

# APORTE DE 18-FDG PET/CT EN EL MANEJO DE LOS ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS DE CÁNCER DE MAMA

## Resultados preliminares

Azar M,\* Cresta Morgado C,\* Noblía C,\* González E,\* Armanasco E,\*  
Montoya D,\* Ipiña M,\* Bruno G,\*\* González C,\*\* Parma P,\*\* Blumenkrantz Y,\*\*  
Gorostidy S,\*\* Álvarez A,\*\*\*\* Mickiewicz E \*\*\*\*

---

### RESUMEN

#### Objetivos

a) Valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado mediante [18F]-FDG-PET/CT.

b) Evaluar la detección de metástasis a distancia en estadios localmente avanzados mediante [18F]-FDG-PET/CT y su correlación con estudios convencionales.

#### Material y métodos

Se realizó [18F]-FDG-PET/CT en 26 pacientes antes de efectuar la biopsia de mama y antes del inicio de los tratamientos. En 23 casos se efectuó un segundo PET/CT luego del primer o segundo ciclo de quimioterapia neoadyuvante. Todas las pacientes recibieron el mismo esquema de quimioterapia con antraciclinas más paclitaxel, realizando tres cursos preoperatorios.

Veintiún pacientes fueron sometidas a cirugía. Sobre éstas se compararon los hallazgos del PET/CT respecto de la patología.

Se valoró el porcentaje de disminución de la SUV en el PET posquimioterapia *versus* el previo y se correlacionó con los hallazgos patológicos.

Se valoró la detección de metástasis mediante este método y su correlación con estudios convencionales de detección de metástasis.

#### Resultados

a) En 12 casos se objetivó disminución del SUV superior a 50% y en 5/12 esa disminución fue superior al 80%. En estos 5 casos se correlacionó con respuesta patológica completa (1 caso) o enfermedad residual mínima (4 casos) en la pieza operatoria. En los 7 casos restantes se halló respuesta patológica completa en 1 caso y enfermedad macroscópica en 6 casos.

En 8 pacientes se observó una disminución del SUV inferior al 50%. Todas ellas mostraron enfermedad residual macroscópica en las piezas operatorias.

En 3/23 pacientes se evidenció progresión de la enfermedad mediante PET/CT, ya sea a nivel local/regional o por progresión de metástasis a distancia. De

---

\* Departamento de Mastología.  
\*\* Fundación Centro de Diagnóstico Nuclear.  
\*\*\* Servicio de Anatomía Patológica.  
\*\*\*\* Servicio de Oncología.  
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

ellas, 1 paciente fue operada y 2 no operadas. La operada mostró enfermedad residual macroscópica.

El valor del SUV inicial se correlacionó con la respuesta. Las 2 pacientes con respuesta patológica completa y 2/4 con enfermedad residual mínima, presentaron SUV inicial >15.

b) En 10/26 (38%) casos se detectaron focos hipermetabólicos compatibles con metástasis a distancia. En 3/10 las metástasis también fueron evidenciadas por los métodos convencionales de estadificación. En 7/10 (27%) la FDG-PET/CT demostró metástasis que no se evidencian con los métodos convencionales de estadificación, siendo pulmón y mediastino los sitios más comunes no detectados por estudios habituales (5/7).

#### **Conclusión**

a) La disminución del SUV se asoció con respuesta patológica completa o enfermedad residual mínima.

El valor del SUV inicial se correlacionó con la respuesta patológica.

b) La FDG-PET/CT detectó metástasis no evidenciadas por otros métodos.

#### **Palabras clave**

[18F]-FDG-PET/CT. Cáncer de mama. Localmente avanzado.

#### **SUMMARY**

##### **Objectives**

a) assess the response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer using [18F]-FDG-PET/CT.

b) assess the contribution of 18-FDG-PET/CT in detection of metastasis in locally advanced breast cancer and its correlation with conventional studies.

##### **Material and methods**

We perform (18F)-FDG-PET/CT in 26 patients before making the breast biopsy and before the start of treatment. In 23 cases took place one second PET/CT after the first or second cycle of neoadjuvant chemotherapy. All patients received the same chemotherapy regimen with anthracyclines plus paclitaxel, producing three preoperative courses.

Twenty-one patients underwent surgery. On these findings were compared PET/CT on the pathology.

It assessed the percentage decrease of SUV in PET post-chemotherapy versus the baseline and correlated with pathological findings.

Was assessed metastasis detection by this method and its correlation with conventional studies of detection of metastases.

##### **Results**

a) We found a decrease in 12 cases of the SUV over 50% and 5/12 this decline was more than 80%. In these 5 cases were correlated with pathologic complete response (1 case) or minimal residual disease (4 cases).

In 7/12 cases, pathologic complete response was found in 1 case and macroscopic disease in 6 cases.

In 8 patients a decrease of SUV was less than 50%. All of them showed macroscopic residual disease in surgical specimens.

In 3/23 patients showed progression of the disease by PET/CT, either at loco-regional or distant disease progression. One such patient was operated and 2 non-operated. The operated patient showed gross residual disease.

The value of the baseline SUV correlated with the response. The 2 patients with pathologic complete response and 2/4 with minimal residual disease, pres-

ented initial SUV >15.

b) In 10/26 (38%) of cases were detected hypermetabolic foci consistent with metastatic disease. In 3/10 metastases were also evidenced by the conventional methods of staging. In 7/10 (27%) FDG-PET/CT showed no metastasis evident with conventional methods of staging, with lung and mediastinum, the most common sites not detected by routine studies (5/7).

#### **Conclusion**

a) The decrease in the SUV was associated with pathologic complete response or minimal residual disease.

The value of the baseline SUV correlated with pathological response.

b) FDG-PET/CT detected metastases not evidenced by other methods.

#### **Key words**

[18F] -FDG-PET/CT. Breast cancer. Locally advanced.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), se define como un tumor que se presenta con una fuerte carga tumoral mamaria (T3-T4) o adenopática (N2-N3) sin evidencia de metástasis a distancia.

Según la base de datos del Colegio Americano de Cirujanos, corresponde en EE.UU. al 6% de los cánceres de mama;<sup>1</sup> sin embargo, en nuestro medio la proporción es mucho mayor, especialmente a nivel hospitalario.

En el Departamento de Mastología del Instituto Ángel H. Roffo más de un 20% de las pacientes que ingresan presentan cáncer de mama localmente avanzado.<sup>2</sup>

De rutina, este tipo de pacientes requiere de un manejo multidisciplinario que incluye quimioterapia neoadyuvante, cirugía, radioterapia, etcétera.

La quimioterapia neoadyuvante tiene el objetivo de reducir la masa tumoral para facilitar una cirugía en menos y además valorar in vivo la respuesta al tratamiento instituido.<sup>3</sup>

Sin embargo, y pese a los avances en este campo, una proporción significativa de pacientes no responderán o incluso progresarán frente a la neoadyuvancia.

El conocimiento precoz de esta respuesta puede ayudar al manejo de estas pacientes.

