

CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Experiencia del Grupo de Trabajo de Mastología del Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires (1986-2003)

Dres. Daniel Allemand, Aníbal Núñez De Pierro.

Leído el 24 de junio de 2004

RESUMEN

La quimioterapia primaria o preoperatoria se ha transformado en el tratamiento estándar en el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA). El rol de la quimioterapia preoperatoria en las pacientes con cáncer de mama operable es todavía una cuestión no resuelta. Las tres ventajas teóricas de este tipo de tratamiento que se han propuesto son las siguientes: la primera es la disminución del tamaño del tumor primario, lo que en algunos casos permitiría la cirugía;¹⁻⁵ la segunda ventaja sería el tratamiento de las micrometástasis no demorado hasta después del posoperatorio; la tercera, la posibilidad de determinar la respuesta al régimen de quimioterapia in vivo.

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) comprende un grupo muy heterogéneo de tumores y en nuestra serie, sobre un total de 2.550 diagnosticados, el 17,7% corresponden a esta categoría. Este tipo de tumores tienen en general una amplia variedad en cuanto a sus características clínicas y biológicas. Las pacientes en general son agrupadas en los estadios IIb, IIIa y IIIb, de acuerdo con la clasificación del American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting (clasificación TNM). El tratamiento de elección para este grupo de pacientes es el abordaje interdisciplinario. La quimioterapia neoadyuvante o primaria, para otros autores se ha transformado en el tratamiento de elección, seguida de cirugía y/o radioterapia, y luego quimioterapia de consolidación.

En nuestra serie la tasa de respuestas objetivas fue del 70,4% (incluyendo respuestas completas entre el 5% y el 19% de los casos) y muchas pacientes experimentan una disminución en su estadio con el empleo de la quimioterapia primaria. Esta reducción, en algunos casos excepcionales, permite inclusive el empleo de la cirugía conservadora.

Aunque la quimioterapia neoadyuvante parece ser el tratamiento de elección para este grupo de pacientes, no está claro todavía cuál debería ser la secuencia óptima de los tratamientos, el número de ciclos de quimioterapia y las drogas a emplear.

La eficacia de este tipo de tratamientos ha sido demostrada en un gran número de ensayos prospectivos en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. La historia natural de esta enfermedad ha cambiado dramáticamente con la introducción de este tipo de tratamientos combinados. El tiempo libre de enfermedad (DFS) publicado en varias series varía entre el 35% y el 70%, en la nuestra llega al 55% a los 5 años; y en relación con la supervivencia global (OS) del 25% al 40% a los 10 años, en nuestra publicación es del 50%, pero con un seguimiento menor de 8 años.

En resumen, el enfoque interdisciplinario de esta enfermedad, que incluye la quimioterapia neoadyuvante, provee un adecuado control local de la enfermedad, aumenta la tasa de cirugía con márgenes adecuados y la posibilidad de cirugía conservadora en algunos casos adecuadamente seleccionados.

PALABRAS CLAVE: CÁNCER DE MAMA - LOCALMENTE AVANZADO
Rev Arg Mastol 2004; 23(79):

SUMMARY

Preoperative chemotherapy has become the standard of care for locally advanced breast cancer (LABC). The role of preoperative chemotherapy for patients with operable breast cancer still is evolving. Three theoretical advantages of preoperative chemotherapy have been proposed. The first is preoperative regression of the tumor, allowing breast conservation surgery for a portion of patients who would have otherwise required a mastectomy.¹⁻⁵ The second is the treatment of micrometastases without the delay of postoperative recovery. The third is the ability to assess response to a given chemotherapy regimen in vivo.

Locally advanced breast cancer encompasses a heterogeneous collection of breast neoplasm and constitutes approximately 15-20% of the newly diagnosed breast cancers. These cancers may have widely different clinical and biological characteristics. Patients with these tumors may be classified as stage IIb, IIIa and IIIb breast cancer according to the American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting (TNM classification). Multidisciplinary therapy has become the treatment of choice for these patients. Primary or neoadjuvant chemotherapy followed by locoregional therapy, either surgery and/or radiotherapy, and postoperative systemic chemotherapy is now an accepted strategy.

More than 70% of patients achieve an objective response (including pathological complete remission in 5-10% of cases), and many patients experienced down staging through primary chemotherapy. Breast conservation is possible in 10-20% of patients with locally advanced breast cancer; almost all patients initially are rendered disease-free, and long-term local control is achieved in over 70% of these patients.

Primary chemotherapy is the initial choice of treatment for patients with locally advanced tumors, but it is unclear what the optimal sequence of subsequent therapies should be, whether one or two local treatment modalities are necessary, and whether any or different postoperative chemotherapy is needed.

The efficacy of primary chemotherapy was demonstrated in several large prospective studies in patients with locally advanced breast cancer. The natural history of this disease was changed dramatically by the introduction of these combined modality therapies. Five-year disease-free survival rates of 35-70% are commonly reported, and about 25-40% of patients will survive beyond 10 years without recurrence.

In summary, multidisciplinary therapy that includes primary chemotherapy provides appropriate local control and the possibility of breast conservation therapy; it increases surgical resectability and survival rates in patients with locally advanced breast cancer.

KEY WORDS: BREAST CANCER - LOCALLY ADVANCED

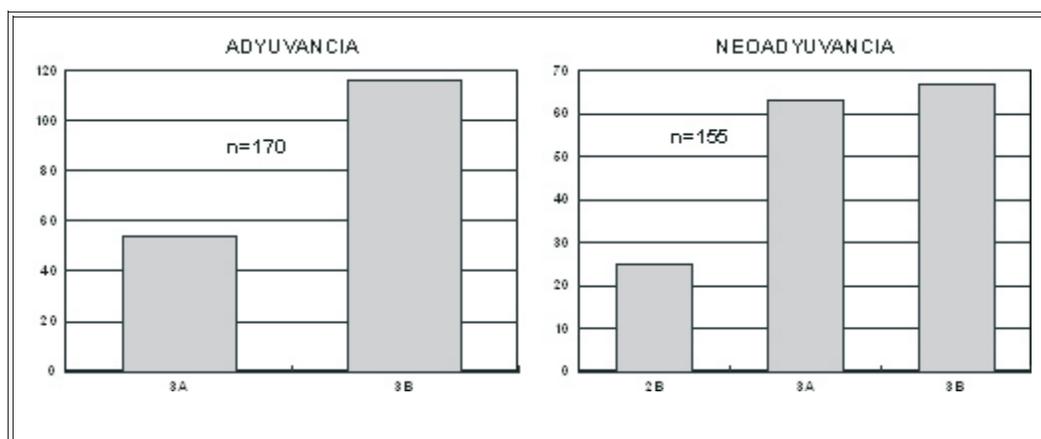


Gráfico 1. Distribución de las series de acuerdo con los estadios.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El tratamiento óptimo del cáncer de mama localmente avanzado (Estadios IIb, IIIA y IIIB) es un cuestión todavía sin resolver. El uso del tratamiento sistémico antes de la cirugía se ha planteado como una alternativa de tratamiento, con el objetivo de lograr un mejor control local y sistémico previo a la cirugía. Los regímenes de quimioterapia a emplear todavía se encuentran en discusión y es necesario evaluar los resultados con nuevos agentes y diferentes tipos de esquemas.

