varian UNIQUE, energía 6Mv con tasa máxima de dosis de 400 UM/min, millenium MLC-80(tamaño de campo 40x 40cm), portal visión aS500-II
- Linac Varian SILHOUETTE, AS500 Portal Vision (E-Arm) v. 7.5, Millenium 120 Leaf MLC v. 6.8, Software IMRT: (dMLC), Energías de 6 y 16 MV fotones, 6,9,12,15,18 MeV electrones, Tasa máxima de dosis: 600 mu / min, verificación mediante CBCT, Rapidarc.

Programa de planeación:

1. Posicionamiento del paciente y su inmovilización.
2. Adquisición de imágenes mediante Tomografía Computada (TC), en fases simple, contrastada y FOV, en algunos casos complementada con imágenes de Resonancia Magnética (IMR) y/o PET-CT.

3. Definición anatómica de contorno, volúmenes blancos (GTV, CTV, PTV) y órganos de riesgo (OAR).
4. Prescripción de las dosis de tratamiento para los volúmenes blanco y de tolerancia para los órganos de riesgo.
5. Diseño de los campos de irradiación (orientación de los haces).  
Cálculo y representación de la dosis.
7. Análisis y evaluación de los histogramas dosis volumen en las estructuras específicas (GTV, CTV, PTV y OAR).
8. Evaluación del plan de tratamiento (control de la calidad pre tratamiento), aprobación y documentación de la misma.
9. Implementación del plan de tratamiento y su verificación.

#### IV. RESULTADOS

Se reclutaron un total de 15 pacientes con cáncer de mama, tratados en la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México en un periodo de 4 años (2013-2017). La edad promedio de los pacientes fue 56 años, con una media de  $54 \pm 7.1$ , siendo la mínima 39 y la máxima de 70.

El estado funcional de las pacientes según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group ECOG* (Anexo 4) fue la siguiente: 05 pacientes (33.3%) fueron registradas con puntuación de 0, 8 pacientes (53.3%) de 1.

Con respecto a las comorbilidades la diabetes mellitus tipo 2 estuvo presente en 3 (19.98%) y la hipertensión en 4 (26.66%) de ellas. En solo 1 paciente se diagnosticó adicionalmente artritis reumatoide, y otra paciente con segundo primario en pulmón.

La localización más frecuente del tumor fue la mama izquierda, 59.9% (9 pacientes), reportándose una media de tamaño de  $6 \pm 4$  cm, mínimo 1 y máximo 25 cm, de los cuales, en 1 paciente, éste último no fue medido.

La clasificación molecular fue la siguiente: Luminal A, 7 pacientes (46.66%), luminal B, 4 (26.66%), triple negativo, 2 (13.33%) y tipo Her2, 2 (13.33%). Los subtipos histológicos que se encontraron fueron: en 59 (79.7%) de ellos carcinoma ductal invasor (CDI), 9.2% carcinoma ductal invasor asociado a carcinoma ductal insitu (CDI/CDS) y en 6 (8.1%) carcinoma lobulillar invasor (CLI). Las variantes especificadas del carcinoma ductal invasor solo fueron en 6 pacientes, 2 papilar, 2 mucinoso, 1 micropapilar y 1 de células claras. El grado histológico más representativo fue el 3 (20 pacientes), sin embargo, cabe mencionar que en el 43.2% de la muestra éste no fue reportado.

Las etapas clínicas (EC) fueron las siguientes: IA, 2 pacientes (2.7%), IIA, 6 (8.1%), IIB, 12 (16.2%), IIIA y IIIB, 24 (32.4%) respectivamente, IIIC, 3 (4.1%) y finalmente IV 3 (4.1%).  
Figura 1.

Con respecto al tratamiento con cirugía fue posible realizar mastectomía radical modificada en 72 pacientes (97.3%) y en solo 2 cirugía conservadora (2.7%).

En relación con el tratamiento con radioterapia, la técnica más comúnmente usada fue la convencional (82.4%), seguida de la conformal (17.6%), de esta última, 1 paciente fue tratada con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con boost concomitante. El tipo de radioterapia se otorgó de manera preoperatoria en 38 pacientes (51.4%) y posoperatoria en 36 (48.6%).

Etapa clínica.

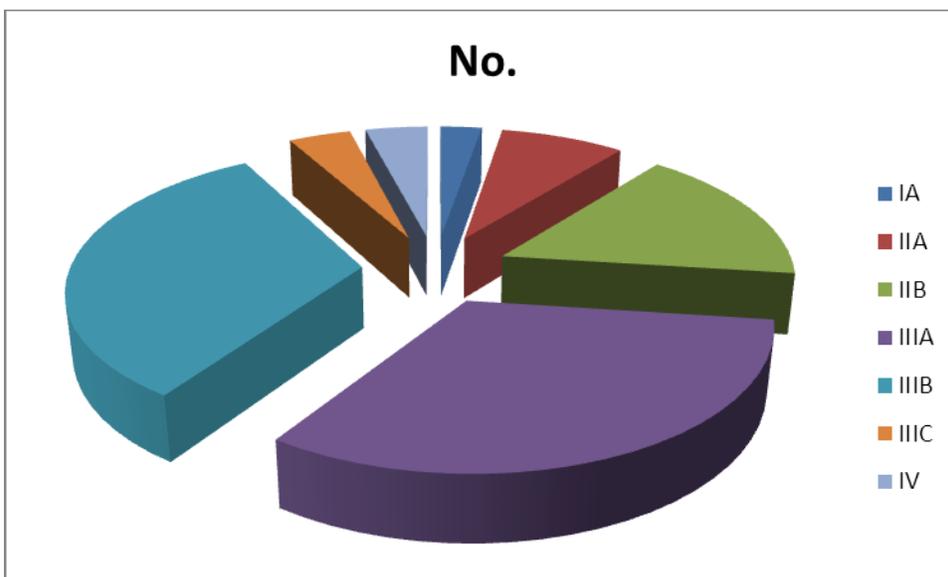


Figura 1

La media de la dosis total fue  $49.5 \pm 4.6$  Gy, moda de 50 Gy, mínima de 30 y máxima de 66 Gy. Cabe destacar que solo una paciente con EC IV fue la que recibió la dosis mínima y otra paciente. Dos pacientes con EC IA y IIA recibieron incremento para alcanzar los 61.22 y 66 Gy en el lecho tumoral respectivamente. La paciente que fue tratada con IMRT alcanzó los 56 Gy. Tabla 2.

Dosis total.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
46	1	6.6	6.6
50	12	79.2	85.2
56	1	6.6	93.4
61.2	1	6.6	100
Total	15	100	

Tabla 2.

Existió una amplia variedad en cuanto a los campos de tratamiento, lo cual fue determinado por factores pronósticos para la recurrencia (etapa clínica, estado ganglionar, etc....) así como el tipo y finalidad del tratamiento. Cinco pacientes (6.7%): sólo campos tangenciales,

3 (4%) campos tangenciales más sobredosis al lecho tumoral, 64 (86.4%) campos tangenciales y a hueso supraclavicular, 1(1.3%) tangenciales más hueso supraclavicular y cuello contralateral y otra (1.3%) tangenciales, hueso supraclavicular y campo directo a directo al primario de manera preoperatoria.

La neumotoxicidad por radioterapia fue determinada en Grado 1 en el 79.9%, Grado 2 en el 18.9% y Grado 3 en el 1.4%, quien presentaba comorbilidad de neumopatía obstructiva asociada a tabaquismo con índice tabáquico hace 30 años. Dichos datos son graficados en la Figura 2. Fueron candidatas a quimioterapia 13 pacientes (82.4%), aquellas con etapas tempranas con modalidad adyuvante, el resto de manera neoadyuvante. El esquema más común de adyuvancia fue a base 4 ciclos de adriamicina y ciclofosfamida seguido 12 aplicaciones de paclitaxel (AC/paclitaxel) y en neoadyuvancia el esquema usado fue el triplete de 5- fluorouracilo, doxorubicina (adriamicina) y ciclofosfamida. El principal grado de toxicidad asociado a la terapia sistémica fue el grado 2, fatiga en el 77% de las pacientes, gastrointestinal en el 33.8%, astenia en el 13.5% adinamia en el 4.1% y hematológica en el 2.7%, La mucositis reportada fue en el 4.5% de toda la población y fue grado 1.