Así, las pacientes beneficiadas con el tratamiento continuarán con el mismo, mientras que deberá evaluarse otra alternativa terapéutica en las no respondedoras.

Existen innumerables trabajos que valoran la correlación clínica, mamográfica, ecográfica e incluso con resonancia magnética, con la respuesta patológica.

Todos ellos fallan en predecir la respuesta patológica. Por un lado, valoran reducción de "tamaño", lo que no necesariamente significa tumor viable. Por otro lado, ello sólo es posible luego de varios ciclos de quimioterapia.<sup>4,16</sup>

El principio de la tomografía con emisión de positrones reside en la detección de pares de fotones gamma de 511 KeV. Esos fotones gamma resultan de una reacción de aniquilación entre un positrón y un electrón del cuerpo humano. Habitualmente, el átomo radiactivo utilizado es el flúor 18. El mismo está asociado a un vector, generalmente a una molécula de glucosa, pero también pueden usarse otros vectores.<sup>5</sup>

Las células tumorales presentan un metabolismo glucídico aumentado y una mayor síntesis de enzimas glucolíticas.<sup>5</sup>

La utilización de la 18-FDG-PET/CT parece aportar invaluable ayuda en este campo.

Según estudios previos, el "cambio metabólico" evidenciado por la captación de [18F]-FDG, precede a la reducción del tamaño tumoral. Esto

se evidencia desde los primeros ciclos de quimioterapia.<sup>14</sup>

Por otro lado, la respuesta patológica constituye una predicción de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, siendo beneficiadas aquellas pacientes con respuesta patológica completa o enfermedad residual mínima.<sup>8,9</sup> De allí el interés de su conocimiento temprano.

Muchos estudios han analizado el valor de la [18F]-FDG-PET/CT en la predicción temprana de la respuesta a la neoadyuvancia. Habitualmente se realiza un estudio basal en el momento del diagnóstico y otro luego de uno o dos ciclos de quimioterapia. Algunos trabajos contemplan la realización de varios estudios a lo largo de la neoadyuvancia, pero todos informan de respuesta que se evidencia desde los primeros cursos.

Otro punto de debate en los estadios III, es que muchas de estas pacientes ya se encuentran diseminadas, por ello también el interés del tratamiento sistémico inicial.

Si bien en estadios iniciales la posibilidad de detección de metástasis a distancia no supera el 5% al momento de la primera consulta, en estadios localmente avanzados esta proporción asciende al 15-30%.<sup>11,13,14</sup> Por esta razón, la mayoría de los centros incluyen chequeos de detección de metástasis en estos estadios, aun en pacientes asintomáticas.

Habitualmente, en nuestro centro, los estudios de extensión solicitados incluyen laboratorio completo, radiografía de tórax, ecografía hepática y centellograma óseo, por tratarse de los sitios más frecuentes de metástasis del cáncer de mama.

La superioridad de la 18-FDG-PET/CT por sobre la imaginología convencional en la detección de metástasis, ha sido relativamente bien documentada.<sup>10</sup> Estudios previos han demostrado, utilizando [18F]-FDG-PET/CT en estadios localmente avanzados al momento del diagnóstico, una detección de metástasis del 8% al 25%. Además, se informa de un 13% más de detec-

ción frente a la imaginología convencional.<sup>4,13</sup>

Otros autores informan de un cambio en la estadificación inicial en el 42% de los casos, mostrando alta sensibilidad y especificidad en la detección de metástasis frente a los estudios convencionales.<sup>4</sup>

## OBJETIVOS

- a) Valorar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en estadios localmente avanzados de cáncer de mama mediante la utilización de [18F]-FDG-PET/CT, correlacionándolo con la respuesta patológica.
- b) Evaluar la detección de metástasis a distancia en estadios localmente avanzados y su correlación con estudios convencionales.

### Criterios de inclusión

Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que serían sometidas a quimioterapia neoadyuvante y ulterior cirugía.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con carcinoma inflamatorio.
- Pacientes diabéticas.
- Embarazadas.
- Pacientes con biopsia previa.
- Pacientes con tratamientos previos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo no *randomizado*, iniciado en noviembre de 2007. En el presente reporte, incluimos pacientes ingresadas hasta marzo de 2009.

El protocolo fue debidamente presentado y aceptado en el Comité de Docencia e Investigación del Instituto Ángel H. Roffo.

Se realizó además la pertinente presentación al ANMAT.

Todas las pacientes firmaron un consen-

miento informado antes de su ingreso al protocolo donde se les explicaron los objetivos y alcances del mismo.

Se incluyeron 23 pacientes a quienes se les realizó un 18-FDG-PET/CT inicial y otro luego del primero o segundo ciclo de quimioterapia. Tres pacientes realizaron sólo el estudio basal.

Se utilizó un equipo PET/CT General Electric Discovery STE-16. Las imágenes fueron adquiridas en 2D, desde la base del cráneo hasta el tercio medio de los muslos. Se administró una dosis de 0,22 mCi por kg de peso, adquiriéndose las imágenes a los 60 minutos. El estudio se realizó sin cargo para las pacientes.

Para evaluar la detección de metástasis a distancia se valoraron las 26 pacientes incluidas.

En todos los casos se trató de estadio III según interrogatorio y examen físico.

La edad promedio fue de 48 años, con un rango de 28 a 67 años.

En 18 casos (69%) la localización fue en mama izquierda, mientras que en 8 casos (31%) la localización fue en mama derecha.

A todas las pacientes se les realizó biopsia core posterior al PET/CT basal, para no interferir con la captación de la [18F]-FDG a nivel mamario.

En 21 casos (81%) se trató de carcinoma ductal infiltrante, en 4 casos (15%) fueron carcinomas lobulillares infiltrantes y en 1 caso (4%) un carcinoma apócrino de mama.

A todas las pacientes se les realizó mamografía basal y otra posquimioterapia, antes de la cirugía.

A todas las pacientes se les realizó chequeo de extensión que incluyó: laboratorio completo, radiografía de tórax frente y perfil, ecografía hepática y centellograma óseo.

Todas las pacientes fueron sometidas al mismo esquema de quimioterapia, que incluyó antraciclinas cada 21 días más paclitaxel semanal hasta la semana 42 antes de la cirugía.

Se valoró el SUV máximo (Standardized Uptake Value), considerado éste como el mayor

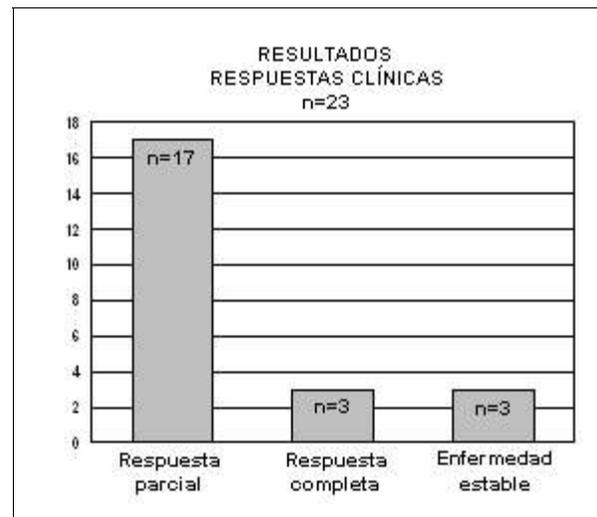


Figura 1

nivel de captación del tumor en el área de interés (ROI: region of interest) tanto en el PET/CT inicial como en el posterior a la quimioterapia. El valor del SUV se calcula según la actividad medida, la dosis inyectada y el peso de la paciente.

