

CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO Y TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA MAMA POSQUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Graciela S. Horton,* Carlos Garbovesky,** Miguel A. Yaniuk,****
Darío G. Fusari,***** Claudia Arias,* Diego Flaks,* Rubén Kisman,*
María Del Carmen Vieytes,* Guillermo Lerzo ***

RESUMEN

Objetivos

Este estudio fue realizado para evaluar las recidivas locales y regionales, su relación con la respuesta completa patológica y la sobrevida de las pacientes con carcinoma localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante y tratamiento conservador de la mama.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo no *randomizado*, donde se evaluaron 35 pacientes con tumores de 5 cm o mayores, con axila positiva clínica en el 77%, que realizaron quimioterapia neoadyuvante (estadios IB-IIIa-IIIb-IIIc) en el período entre 05/2003 y 12/2005 con una edad promedio de 52,68 (25-76), y un seguimiento medio de 42 meses (18-84). Todas realizaron cuadrantectomía y vaciamiento axilar.

Conclusiones

El 20% de las pacientes presentó recidivas locales y regionales, que aparecieron al año del tratamiento. Se observaron un 8,57% de recidivas locales y regionales solas, en pacientes jóvenes con muy buena respuesta patológica. Las restantes recidivas se presentaron sincrónicamente con metástasis.

Las pacientes menores de 39 años presentaron una sobrevida libre de enfermedad de 34%.

La sobrevida libre de enfermedad fue de 54,83%, sobrevida global de 70,96%.

La respuesta patológica completa fue del 9,00%, y la respuesta clínica completa del 34,28%.

No se observó mayor beneficio en las pacientes que presentaron respuesta completa patológica, sí leve mejoría en aquellas con respuesta anatomopatológica mayor del 95%, con p no significativa.

Palabras clave

Quimioterapia neoadyuvante. Tratamiento conservador.

* Médico de planta.
** Jefe del Servicio de Patología Mamaria.
*** Médico oncólogo.
**** Médico de planta del Hospital Piñero.
***** Médico de planta del Hospital Fernández.
Hospital Municipal de Oncología María Curie. Servicio de Patología Mamaria.
Correo electrónico para la Dra. Graciela S. Horton: gachehorton@hotmail.com

SUMMARY

Objectives

This study was conducted to assess local and regional recurrence, its relationship with pathological complete response and survival of patients with locally advanced carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy.

Materials and methods

Retrospective nonrandomized study, which evaluated 35 patients with tumors 5 cm or greater, with clinically positive node in 77% who performed neoadjuvant chemotherapy (stages IIB-IIIA-IIIB-IIIC) in the period 05/2003 and 12/2005 with a mean age of 52.68 and a mean of 42 months (18-84). All quadrantectomy and axillary dissection performed.

Conclusions

The 20% of patients had local and regional recurrence, which appeared a year of treatment. The 8.57% were observed for local and regional recurrence alone, in young patients with good pathological response. The remaining relapses were presented synchronously with metastasis.

Patients under 39 years showed a disease-free survival of 34%.

Disease-free survival was 54.83%, 70.96% overall survival.

The pathological complete response was 9.00% and complete clinical response of 34.28%.

There was no greater benefit in patients with pathological complete response, if slight improvement in those with response >95% pathological, with p not significant.

Key words

Neoadjuvant chemotherapy. Breast conservation therapy.

INTRODUCCIÓN

En EE.UU. la incidencia de carcinoma localmente avanzado es aproximadamente 6-10%, siendo un grupo heterogéneo de tumores, con presentaciones clínicas y comportamientos biológicos diferentes.

Actualmente se considera que es una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico; como consecuencia de esto el enfoque terapéutico debe ser multidisciplinario, pero sistémico primariamente, ya que el mayor problema son las recidivas a distancia y no el tratamiento local.

El tratamiento conservador del cáncer de mama ha mantenido una tendencia en crecimiento, a pesar del auge de la cirugía reconstructiva y del aumento de las indicaciones de esta última hace más de una década.

La conservación mamaria en pacientes con tumores mayores de 5 cm y T4b, es difícil de aceptar, a pesar de realizar tratamiento neoadjuvante para reducir masa tumoral, y especialmente cuando tenemos posibilidades de reconstrucción posterior a una mastectomía.

Probablemente se deba al temor de todos los mastólogos a la recidiva local y a la difícil evaluación clínica posterior de la paciente que ha recibido quimioterapia previa a su tratamiento quirúrgico.

La mayoría de los tumores desciende de estadio con la quimioterapia un 70%, siendo muchas veces posible la conservación de la mama entre 10-40%.