Recibieron terapia endócrina 11 pacientes (73.3%), no se reportaron los efectos adversos que presentó este grupo de pacientes, de igual forma el tratamiento proporcionado.

La terapia blanca fue proporcionada a 12 pacientes con sobreexpresión del Her 2 neu, presentando complicaciones cardiacas.

### Grados de Neumotoxicidad.

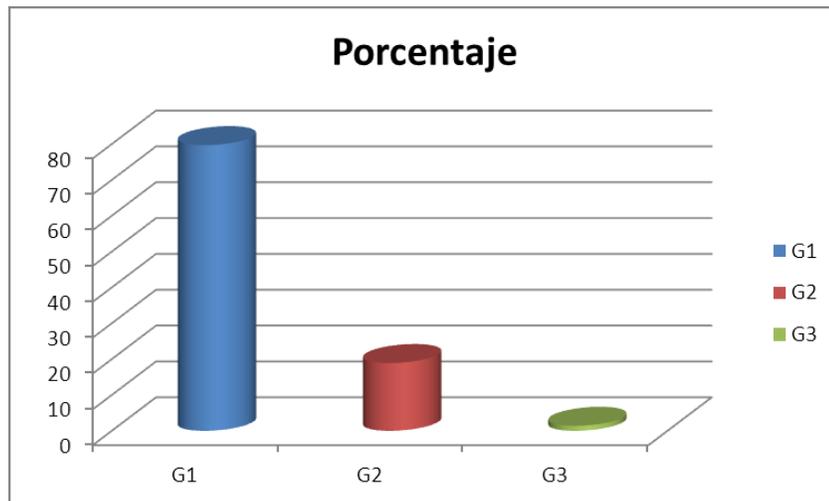


Figura 2. Control al final del estudio.

La media de seguimiento fue de  $34.3 \pm 17.8$  meses, el mínimo de 8 y el máximo de 96, con una moda de 16. Al final del estudio el estado actual de los pacientes fue: 5 con enfermedad estable, 10 libres de enfermedad, 02 con progresión, 0 muertes. La sobrevida de acuerdo con el estado actual y al tratamiento se muestra en las figuras 4 y 5

### Estado actual.

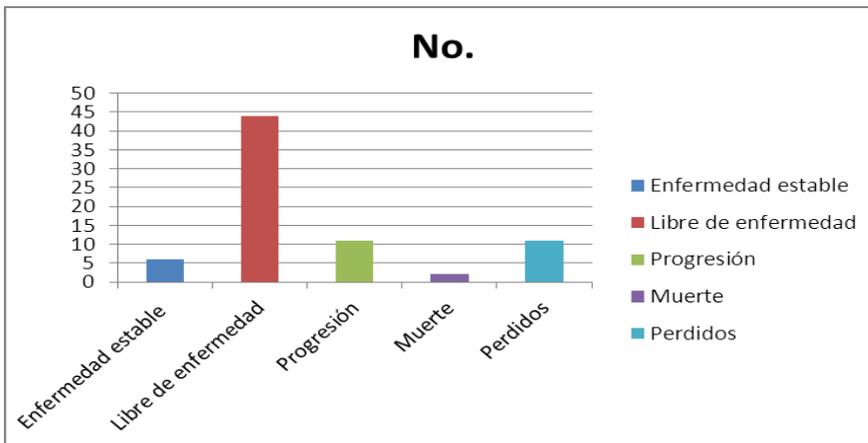


Figura 3.

### Funciones de supervivencia

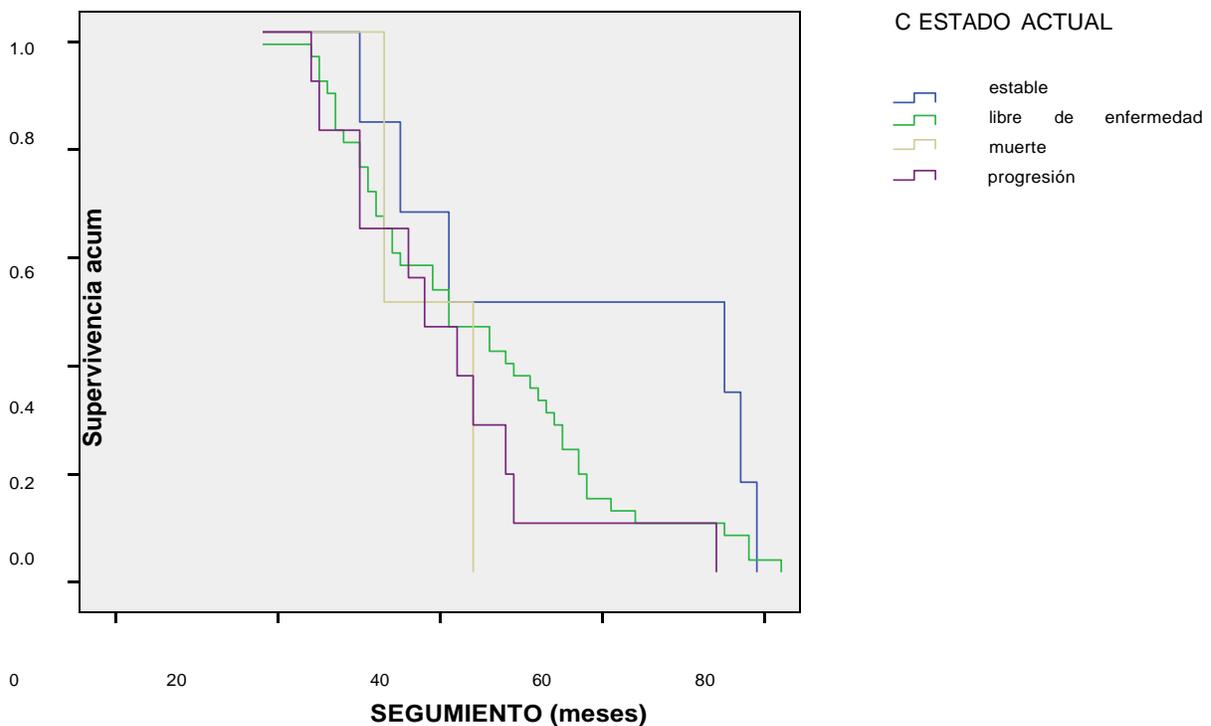


Figura 4.