Fueron sometidas a cirugía 21/23 pacientes y sobre ellas se correlacionó la respuesta patológica. En 20/21 se realizó mastectomía radical modificada, mientras que en sólo un caso se efectuó tratamiento conservador.

Se evaluó el SUV inicial y el porcentaje de disminución del SUV en el PET posquimioterapia respecto del inicial. Ello se correlacionó con los hallazgos patológicos.

Se valoró la detección de metástasis mediante este método en los 26 casos con PET inicial y su correlación con estudios convencionales de detección de metástasis.

## RESULTADOS

A) Sobre los 23 casos evaluados, en 17 casos se valoró respuesta clínica parcial (80%) y en 5/17 casos la respuesta fue valorada como parcial mayor (29%). En 3 de estos 5 casos se halló respuesta patológica completa (2 casos) o

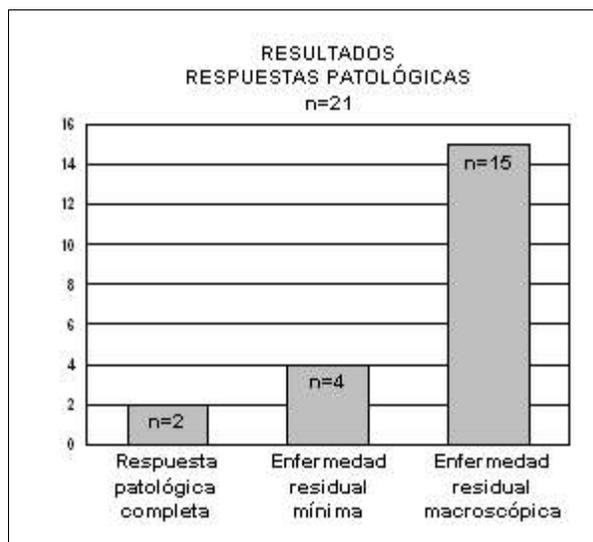


Figura 2

enfermedad residual mínima (1 caso).

En 3 casos se valoró respuesta clínica completa, 2/3 objetivaron enfermedad residual mínima y un caso enfermedad residual macroscópica (Figura 1).

En 3 casos valoramos enfermedad estable. No objetivamos progresión clínica a nivel mamario en ningún caso. De estos últimos 3 casos, sólo 1 caso fue operado, hallándose enfermedad residual macroscópica.

Respecto de las respuestas patológicas, en 2/21 casos hallamos respuesta patológica completa (9,5%). En ambos casos se trató de carcinomas ductales infiltrantes subtipo basal.

En 4/21 casos (19%) hallamos enfermedad residual mínima, entendiéndose por tal al hallazgo de focos microscópicos de carcinoma infiltrante en mama y/o axila.

En 15/21 casos (71%) hallamos enfermedad residual macroscópica (Figura 2).

En 12 casos se objetivó la disminución del SUV superior a 50% y en 5/12 casos esa disminución fue superior al 80%. En estos 5 casos se correlacionó con respuesta patológica completa (1 caso) o enfermedad residual mínima (4 casos) en la pieza operatoria.

En los 7/12 casos restantes se objetivó la en-

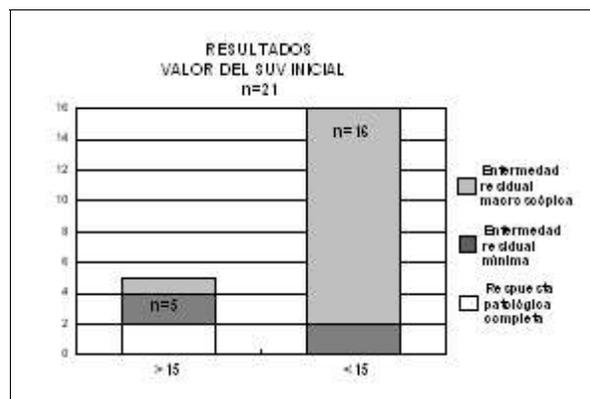


Figura 3

fermedad residual macroscópica en 6/7 casos y respuesta patológica completa en 1 caso.

En 8/21 pacientes se observó una disminución del SUV inferior al 50%. Todas ellas mostraron enfermedad residual macroscópica en las piezas operatorias.

En 3/23 pacientes se evidenció progresión de la enfermedad mediante PET/CT, ya sea a nivel local/regional o por progresión de metástasis a distancia. Una de ellas fue operada y 2 pacientes no operadas. Los hallazgos del PET/CT cambiaron la terapéutica en estas dos pacientes (8,6%). La paciente operada mostró enfermedad residual macroscópica (Figura 4).

Con los datos disponibles no se pudo determinar el punto de corte del porcentaje de disminución del SUV para considerarlo en correlación con respuesta patológica completa o enfermedad residual mínima *versus* respuesta parcial, ya que si bien la tendencia muestra una mejor respuesta en aquellas pacientes con disminución del SUV superior a 80%, una de las pacientes con respuesta patológica completa presentó disminución del SUV de 55%.

El SUV inicial osciló entre 2,2 y 21,0. En 5/21 casos el SUV inicial fue mayor de 15 y en 16/21 casos fue menor de 15. Hallamos correlación entre el SUV inicial y la respuesta patológica. Las 2 pacientes con respuesta patológica completa presentaron SUV inicial superior a 15. De las 4 pacientes con enfermedad residual mí-

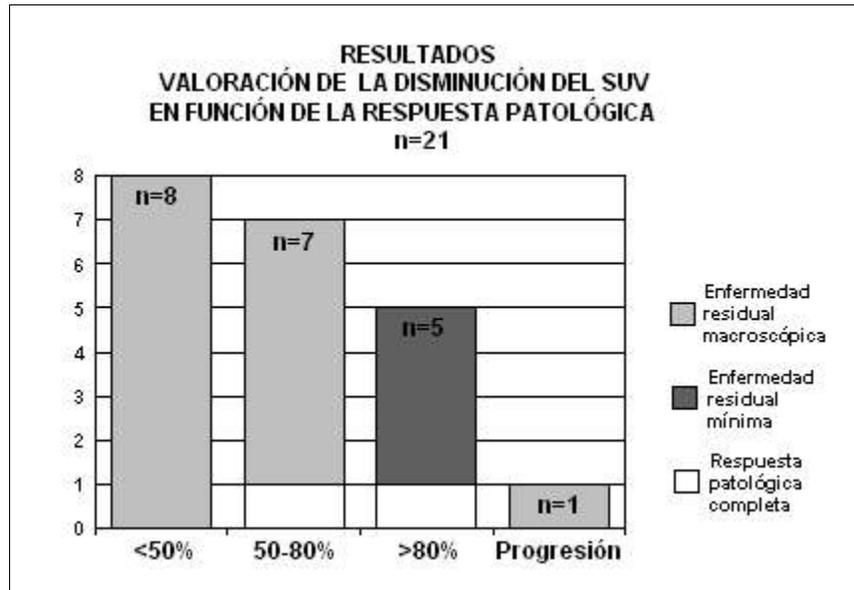


Figura 4

DISTRIBUCIÓN DE SITIOS METASTÁSICOS		
	PET/CT	Estudios convencionales
Óseo	3	2
Hepático	2	1
Pulmón	2	0
Mediastino	3	0

Tabla I

nima, 2 pacientes presentaron SUV inicial superior a 15 ( Figura 3).