Hortobagyi observó en 174 pacientes y quimioterapia primaria, 16,7% de respuesta completa con una sobrevida de 84% en estadio IIIA

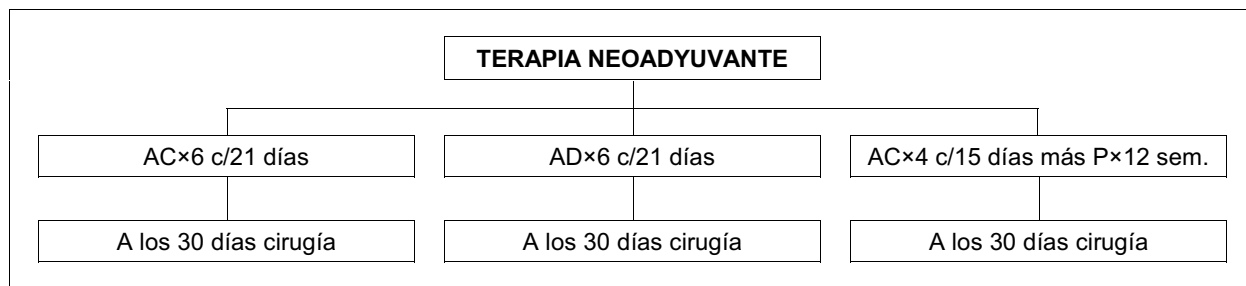


Figura 1

y 44% en IIIb a 5 años.³

El mismo autor en un trabajo anterior con 52 pacientes en estadios IIIA-IIIb-IIIC, encontró que las recidivas locales en pacientes tratadas con mastectomía, previo 3 ciclos de FAC, era de 21% a los 5 años.^{13,14}

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó el análisis de las pacientes que realizaron quimioterapia neoadyuvante durante el período 01/03/2003 al 30/12/2005 en el Hospital de Oncología María Curie de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, que tenían indicación de mastectomía por la relación volumen mamario-tumor, y que posterior a la quimioterapia se realizó tratamiento conservador de la mama.

Durante ese período, se realizaron 237 tumorectomías y/o cuadrantectomías con vaciamiento axilar, 68 tumorectomías más ganglio centinela, 220 Madden y 8 reconstrucciones inmediatas (5 NSM y 3 SSM).

Se evaluó la progresión local y a distancia, forma de presentación postratamiento quirúrgico, respuesta a la quimioterapia, con un seguimiento medio de 42 meses (18-84). Edad promedio 52,68 años (25-76).

Del total de mastectomías realizadas, el 75% (163) tuvo quimioterapia de inducción.

A aquellas pacientes con buena respuesta clínica pero con tumores multicéntricos, múltiples microcalcificaciones, compromiso importante de la piel o contraindicación de conservación mamaria previo al tratamiento de quimioterapia,

se les realizó mastectomía.

Nuestro hospital se caracteriza por recibir pacientes de todo el país y países limítrofes, que no tienen cobertura médica, clases sociales bajas o media baja, y quizás por esta razón la forma de presentación es en el 35-40% con carcinomas localmente avanzados.

Se analizaron 35 pacientes durante ese período que realizaron quimioterapia previo a su tratamiento quirúrgico con cuadrantectomía y vaciamiento axilar (4 pacientes se descartaron por falta de datos).

Los esquemas de quimioterapia realizados previo a la cirugía se observan en la Figura 1.

Veintitrés (23) de las pacientes recibieron 6 ciclos de AC (doxorubicina 60 mg más ciclofosfamida 600 mg/m²) cada 21 días (66%).

Cinco (5) de ellas recibieron 6 ciclos de AD (doxorubicina 50 mg más docetaxel 75 mg/m²) cada 21 días (14%), una paciente realiza 4 ciclos y suspende los restantes por toxicidad.

Siete (7) realizaron ACx4 cada 15 días (con factor estimulante de colonias de granulocitos) más 12 semanas de paclitaxel semanal: P (dosis densa) de las cuales una (1) era Herb2 +++ y realizó trastuzumab por 1 año (20%) (Figura 2).

Todas las pacientes que realizan quimioterapia neoadyuvante son evaluadas al 3-4 ciclo, si no hay respuesta clínica se cambia el esquema.

A las pacientes que presentaban un T4b o "piel de naranja" al inicio, se les realizó una biopsia mediante *punch* en cada cuadrante para descartar enfermedad antes de realizar la cirugía.

Las pacientes completaron todos sus ciclos

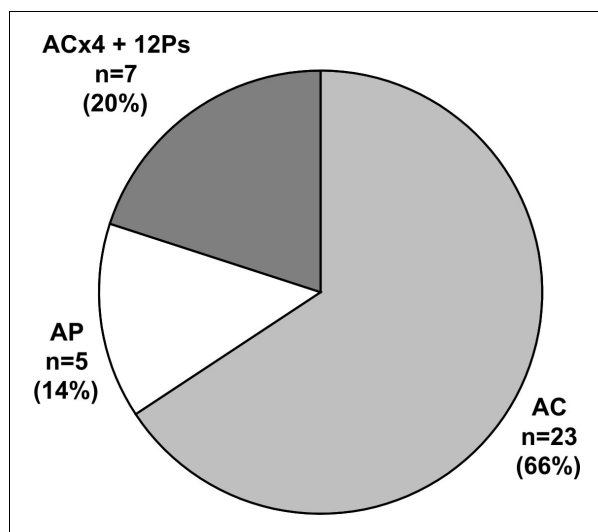


Figura 2. Quimioterapia.