### Funciones de supervivencia

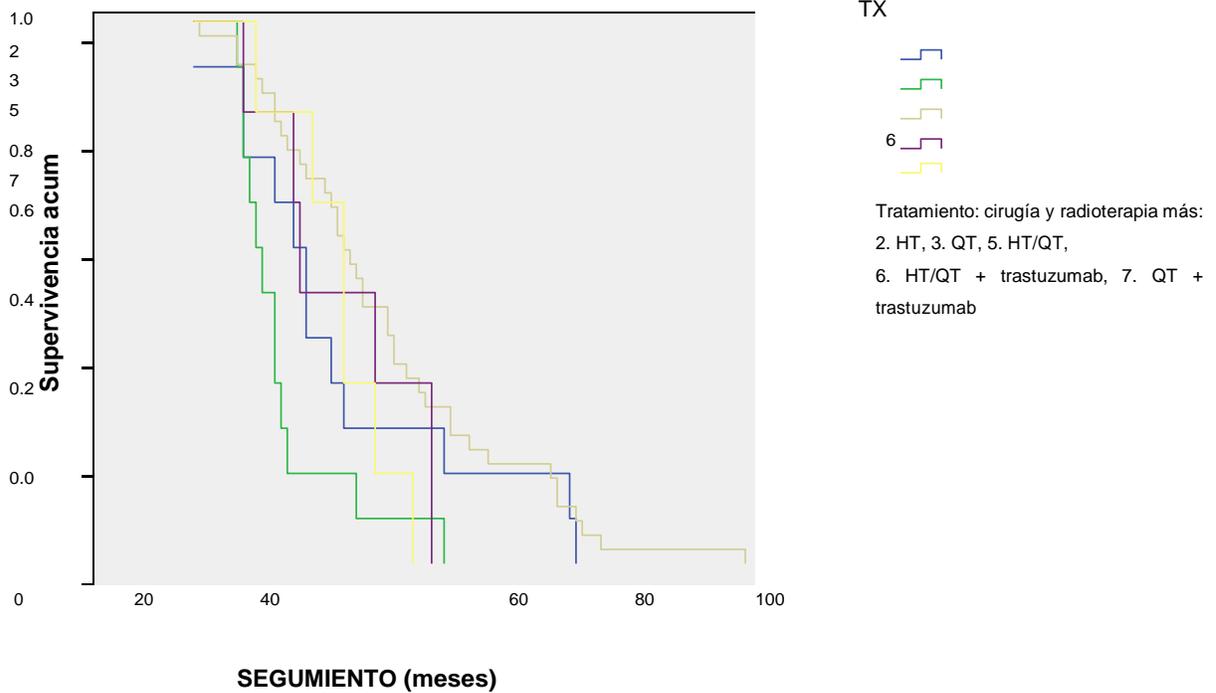


Figura 5

La evaluación que se realizó en el presente trabajo respecto a la toxicidad fue la valoración de la presencia de neumonitis grado 1 en 79.9% de los casos, solo representándose un caso como grado 2. En todos los casos no se corroboró afectación asociada a esquemas triplete de quimioterapia.

## V. DISCUSIÓN

El tratamiento oncológico de las pacientes es todo un reto debido a las características clínicas, comorbilidades asociadas, así como a las barreras sociales a las que se enfrentan, requiriendo una mayor atención al respecto y a la probabilidad de desarrollar efectos secundarios al tratamiento.

Con detalle deberán de emplearse los distintos instrumentos disponibles para estratificación del riesgo de morbi-mortalidad, lo que permitirá ofrecerles las distintas terapéuticas consideradas como el estándar en los demás grupos de edad, incluyendo las nuevas técnicas quirúrgicas como lo es la cirugía conservadora.

En este estudio la Diabetes Mellitus tipo 2 y la Hipertensión Arterial Sistémica fueron las principales comorbilidades que presentaron las pacientes y al parecer no fueron limitantes en la decisión y secuencia del tratamiento indicado pues todas ellas contaban con un excelente estado funcional, sin embargo, consideramos que el empleo de escalas internacionalmente aceptadas desde el momento de la primera cita puede predecir los distintos riesgos como lo han demostrado Satariano y Yancik <sup>(94,128)</sup> considerando a las comorbilidades factores predictivos de mortalidad en modelos que adicionalmente incluyen la edad y la etapa clínica.  
(97)

La mayor proporción de las pacientes fue sometida a mastectomía radical y sólo 2 a cirugía conservadora, sabemos plenamente y en base a la bibliografía revisada que ambos tratamientos quirúrgicos conllevan un bajo riesgo <sup>(3)</sup>, pero la técnica conservadora resulta ser mucho más apropiada <sup>(98)</sup> y tiene la ventaja de un menor tiempo de recuperación, por otra parte, esas modalidades no repercutieron en la tasa de toxicidad pulmonar <sup>(3)</sup>. Por ello, consideramos que en esta Institución se debe de impulsar y guiar todos los esfuerzos para ofrecer procedimientos no radicales.

Por lo que respecta a la quimioterapia, la tendencia en este Hospital es la poliquimioterapia. En esta revisión el esquema AC/paclitaxel fue el más representativo y en términos generales, tuvo buena respuesta; sólo se documentó toxicidad hematológica grado 3 en dos pacientes; el resto de los efectos secundarios fueron de grado 2 o menor. Se asoció al grado de pacientes que más presentó toxicidad pulmonar. Lo anterior concuerda con la evidencia reportada al respecto <sup>(109)</sup> y aunque sabemos que el empleo de TC ofrece una mayor supervivencia libre de enfermedad y se asocia a cardiopatía (James y col), las antraciclinas pueden ser utilizadas recomendándose seguimiento estrecho y vigilancia de la función cardíaca.

El empleo de la radioterapia fue un componente fundamental en el tratamiento de estas pacientes. El beneficio en la disminución de la tasa de recurrencia local y sobrevida ya ha sido bien establecido <sup>(113)</sup>, y de igual forma la equivalencia terapéutica con la mastectomía cuando se otorga de manera adyuvante después de la cirugía conservadora <sup>(112)</sup> Las técnicas innovadoras de radioterapia como la irradiación parcial acelerada de la mama y la radioterapia intraoperatoria son herramientas útiles y seguras en casos seleccionados. <sup>(118-124)</sup> El uso del hipofraccionamiento ofrece la misma oportunidad de control locorregional y sobrevida libre de enfermedad en comparación con el fraccionamiento estándar con la ventaja de una menor duración del tiempo de tratamiento a favor de las dificultades a las que puede estar sujeto el traslado desde la casa al hospital <sup>(116,117)</sup>. Se puede obviar el uso de la radioterapia en pacientes mayores de 70 años con tumores pequeños enriquecidos de receptores de estrógenos, con una tasa de falla local menor al 10%.<sup>(127)</sup>

La mejora en el tratamiento oncológico basado en la correcta estratificación del riesgo por medio de Escalas Internacionales de Evaluación calidad de vida junto con el conocimiento de las características clínicas de las mujeres mayores, permitirá ofrecer un enfoque multidisciplinario considerado en la actualidad como el tratamiento estándar con plena aceptación de los procedimientos quirúrgicos modernos, nuevos esquemas y planes de quimioterapia y radioterapia.

## **VI. CONCLUSION**

El tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer de mama en la Unidad de radioterapia del Hospital General de México fue bien tolerado con bajas tasas de toxicidad pulmonar. Al parecer, la concomitancia a esta modalidad incrementa dichos efectos. El índice de calidad de vida de las mismas refleja una adecuada satisfacción ante las modalidades de tratamiento oncológico.

## VI. BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Ahmedin Jemal, DVM, PhD. et al, Global Cáncer Statistics, CA Cancer J Clin 2011;61:69–90. VC 2011 American Cancer Society, Inc.
- <sup>2</sup> Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaría De Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción De La Salud, Dirección General De Epidemiología, junio 2016
- <sup>3</sup>A.J. Khan and B.G. Haffty et al, Issues in the Curative Therapy of Breast Cancer in Elderly Women, Semin Radiat Oncol 22:295-303, 2012.
- <sup>4</sup> Laura Biganzoli, Hans Wildiers et al, Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA), Lancet Oncol, 2012; 13:148-60
- <sup>5</sup> Marie-Luise Sautter-Bihl, Rainer Souchon, Bernd Gerber, Adjuvant therapy for women over age 65 with Breast Cancer. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(21): 365–71
- <sup>6</sup>Harris J, Lippman M, Morrow M, et al. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- <sup>7</sup> Cancer Facts & Figures 2013, American Cancer Society, Inc. Surveillance Research, 2017.
- <sup>8</sup> Sexta revisión del Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del Cáncer Mamario, Colima 2015, Editorial Elsevier.
- <sup>9</sup> Cuarta Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev. Gamo 2011;10 (suppl 6).
- <sup>10</sup> Tercera Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2008;7(suppl 6)
- <sup>11</sup> Devita, Hellman and Rosemberg's, Cancer, Principles & Practice Oncology, 10<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2015
- <sup>12</sup> Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama.
- <sup>13</sup> Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology 2011; 260:658-63.
- <sup>14</sup> Lehman CD, Lee CI, Loving VA, et al. Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. Am J Roentgenol 2012; 199:1169-77.
- <sup>15</sup> Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol 2010; 7:18-27.