B) En 10/26 casos (38%) se detectaron focos hipermetabólicos compatibles con metástasis a distancia, cambiando el estadio (Figura 5).

En 7/10 casos (27%) la [18F]- FDG/PET-CT demostró focos que no se evidencian con los métodos convencionales de estadificación. Siendo pulmón (2 casos) y mediastino (3 casos) los sitios más comunes no detectados por estudios habituales (5/7). Un solo caso fue confirmado por mediastinoscopia.

Los 2/7 casos restantes se trataron de focos hipermetabólicos compatibles con metástasis hepáticas en un caso no detectados por ecografía y

metástasis ósea no detectada por centellograma óseo.

En 3/10 casos las metástasis también fueron evidenciadas por los métodos convencionales. En 2 casos se trató de metástasis óseas y 1 caso de metástasis hepática (Figura 5; Tabla I).

En 5 casos se detectó compromiso ganglionar extraaxilar, hallándose comprometida la cadena mamaria interna en 2 casos, no siendo ésta detectada por otro método.

Hallamos adenopatías supraclaviculares en 3 casos, uno de los cuales fue detectado clínicamente (Figura 6).

## DISCUSIÓN

Se define como cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), al que se presenta con gran carga tumoral mamaria (T3 o T4), o enfermedad axilar avanzada (N2), sin evidencia clínica de enfermedad a distancia.

En nuestro Instituto, el CMLA es habitualmente tratado con quimioterapia neoadyuvante, seguido de cirugía, adyuvancia sistémica y radioterapia.

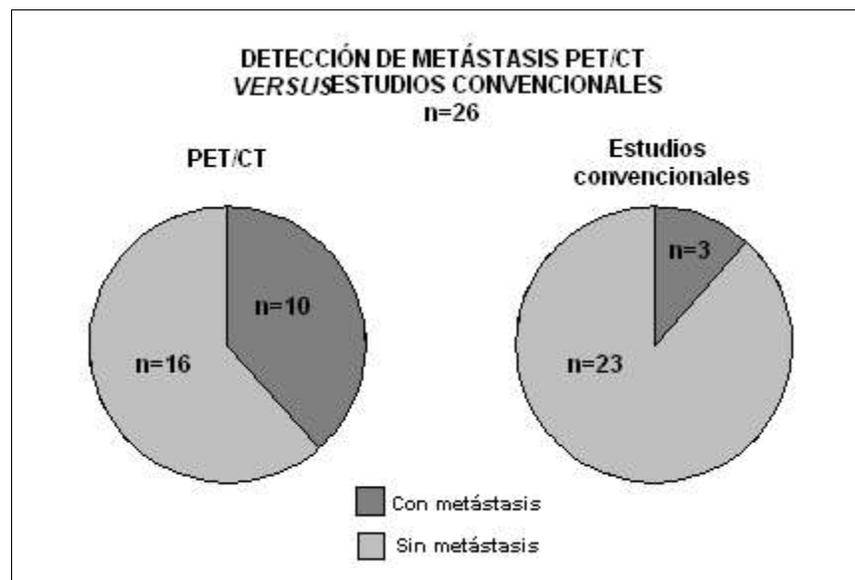


Figura 5

Es difícil hablar de pronóstico, ya que se trata de un grupo de pacientes muy heterogéneo.

Si bien uno de los objetivos de la neoadyuvancia es realizar cirugías en menos, las tasas de recurrencia local poscirugía conservadora superan al 10%, llegando para algunos autores al 25%.<sup>17</sup>

Los métodos convencionales para la evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en general se basan en la detección de cambios morfológicos, tal como lo expresáramos en la introducción. Tanto el examen clínico como la mamografía, la ecografía o la resonancia nuclear magnética, valoran reducción de tamaño, no pudiendo diferenciar entre tumor viable y áreas fibróticas. Además, para objetivar la disminución del tamaño, son necesarios varios cursos de quimioterapia.<sup>16</sup> Ello se debe también, en parte, al tipo de respuesta a la quimioterapia, que puede ser de tipo concéntrica o dendrítica, con la consiguiente dificultad en la valoración.

La [18F]-FDG-PET/CT, permite detectar el cambio metabólico antes de la reducción del tamaño y ello es posible desde los primeros ciclos de quimioterapia.

Al respecto, Smith evaluó 30 casos de cáncer de mama localmente avanzado, realizando PET/CT basal y luego del primero, segundo y quinto ciclo de quimioterapia. El autor halló que luego del primer ciclo ya podía predecirse la respuesta a la quimioterapia con una sensibilidad del 90% y especificidad del 74%.<sup>5</sup>

Por su parte, Schwartz-Dose evaluó 104 pacientes con CMLA, realizando estudio basal y luego del primer y segundo ciclo de quimioterapia, y halló un valor de predicción negativo de 90%, utilizando un valor de corte de 45% de reducción para el primer ciclo o 55% para el segundo ciclo.<sup>3</sup>

En igual sentido, Rousseau evaluó 64 casos de estadio II-III con neoadyuvancia, a quienes les realizó PET basal y luego del primero, segundo y sexto ciclo de quimioterapia. Tomando un valor de corte de 60% de disminución del SUV, halló 89% de sensibilidad y 95% de especificidad, luego del segundo ciclo.<sup>16</sup>

Si bien todos los trabajos consultados coinciden en que la [18F]-FDG-PET/CT puede diferenciar pacientes respondedoras de no respondedoras, no existe consenso en el valor de corte