Edad	n	%
25-39 años	6	17,14
40-49 años	9	25,71
50-65 años	18	51,42
>65 años	2	5,71

Tabla I. Edad de las pacientes.

de quimioterapia previa a la cirugía, y se operaron a los 30 días de finalizado el último ciclo.

Durante el acto quirúrgico se realiza la congelación de los márgenes quirúrgicos, tratando de que éstos sean mayores a 1 cm; si hay dudas que la reducción tumoral es en forma fragmentada, se realiza además una ampliación de márgenes.

Todas las pacientes realizaron radioterapia postratamiento quirúrgico, excepto una.

Las pacientes con receptores positivos realizaron tamoxifeno por 5 años o hasta la progresión.

Las edades de las pacientes se muestran en la Tabla I. La edad promedio fue 52,68 años (25-76).

Los tumores eran de 5 cm o mayores clínicamente, y se los clasificó por estadios según el TNM clínico y la imaginología: 1 paciente IIa

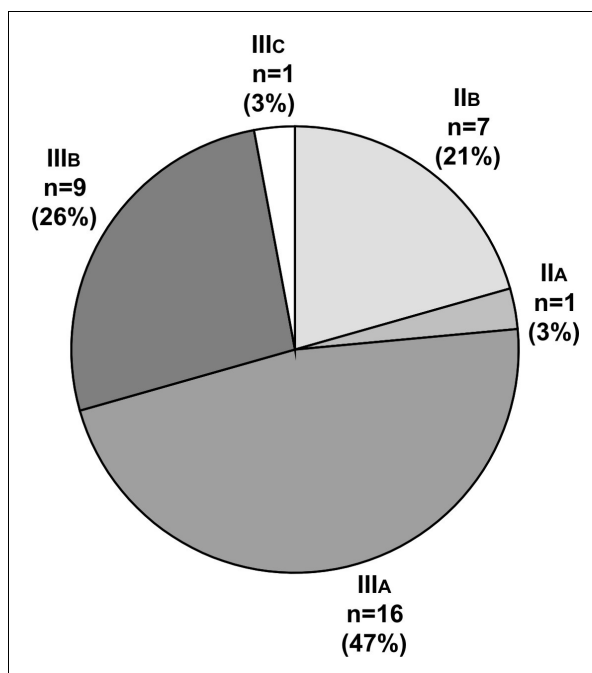


Figura 3. Estadios prequimioterapia.

(3%); 7 pacientes IIb (21%); 16 pacientes IIIA (47%); 9 pacientes IIIB (26%); 1 paciente IIIC (3%) (Figura 3).

Treinta y dos (32) tumores fueron carcinomas ductales infiltrantes, 2 carcinomas lobulillares y 1 carcinoma medular.

Dos (2) pacientes presentaron carcinomas bilaterales sincrónicos.

Los grados histológicos de los tumores eran: el 31% indiferenciados; el 66% semidiferenciados; y sólo el 3% (1 paciente) GH1 (Figura 4).

Con respecto a los receptores hormonales y Her-2/neu, tuvimos el inconveniente que durante los años 2003 y 2004 no se realizaba el Herb2 si no era pedido por el médico oncólogo, ya en el año 2005 se comenzó a realizar en toda paciente junto con los receptores hormonales.

Por esta razón el porcentaje de pacientes Herb2+++ (1) es muy bajo comparado con el porcentaje que indica la literatura en general.

En el 43% de las pacientes no se evaluó el Herb2.

Triple negativos fueron 11 pacientes. RH ne-

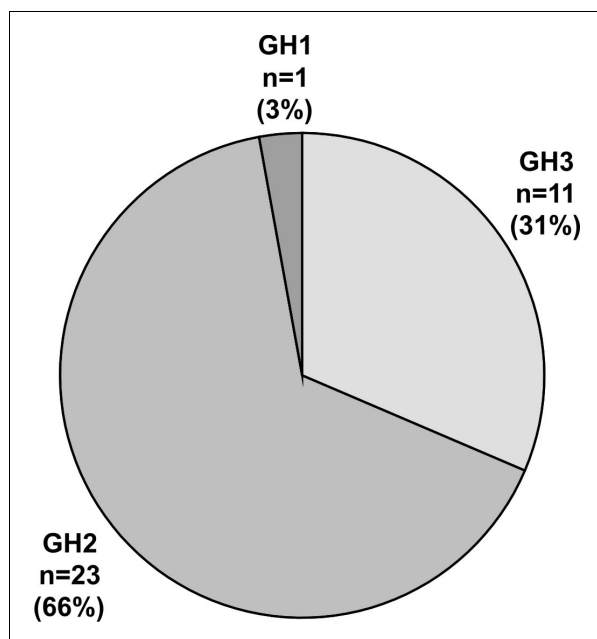


Figura 4. Grado histológico.