Estas pacientes no tienen metástasis a distancia, por lo menos demostrables clínicamente y se las incluye en esta categoría de acuerdo al tamaño del tumor mamario o al tipo de compromiso axilar. En algunos casos la mama puede estar difusamente comprometida y sin tumor mamario evidente.

El tratamiento óptimo del cáncer de mama localmente avanzado todavía no ha sido consensuado y esto se debe en parte a que se trata de un grupo muy heterogéneo, a tal punto que combinando los distintos tamaños y el compromiso axilar, nos podemos encontrar con más de 40 posibilidades de estadificación diferentes. Entre un 40% y 60% de las pacientes con esta-

dio III tienen axila positiva en el momento de la disección y de éstas más del 50% con más de 4 ganglios positivos. La tasa de tiempo libre de enfermedad varía entre 0% y 60%, dependiendo de las características del tumor primario y del compromiso axilar. La forma de recaída más frecuente es la metástasis a distancia y la mayoría de ellas se producen dentro de los 2 años del diagnóstico inicial. En los últimos tiempos y con el aumento del empleo de tratamientos multimodales (esto es la combinación de quimioterapia, cirugía y la radioterapia), la supervivencia de esta población ha mejorado sensiblemente.

Desde hace más de 15 años hemos incorporado la modalidad de la neoadyuvancia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. El propósito del análisis de esta serie es el de comparar este grupo de pacientes con esta modalidad, con una serie de pacientes con estadios similares que recibieron tratamiento convencional; es decir, cirugía primaria y luego adyuvancia.

En la mayoría de los casos la quimioterapia preoperatoria se ha realizado con protocolos que incluyen tres drogas tipo FAC o FEC, fluorouracilo, ciclofosfamida y adriamicina, con los que se logra una alta tasa de respuestas parciales y completas.

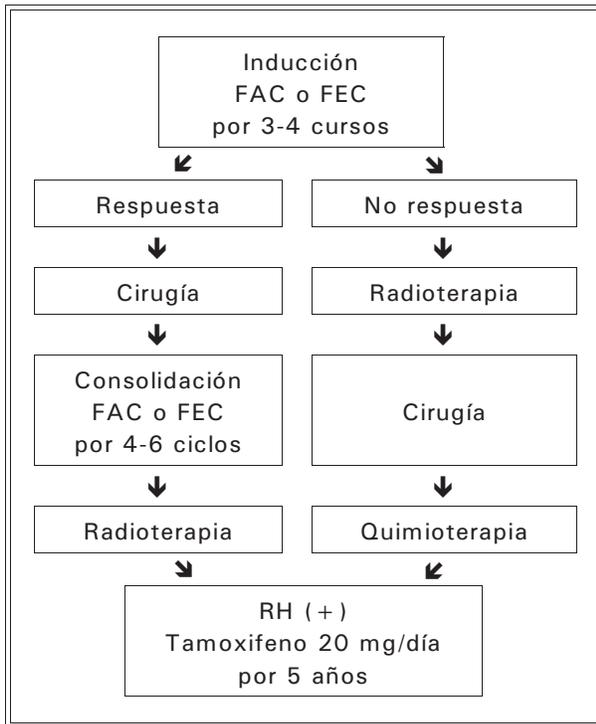


Gráfico 2

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un análisis de todas las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (IIb, IIIA y IIIb) que fueron asistidas por el Grupo de Trabajo de Mastología del Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires, entre los años 1986 y 2003. Con este criterio de selección pudimos obtener datos completos de 170 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante posoperatorio (ADY) y 155 pacientes con tratamiento neoadyuvante (NEOAD) (Gráfico 1).

Para este análisis fueron excluidas las pacientes que en cualquiera de los grupos fueron tratadas con cirugía conservadora.

En el Gráfico 2 se describe la secuencia de este tipo de esquema terapéutico.

La confirmación histológica en todos los casos de las pacientes del grupo NEOAD fue me-

Tabla I

DISTRIBUCIÓN POR EDADES DEL GRUPO ADY	
n	170
Media	65,00
Mediana	67,00
Desviación típica	15,48
Rango	67,00
Mínimo	25,00
Máximo	92,00

Tabla II

DISTRIBUCIÓN POR EDADES DEL GRUPO NEOAD	
n	155
Media	51,90
Mediana	53,00
Desviación típica	11,23
Rango	47,00
Mínimo	24,00
Máximo	71,00

dante el empleo de la biopsia histológica con aguja gruesa.

Distribución de las series de acuerdo a la edad

En las Tablas I y II se pueden ver los datos en relación con las edades de las pacientes del grupo tratado con quimioterapia posoperatoria (ADY) y preoperatoria (NEOAD).

Distribución de las series de acuerdo con el tamaño tumoral

Para el análisis de esta variable se consideró el tamaño clínico medido previo al tratamiento quirúrgico y/o neoadyuvante, y la respuesta posneoadyuvancia se evaluó de acuerdo al informe histopatológico definitivo.

Las Tablas III y IV muestran la distribución de acuerdo con el tamaño tumoral.

Tabla III

DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL CLÍNICO DE LA SERIE ADY	
n	170
Media	6,01
Mediana	6,00
Desviación típica	3,49

Tabla IV

DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL CLÍNICO DE LA SERIE NEOAD	
n	155
Media	7,05
Mediana	6,50
Desviación típica	2,75

En todos los casos las pacientes en estos estadios fueron estudiadas para descartar la presencia de metástasis a distancia.

RESULTADOS

Uno de los objetivos del análisis de esta serie fue el estudio de las respuestas al tratamiento neoadyuvante, las cuales pueden verse en el Gráfico 3.