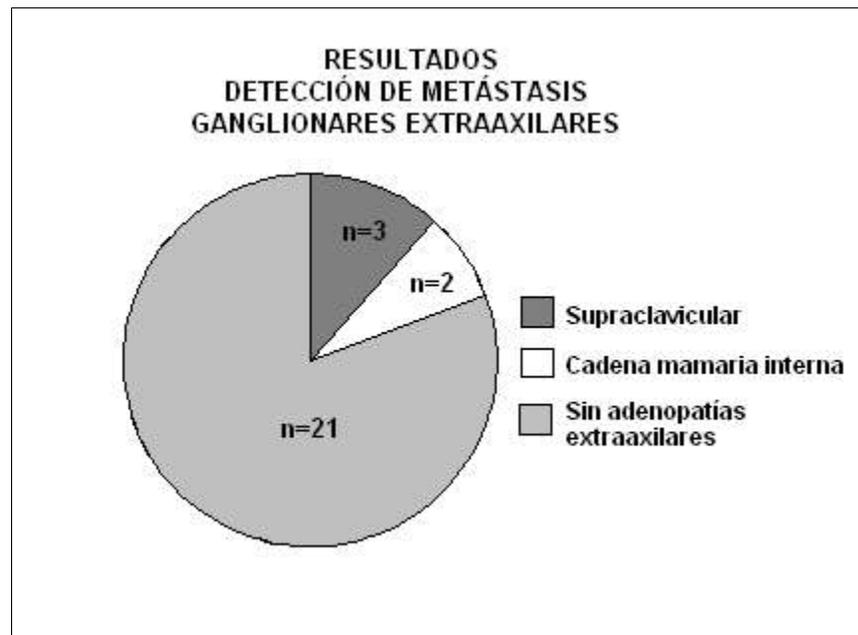


Figura 6

de la disminución del SUV, para diferenciar estos dos grupos. Así, el valor de corte oscila entre 20% y 88% de reducción de captación del SUV posquimioterapia *versus* el inicial.<sup>16,18,20,21</sup>

El porcentaje de disminución del SUV también depende de cuándo es realizado el segundo PET. Si bien el cambio metabólico es evidenciado luego del primer ciclo en aquellas pacientes respondedoras, la disminución de la captación sigue evidenciándose a lo largo de los cursos de quimioterapia, demostrando que se trata de una variable continua.<sup>18</sup>

Varios autores informan además el valor de predicción del SUV inicial. Un SUV inicial elevado es indicador de un tumor metabólicamente más activo y más indiferenciado, y por tanto, más sensible a la quimioterapia. En tal sentido, Schwartz-Dose considera que las pacientes con SUV inferior a 3 no deberían recibir quimioterapia, ya que la respuesta será muy baja.<sup>3</sup>

Emmering<sup>26</sup> otorga al SUV posquimioterapia mayor valor pronóstico de SLE que la respuesta patológica.

Otro beneficio de la [18F] FDG-PET/CT, es

que permite poner en imágenes algo por todos conocido, tal es la heterogeneidad dentro de un mismo tumor. Así podemos evidenciar respuestas diferentes en la mama, áreas ganglionares o enfermedad a distancia. Ello muestra también la necesidad de varios frentes de tratamiento para esta patología.

El objetivo secundario de este trabajo fue valorar la detección de metástasis a distancia en el CMLA mediante este método. Sabido es que la diseminación a distancia para estos estadios es elevada.

La correcta estadificación inicial de las pacientes permite a la vez evaluar el pronóstico y seleccionar el tratamiento adecuado.

Pocos trabajos describen la utilización del PET en la estadificación inicial del cáncer de mama, si bien muchos lo recomiendan en el estudio del cáncer de mama localmente avanzado. Las tasas de detección de metástasis van del 8% al 28%.<sup>4,22,23</sup>

Van der Hoeven evaluó 48 casos de CMLA, con estudios convencionales de detección negativos para metástasis. En estos 48 casos halló

10 sitios hipermetabólicos considerados como patológicos, 4 casos fueron verdaderos positivos, 1 caso falso positivo por sarcoidosis y 4 casos indeterminados.<sup>5</sup>

Landheer, por su parte, en 17 casos de cáncer de mama localmente avanzado halló 5 casos de metástasis con PET/CT, no detectados por estudios convencionales.<sup>5</sup>

Fuster<sup>19</sup> informa una sensibilidad del 100% y una especificidad de 98% del PET/CT para la detección de metástasis, frente a un 60% y 83% respectivamente, para los estudios convencionales.

Dose halló una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis mediastinales y pulmonares frente a los estudios convencionales. Sin embargo, no halló diferencias en cuanto a la detección de metástasis óseas y hepáticas frente al centellograma óseo y ecografía hepática respectivamente.<sup>5</sup>

Respecto a la detección de metástasis óseas, los resultados son similares y en algunos estudios inferiores a los del centellograma óseo convencional. Esto se debe principalmente a las características de las metástasis óseas del cáncer de mama, que pueden ser osteoblásticas, osteolíticas o mixtas. El PET detecta bien las metástasis osteolíticas, no así las osteoblásticas. Exactamente lo contrario ocurre para el centellograma óseo, que falla en detectar las metástasis osteolíticas.<sup>5</sup> En el futuro ese inconveniente podría salvarse con la utilización de fluoruro de sodio como radiotrazador, agente específico de la matriz ósea.<sup>5</sup> Por otro lado, es conocida la baja especificidad del centellograma óseo.

Respecto de las metástasis hepáticas, los resultados son similares a la ecografía con contraste endovenoso o la tomografía computarizada con contraste.<sup>4,5,10</sup>

Al referirnos a las metástasis pulmonares, el método más sensible es la tomografía computarizada de multicorte, pero dado su elevada resolución espacial, muchas veces son identificados micronódulos no necesariamente patológi-

cos. El PET permite identificar aquellos metabólicamente activos, sin olvidar que en procesos inflamatorios o infecciosos el PET podría arrojar un falso positivo.<sup>4</sup>

El PET/CT también permite detectar compromiso ganglionar extraaxilar no esperado, lo que resulta en un cambio de estadificación TNM, con el consiguiente impacto en el pronóstico y la decisión de los tratamientos ulteriores.<sup>4</sup> Así la detección de compromiso de la cadena mamaria interna para el PET/CT es de 88% versus 73% para la CT convencional.<sup>22</sup>

En el mismo sentido, Danforth estudió 18 pacientes con estadio I-II de cáncer de mama con PET/CT, no hallando compromiso en ningún caso, mientras que en 28 pacientes con estadio III-IV, el compromiso de la CMI detectado por este método fue del 25%.<sup>5</sup>

Por otro lado, y dado que existen protocolos que estudian ganglio centinela posneoadyuvancia, el conocimiento del compromiso axilar cobra importancia. Así las pacientes con PET positivo, serían sometidas directamente a vaciamiento axilar y las con PET negativo podrían ser candidatas a técnica de ganglio centinela.

Un metaanálisis publicado por Kumar en el 2001, estimó un impacto en la terapéutica del 24% del PET/CT.

Por su parte Yap publicó una encuesta retrospectiva a los médicos referentes de 160 pacientes, y halló modificaciones de las conductas terapéuticas en función de los hallazgos del PET. En el 36% se modificó el estadio, siendo mayor en 28% y subestadificado en 8%. La terapéutica se modificó en 28-30%.<sup>5</sup>

Pons<sup>4</sup> revela un cambio en la estadificación inicial del CMLA del 42% mediante PET/CT.

Los resultados de múltiples estudios sugieren una potencial aplicación del PET/CT en el cáncer de mama localmente avanzado, tanto en la estadificación como en la valoración de la respuesta a la quimioterapia.

Se necesitan trabajos prospectivos que incluyan la [18F]-FDG-PET/CT en la rutina clínica

para determinar su real aporte en el manejo de los estadios avanzados del cáncer de mama.