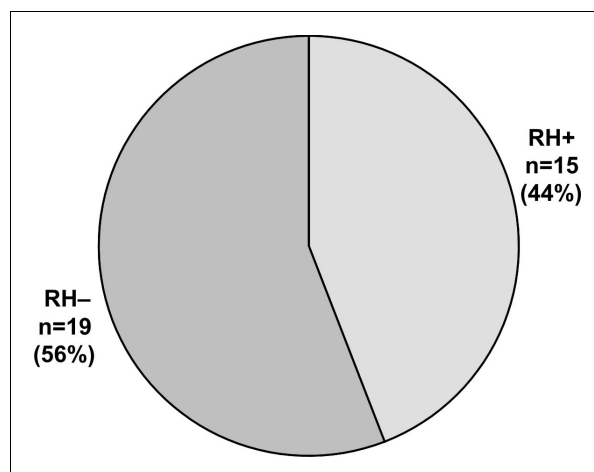


Figura 6. Receptores hormonales.

Cuatro (4) pacientes en la recidiva o metástasis modificaron los receptores; 2 RH negativos viraron a positivos en la metástasis y 2 tuvieron el Herb2+++ (1 RH+ y 1 RH-, Herb2-).

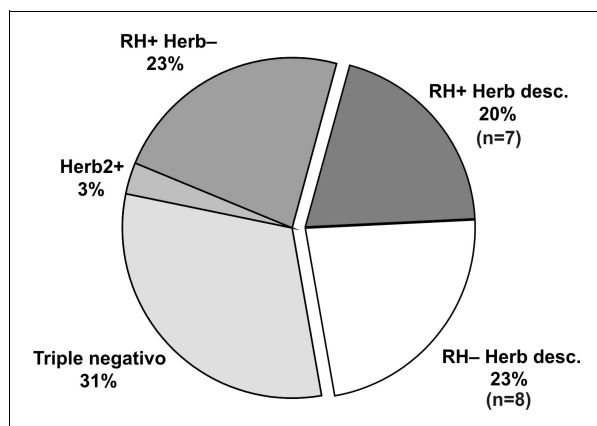


Figura 5. Receptores.

gativo Herb2 desconocido 8 pacientes. RH+ Herb2 negativo 8 pacientes. RH+ Herb2 desconocido 7 pacientes (Figura 5).

Si sólo tomamos las pacientes con receptores hormonales negativos, eran el 56% del total (Figura 6).

Se observó que 2 pacientes con receptores y Herb2 negativos (por core) previo a la quimioterapia, presentaron receptores positivos en la anatomía patológica posterior a la cirugía.

RESULTADOS

Se pudo realizar el tratamiento conservador en el 17% de las pacientes que realizaron tratamiento neoadyuvante.

- De las 7 pacientes que realizaron dosis densa, 2 tuvieron RCP y 3 presentaron focos microscópicos aislados de carcinoma ductal infiltrante con axila negativa, 1 RCP en la mama y axila 1/16 (se la clasificó como mayor del 95%), 1 tuvo respuesta mayor del 50% (RH+). Cuatro (4) de ellas continúan vivas y sin recidiva ni metástasis a la fecha (57%) ($p=0,7915$). Una está actualmente viva, pero con progresión local del tumor, siendo éste irreseccable por múltiples metástasis cutáneas. Dos fallecieron.
- Nueve (9) de las pacientes que realizaron AC×6 presentaron progresión de enfermedad. Catorce (14) pacientes continúan libres de enfermedad (60,8%).
- De las 5 pacientes que realizaron DD×6 sólo 2 se encuentran sin progresión (40%) ($p=0,7218$).

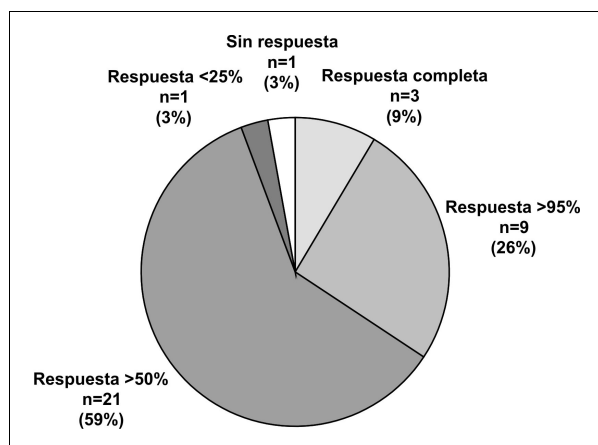


Figura 7. Respuesta anatomopatológica.

Si bien la sobrevida libre de enfermedad en los tres esquemas de quimioterapia presenta una p no significativa, impresiona ser menos eficaz el esquema concurrente de doxorubicina-doce-taxel.

Respuesta anatomopatológica

El 9% tuvo respuesta completa patológica (sin lesión residual en mama y axila). El 26% respuesta patológica mayor del 95% (tumor restante en la mama de 0,1 a 0,7 mm; o respuesta completa en la mama y 1 ganglio positivo) (Figura 7).

Del total de estas pacientes (respuesta mayor del 95%), se encuentran vivas y sin recidiva ni metástasis a la fecha actual 5 de ellas (62,5%).