El porcentaje total de respuestas incluyendo las completas (RCC) (clínicas e histológicas), las parciales mayores (RPM) y menores (RPm) fueron del 70,4%, enfermedad estable 17,4% y progresión 12,3%. Se pudo confirmar la presencia de enfermedad microscópica mínima en el 5,2% de las pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante.

En el Gráfico 4 se pueden ver las curvas tipo Kaplan-Meier para tiempo libre de enfermedad (DFS) entre ambos grupos, sin discriminar ningún tipo de factor con un seguimiento medio. Una de las curvas muestra la serie tratada con neoadyuvancia y la otra con tratamiento habitual. No muestran diferencias significativas entre

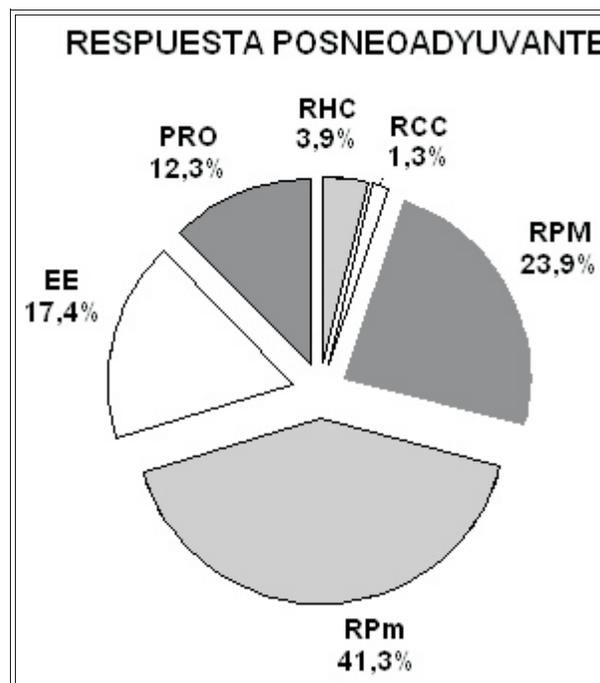


Gráfico 3. Respuesta al tratamiento neoadyuvante.

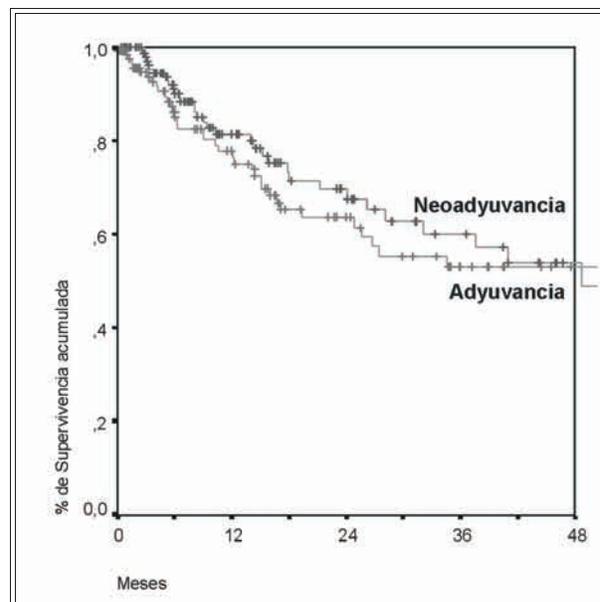


Gráfico 4. Curva de Kaplan-Meier para DFS de ambas series.

ambas, aunque se puede ver un ligera demora en la aparición de las recaídas en el primer

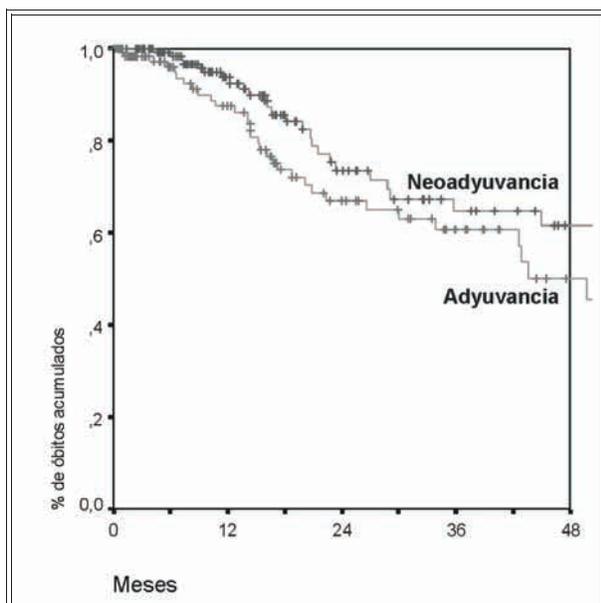


Gráfico 5. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global (OS).

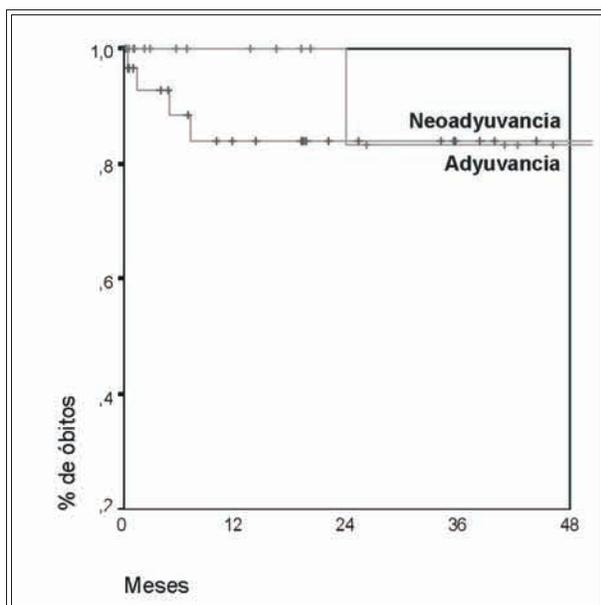


Gráfico 6. Curva de Kaplan-Meier entre las pacientes con axila negativa.

grupo.

El *log-rank* test de la comparación de ambas series fue de 0,49. En el Gráfico 5 se muestran

los resultados para la sobrevida global (OS).

El impacto en la sobrevida global (OS) parece más evidente en el grupo tratado con neoadyuvancia con un *log-rank* test igual a 0,04.