- <sup>16</sup> Pauwels EK, Coumou AW, Kostkiewicz M, et al. [F]luoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in oncology: initial sajin and evaluation of cancer therapy. *Med Princ Pract* 2013
- <sup>17</sup> Moadel RM. Breast cancer imaging devices. *Semin Nucl Med* 2011; 41:229-41.
- <sup>18</sup> Lieske B, Ravichandran D, Wright D. Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma. *Br J Cancer*. 2006 Jul 3;95(1):62-6.
- <sup>19</sup> Liberman L. percutaneous imaging-guided core breast biopsy state of the art at the millennium. *AJR* 2000; 174:1191-1199.
- <sup>20</sup> Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, et al. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2005;33:47-5218-19.
- <sup>21</sup> Brown R. Quality management in immunohistochemistry, in quality management in anatomic pathology: promoting patient safety through systems improvement and error reduction. FP. Nakhleh RE, Editor. Northfield: The College of American Pathologists, 2005:93110.
- <sup>22</sup> Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6):907-22.
- <sup>23</sup> Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY:Springer, 2010:347-76.
- <sup>26</sup> Robles CJ, Ruvalcaba LE, Maffuz A et al. Breast cancer in mexican women under 40. *Ginecol Obstet Mex*. 2011 ;79(8):482-488.
- <sup>25</sup> Fisher B, Bauer M, Wickerham DL *et al*. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52(9): 1551-1557.
- <sup>26</sup> O'Reilly SM, Camplejohn RS, Millis RR. Proliferative activity, histological grade and benefit from adjuvant chemotherapy in node positive breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:1035-1038.
- <sup>27</sup> Davis BW, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials for adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474.
- <sup>28</sup> Pérez and Brady's. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 6<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- <sup>29</sup> Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474.

- <sup>30</sup> Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003;21:1973.
- <sup>31</sup> Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). *Breast Cancer* 2004;11:339-342
- <sup>32</sup> Ravdin PM. Is Her2 of value in identifying patients who particularly benefit from anthracyclines during adjuvant therapy? A qualified yes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:80.
- <sup>33</sup> Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808.
- <sup>34</sup> Pusztai L, Ayers M, Simmans FW, et al. Emerging science: prospective validation of gene expression profiling-based prediction of complete response to neoadjuvant paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:1.
- <sup>35</sup> Fisher B, Anderson S, Eryant *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-1241.
- <sup>36</sup> Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16): 1227-1232
- <sup>37</sup> Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-888.
- <sup>38</sup> Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):927-933.
- <sup>39</sup> Veronesi U, Paganelli G, Viale G *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-553.
- <sup>40</sup> Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2006; 106(1):4-16.
- <sup>41</sup> Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN *et al.* Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364(5):412-421.
- <sup>42</sup> Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-7720.

- <sup>43</sup> Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-575.
- <sup>44</sup> D'Souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD008674.
- <sup>45</sup> Zendejas B, Moriarty JP, O'Byrne J *et al.* Cost-effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy versus routine surveillance in patients with unilateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 ;29(22):2993-3000.
- <sup>46</sup> Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365(9472): 16871717.
- <sup>47</sup> Ferguson r, Wilcken N, Vagg R Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004421.
- <sup>48</sup> Bonilla L, Ben Al, Vidal L *et al.* Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(24): 1845-1854
- <sup>49</sup> Bonilla L, Ben Al, Vidal L *et al.* Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(24): 1845-1854.
- <sup>50</sup> Jones S, Holmes FA, Q'Shaughnessy J *et al.* Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27(8): 1177 -1183.
- <sup>51</sup> Martin M, Segui MA, Anton A *et al.* Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363(23):2200-2210.
- <sup>52</sup> Piccart Gebhart MJ, Procter M *et al.* Trastuzumab and adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16): 1659-1672.
- <sup>53</sup> Gianni L, Dafni U, Gelber RD *et al.* Treatment with trastuzumab for 1 year and adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(3):236-244.
- <sup>54</sup> Perez EA, Romond EH, Suman VJ *et al.* Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts*;25(18\_suppl%U2007.http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\_suppl/512):512.
- <sup>55</sup> Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F *et al.* Trastuzumab in the adjuvant treatment of early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008; 13(6):620-630
- <sup>56</sup> Joensuu H, Bono P, Kataja V *et al.* Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5685-5692.

- <sup>57</sup> Curigliano G, Viale G, Bagnardi V *et al.* Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5693-5699.
- <sup>58</sup> Gonzalez Angulo AM, Litton JK *et al.* High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5700-5706.
- <sup>59</sup> Chia S, Norris B, Speers C *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5697-5704.
- <sup>60</sup> Davies C, Godwin J, Gray R *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-784.
- <sup>61</sup> Cuzick J, Ambrosini L, Davidson N *et al.* Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369(9574):1711-1723
- <sup>62</sup> Howell A, Cuzick J, Baum M *et al.* Results of the ATAC (Atimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-62.
- <sup>63</sup> Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A *et al.*, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9(1):45-53.
- <sup>64</sup> Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS *et al.* A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(26):2747-2757.
- <sup>65</sup> Coates AS, Keshaviah A, *et al.* 5 years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG1-98. *J Clin Oncol* 2007;25(5):486-92.
- <sup>66</sup> Dowsett M, Cuzick J, Ingle J *et al.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28(3):509-518.
- <sup>67</sup> Cuzick J, Sestak J, Baum M *et al.* Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (12): 1135-1141
- <sup>68</sup> Coombes RC, Hall E, Gibson LJ *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):1081-1092.
- <sup>69</sup> Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF *et al.* Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369(9561):559-570.
- <sup>70</sup> Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P *et al.* Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;

17(suppl. 7):vii 0-14.

71 Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E *et al.* Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer-Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20(24):4621-4627.

72 Jonat W, Gnant M, Boccardo F *et al.* Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7(12):991-996

73 Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM *et al.* Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39(16) :231 0-231 7

74 Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C *et al.* Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9762):321-331

75 Peto R, Davies C. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11 500 women preliminary results. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106

76 Gray RG, Rea DW, Handley K *et al.* aTTom (adjuvant Tamoxifen-To offer more?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor positive (ER+) or ER untested breast cancer-Preliminary results. *ASCO Meeting Abstracts*.

77 Goss PE, Ingle J N, Martino S *et al.* Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings fro NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(17): 1262-127 1.

78 Jakesz R, Greil R, Gnant M *et al.* Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(24): 1845-18 53.

79 Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011.

80 Romestaing P, Lehingue, Carrie e *et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France.] *Clin Oncol* 1997; 15 (3):963-968.

81 Bartelink H, Horiot JC, Poortman s P *et al.* Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl Med* 2001; 345(19): 1378- 1387.

82 Clarke M, Collins R, Darby S *et al.* Effects of radiotherapy and of differences in me extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-2106.