Las pacientes con RCP fueron 3 casos:

- Estadio IIIc, triple negativo, fallecida.
- Estadio IIIc, triple negativo, fallecida.
- Estadio IIIA, 53 años, tumor de 10 cm de ingreso, axila positiva, RH E-P+ 30%, Herb+++ , hace dosis densa seguida de trastuzumab, RT volumen mamario y boost, presenta 6 años libre de enfermedad (33,3%).

Ahora veamos si comparamos las que presentaron respuesta patológica mayor del 95%, la sobrevida libre de enfermedad fue de 62,5% y

Respuesta patológica	n	Libres de enfermedad	%
>95%	8	5	62,50
>50% + <25%	20	9	55,00
RCP	3	1	33,33

Tabla II

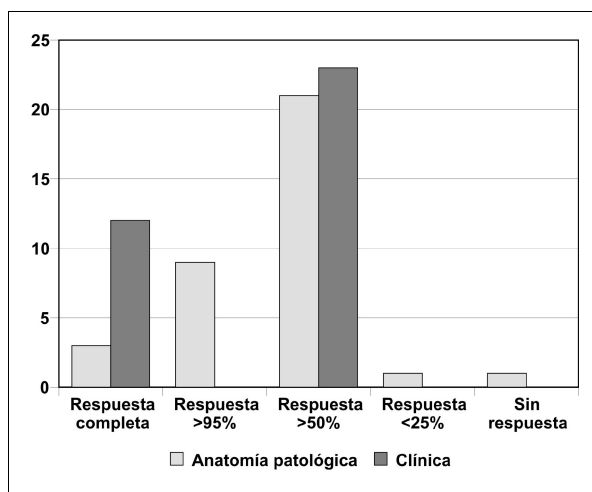


Figura 8. Respuesta clínica versus anatomía patológica.

en las pacientes con respuesta patológica mayor del 50% y menor del 25% fue de 55%, $p=0,95$ (Tabla II).

Respuesta clínica versus respuesta patológica

Muchas veces la respuesta clínica no se relaciona con la respuesta anatomopatológica, ya que la valoración de la paciente posquimioterapia es dificultosa, palpándose un aumento de consistencia, sin tumor.

Tanto la ecografía como la mamografía tampoco son certeras, ya que nos puede mostrar imágenes iguales o mayores, que posteriormente en la anatomía patológica no son reflejo de mayor o igual tumor sino de esclerosis cicatrizal.

Inversamente también la imaginología puede mostrar respuesta completa que no se condice posteriormente con la anatomía patológica.

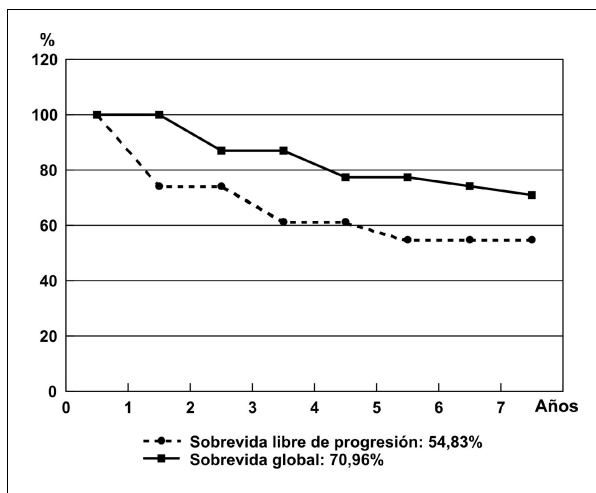


Figura 9. Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

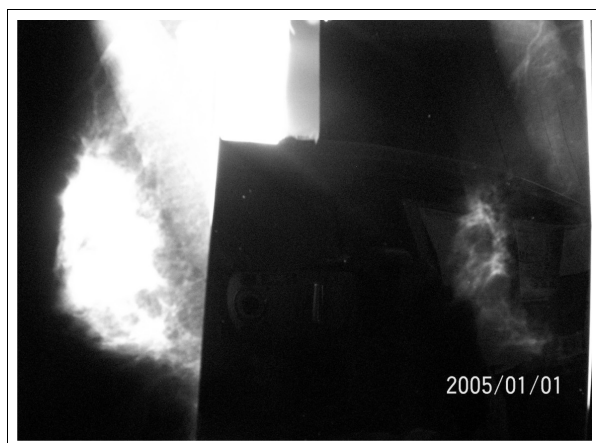


Figura 10. Prequimioterapia (izquierda) y posquimioterapia (derecha):

Encontramos que clínicamente impresionaba respuesta completa en 12 pacientes (34,28%) y mayor del 50% en las restantes, las respuestas anatomopatológicas completas no siempre se relacionaron a la respuesta completa clínica (Figura 8).

La axila era positiva clínicamente prequimioterapia en 27 pacientes (77,14%), en 8 de ellas negativa. El resultado del vaciamiento axilar durante la cirugía fue de 17 pacientes con axila po-



Figura 11. Prequimioterapia (10 cm).