El análisis de los subgrupos de acuerdo con el compromiso axilar nos permitió comprobar lo que se ve en el Gráfico 6, que es la repercusión de los tipos de tratamiento entre las pacientes con axila negativa en el estudio histológico definitivo.

La curva no muestra ninguna diferencia significativa entre ambos grupos.

Análisis de acuerdo con las respuestas

Las únicas diferencias significativas se pudieron verificar entre las pacientes con respuestas histológicas completas y los otros tipos de respuesta, y en el otro extremo entre las pacientes con progresión y las demás.

Nuestro grupo se ha caracterizado por analizar la repercusión de la edad en la evolución del cáncer de mama, ya que de acuerdo con nuestros resultados parece comportarse como un factor de pronóstico independiente, de acuerdo con muchas publicaciones, nacionales y extranjeras. Es por esto que incluimos este factor en el análisis de esta presentación.

Entre las pacientes tratadas con neoadyuvancia, el tiempo libre de enfermedad (DFS) fue superior entre las pacientes mayores de 46 años con una $p=0,007$.

El Gráfico 5 muestra los resultados para el análisis de la sobrevida global (OS) para la serie tratada con neoadyuvancia. El *log-rank* test mostró una $p=0,04$.

El análisis similar para la serie tratada con adyuvancia no lo efectuamos, debido a que el nú-

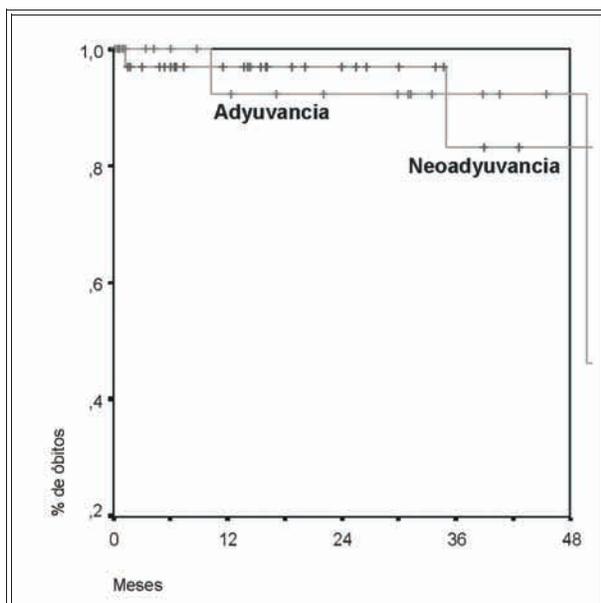


Gráfico 7. Curva de Kaplan-Meier entre las pacientes con axila de 1-3 ganglios.

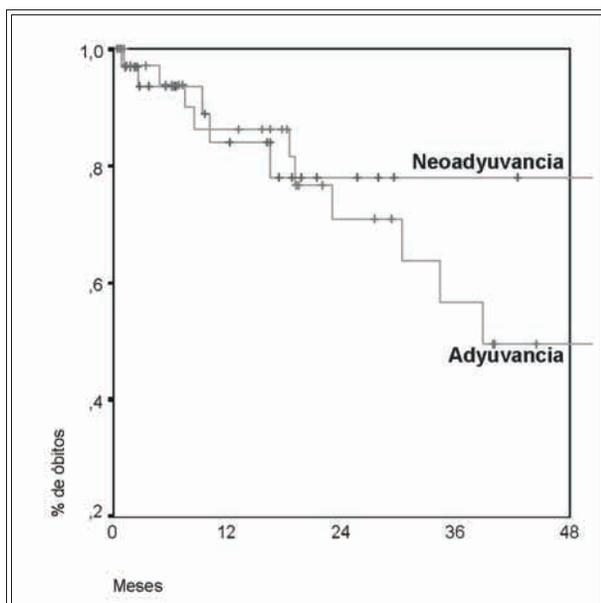


Gráfico 8. Curva de Kaplan-Meier para el grupo de pacientes con 4-9 ganglios positivos.

mero de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado menores de 45 años fue muy reducido y no permitió su estudio estadístico.

Luego de efectuar este análisis combinamos la edad con la respuesta.

En la serie de pacientes sin respuesta la edad tiene influencia negativa, aunque no tiene significación estadística; en cambio entre las pacientes con respuesta, las jóvenes tiene peor evolución con una $p=0,003$.

Con relación con los factores de predicción de respuesta a la neoadyuvancia, los únicos que mostraron significación fueron el grado nuclear (GN) y el tamaño tumoral (T) con una $p=0,017$ y $0,016$ respectivamente.

DISCUSIÓN

Este trabajo muestra los resultados del estudio de una cohorte de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), tratadas con un régimen similar de quimioterapia, pero de acuerdo con modalidades diferentes, esto es quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Con un intervalo medio de seguimiento de 5 años nuestra serie tratada con neoadyuvancia ha mostrado una ligera ventaja en términos de control local de la enfermedad y sobrevida global.

Sin duda la respuesta al tratamiento con quimioterapia previa permite identificar un grupo de pacientes con un pronóstico más favorable. El Gráfico 3 muestra las respuestas, coincidiendo con otros investigadores, la tasa de respuestas fue de alrededor del 70%,^{7,13} las pacientes con respuestas patológicas completas son aquellas con mejor pronóstico.

Sin duda esto ha sido demostrado por muchos trabajos, e inclusive en muchos de los casos esto permitiría la realización de cirugía conservadora, aunque en nuestra serie éstas fueron excluidas para permitirnos la comparación con las pacientes tratadas con mastectomía y adyuvancia.⁶⁻¹⁴ En la mayoría de las series publicadas la sobrevida a los 5 años de este grupo de pa-

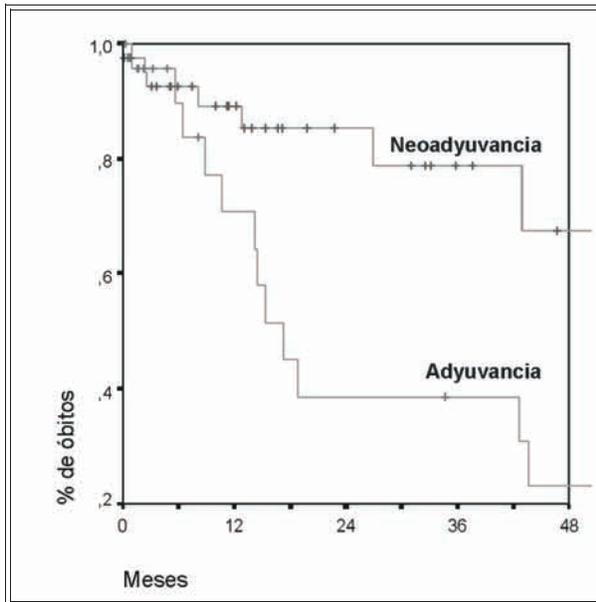


Gráfico 9. Curva de Kaplan-Meier para el grupo de pacientes con más de 10 ganglios axilares comprometidos.