Futuras aplicaciones podrían incluir otros radiotrazadores que identifiquen mejor la biología tumoral y permitan adaptar e individualizar los tratamientos en estas pacientes.

### CONCLUSIONES

a) La disminución del SUV se correlacionó positivamente con la respuesta y los hallazgos patológicos. Las pacientes con mayor reducción del SUV, obtuvieron mejor respuesta.

Resta por definir el valor de corte del porcentaje de disminución del SUV para diferenciar respuestas patológicas completas y enfermedad residual mínima versus respuesta parcial.

El SUV inicial correlacionó con la respuesta patológica. A mayor SUV, mayor respuesta.

b) La 18 FDG-PET/CT permitió el cambio de estadificación mediante la detección de imágenes compatibles con metástasis no evaluadas por métodos convencionales en el 27% de los casos.

### REFERENCIAS

1. Lee M C, Newman L A. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 379-398.
2. Cresta Morgado C, Noblia C, González E, Armanasco E, Azar E, Sanchez P, Gallo A. Cáncer de mama. Estudio prospectivo de las condiciones socioculturales de las pacientes que modifican su diagnóstico y tratamiento en el IOAHR. Póster presentado en Jornadas del IOAHR el 5-6/10 de 2000.
3. Schwartz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Manher S, Kahlert S, Harbeck N, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with (18F) fluorodesoxiglucose. *J Clin Oncol* 2008; 27: 535-541.
4. Pons E, Duch J, Fuster D. Breast cancer therapy: the role of PET/CT in decision making. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 210-223.
5. Groheux D, Hindie E, Espie M, Toubert M, Misset J, Giachetti S. et al. Interests et perspectives de la TEP/

TDM en senologie: Revue de la litterature". *Bull Cancer* 2007; 94(7-8): 658-668.

6. Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang H. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15: 1352-1357.
7. Dose Schwartz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Janicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18-FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 1144-1150.
8. Machiavelli MR, Romero AO, Perez JE. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 125-131.
9. Honkoop AH, Van Diest PJ, de Jong JS. Prognostic role of clinical, pathological, and biological characteristic in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 621-626.
10. Lim HS, Yoon W, Chung TW, Kim JK, Park JG, Kang HK, et al. FDG PET/CT for the detection and evaluation of breast diseases: usefulness and limitations. *Radiographics* 2007; Suppl 1: s197-s212.
11. Ravaioli A, Passini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72: 53-60.
12. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007; Suppl 1: s215-s229.
13. Hodgson NC, Gulenchyn KY. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 712-728.
14. Hillner BE, Siegel B, Liu D, Shields AF, Gareen IF, Hanna L, et al. Impact of positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2155-2161.
15. Gennari A, Donati S, Salvadori B, Giorgetti A, Salvadori PA, Sorace O, et al. Role of 2-[18F]-fluorodesoxiglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2000; 1(2):156-161.
16. Rousseau C, Devilliers A, Sagan C, Ferrer L, Bridgi B, Champion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F] fluorodesoxiglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006; 24(34): 5366-5372.
17. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685.

18. Smith IC, Welch A, Hutcheon A, Miller I, Payne S, Chilcott F, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodesoxiglucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:1676-1688.
19. Fuster D, Dutch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaria G, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F] fluorodesoxiglucose positron emission tomography/ computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008; 26(29): 4746-4751.
20. Shelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, et al. Positron emission tomography using [18F]FDG for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1689-1695.
21. Berriolo-Riedinger A, Riedinger J, Toubeau M, Couderc B, Arnould I, et al. [(18)F] FDG/PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1915-1924.
22. Landheer MI, Steffens M, Klinkenhil J, Westenberg A, Oyen W. Value of fluorodesoxiglucose positron emission tomography in women with breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92:1363-1367.
23. Mahner S, Schirmacher S, Brenner W, Jenicke L, Habermann C, Avril N, et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18] fluoro 2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1249-1254.
24. Wu D, Gambhir S. Positron emission tomography in diagnosis and management of invasive breast cancer: current status and future perspectives. *Clin Breast Cancer* 2003; Suppl 1: S55-S63.
25. Byrne A, Hill A, Skehan S, Mc Dermott E, O' Higgins N. Positron emission tomography in the staging and management of breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1398-1409.
26. Emmering J, Krak N, Van der Hoeven J, Spreeuwenberg M, Twisk J, Meijer S, et al. Preoperative [18F] FDG-PET after chemotherapy in locally advanced breast cancer: prognostic value as compared with histopathology. *Ann Oncol* 2008; 19: 1573-1577.

## DEBATE

Dr. Allemand: La pregunta del millón en el cáncer de mama localmente avanzado, es saber cuál es la paciente que no va a responder, no la que va a responder. Esto lo pregunto en general, ¿las pacientes que ustedes sometieron a trata-

miento neoadyuvante tenían, algunas de ellas, chances quirúrgicas iniciales?

Dra. Azar: Sí, muchas.

Dr. Allemand: Porque si uno analiza la sobriedad de estas pacientes con tratamiento neoadyuvante y con tratamiento adyuvante convencional, en general las curvas son parecidas. Si podría seleccionar muy bien ese grupo de pacientes, entre la enfermedad microscópica mínima y respuesta patológica completa, que suman el 10%, las seleccionaría para hacerle tratamiento sistémico previo, dado que la gran mayoría de las pacientes tiene respuestas parciales que no sirven o mejoran muy poco, y uno siente que ha demorado el tratamiento local/regional.

Dra. Azar: Yo me permito disentir. A mí me parece que es muy importante saber cómo va a responder la paciente. Uno puede cambiar el esquema en la adyuvancia. Nada más a ciegas que un tratamiento adyuvante. Yo puedo ver en la paciente si está respondiendo bien o no a la quimioterapia y eso me parece invaluable. Es más, hay trabajos que demuestran, como por ejemplo el Aberdeen Trial que primero les hacían AC×4 y después a algunas las seguían con AC y a otras las seguían con taxano. Con la modificación del tratamiento las que respondían mal se beneficiaban con el cambio. Eso lo puedo saber en neoadyuvancia. En adyuvancia no puedo saber si la beneficio o no.

Dr. Allemand: Creo que yo discrepo con usted. Lo que en realidad han mostrado los trabajos de neoadyuvancia es que la sobriedad es muy parecida, salvo en las pacientes que tienen respuesta histológica. Hablo de cáncer de mama localmente avanzado. Si la neoadyuvancia, que es el uso previo, fuera mejor que la adyuvancia, todas las pacientes con cáncer de mama se someterían a quimioterapia previa. Ese modelo no demostró eso. Entonces, la idea es seleccionar al grupo de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que se van a beneficiar y tienen respuesta histológica completa o una respuesta microscópica completa, que son las en-

fermas que curamos, con tratamiento de quimioterapia previo. Entonces, esto lo planteo como discusión, que sería ideal poder seleccionar con este método o con cualquier método todas las pacientes que se benefician. Esto de los tumores con gran capacidad de división ya lo sabíamos, casualmente los que hemos trabajado en neoadyuvancia; el Dr. Lebrón también ha trabajado. Sabemos que las pacientes que tienen tumores con gran capacidad de división y alta agresividad G3, responden a la quimioterapia. También depende de otra variable que es el tamaño. Los tumores muy grandes no responden en general a los tratamientos neoadyuvantes. Entonces la combinación tumor grande y bajo grado, es una mala combinación, por ejemplo.