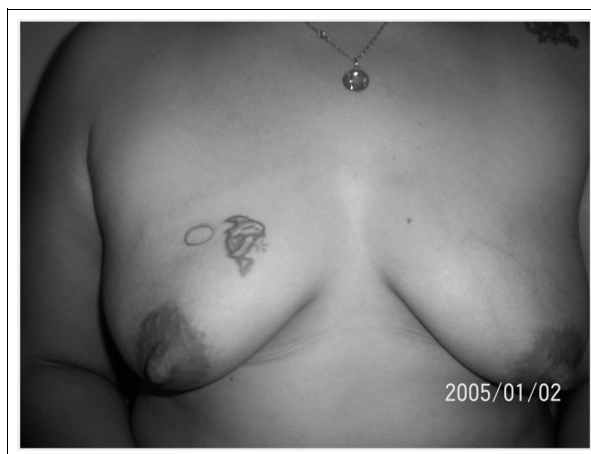


Figura 12. Posquimioterapia (1 cm).

sitiva (48,57%), 4 pacientes evaluadas como axila negativa fueron positivas en la cirugía.

Una paciente fue evaluada como buena respuesta clínica, pero la tumorectomía por diferido informa lesión de 7x7 que comprometía toda la pieza, con linfangitis carcinomatosa y márgenes comprometidos, axila negativa, por lo que se realiza una mastectomía, al mes de la primer cirugía (Figuras 10 a 13).

Prequimioterapia: 10 cm (Figuras 10 y 11).

Posquimioterapia: 1 cm (Figuras 10 y 12).

Poscirugía: RCP (Figura 13).



Figura 13. Poscirugía.

	Al año	3 años	5 años
Recidivas	3		
Metástasis	1	4	2
Recidiva + metást.	4		

Tabla III. Recidivas y metástasis.

Recidivas y metástasis

Las recidivas locales y regionales se observaron sólo el primer año poscirugía (Tabla III).

Dos (2) pacientes presentaron recidiva local (RL) y 1 recidiva local y regional.

Dos (2) fallecieron a los 2 años posteriores a la cirugía (Tabla IV).

Cuatro (4) presentaron RL o regional sincrónicamente con metástasis. Tres (3) fallecieron (Tabla V).

Las pacientes que presentaron sólo metástasis fueron 7 (4 fallecidas): 1 caso al año; 4 casos a los 3 años; y 2 casos a los 5 años (Tabla VI).

La enfermedad residual se observó en el 2,85% de las pacientes.

La recidiva local/regional sola fue el 8,57%.

La recidiva local/regional sincrónica con metástasis fue el 11,42%.

Del 20% de recidivas totales fallecieron el 71% de las pacientes.

El 22,58% de las pacientes presentó metástasis sin recidivas locales o regionales.

Del total de pacientes progresadas falleció el 64,28% (Tabla VII).

Del total de pacientes fallecidas (9): una fue por IAM no debido a su patología de base. Las restantes 8 pacientes mueren por metástasis múltiples, una con tórax en coraza.

En los porcentajes indicados en la Tabla VII se descartó una RL aparecida a los 4 años del tratamiento quirúrgico, ya que la paciente no realizó RT y además presentaba hacia 3 años metástasis óseas y hepáticas.

La supervivencia libre de enfermedad (SLF) fue del 54,83%, del total de las pacientes analizadas; y la supervivencia global (SG) fue de 70,96% (Figura 9).

DISCUSIÓN

En el NSABP B18 se observó una respuesta patológica completa del 13%, una respuesta clínica completa en el 35% de las pacientes pero sólo el 17% de las pacientes con un tumor mayor de 5 cm tuvo una respuesta clínica completa. En este mismo trabajo se demostró que la respuesta patológica completa era una predicción de mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global; esto se observó especialmente en el grupo de las mujeres mayores de 50 años. No nos olvidemos que este trabajo tiene un alto porcentaje de tumores menores de 4 cm.^{6,7}

El estudio GEPARDO mostró diferencias en las diferentes ramas del trabajo. Respuesta clínica: (AC-DOC 55,7% y en ADOC 31,2%) con un beneficio claro para el uso de tratamiento de quimioterapia secuencial, tanto en la respuesta clínica como patológica (AC-DOC 14% y ADOC 7%). Aunque en este estudio sólo el 15% de las pacientes tenía un tumor mayor de 5 cm y el 40% axila positiva clínica.⁴

En el trabajo aquí expuesto, la única pacien-

Edad	Estadio	GH	QT	Resp. AP	Tiempo de proa	RH	RT
1	38	IIIA	Lobulillar	DD	>95%	Al año igual cuadrante	Neg. Vol.+boost
2	39	IIIA	3	AD×6	RCP	Al año igual cuadrante	Triple neg. Vol.+boost
3	40	IIIA	1	DD	>95%	Al año RL+axila+supra	Triple neg. Vol.+boost+supra

DD: Dosis densa. AD: Doxorubicina más docetaxel. RCP: Respuesta completa patológica.
>95%: No fue mayor de 0,7 cm

Tabla IV. Recidivas locales y regionales.