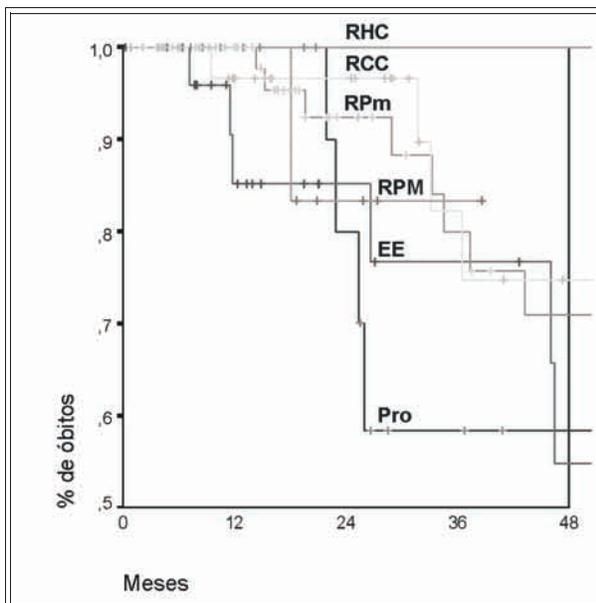


Gráfico 10. Curva de Kaplan-Meier de acuerdo al tipo de respuesta.

cientes varía entre el 20% y el 50%.¹⁰⁻¹² Los Gráficos 4 y 5 muestran las curvas de Kaplan-Meier para ambas series en términos de DFS y OS

(50%), no mostrando diferencias significativas, aunque con respecto a la supervivencia global se puede ver una tendencia a una mayor supervivencia entre las del grupo con NEOAD.

La comparación de ambas series globalmente no muestra resultados a favor del empleo de la neoadyuvancia, pero es interesante el análisis de subgrupos de acuerdo con los factores que más influencia tienen en términos de supervivencia global, como por ejemplo el compromiso axilar. La clasificación TNM de los estadios localmente avanzados incluye pacientes con características clínicas muy diferentes, es por esto que creemos que el análisis de los subgrupos de compromiso axilar nos permite salvar en parte esta dificultad, ya que en este caso estarán agrupadas con un dato cuantificable y de esta manera se puede medir el impacto de la adyuvancia o neoadyuvancia. Los Gráficos 6, 7, 8 y 9, muestran estos resultados, donde se puede ver que el tratamiento neoadyuvante tiene mucho más impacto entre las pacientes con mayor compromiso axilar, (4-9 y >10 ganglios), con una $p=0,03$ y $p=0,003$ respectivamente.

En igual forma que en otras series publicadas por nuestro grupo, hemos hecho hincapié en la influencia de la edad, analizamos en primer lugar la evolución del grupo de pacientes tratadas con neoadyuvancia y pudimos comprobar una mejor evolución en términos de DFS y OS entre aquellas mayores de 46 años, con una $p=0,007$ y $p=0,04$ respectivamente. Esto muestra cómo la edad constituye en este análisis univariante un factor de pronóstico independiente.

En un análisis multivariable en el cual incorporamos la respuesta, pudimos comprobar lo mismo; las pacientes jóvenes sin respuesta tuvieron una evolución peor y entre las pacientes con respuesta sucedió lo mismo, con una $p=0,003$.

Al tratar de identificar cuáles podrían ser los factores de predicción de respuesta sólo identifi-

camos dos, al igual que otros trabajos, el grado nuclear (GN) y el tamaño tumoral (T).

REFERENCIAS

1. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1992; 69:2849-52.
2. Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994; 73:362-9.
3. Kling KM, Ostrzega N, Schmit P. Breast conservation after induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 1997; 6:861-4.
4. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16:93-100.
5. Danforth DN, Zujewski J, O'Shaughnessy J, et al. Selection of local therapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III A,B breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:150-8.
6. Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage II and III breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182:341-346.
7. Mamounas EP, Fisher B. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2001; 28:389-399.
8. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224-4237.
9. Kuerer HM, Singletary SE, Buzdar AU, et al. Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg* 2001; 182:601-608.
10. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999; 10:47-52.
11. Vlastos G, Mirza NQ, Lenert JT, et al. The feasibility of minimally invasive surgery for stage IIA, IIB, and IIIA breast carcinoma patients after tumor down staging with induction chemotherapy. *Cancer* 2000; 88: 1417-1424.
12. Eltahir A, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Treatment of large and locally advanced breast cancers using neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 1998; 175:127-132.
13. Touboul E, Lefranc JP, Blondon J, et al. Primary chemotherapy and preoperative irradiation for patients with stage II larger than 3 cm or locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Radiother Oncol* 1997; 42: 219-229.
14. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S, et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 1995; 222:612-618.
15. Jacquillat C, Baillet F, Weil M, et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (IIIA-IIIb). *Cancer* 1988; 61:1977-1982.
16. Valagussa P, Zambetti M, Bignami P, et al. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis* 1983; 1:191-202.
17. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:460-469.
18. Merajver SD, Weber BL, Cody R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997; 15:2873-2881.
19. Touboul E, Buffat L, Lefranc JP, et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:1019-1028.
20. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-2685.
21. Bear HD, for NSABP. The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide: preliminary results from NSABP Protocol B-27. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69:210.