- <sup>83</sup> Whelan TJ, Olivotto T, Ackerman T *et al.* NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2011;29(18\_suppl):U18003. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/contentabstract/29/18\\_suppl/LBA1003](http://meeting.ascopubs.org/cgi/contentabstract/29/18_suppl/LBA1003) :LBA 1
- <sup>84</sup> Whelan TJ, Pignol J P, Levine MN *et al.* Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513-520.
- <sup>85</sup> Gianni L, Valagussa P, Zambetti M *et al.* Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28(1): 13- 9.
- <sup>86</sup> Fisher B, Bryant J, Wolmark N *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *Clin Oncol* 1998;16(8):2672-2685.
- <sup>87</sup> Bear HD, Anderson S, Brown A *et al.* 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(22):4165-4174.
- <sup>88</sup> Hanrahan EO, Hennessey BT, Vattero V. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(9): 1477-1491 .
- <sup>89</sup> Gajdos C, Tartert PI, Estabrook A *et al.* Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 2002;80(1):4- 11.
- <sup>90</sup> Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis O *et al.* Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3676- 3685 .
- <sup>91</sup> Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377-384.
- <sup>92</sup> Untch M, Rezai M, Loibl S *et al.* Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2024-2031.
- <sup>93</sup> Fish EB, Chapman JA, Link MA: Competing causes of death for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 5:368-375, 1998.
- <sup>94</sup> Satariano WA, Ragland DR: The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 120:104- 110, 1994
- <sup>95</sup> Bergman L, Dekker G, van Leeuwen FE, *et al.*: The effect of age on treatment choice and survival in elderly breast cancer patients. *Cancer* 67:2227-2234, 1991
- <sup>96</sup> Guralnik JM: Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol* 6:376-380, 1996
- <sup>97</sup> Repetto L, Fratino L, Audisio RA, *et al.*: Comprehensive geriatric assessment adds information to eastern cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: An Italian Group for Geriatric Oncology study. *J Clin Oncol* 20:494-502, 2002

- <sup>98</sup> Sandison AJ, Gold DM, Wright P, et al: Breast conservation or mastectomy: Treatment choice of women aged 70 years and older. *Br J Surg* 83:994-996, 1996
- <sup>99</sup> Ring A, Reed M, Leonard R, et al: The treatment of early breast cancer in women over the age of 70. *Br J Cancer* 105:189-193, 2011
- <sup>100</sup> Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al: Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: Long-term findings from national surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 364:858-868, 2004
- <sup>101</sup> EBCTCG: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005
- <sup>102</sup> Crivellari D, Sun Z, Coates AS, et al: Letrozole compared with tamoxifeno for elderly patients with endocrine- responsive early breast cancer: The BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 26:1972-1979, 2008
- <sup>103</sup> Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100- Month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9:45-53, 2008
- <sup>104</sup> Cuppone F, Bria E, Verma S, et al: Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 112:260- 267, 2008
- <sup>105</sup> Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al: Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: Safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 25:5715-5722, 2007
- <sup>106</sup> Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, et al: Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: Results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Res* 12:R24, 2010
- <sup>107</sup> Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, et al: Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: The SABRE trial. *J Clin Oncol* 28:967-975, 2010
- <sup>108</sup> Muss HB, Woolf S, Berry D, et al: Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node- positive breast cancer. *JAMA* 293: 1073-1081, 2005
- <sup>109</sup> Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al: Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 360:2055- 2065, 2009
- <sup>110</sup> Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al: Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 25:3808-3815, 2007

- <sup>111</sup> Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al: Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26:778-785, 2008
- <sup>112</sup> EBCTCG, Collins R, Darby S, et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087-2106, 2005
- <sup>113</sup> Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Metaanalysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707-1716, 2011
- <sup>114</sup> Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, et al: Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24:2779-2785, 2006
- <sup>115</sup> Smith GL, Smith BD, Giordano SH, et al: Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation. *Cancer* 112:1371- 1379, 2008
- <sup>116</sup> Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al: The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet* 371: 1098-1107, 2008
- <sup>117</sup> Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94:1143-1150, 2002
- <sup>118</sup> Chen PY, Vicini FA, Benitez P, et al: Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation: A method of radiation delivery by interstitial brachytherapy for the treatment of early stage breast carcinoma. *Cancer* 106:991-999, 2006
- <sup>119</sup> Chen PY, Wallace M, Mitchell C, et al: Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:991-997, 2010
- <sup>120</sup> Vicini FA, Chen P, Wallace M, et al: Interim cosmetic results and toxicity using 3D conformal external beam radiotherapy to deliver accelerated partial breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1124-1130, 2007
- <sup>121</sup> Goyal S, Khan AJ, Vicini F, et al: Factors associated with optimal cosmetic results at 36 months in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI) on the American Society of Breast Surgeons (ASBrS) MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol* 16:2450-2458, 2009
- <sup>122</sup> Khan AJ, Vicini F, Beitsch P, et al: Local control, toxicity, and cosmesis in women younger than 50 enrolled onto the American Society of Breast Surgeons MammoSite radiation therapy system registry trial. *Ann Surg Oncol* 16:1612-1618, 2009

- <sup>123</sup> Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al: Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* 209:269-277, 2009
- <sup>124</sup> Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 376:91-102, 2010
- <sup>125</sup> Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, et al: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:963-970, 2004
- <sup>126</sup> Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al: Lumpectomy plus tamoxifeno with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:971-977, 2004
- <sup>127</sup> Hughes K, Schnaper L, Cirincione C, et al: Lumpectomy plus tamoxifeno with or without irradiation in women age 70 or older with early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 28:69, 2010
- <sup>128</sup> Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al: Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 285:885-892, 2001
- <sup>129</sup> Arraras JL, Irraramendi JJ, Manterola A., et al: Evaluación según EORTC a largo plazo de la calidad de vida de pacientes con cancer de mama en etapas clínicas tempranas. *Rev Clin Esp*, 203 (2003) 577-581
- <sup>131</sup> McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: Clinical syndromes, measurable endpoints and potential scoring systems. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995;31:1187-203.
- <sup>132</sup> Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, Movsas B. Radiation Pulmonary Toxicity: From Mechanisms to Management. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20:201-7.
- <sup>133</sup> Valls A, Algara M. Cap 1 Introducción a la Radiobiología. En Komaki R, Cox JD. Chapter 14 The Lung and Thymus. In *Radiobiology*. Mosh editor.
- <sup>134</sup> Vargas DC, Gochicoa RL, Velázquez UM, Mejía AR, Vázquez GJC, Pérez PR. Pruebas de función respiratoria, ¿cuál y a quién? *Neumol Cir Torax* 2011;70(2):101-117.
- <sup>135</sup> Series ATS/ERS Task Force: General Considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005;26:153-161.
- <sup>136</sup> Series ATS/ERS Task Force: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.
- <sup>137</sup> Pérez-Padilla R. Manual de Entrenamiento en Espirometría. ALAT, SMNCT. 2005. p.p. 1-160.
- <sup>138</sup> Series ATS/ERS Task Force: Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-522.
- <sup>139</sup> Series ATS/ERS Task Force: Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720-735.

- <sup>140</sup> Brunelli A, Charloux A, Bollinger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment in patients with lung cancer. *EJCTS* 2009;36:181-4.
- <sup>141</sup> Abou-Jawde RM, Mekhail T, Adelstein DJ, Rybicki LA, Mazzone PJ, Carol MA, et al. Impact of Induction Concurrent Chemoradiotherapy on Pulmonary Function and Postoperative Acute Respiratory Complications in Esophageal Cancer. *CHEST* 2005;128:250-5.
- <sup>141</sup> Marks LB, Yu X, Vujaskovic Z, Small W, Folz R, Anscher MS. Radiation-Induced Lung Injury. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:333-45.
- <sup>143</sup> Chen Y, Hyrien O, Williams J, Okunieff P, Smudzin T, Rubin P. Interleukin (IL-1A) and IL-6: Applications to the predictive diagnostic testing of radiation pneumonitis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;62:260-6.
- <sup>144</sup> Onimaru R, Shirato H, Fujino M, Suzuki K, Yamazaki K, Nishimura M, et al. The effect of tumor location and respiratory function on tumor movement estimated by real-time tracking radiotherapy (RTRT) system. *I J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;63:164-69.
- <sup>145</sup> Zhang XJ, Sun JG, Sun J, Ming H, Wang XX, Wu L, et al. Prediction of radiation pneumonitis in lung cancer patients: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:2103-16.
- <sup>146</sup> Hugo G, Vargas C, Liang J, Kerstin L, Wong JW, Yan D. Changes in the respiratory pattern during radiotherapy for cancer in the lung. *Radiotherapy and Oncology* 2006;78:326-31.
- <sup>147</sup> Gopal R, Tucker SL, Komaki R, Liao Z, Forster KM, Stevens C, et al. The relationship between local dose and loss of function for irradiated lung. *J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;56:106-13.
- <sup>148</sup> Cancer Therapy Evaluation Program (2006) Common Terminology criteria for adverse events version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003. <http://ctep.cancer.gov/>. Accessed 15 Dec 2010
- <sup>149</sup> Verbanck S, Hanon S, Schuermans D, Van Parijs H, Vinh-Hung V, Miedema G, et al. Small airways function in breast cancer patients before and after radiotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:857-65.
- <sup>150</sup> Leo F, Solli P, Spaggiari L, Veronesi G, de Braud F, Leon ME, et al. Respiratory Function Changes After Chemotherapy: An Additional Risk for Postoperative Respiratory Complications? *Ann Thorac Surg* 2004;77:260-5.
- <sup>151</sup> Novakova-Jiresova A, van Luijk P, van Goor H, Kampinga HH, Coppes RP. Changes in expression of injury after irradiation of increasing volumes in rat lung. *J Radiation Oncology Biol Phys* 2007;67(5):1510-8.
- <sup>152</sup> Handy JR, Asaph JW, Skokan L, Reed CE, Koh S, Brooks G, et al. What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery. *CHEST* 2002;122(1):261-66.
- <sup>153</sup> William Small Jr., Gayle E Woloschak, *Radiation Toxicity: A Practical Guide*, Springer, 2006