Edad	Estadio	GH	QT	Resp. AP	Tiempo a la proa	RH	RT
4	42	IIb	3	AC×6	<50%	1 año RL+mtts ósea	Positivos Vol.+boost
5	56	IIIA	3	AC×6	>50%	1 año R supra+mtts ósea	Positivos Vol.+boost+supra
6	59	IIb	Lobulillar	AD×6	>50%	1 año R axilar+mtts ósea	Neg. Vol.+boost+supra
7	25	IIIC	3	DD	RCP	1 año R supra+mtts pulm.	Triple neg. Vol.+boost+supra

DD: Dosis densa. AD: Doxorubicina más docetaxel.

Tabla V. Recidivas con aparición sincrónica de metástasis.

Edad	Estadio	GH	QT	Resp. AP	Tiempo a la proa	RH	RT
8	54	IIIA	G3	AC×6	>50%	3 años mtts óseas	Neg. Vol.+boost
9	34	IIIA	G3	AD×6	>50%	1 año mtts ósea+hígado	Positivos No realizó
10	76	IIb	G2	AC×6	<50%	3 años mtts óseas	Positivos Vol.+boost
11	61	IIIA	G2	AC×6	<50%	3 años mtts óseas	Triple neg. Vol.+boost bilat.
12	61	IIb	G2	AC×6	>50%	5 años mtts ósea	Posit. Herb- Vol.+boost
13	62	IIb	G2	AC×6	>95%	5 años mtts ósea	Positivos Vol.+boost bilat.
14	53	IIIA	G3	AC×6	<25%	3 años mtts óseas	Triple neg. Vol.+boost+supra

Tabla VI. Metástasis.

	n	%
Enfermedad residual	1	2,85
Recidiva local (RL)	3	8,57
RL más metástasis	4	11,42
Metástasis	7	22,58
Muertes	9	25,71
Vivas	23	70,96
Libres de enfermedad	18	54,83
TOTAL	35	100,00

Tabla VII

te que presentó RCP y que continúa viva y libre de enfermedad después de 6 años de tratamiento fue Herb2+++ y realizó trastuzumab.

Concuera con el resultado observado en el NOAH con una disminución del 41% del riesgo de recurrencia, progresión o muerte, en la rama de las pacientes que recibieron trastuzumab, con

una sobrevida libre de enfermedad a los 3 años de 71% Her2+++ versus 56% sin trastuzumab y 67% en el grupo control Her2 negativo.¹¹

La mayoría de los trabajos no considera importante para la sobrevida libre de enfermedad la respuesta casi completa patológica, se evalúa como respuesta residual mínima entre 0,1 mm y 1,3 cm. ¿Por qué tomar un rango tan amplio? ¿No sería más útil tomar un rango menor, por ejemplo 0,1 a 0,5 mm?

Aunque todavía está en discusión el valor que ésta podría tener, ya hay un trabajo retrospectivo que muestra que la RCP más CDIS tendría igual impacto en la SLF y SG que la RCP.¹⁵

En nuestro trabajo las pacientes presentaban el 77,00% axila clínicamente positiva, y con tratamiento neoadyuvante descendió al 48,57%.

La respuesta axilar a la quimioterapia podría ser mejor predicción de sobrevida libre, que la respuesta del tumor primario.⁷

Las recidivas locales solas (descontando las que aparecieron sincrónicamente con metástasis) fueron el 8,57% a 5 años, todas ellas aparecieron al año del tratamiento quirúrgico, en pacientes jóvenes, en premenopausia, con buena respuesta clínica y patológica, y con receptores negativos.

Del grupo de pacientes menores de 40 años (6 pacientes), de las cuales 4 pacientes progresaron y falleció el 50%, sólo el 34% se encuentra libre de enfermedad, lo cual habla de un subgrupo a evaluar y tratar quizás en forma más agresiva que lo habitual.

¿Esto nos avala a pensar que en toda paciente joven es mejor la mastectomía?

Se deben considerar varios factores: biológicos, el estadio clínico previo al tratamiento, el subtipo molecular, la edad de la paciente (las jóvenes son una poderosa predicción de recidiva local, después de cirugía conservadora).

Sin embargo, no hay evidencias de que una operación mayor (mastectomía), reduzca la recidiva local, si no hay una buena terapia sistémica.^{2,12}

Actualmente se habla de la utilización de resonancia magnética para el monitoreo de quimioterapia neoadyuvante (muy difícil en un medio hospitalario como el nuestro).

Justamente en este tipo de pacientes, la resonancia tiene muchas limitaciones, con supra- y subestimaciones del 30%.^{1,5}

Ahora, si tomamos todas las recidivas (20%) de nuestro trabajo (no se incluye la paciente que no realizó RT), se podría inferir que este porcentaje de falla en el control local sería muy elevado como para considerarlo una alternativa de tratamiento quirúrgico postratamiento neoadyuvante; sin embargo, no olvidemos que había un 76% de pacientes con estadio III, y que todas las pacientes que presentaron una recidiva regional habían realizado radioterapia en volumen ma-

mario, *boost* y supraclavicular.

Probablemente esto se deba a la progresión natural de la enfermedad y no a falla del tratamiento conservador.