DEBATE

Dr. Ítala: Nosotros tenemos también una experiencia en el tratamiento del estadio III. Nuestras respuestas han sido muy similares a la que ha relatado el Dr. Allemand. Me parece muy interesante la presentación de este trabajo. Quizás porque la modalidad haya sido similar; la modalidad es el tratamiento multicéntrico del cáncer trabajando en un equipo interdisciplinario, junto con los oncólogos. Por eso no perdemos el seguimiento de las enfermas. Los trabajos que se han presentado acá en la Sociedad son: los del

Hospital Fernández; dos trabajos que presentamos nosotros a principio de la década del 90, que habían cumplido 2 años recién (uno sobre tratamiento neoadyuvante y el otro sobre cirugía conservadora en el tratamiento neoadyuvante); y el trabajo, si no recuerdo mal, del Hospital Italiano; que eran los tres que tenían más experiencia en esto, quizás porque la modalidad es muy parecida en la forma de trabajar; yo creo que es importante. Nosotros tenemos algunos números (por supuesto estos van a ser después publicados), son números todavía no analizados. Tenemos en este momento, tomando aquellos trabajos clásicos o históricos hasta la fecha, aproximadamente cerca de 300 casos, con los ya publicados. Lo que pasa es que son distintos esquemas de tratamiento. Actualmente hemos cambiado el esquema inicial, usamos antraciclina, ciclofosfamida, como tratamiento previo; y en aquellas que no responden de ninguna manera, indicamos paclitaxel. Tenemos en este momento aproximadamente 99 casos de cirugías conservadoras, que son las respuestas completas. En la respuesta completa, como lo decíamos en aquel trabajo, evaluamos la congelación de los bordes, con una cuadrantectomía, etc., cosa que todos conocen. Quiere decir, que hemos ido corriendo parejo con los números de ustedes. La pregunta que yo quería hacerle al Dr. Allemand que creo que no se refirió a eso es, ¿qué esquema están usando en este momento y cómo utilizan dentro de ese protocolo o esquema la radioterapia?

Dr. Allemand: El esquema desde que empezamos a hacer esta serie siempre fue el mismo, y es con fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida. En general (contesto esto a propósito de un planteo suyo), la experiencia nuestra que con el cambio de una droga una vez iniciado el tratamiento de quimioterapia, nosotros no hemos tenido nunca ningún buen resultado. Las pacientes en general responden en el primero o segundo ciclo y si no respondieron en el primero o segundo ciclo, con ese esquema, es decir, con 5-FU, epirrubicina y ciclofosfamida, se acabó el inten-

to. Ahora hay un protocolo que están haciendo en el M. D. Anderson que es tratamiento de 12 meses con adriamicina y taxol, pero nosotros no tenemos ninguna experiencia.

Dr. Vuoto: ¿Rol de la radioterapia?

Dr. Allemand: Hago una referencia con respecto a la cirugía conservadora. En una primera publicación nuestra de hace unos años, tuvimos un porcentaje de cirugías conservadoras que se excluyeron de este análisis a propósito, para que las series fueran homogéneas y hubieran recibido ambas el mismo tratamiento. En ese momento la tasa de cirugía conservadora fue del 17%, pero la tasa de recaídas que tuvimos en esas pacientes cuadruplicó la tasa de recaídas de las pacientes con estadios iniciales. Lo que hizo que nosotros en general hayamos desistido, hablo del cáncer de mama localmente avanzado; disculpen que tal vez insista con esto, porque estas pacientes en nuestras series recayeron entre 4 y 5 veces más que las pacientes con estadios iniciales, lo que nos llevó a desistir del tratamiento conservador, en general, luego de la quimioterapia neoadyuvante. Por eso estas pacientes están todas con mastectomía. Con respecto a la radioterapia, también hay dos etapas. Este grupo de pacientes tienen todas radioterapia posmastectomía, porque en una época tampoco hacíamos radioterapia sistemática y a partir de la experiencia de otros protocolos que la utilizaban sistemáticamente (y sobre todo a partir de la experiencia de la publicación cuando había más de 4 ganglios comprometidos etc.), estas pacientes han recibido todas tratamiento radiante. De acuerdo al compromiso axilar, en general lo que se irradiaba eran los colgajos y eventualmente la cadena mamaria interna.

Dr. Novelli: Yo le voy a hacer dos preguntas muy puntuales y algún comentario quizás. Primero, que es lógico, es dable esperar por un concepto básico de la quimioterapia, que los tumores que más respondan son los más indiferen-

ciados. Pero no entendí claramente el cuadro donde explicaba la respuesta a la neoadyuvancia, en función del número de ganglios. En esas pacientes que clínicamente tenían una axila positiva, evidentemente no se podía evaluar el número de ganglios, ¿permanecieron con axila positiva después de la cirugía? La segunda pregunta es el comentario que hizo al final sobre ganglio centinela. Con este tipo de axilas aparentemente habría una contraindicación de hacer ganglio centinela.

Dr. Allemand: Con respecto al gráfico, el tema es así. Estas son pacientes a las que se irradió la axila en el momento que se hizo la mastectomía y pacientes en las que se evaluó la axila en el momento que se hizo la mastectomía luego de la neoadyuvancia. No sé cómo estaba la axila antes. En realidad lo que estoy comparando es la eficacia sobre pacientes con axila negativa, que de hecho son pacientes que tienen buen pronóstico en adyuvancia y neoadyuvancia. Lo que me pareció como importante del gráfico es la comparación de las pacientes que a pesar del tratamiento neoadyuvante persisten con la axila positiva. Yo no sé cómo era antes, no sé si tenían antes 25 ganglios y ahora tienen 10 ganglios. Ese es el dato que no puedo contestar. Comparamos solamente los grupos de acuerdo a la definición de ganglios comprometidos, aun sabiendo que algunas habían recibido quimioterapia previa. Pero en realidad, el beneficio en términos de supervivencia global está agrupado por grupos similares con el compromiso axilar, haciendo la aclaración que uno tiene tratamiento adyuvante previo y el otro neoadyuvante. El dato lo tengo después de la cirugía, habiendo recibido 3 ciclos de quimioterapia previa. Con respecto al centinela, las pacientes que uno debería excluir de la biopsia del ganglio centinela son las que tienen compromiso clínico manifiesto de la axila; esto es las axilas N2. Las axilas con ganglios sospechosos, creo que pueden ser sometidas a biopsia del ganglio centinela, si no tienen un compromiso manifiesto o un bloqueo axilar.

Dr. Bernabó: El Dr. Novelli también se adelantó un poco a la pregunta. Mi cuestionamiento era con respecto a lo que comentó del ganglio centinela. Porque si la idea es seleccionar pacientes en cuanto al número, aun en el caso en que uno pueda hacer centinela, no nos va a dar tampoco información del número de ganglios comprometidos. Vamos a tener una información de una axila comprometida, pero no en cuanto al número que produce. Por eso no entiendo cuál podría ser el beneficio acá del ganglio centinela.