Dra. Azar: Una cosa también que me parece interesante acotar. Si bien la neoadyuvancia no mejora la sobrevida, tampoco la empeora; o sea, yo no estoy maltratando a la paciente por hacerle neoadyuvancia. Y quizás obtengo otros datos interesantes para valorar.

Dr. Allemand: Sí, perjudicamos a la paciente que tiene chance quirúrgica inicial y progresa, y después se transforma en paciente que no es más quirúrgica.

Dra. Azar: La posibilidad de progresión no es mayor al 2% o 3%. Es muy raro que se vuelva no quirúrgica. Lamentablemente la paciente que se volvió no quirúrgica, no responde a nada.

Dr. Allemand: Por eso cuando se dice "y cambió la conducta terapéutica", se refiere al tema sistémico, porque la paciente necesita tratamiento local/regional del cáncer, aun en estadio IV. Nosotros, y también ustedes, tenemos la experiencia de que hay pacientes que progresan intraquimioterapia. No digo que no hay que hacerlo, pero a la paciente que le quito la chance quirúrgica inicial, convive con el cáncer.

Dr. Storino: Un comentario y una pregunta. El comentario, por supuesto está demostrado en los trabajos del B-18 y el B-27, en cuanto a las respuestas completas de las pacientes que

mejor se benefician con respecto a la quimioterapia neoadyuvante. Coincido con el Dr. Allemand que podría ser una buena línea de trabajo en estas pacientes que tienen una alta captación del PET/CT para determinar cuáles son las pacientes que podrían responder a la quimioterapia neoadyuvante. La primera pregunta es, si hicieron o hubo alguna correlación en estas pacientes que tuvieron una respuesta completa, en aquellas pacientes donde hubo una alta captación y en las que tuvieron una mala captación, si eran con respecto a los receptores hormonales, el HER, si hubo una correlación en cuanto a pronóstico de respuesta. La segunda pregunta es que veo que en cuanto a los tratamientos quirúrgicos hay una alta tasa de mastectomías, y me gustaría alguna explicación, por qué no hay una tendencia a una mayor conservación si se aplica una terapia neoadyuvante.

Dra. Azar: Hubo una correlación, los tumores que tenían un SUV más bajo fueron tumores bien diferenciados y fueron justamente los que se modificaron menos con el tratamiento de quimioterapia. Respecto de la segunda pregunta relativa a por qué tuvimos tantas mastectomías. En primer lugar, eran todos estadios avanzados; puede volverse quirúrgica o hacerlo más pequeño, pero no necesariamente como para hacer un tratamiento conservador. Nosotros hace algunos años hacíamos un poco más de conservación. Después, con los trabajos que aparecieron mostrando altas tasas de recurrencia nos volvimos bastante más cautos, y sólo en casos muy seleccionados hacemos tratamiento conservador, porque son todos tumores grandes. Logramos mejor resecabilidad en N2 que se hicieron más chicos (tumores grandes que se hicieron más pequeños), pero estamos hablando que son todos estadios III. La gente que tiene alta tasa de conservación posneoadyuvancia es porque incluyen estadios iniciales que en la Argentina creo que nadie lo hace.

Dr. Allemand: Con respecto a lo que decía el Dr. Storino, lamentablemente la literatura in-

ternacional es bastante frecuente que nos confunda en los protocolos de quimioterapia previa (neoadyuvancia), que en realidad no son carcinomas avanzados. El M. D. Anderson tiene una tasa de cirugías conservadoras posquimioterapia del 90%, pero son estadios I y II. Es decir, que hubieran sido aún sometidos a cirugía conservadora de inicio; entonces, creo que no es comparable. Inclusive los protocolos de Fisher, a los que usted hacía referencia, no se refieren a carcinomas localmente avanzados. Por eso la Doctora mostró un trabajo muy importante que hace referencia a más de 100 casos. Es difícil que ellos junten esa cantidad de casos con carcinoma localmente avanzado, por lo menos en Europa y en Estados Unidos. Esto se ve en África, en Latinoamérica, en Argentina.

Dr. Novelli: Tratando de hilvanar en el tema de la discusión, me parece que lo interesante de estas sesiones es discutir y plantear, ninguno es el dueño de la verdad, por supuesto. El concepto de neoadyuvancia es hacer conservador a un caso que era pasible de mastectomía de entrada, que es lo que decía el Dr. Allemand, o hacer quirúrgica una paciente que no era quirúrgica de entrada; éstos son los dos conceptos básicos. Coincido en que la mayoría de las pacientes que se hacen conservadoras después de una neoadyuvancia son las menos de todo el volumen, pero esto no quiere decir que alguna paciente que posiblemente hubiera sido quirúrgica y progrese intraquimioterapia neoadyuvante después se haga no quirúrgica, esto también es factible; o sea, tampoco podemos ser dueños absolutos de la verdad. Pero, la pregunta puntual está referida a lo que decía respecto a que con el PET/CT en neoadyuvancia ustedes pueden detectar metástasis axilares y evitar la biopsia del ganglio centinela y hacer el vaciamiento de entrada, ¿entendí bien?

Dra. Azar: No, es más, nosotros no lo hicimos. Dentro de lo que se dice del PET en cáncer de mama localmente avanzado, está poder detectar la metástasis axilar. En los grupos se hace

ganglio centinela posneoadyuvancia. Si la paciente de entrada tiene un PET positivo en axila, a esa paciente no gasto tiempo en hacerle ganglio centinela; pero si el PET era negativo en axila, le puedo hacer un ganglio centinela. Es lo que dice la bibliografía, no es lo que hicimos nosotros.

Dr. Novelli: Entonces entendí mal. Porque entendí que dijo que cuando era positiva la axila no le hacían el centinela y le hacían la linfadenectomía.

Dra. Azar: Sí, exactamente.

Dr. Novelli: Entonces ahí es donde discrepo. No hay ningún trabajo que demuestre que la linfadenectomía sea terapéutica. Entonces, ¿para qué se la voy a hacer?

Dra. Azar: Pero tiene un PET positivo, tiene ganglios positivos, es terapéutica, ¿cómo no va a ser terapéutica?

Dr. Novelli: No, no es terapéutica, discúlpeme.

Dr. Allemand: Perdón, pero ahí discrepo con usted Dr. Novelli. El tratamiento de cáncer de mama cuando tiene compromiso axilar es la linfadenectomía.

Dra. Azar: Totalmente.

Dr. Allemand: Más allá de la mastectomía, la linfadenectomía se hace cuando tenemos enfermedad macroscópica. Lo que la Doctora dice es evitar hacer la biopsia del centinela cuando se sabe que la axila está comprometida. Entonces, va a ir a linfadenectomía directo.