## VIII. ANEXOS

### ANEXO 1: Clasificación BIRADS

Categoría	Descripción	Recomendaciones
0	Insuficiente para diagnóstico. Existe 13% de posibilidad de malignidad.	Se requieren de imágenes mastográficas adicionales u otros estudios como ultrasonido y resonancia magnética, así como de la comparación con
1	Negativo. Ningún hallazgo que reportar.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
2	Hallazgos benignos	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
3	Hallazgos probablemente benignos. Menos del 2% de probabilidad de malignidad.	Requiere de seguimiento por imagen. Hallazgos dudosos, de manera semestral por dos o tres años.
4	Hallazgos de sospecha de malignidad: Se subdivide en: 4a - Baja sospecha de malignidad. 4b – Sospecha intermedia de malignidad. 4c – Hallazgos moderados de sospecha de malignidad	Requiere biopsia.
5	Clásicamente maligno	Requiere Biopsia
6	Con diagnóstico histológico de malignidad	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.

### ANEXO 2: Subtipos moleculares del cancer de mama

Subtipo	Porcentaje	Aproximación Inmunohistoquímica
Basal	15-20%	RE, RPr, HER-2 negativos Expresión de Ki67 alta EGFR positivo CK 5-6, CK 14 y 17
HER-2 +	10-15%	negativos, HER-2 positivo
Luminal A	40%	RE y RPr positivos, HER-2 negativo Ki67 <14%
Luminal B	20%	RE negativos/positivos RPr positivos, HER-2 negativos/positivos

### ANEXO 3: Clasificación clínica TNM AJCC 08

	<b>Tumor primario</b>
<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>T0</b>	No existe prueba de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>Tis/CDIS</b>	Carcinoma Ductal in situ
<b>Tis/CLIS</b>	Carcinoma Lobulillar in situ
<b>Tis Paget</b>	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
<b>T1</b>	El tumor mide $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
<b>T1mi</b>	El tumor mide $\leq 1$ mm en su mayor dimensión.
<b>T1a</b>	El tumor mide $> 1$ mm, pero $\leq 5$ mm en su mayor dimensión.
<b>T1b</b>	El tumor mide $> 5$ mm, pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión.
<b>T1c</b>	El tumor mide $> 10$ mm, pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
<b>T2</b>	El tumor mide $> 20$ mm, pero $\leq 50$ mm en su mayor dimensión.
<b>T3</b>	El tumor mide $> 50$ mm en su mayor dimensión.
<b>T4</b>	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
<b>T4a</b>	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
<b>T4b</b>	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
<b>T4c</b>	Ambos, T4a y T4b.
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio.

	<b>Ganglios linfáticos regionales (clínico)</b>
<b>NX</b>	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente).
<b>N0</b>	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
<b>N1</b>	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
<b>N2</b>	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.
<b>N2a</b>	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
<b>N2 b</b>	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
<b>N3</b>	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.
<b>N3a</b>	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
<b>N3b</b>	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
<b>N3c</b>	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.

	<b>Ganglios linfáticos regionales (patológico)</b>
<b>pNX</b>	No se estudiaron los ganglios regionales.
<b>pN0</b>	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores a 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponderá proliferación o reacción estromal.
<b>pN0 (i-)</b>	Sin metástasis histopatológicas y con Inmunohistoquímica negativa.
<b>pN0 (i+)</b>	Sin metástasis histopatológicas, pero con Inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores a 0.2 mm.
<b>pN0 (mol-)</b>	Sin metástasis por histopatología ni estudios de RT-PCR.
<b>pN0 (mol+)</b>	Sin metástasis histopatológicas, pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn).
<b>pN1</b>	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
<b>pN1mi</b>	Micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm).
<b>pN1a</b>	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
<b>pN1b</b>	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
<b>pN1c</b>	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
<b>pN2</b>	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
<b>pN2a</b>	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor a 0.2 mm.
<b>pN2b</b>	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
<b>pN3</b>	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
<b>pN3a</b>	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor a 2 mm, o bien metástasis ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
<b>pN3b</b>	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela, pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen).
<b>pN3c</b>	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

#### ANEXO 4: ECOG

Categoría 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
Categoría 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
Categoría 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo.
Categoría 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
Categoría 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
Categoría 5	El paciente está moribundo o morirá en horas.

## ANEXO 5: Función Pulmonar En Pacientes Oncológicos

### FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Folio: \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

Carnet: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Sexo:  Masculino  Femenino

Teléfono domicilio: \_\_\_\_\_ Teléfono familiar: \_\_\_\_\_

Nivel socioeconómico: \_\_\_\_\_ Recibo de pago: \_\_\_\_\_ \$ \_\_\_\_\_

#### MORBILIDAD ASOCIADA

Diabetes mellitus:  No  Sí Hipertensión arterial:  No  Sí

Coronariopatía:  No  Sí Trombosis venosa profunda:  No  Sí

Embolia pulmonar:  No  Sí Evento vascular-cerebral:  No  Sí

Desnutrición:  No  Sí

#### TRATAMIENTO MÉDICO PREVIO

Quimioterapia previa:  No  Sí

Fármacos de toxicidad pulmonar:

Esquema: \_\_\_\_\_ Radioterapia previa:  No  Sí

Radioterapia previa: Dosis Gy \_\_\_\_\_ Técnica: \_\_\_\_\_ Se desconoce:  No  Sí

Prednisona:  No  Sí Dosis: \_\_\_\_\_

#### DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO

Diagnóstico oncológico:  Mama  Broncogénico  Mesotelioma  Mediastino  
 Timo  Gástrico  Esofágico  Enf. Hodgkin  Linf. no  
Hodgkin

Clasificación TNM, si aplica:

TX  T0  Tis  T1  T2  T3

T4

NX  N0  N1  N2  N3  N4

MX  M0  M1

Estadio, si aplica:

0  Ia  Ib  IIa  IIb  IIIa

IIIb

IVa  IVb

Volumen tumoral: \_\_\_\_\_ Medida: \_\_\_\_\_ Método de medición (cm) \_\_\_\_\_

Síndrome paraneoplásico:  No  Sí Karnofsky inicial: \_\_\_\_\_

En caso de cáncer broncogénico:

LSD  LM       LID       LSI       Lígula       6 LII  
Masa única:       No       Sí      Múltiples masas:       No       Sí  
Infiltrante:       No       Sí      Urgencia oncológica:       No  
 Sí  
Síndrome de VCS:       No       Sí      Compresión medular:       No  
 Sí  
Tratamiento paliativo:       No       Sí

### ESQUEMA PROGRAMADO DE RADIOTERAPIA

**Radioterapia:**  Convencional  Conformal       IMRT

Dosis total (Gy): \_\_\_\_\_ Fraccionamiento (# sesiones): \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ inicio:

Estándar: \_\_\_\_\_ Hipo-fraccionamiento: \_\_\_\_\_ Dosis pulmonar V20: \_\_\_\_\_

### PLAN TERAPÉUTICO QUIMIOTERAPIA

Esquema: \_\_\_\_\_ Ciclos:  1  2       3       4       5

Fármaco: \_\_\_\_\_ Dosis total: \_\_\_\_\_

Esquema: \_\_\_\_\_ Ciclos:  1  2       3       4       5

Fármaco: \_\_\_\_\_ Dosis total: \_\_\_\_\_

Esquema: \_\_\_\_\_ Ciclos:  1  2       3       4       5

Fármaco: \_\_\_\_\_ Dosis total: \_\_\_\_\_

## ANEXO 6: HOJA DE DATOS DE ANTECEDENTES NEUMOTÓXICOS

### FUNCIÓN PULMONAR

#### ANTECEDENTES

Tabaquismo:  No  Sí Cigarros/día: \_\_\_\_\_ Mínimo: \_\_\_\_\_ Máximo: \_\_\_\_\_ Años: \_\_\_\_\_

Tratamiento previo para el tabaquismo:  No  Sí ¿Cuántos?: \_\_\_\_\_

Tratamiento médico:  No  Sí Tratamiento psicológico:  No  Sí

Tx médico farmacológico:  Vareniclina  Bupropión  Sustitutos de nicotina

Tiempo de abstinencia: \_\_\_\_\_ Número de recaídas: \_\_\_\_\_

Otras drogas:

Alcohol:  No  Sí Cocaína:  No  Sí

Marihuana:  No  Sí Inhalables:  No  Sí

Anfetaminas:  No  Sí Barbitúricos:  No  Sí

Heroína:  No  Sí Alucinógenos:  No  Sí

Drogas sintéticas (tachas, etc.):  No  Sí

Contacto con leña, carbón o biomasa:  No  Sí ¿Cuántos años?: \_\_\_\_\_ ¿Cuántas horas al día?: \_\_\_\_\_

¿Trabajó en fábrica?:  No  Sí ¿Cuántos años?: \_\_\_\_\_ ¿Cuántas horas al día?: \_\_\_\_\_

¿Cuántos días a la semana?: \_\_\_\_\_ ¿Qué trabajo realizó?: \_\_\_\_\_

### CLÍNICA

Tos:  No  Sí Expectoración:  No  Sí

Disnea:  No  Sí Dolor torácico:  No  Sí

Precordialgia:  No  Sí Sibilancias:  No  Sí

Biometría hemática, fecha: \_\_\_\_\_ Hb: \_\_\_\_\_ Ht: \_\_\_\_\_



### CUESTIONARIO A CANDIDATOS PARA ESPIROMETRÍA

<b>PARA SER CONTESTADO POR EL PACIENTE</b>		
<b>PREGUNTA (CRITEROS DE EXCLUSIÓN)</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
1. ¿Tuvo desprendimiento de retina en los últimos 3 meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Tuvo cirugía de ojos, tórax o abdomen en los últimos 3 meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Ha tenido ataque cardiaco o infarto en los 3 meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Ha estado hospitalizado por enfermedad cardiaca en los 3 meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Toma medicamentos actualmente para la tuberculosis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Si es mujer, ¿Está embarazada?    ¿Meses de embarazo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>PREGUNTA</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
1. ¿Tuvo una infección respiratoria en las últimas tres semanas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Tuvo una infección en el oído en las últimas tres semanas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Usó broncodilatador inhalado o nebulizado en las últimas 8 horas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Fumó (cualquier tipo de cigarro) en las últimas 3 horas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Consumió algún tipo de droga?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Realizó algún ejercicio fuerte en la última hora?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Comió en la última hora?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>PARA SER CONTESTADO POR EL INHALOTERAPEUTA</b>		
<b>CONDICIONES PRESENTES</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
1. Fiebre, náusea o vómito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Aneurisma cerebral, torácico o abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Embarazo avanzado o complicado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.-Inestabilidad CV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Hemoptisis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Neumotórax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Traqueostomía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Pleurostomía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Embolia pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frecuencia cardiaca	SpO2	
Comentarios a la prueba		

**ANEXO8: Hoja De Captura De Los Datos Funcionales Pulmonares En Cada Corte**

**ESTUDIO FUNCIONAL PULMONAR**

Prueba número: \_\_\_\_\_ Fecha de estudio: \_\_\_\_\_ Karnofsky al momento del estudio:

Inicio de RTx: \_\_\_\_\_ Inicio de QTx: \_\_\_\_\_ Inicio de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ concomitante:

VARIABLE	BASAL		1º.		2º.		3º.		4º.		5º.		6º.		7º.	
	VALO R	RET O B <sub>2</sub>														
CVF																
VEF <sub>1</sub>																
VEF <sub>1</sub> /CF V																
PEF																
CPT																
CV																
VR																
FRC																
RV/TLC																
D <sub>L</sub> CO																
SpO <sub>2</sub>																

## ANEXO 9: DIAGNÓSTICO FUNCIONAL RESPIRATORIO

### DIAGNÓSTICO FUNCIONAL RESPIRATORIO

Normal       Restrictivo       Obstrutivo       Mixto

Respuesta a broncodilatador:  No       Sí

Intercambio gaseoso DLCO:  Normal       Leve       Moderado     

Severo

Respuesta al tratamiento oncológico (Estudios siguientes):

Mecánica pulmonar:  Estabilidad       Mejoría       Deterioro

DLCO:  Estabilidad       Mejoría       Deterioro

SpO<sub>2</sub> al aire ambiente: \_\_\_\_\_

Deceso  En su domicilio       En unidad hospitalaria      Fecha: \_\_\_\_\_

Causa:  Insuficiencia respiratoria       Cardiopatía isquémica       Sangrado masivo

Sangrado en SNC       TEP/TVP       Actividad tumoral

Falla orgánica múltiple       Otros \_\_\_\_\_

**ANEXO 10:**. Consentimiento informado.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “CAMBIOS EN LA FUNCIÓN PULMONAR POR TOXICIDAD AGUDA POR RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CANCER EN TÓRAX EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”.**

A través de este documento se le brindara a usted toda la información correspondiente al proyecto. Este proyecto corresponde a un tipo de investigación con riesgo mínimo y se lleva a cabo en el Laboratorio de Fisiología Pulmonar del servicio de Neumología y en el departamento de Radioterapia del servicio de Oncología del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga O.D.

- Objetivo del estudio. Evaluar los efectos del tratamiento con radioterapia en la función pulmonar secundarios a cáncer de tórax, para poder ofrecerles en el futuro el mejor tratamiento posible.

- Justificación. En neumología, a pesar de ser la especialidad dedicada a diagnosticar y estadificar la patología neoplásica del tórax, en raras ocasiones se atiende a los pacientes durante el tratamiento oncológico a menos que se presente una complicación pulmonar tal como neumonía, tromboembolia pulmonar, hemoptisis.

En el servicio de oncología se reciben mensualmente 200 pacientes con diagnóstico de cáncer en tórax por diversas causas (broncogénico, mesotelioma, tumores del mediastino, timo, mama, esófago, estómago, linfoproliferativos).

Se invierte gran parte de los recursos de la especialidad en los esquemas de RT que se administran y además se mantienen saturados estos servicios.

- Procedimiento. Se realizarán estudios funcionales respiratorios con espirometría, medición de volúmenes pulmonares por pletismografía con técnica de medición de la resistencia de la vía aérea interrumpida y capacidad de difusión de monóxido de carbono. Estos estudios funcionales están considerados estudios dinámicos de máximo esfuerzo, pero que al ser no invasivos se realizan bajo mínimo riesgo y los datos funcionales que aportan en la mecánica pulmonar del paciente e intercambio gaseoso son invaluable. Estas mediciones se realizarán previo a iniciar el tratamiento con radioterapia, a las 4 y 8 semanas del día 1 de inicio de la radioterapia para evaluar los efectos agudos de la radioterapia, a los 3, 6 y 12 meses para seguimiento.