Dr. Allemand: El tema es así, uno con la información del ganglio centinela lo que sabe que está incorporando son pacientes que tienen axila positiva; de la otra forma yo estoy, tal vez, incorporando pacientes que tienen axila negativa. Ahora hay toda una serie de publicaciones sobre centinela en localmente avanzado y neoadyuvancia, a propósito de este punto; la información axilar clínica es falaz. No estoy hablando de las axilas que son clínicamente manifiestas, pero hay axilas (y a todos nos ha pasado) como anécdota, que tienen 10 ó 12 ganglios comprometidos, que clínicamente parecen axilas negativas; esto lo hemos visto todos. Entonces, el dato es por lo menos excluir a las pacientes que tienen axila negativa.

Dr. Claudio Lorusso: Bueno el trabajo, demás está decirlo. Me llama la atención las 170 pacientes que fueron sometidas a cirugía inicial y después a adyuvancia; es un grupo muy numeroso. Por eso yo le quería preguntar, ¿cuáles son las indicaciones actuales de ustedes? ¿Cómo seleccionan pacientes para neoadyuvancia o para cirugía inicial más adyuvancia posterior hoy? Porque en la gran mayoría de las pacientes con estadio III, la norma estándar universal es neoadyuvancia. Por eso me llamaba la atención el grupo muy numeroso.

Dr. Allemand: Hoy, con el diario de mañana, que es esta información, yo le diría que no-

sotros tenemos bastante cautela en la indicación de tratamiento neoadyuvante, en la paciente con cáncer de mama localmente avanzado que tiene chance quirúrgica inicial.

Dr. Claudio Lorusso: O sea, que los T4b siguen siendo todos neoadyuvantes.

Dr. Allemand: Pero T4b también es hablar de peras y manzanas. No es lo mismo un T4b de 1 cm en el surco submamario, que otro T4b (es lo mismo, en la clasificación va igual, entra en la misma categoría). Entonces, en una paciente con un tumor grande que compromete la piel y tiene chance quirúrgica inicial, nosotros creemos con esta experiencia que hay que ser muy cauto cuando uno indica tratamiento de quimioterapia, porque muchas veces la paciente en un porcentaje de casos alto progresa; yo no estoy hablando que la curemos por eso. Desde el punto de vista de la calidad de vida no es lo mismo una enferma progresada con una lesión ulcerada, que sangra, que una paciente que tiene su mastectomía y no tiene lesión anatómicamente visible. Nosotros hoy, creo que esto lo manejamos con un criterio adicional para tomar la decisión.

Dr. Claudio Lorusso: Nosotros también hicimos una comparación de los trabajos que habíamos publicado entre neoadyuvancia y cirugía más adyuvancia, una serie histórica. Lo que habíamos observado era (obviamente en comparación con una serie indirecta histórica) una disminución muy importante en el número de recidivas locales en las pacientes que hicieron neoadyuvancia inicial. Es decir, quimioterapia inicial *versus* cirugía inicial más adyuvancia.

Dr. Allemand: Acá las curvas tienden a separarse. Cuando mostré la curva de Kaplan Meier, cuando hablé de tiempo libre de enfermedad me refería a recaída local, no a recaída sistémica. En general, se tienden a separar las curvas de neoadyuvancia con adyuvancia, tienden a alejarse; es decir, las pacientes con neoadyuvancia

tienden a recaer más tarde.

Dr. Núñez De Pierro: Se planteó, como era natural, una inquietud. La planteó el Dr. Novelli, la planteó el Dr. Bernabó y luego se reiteró sobre cómo juega el estatus axilar y para qué el ganglio centinela y demás. Habrán visto ustedes en la presentación numérica que se corroboran diferencias, incluso diferencias significativas, en determinados estatus de axilas positivas; en particular, francamente positivas. ¿Qué cabe esperar del efecto de la quimioterapia neoadyuvante? Que haya ejercido un *down staging* a nivel axilar en las pacientes que recibieron la quimioterapia de inducción. Quiere decir que el asunto es así. Si nosotros decimos que luego de la cirugía las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y tenían 12 ganglios positivos, anduvieron en cuanto a pronóstico final mejor que las que tenían 12 ganglios de entrada, lo más probable es que un gran número (y lo mencionó el Dr. Allemand) de las pacientes sometidas a neoadyuvancia, vinieran de axilas más comprometidas, como media, de las que fueron operadas en forma directa. De ahí es donde se entronca lo que explicaba el Dr. Allemand del interés sobre el ganglio centinela. Si esto resulta matemáticamente cierto en las axilas de gran compromiso, ¿cómo podemos demostrar lo que pasa con las axilas negativas? Dado el caso del grupo neoadyuvante sólo son axilas presuntamente negativas, puesto que no conocemos su estatus inicial. Hoy decimos, las pacientes cuya axila finalmente resulta negativa andan igual, hayan sido sometidas a neoadyuvancia o adyuvancia. Pero esto puede ser una falacia por el *down staging* producido por la neoadyuvancia en axilas positivas. Sólo una técnica como el ganglio centinela, puede permitirnos entonces decir, esta axila que ahora es negativa, pero que era positiva está andando igual (o distinto) que la axila fehacientemente negativa, puesto que no recibió ningún tipo de terapia previa. Esto no sé si ayuda a lo que fue motivo de varias preguntas. Respecto a la pregunta del Dr. Lorusso en cuanto a criterios de

selección, el Dr. Allemand explicó muy bien el tema de nuestra prudencia para aquellos estadios que están en los límites de la factibilidad quirúrgica, por la tasa de progresión que no es despreciable (1 cada 8,5 pacientes). Pero además, no olviden ustedes que nosotros pertenecemos a una entidad pública. No nos parece razonable y de ahí el alto número de pacientes que no fueron a la neoadyuvancia, proponerle esquemas a una paciente que no tiene la certeza de poder cumplir en tiempo y forma estos tratamientos. Entonces, obviamente esto no es *random*, por eso no tiene el peso demostrativo de un *random*. Pero en última instancia, no deja de estar aleatorizado por una serie de factores, sin que se incluya un sesgo estrictamente médico.

Dr. Allemand: Quiero hacer una aclaración adicional. Las pacientes que no plantean conflicto en cuanto a la decisión, son las que deciden por nosotros. Las que deciden por nosotros son las que no tienen chance quirúrgica inicial, estas pacientes van todas a tratamiento neoadyuvante. Con éstas no hay discusión porque no tienen chance quirúrgica inicial. Pero la cuestión desde el punto de vista bioético, es las de aquellas pacientes que tienen chance quirúrgica inicial y uno se las quita. Creo que este es el punto de inflexión con respecto a estos tratamientos. Cuando uno lee la cifra del 70%, es como que nos estamos dejando llevar por el canto de las sirenas. Hay que desmenuzar las cifras y todas las publicaciones tienen resultados muy parecidos. No estoy con esto vanagloriándome, los resultados son parecidos. Es decir, que la respuesta a la quimioterapia tiene un límite, y el límite en general es éste.