Dr. Novelli: Claro, pero cuando la opere.

Dr. Allemand: Cuando se opere, eso desde ya.

Dra. Azar: Esa es evaluación prequimioterapia de la axila para la gente que está haciendo ganglio centinela.

Dr. Novelli: Nos entendimos mal.

Dr. Allemand: Por eso en un momento me asusté, pensé que estábamos nosotros haciendo algo mal.

Dr. Lebrón: Me adhiero nuevamente a las felicitaciones, me pareció excelente el trabajo.

Coincido plenamente con la Dra. Azar en el entusiasmo por la neoadyuvancia. Creo que cuando un tumor es localmente avanzado me siento mucho más seguro haciendo neoadyuvancia que haciendo primero la cirugía y después adyuvancia a ciegas. En realidad, creo que nosotros aquí, en nuestro país, tenemos tendencia a hacer quimioterapia primaria en tumores grandes, localmente avanzados, a diferencia de la literatura de los europeos. Sobre todo los americanos que hacen mucha más quimioterapia neoadyuvante en pacientes con tumores más chicos, lo que llaman "quimioterapia de inducción" para luego poder hacer cirugía conservadora. No parecería que el PET sirva para saber si está respondiendo después de 2 ó 3 ciclos. No sé si sería el mejor método, por lo menos creo que todavía le falta validación. No sé si el PET es realmente un método que me va a dar la certeza de que esta paciente está respondiendo después de 2 ó 3 ciclos de quimioterapia. Nosotros estamos haciendo un estudio, en este momento, pero con resonancia magnética. Hasta ahora en lo que más creíamos era en la ecografía, que era algo que nos había dado resultado y, cuando teníamos pocos medios, era barata. Ahora que podemos hacer resonancia magnética (conseguimos también alguien que nos haga la resonancia), estamos evaluando las respuestas con resonancia y vamos a ver en algún momento si podemos presentar los resultados. Después expuso que había algunas pacientes que habían progresado, pero, como dice ella, creo que son muy pocas las pacientes que progresan durante el tratamiento y eso lo afirman casi todos los que hacen neoadyuvancia. Mostró creo que 3% de progresiones mientras hacía la neoadyuvancia. Las que son metastásicas eran de 2007. Hoy en día en el 2009, ¿operarían igual a esas pacientes? Porque apareció ahora toda una tendencia, que a pesar de que la enfermedad se haya diseminado, no dejar de hacer la mastectomía.

Dra. Azar: Sí, de hecho, encontramos metástasis en 10 casos según el PET y operamos a

muchas, solamente 2 casos no se operaron.

Dr. Lebrón: Nosotros también hacemos lo mismo.

Dra. Azar: Las otras fueron porque ya tenían clínica de metástasis óseas y no eran cualquier estadio IV (no era un estadio IV imaginológico), sino que tenían progresión a distancia, no local. En la mama era una enfermedad estable, no había respondido mucho, pero tampoco se había duplicado el tamaño.

Dr. Allemand: Un comentario con respecto a la opinión del Dr. Lebrón sobre la neoadyuvancia o adyuvancia a ciegas. Esto no sale de ningún trabajo, ni está publicado. Los protocolos de neoadyuvancia surgen por necesidad ante la forma de presentación del cáncer de mama. Si el modelo de neoadyuvancia hubiera superado al modelo de la quimioterapia adyuvante convencional; todas las pacientes deberían ser sometidas, hablo de cualquier estadio, al tratamiento sistémico previo. Entonces, la paciente es la que decidió cómo comenzar, la paciente cuando llega con un carcinoma de mama localmente avanzado, no con un tumor grande, que son dos cosas distintas. Un carcinoma de mama localmente avanzado tiene malas condiciones desde el punto de vista quirúrgico. Estas pacientes muchas veces mejoran sus condiciones, con respuestas parciales o con respuestas incompletas, no para cirugía conservadora sino para una mejor mastectomía. Pero insisto, deciden por nosotros esas pacientes. Porque si no todas las pacientes recibirían un protocolo de quimioterapia neoadyuvante aun con tumores de 4, 5 ó 7 mm. De hecho estas pacientes hoy reciben tratamiento de quimioterapia adyuvante sin ver el modelo biológico, a diferencia de lo que sucede con tumores en los que conocemos los receptores o la expresión del HER.

Dr. Lebrón: Coincido con usted Dr. Allemand. Nunca se pudo demostrar que la neoadyuvancia mejorara la supervivencia, estamos totalmente de acuerdo. Yo dije que la prefiero, me siento más seguro. Es mi opinión personal, no

está demostrado por ningún trabajo, pero uno puede tener cierta tendencia a alguna forma de tratamiento.

Dr. Allemand: Nosotros también es lo que hacemos.

Dr. Lehrer: Quería felicitarla por el trabajo. Una pregunta, el hecho de tener un elemento que controla la respuesta terapéutica en forma temprana, inicial, uno de los elementos ¿no es la posibilidad ante la falta de respuesta de cambiar la terapéutica?, digamos. ¿Lo han hecho?, ¿no lo han hecho?, ¿lo piensan hacer?

Dra. Azar: Es la idea; para eso sirve valorar la respuesta. Nosotros no lo hemos hecho porque es un protocolo. Pero es la idea ver que si la paciente no está respondiendo, que está progresando, que yo le hago un PET y aparecen sitios metastásicos nuevos, esa paciente no se está beneficiando con lo que le estoy dando.

Dr. Allemand: Coincido con la Dra. Azar, pero lo que hay es un tema muy difícil de resolver, y es que las pacientes que hacen quimioterapia neoadyuvante reciben los protocolos de máxima. La paciente que gastó la adriamicina-taxol se quedó sin pólvora. Entonces, la pregunta es al revés, estas pacientes que inician estos

protocolos con adriamicina y con taxol, que es lo máximo que manejamos hoy, si no responden, no tenemos más recursos. Hay otros recursos, pero digamos que para la quimioterapia convencional son los recursos de máxima. La experiencia nuestra, y ahora voy a contar con la experiencia del hospital, cuando las pacientes no respondían a los protocolos convencionales de quimioterapia, hablo de esto hace 15 ó 20 años, que hacíamos protocolo con epirrubicina y ciclofosfamida que era el protocolo que se utilizaba; mi trabajo para miembro titular fue sobre ese tema. Si las pacientes no respondían, no podíamos cambiarle a otro plan, no había otro plan para hacer. Hoy pasa algo parecido, porque estamos usando el plan de máxima. Entonces con estas pacientes que reciben esta quimioterapia, uno no imagina qué otra quimioterapia pueda hacer, aunque existen cuartas o quintas líneas, pero el recurso que estamos gastando es el mejor. Las pacientes con sobreexpresión del HER hacen Herceptin pero no como neoadyuvante. El Herceptin es junto con quimioterapia, no es que se hace Herceptin neoadyuvante. Cuidado, no mezclamos la cuestión. Solo tampoco, es junto a la quimioterapia.