- Propósito. Estos estudios de función pulmonar son menos invasivos, son estudios dinámicos ya que dependen del esfuerzo del paciente para realizarse; por lo tanto, no lastiman en ninguna medida al paciente. Son precisos ya que se cuenta con la tecnología adecuada y el personal técnico y médico entrenado y certificado. Contribuirá directamente con los efectos pulmonares secundarios al daño agudo de la radioterapia asegurando una mejor oportunidad de tratamiento respiratorio para el paciente.

- Beneficios. A los pacientes a quienes se les realice estudios funcionales durante el periodo considerado de mayor efecto tóxico secundario a la radioterapia, permitirá una mejor vigilancia clínica, es un traductor directo de la efectividad de la radioterapia y en caso de diagnosticar obstrucción de la vía aérea o exacerbación de la obstrucción inicial, permitirá instalar el tratamiento pertinente o ajustar las dosis de broncodilatadores e incluso iniciar antiinflamatorios esteroideos para disminuir la sintomatología respiratoria de los pacientes.

- Procedimientos alternativos. La alternativa a este tipo de vigilancia es la realización de Broncoscopia endoscópica y realización de lavado bronquial con conteo celular y probables estudios de inmunohistoquímica para determinar el grado de inflamación de la vía aérea e incluso biopsia transbronquial. El cual es un estudio invasivo de mayor costo y dificultad de acceso.

- Garantía de información. Durante la investigación tiene usted la libertad de realizar cualquier pregunta y expresar sus inquietudes y los médicos responsables lo atenderán con gusto. El médico responsable del proyecto es la Dra. María Yolanda Mares Gutiérrez localizable en el teléfono 2789-2000 ext. 1370 y en el celular 04455-2300-7070 para su atención las 24 horas del día. En el Laboratorio de Fisiología Pulmonar del Servicio de Neumología a quien usted podrá acudir para cualquier aclaración, también puede dirigirse a la Dra. Estela García Elvira, jefa del Comité de Ética al teléfono 2789-000 Ext. 1330 responsable de que sus derechos sean respetados.

En caso de que usted acepte participar en este estudio se le garantiza que sus datos serán manejados confidencialmente por parte de los médicos responsables del proyecto, esto significa que los datos que identifican al paciente no serán dados a conocer públicamente.

- Libertad de consentimiento. Por el contrario, si usted como paciente no desea participar, o como familiar responsable, que su paciente no participe en este estudio, tiene la libertad de negarse sin que ello repercuta en su atención médica. Usted también tiene la libertad de retirar a su familiar del proyecto en el momento en que lo decida.

- Confidencialidad. Toda la información que permita identificar a su paciente será manejada en forma confidencial.

- Información. Se le garantiza que usted estará informado de los resultados del proyecto regularmente.

- Disponibilidad de tratamiento. En caso de sufrir alguna complicación derivada del monitoreo, el hospital sufragará los gastos derivados de la misma.

- Costo. Participar en este estudio no representa para usted ningún costo extra.

- Experiencia del investigador. El investigador responsable tiene las especialidades de neumología y la alta especialidad en fisiología pulmonar y la maestría en curso de administración de instituciones de salud. Es médico adscrito al servicio desde hace 10 años y es el jefe del laboratorio de Fisiología pulmonar desde hace 5 años. Ha sido sinodal del jurado de certificación del consejo nacional de neumología en el periodo 2008-2011. Es actual presidente del jurado de certificación del consejo nacional de neumología de adultos para el periodo 2012-2014. Tiene múltiples publicaciones en las revistas médicas de investigación, presentación de trabajos libres y series de casos en congresos nacionales e internacionales.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “CAMBIOS EN LA FUNCIÓN PULMONAR POR TOXICIDAD AGUDA POR RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CANCER EN TÓRAX EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”.**

- Proceso para obtener el consentimiento. Los investigadores detectarán a los pacientes con cáncer en tórax con indicación de tratamiento inicial con radioterapia candidatos a participar en el estudio. Después se invitará a los familiares a que sus pacientes participen en el proyecto, explicando ampliamente su desarrollo. Se les entregará esta carta y, si aceptan firmándola, se le asignará al paciente un folio en el carnet para tener una identificación precisa de los estudios funcionales basal, fecha de inicio de la radioterapia y programación de los estudios funcionales de seguimiento de acuerdo a los tiempos designados en el protocolo. Con la facultad de que en cualquier momento podrá acudir con los médicos participantes en la investigación para poder resolver cualquier duda o bien ante alguna sintomatología poder mejorar la situación clínica del paciente.

- Medidas para mantener la confidencialidad. Se le asignará un número consecutivo a cada paciente, esto es, no se anotará el nombre del paciente en las hojas de captura de la información.

Yo, \_\_\_\_\_, responsable del paciente \_\_\_\_\_, he sido informado(a) de los riesgos y beneficios de su participación en el presente proyecto y todas mis dudas han sido aclaradas por los médicos responsables.

Por lo cual,

ACEPTO \_\_\_\_\_ NO ACEPTO \_\_\_\_\_

Que mi paciente participe en esta investigación.

<b>FAMILIAR O REPRESENTANTE LEGAL</b>			
<b>Nombre</b>	<b>Firma</b>	<b>Dirección</b>	<b>Teléfono</b>

<b>TESTIGO UNO</b>				
<b>Nombre</b>	<b>Firma</b>	<b>Relación con el paciente</b>	<b>Dirección</b>	<b>Teléfono</b>

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “CAMBIOS EN LA FUNCIÓN PULMONAR POR TOXICIDAD AGUDA POR RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CANCER EN TÓRAX EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”.**

<b>TESTIGO DOS</b>				
<b>Nombre</b>	<b>Firma</b>	<b>Relación con el paciente</b>	<b>Dirección</b>	<b>Teléfono</b>

---

Lugar y fecha



Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week.

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
During the past week:				
31. Did you have a dry mouth?	1	2	3	4
32. Did food and drink taste different than usual?	1	2	3	4
33. Were your eyes painful, irritated or watery?	1	2	3	4
34. Have you lost any hair?	1	2	3	4
35. Answer this question only if you had any hair loss: Were you upset by the loss of your hair?	1	2	3	4
36. Did you feel ill or unwell?	1	2	3	4
37. Did you have hot flushes?	1	2	3	4
38. Did you have headaches?	1	2	3	4
39. Have you felt physically less attractive as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
40. Have you been feeling less feminine as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
41. Did you find it difficult to look at yourself naked?	1	2	3	4
42. Have you been dissatisfied with your body?	1	2	3	4
43. Were you worried about your health in the future?	1	2	3	4
During the past four weeks:				
44. To what extent were you interested in sex?	1	2	3	4
45. To what extent were you sexually active? (with or without intercourse)	1	2	3	4
46. Answer this question only if you have been sexually active: To what extent was sex enjoyable for you?	1	2	3	4
During the past week:				
47. Did you have any pain in your arm or shoulder?	1	2	3	4
48. Did you have a swollen arm or hand?	1	2	3	4
49. Was it difficult to raise your arm or to move it sideways?	1	2	3	4
50. Have you had any pain in the area of your affected breast?	1	2	3	4
51. Was the area of your affected breast swollen?	1	2	3	4
52. Was the area of your affected breast oversensitive?	1	2	3	4
53. Have you had skin problems on or in the area of your affected breast (e.g., itchy, dry, flaky)?	1	2	3	4

\* The EORTC QLQ-BR23 is a copyrighted instrument. It is currently available in Bulgarian, Danish, Dutch, English, French, German, Greek, Hungarian, Italian, Norwegian, Polish, Portuguese, Spanish, Swedish, and Turkish. Requests for permission to use the instrument and for scoring instructions should be sent to Gwendoline Kiebert, PhD, Head of the Quality of Life Unit, The EORTC Data Center, Avenue E Mounier 83 Bte 11, 1200 Brussels, Belgium.