Dr. Gori: Le quería hacer un comentario y una pregunta. La pregunta es, ¿cuántos ciclos son de quimioterapia antes del tratamiento local y si después del tratamiento local (radioterapia o cirugía), hacen quimioterapia de consolidación, en alguna circunstancia o nunca? El comentario es que, como dijo bien el Dr. Núñez De Pierro,

es un trabajo no *randomizado* pero tiene valor. No solamente los trabajos *randomizados* tienen valor, éste también lo tiene. Fíjese usted que dio significativamente mayor el tratamiento con neoadyuvancia que sin neoadyuvancia. Pero cuando hacemos un trabajo que por no ser *randomizado* pierde estadísticamente su valor, no le tenemos que sacar más cosas. Yo pienso que no es conveniente sacar al grupo que se hizo tratamiento conservador, porque es el grupo que mejor respondió y va a ser el grupo que mejor sobrevida tiene. Entonces, evidentemente le estamos sacando las posibilidades de tener otros números, en las pacientes que hicieron neoadyuvancia.

Dr. Allemand: Sí, creemos que eso requiere un análisis ulterior. Por eso, el objetivo de esto fue tratar de no agregarle otro sesgo, que era la forma de tratamiento, dado que nuestra experiencia previa hablaba de una tasa de recaídas locales muy elevada que le iba a agregar a esta curva de recaídas, a las pacientes con neoadyuvancia, un sesgo. Por esto el objetivo de poder comparar tratamientos iguales. Sería más interesante desde el punto de vista conceptual de diseño de trabajo, comparar pacientes con cirugía conservadora con neoadyuvancia y con adyuvancia, que es otro trabajo. Entonces, estoy comparando procedimientos quirúrgicos local-regionales iguales con tratamiento neoadyuvante previo o con tratamiento adyuvante. Con respecto a la pregunta que me hizo el Dr. Gori, el diseño de este protocolo siempre fue con 3 ciclos. El cuarto ciclo solamente se hacía si la paciente no podía cumplir los términos quirúrgicos inmediatos, por una cuestión de tiempos en el hospital. Es decir, que recibían un cuarto ciclo adicional si no se empalmaba la secuencia quirúrgica de manera adecuada. Porque cuando se describieron estos protocolos originales, hacían hincapié en la exigencia del cumplimiento de los tiempos. Terminada la neoadyuvancia, la paciente debía ser operada dentro de los 20 días. Cuando la paciente no puede ser operada dentro de los 20 días, habitualmente adicionamos un cuar-

to ciclo. La paciente que no responde en el segundo ciclo, no responde con el cuarto; y la paciente que respondió adecuadamente con el tercero no responde mejor con el quinto. Esta es un poco nuestra experiencia y que también es una experiencia internacional. Con respecto a la consolidación, el modelo nuestro era quimioterapia neoadyuvante con estos 3 ciclos, cirugía y quimioterapia de consolidación. Uno de los conflictos que se plantea, que también no sabemos qué sesgo le agrega a la recaída local-regional, es la demora de la radioterapia, dado que los radioterapeutas se niegan a irradiar a las pacientes recibiendo protocolo con adriamicina. Esto hace que las pacientes reciban la radioterapia local, habitualmente 90 ó 120 días después que el tratamiento quirúrgico. En general dicen que esto está bien, que pueden pasar 16 semanas. Nosotros personalmente creemos que esto no está bien. Pero lamentablemente con este protocolo de quimioterapia no tiene solución.

Dr. Lebrón: Ante todo quiero felicitar a los autores por la excelente presentación, el número de casos reunidos, que es muy importante porque presentan solamente los que tienen mastectomía, y además, lo difícil que es hacer las disquisiciones que hicieron, hasta 3 ganglios, más de 3 ganglios, 4 y más, 10 y más. Buscar los distintos subgrupos, una tarea realmente muy complicada. Lo que yo quería expresar además es que, tanto lo que decía el Dr. Lorusso sobre cómo es el criterio de selección, lo que decía el Dr. Núñez De Pierro, que uno de los criterios de selección a veces es que la paciente vaya a cumplir con el esquema de quimioterapia, ése es fundamental. Pero otra cosa que ocurre mucho en los hospitales públicos, yo creo que también hay que manejarse con las realidades, es que a veces si decidimos operarla y no empezar con quimioterapia neoadyuvante, a la paciente le dan tur-

no para operar dentro de 4 meses o 3 meses en los Servicios donde están muy sobrecargados. En ese lapso, yo indefectiblemente elegiría por ejemplo, comenzar con quimioterapia neoadyuvante, con tratamiento sistémico primario, en lugar de optar por una cirugía y una quimioterapia adyuvante; o sea, que hay varias circunstancias que deben ser tenidas en cuenta para la elección de un tratamiento primario sistémico o primario quirúrgico. Los últimos trabajos que aparecieron, uno es de la Dra. Eva Singletary, que lo presentó el año pasado en ASCO, es hacer el centinela (que ya se discutió bastante) después de haber hecho la quimioterapia, cuando la opera después de haber hecho 3 ó 4 ciclos de inducción con quimioterapia. Si va a hacer cirugía conservadora, plantea la posibilidad o si sería correcto realizar una investigación del ganglio centinela. Porque si el ganglio centinela diera negativo probablemente haría solamente una cirugía conservadora sin un vaciamiento ganglionar axilar. Es una cosa que todavía cuando uno escucha a la gente, se asusta mucho con esa idea, pero creo que es algo que está surgiendo y le preguntaría si ustedes lo han hecho y lo harían.

Dr. Allemand: De hecho lo estamos haciendo y como todo procedimiento novedoso requiere que uno adquiera la validación para este procedimiento. Ya tenemos pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante, a las cuales se les ha hecho cirugía conservadora y biopsia de ganglio centinela y por supuesto todavía, linfadenectomía axilar completa. Yo operé una paciente hace una semana con estas características; biopsia de ganglio centinela, linfadenectomía axilar y esta paciente fue a cirugía conservadora, que había completado su quimioterapia neoadyuvante. Digo que juntar muchos casos para validar esto, creo que me va a llevar un tiempo; pero lo estamos haciendo.