La recidiva regional es una predicción de enfermedad metastásica; ya Fisher observa que sólo el 27% estaba libre de enfermedad a distancia, a 5 años de tratamiento.¹²

Nosotros observamos que sólo el 29% de las pacientes con recidivas continuaba viva a 5 años de tratamiento.

La recidiva local temprana en pacientes con axila negativa, se considera insensibilidad a la quimioterapia adyuvante y radioterapia, con disminución de la sobrevida;¹² sin embargo, en nuestro trabajo las que recidivaron tempranamente son las que a su vez tuvieron las mejores respuestas patológicas, por lo que no se consideraría resistencia a la quimioterapia, y sí tumores con buenas respuestas, pero con una evolución natural muy agresiva.

Con respecto a las pacientes con carcinoma lobulillar observamos que los 2 casos (receptores hormonales negativos) tuvieron buena respuesta a la quimioterapia, pero presentaron progresión de la enfermedad local y a distancia.

Este tipo de tumores presenta una RCP del 2% solamente, en comparación con el carcinoma ductal infiltrante (RCP 15%); se cree que esto se debe a que la respuesta va a ser mejor solamente en aquellos lobulillares pleomórficos y receptores negativos (el 93% de los carcinomas lobulillares presenta receptores hormonales positivos), pero no nos olvidemos que es una entidad diferente con biología y clínica diferente, por lo que no está claro si debiera tratarse igual al carcinoma ductal, probablemente sólo respondan al tratamiento neoadyuvante un grupo muy reducido como los que presenten receptores negativos y $\text{Herb}2+++$.⁸⁻¹⁰

El tratamiento conservador le brinda a la paciente mejor calidad de vida, ya que disminuye el estrés generado por el síndrome de gran trauma de los amputados (se equipara a la ampu-

tación de un miembro desde el punto de vista psicooncológico), disminuye los costos que significan las cirugías reconstructivas y el costo psicológico de someterla a éstas, por lo que consideramos que es un beneficio importante que le brindamos a la paciente; a pesar que siempre nos genera la duda de “a quién sí y a quién no, ¿le doy realmente un beneficio o la perjudico?” ¿Vale la pena perder el pronóstico que nos brinda una axila virgen de tratamiento? ¿Son seguros los márgenes?

¿Por qué no un tratamiento conservador con un resultado regular?, si actualmente podemos mejorarlo con tratamientos menos cruentos y con buenos resultados estéticos como la lipotransferencia o un dorsal, si la progresión de enfermedad va a depender más de otros factores que el tratamiento local/regional.

No hay un justificativo más que nuestra propia inseguridad en el tratamiento brindado, ya que las recidivas y la progresión de la enfermedad en estos estadios son probablemente producidos por la biología tumoral.

La quimioterapia neoadyuvante es una gran herramienta, no sólo para evaluar la posibilidad de conservar la mama, sino para quizás posibilitar una mejor sobrevida en algunas pacientes muy seleccionadas (que actualmente todavía no podemos identificar claramente), individualizando el tratamiento con cada paciente, y no entusiasmándonos con las buenas respondedoras al tratamiento local/regional (triple negativos, GH3), ya que éstas también suelen ser las de peor pronóstico y mala respuesta a largo plazo.

CONCLUSIONES

- La respuesta clínica fue completa en el 34,28% de las pacientes.
- La respuesta completa patológica (RCP) fue del 9%.
- No encontramos mejor sobrevida libre de

enfermedad en las pacientes con RCP (33,33%).

- Las pacientes que tuvieron respuesta patológica mayor al 95%, tuvieron una leve mejoría en la sobrevida libre de enfermedad (62,5%), comparada con las restantes (55,0%), pero la p no es significativa ($p=0,95$).
- El 77% de las pacientes era axila clínicamente positiva y descendió al 48,57% post-tratamiento.
- Las pacientes que sólo tuvieron recidiva local y regional (8,57%) fueron pacientes jóvenes, en la premenopausia, con buena respuesta clínica y patológica, y con receptores negativos.
- Las pacientes que presentaron recidivas regionales/locales con metástasis sincrónicas (11,4%) fueron porcentajes similares entre RH positivos y negativos, con un alto porcentaje de grados histológicos indiferenciados.
- Todas las recidivas aparecieron al año del tratamiento quirúrgico.
- Del total de pacientes con recidivas falleció el 71%.
- Sólo el 34% de pacientes menores de 40 años se encuentra libre de enfermedad, lo cual habla de un subgrupo a evaluar y tratar quizás en forma más agresiva que lo habitual.
- La sobrevida libre de enfermedad del total de las pacientes fue del 54,83% y sobrevida global 70,96%
- No se observaron diferencias importantes en la sobrevida libre de enfermedad entre las pacientes tratadas con los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados (p no significativa), aunque impresiona una tendencia a menor sobrevida en aquellas tratadas con doxorubicina-docetaxel concurrente.

REFERENCIAS

1. Horvath E. Resonancia nuclear magnética mamaria, indicaciones 2009. *Rev Arg Mastol* 2009; 28(100): 200-213.
2. Morrow M. El impacto del subtipo molecular en el tratamiento del cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2009; 28(100): 228-239.
3. Valero V, Hortobagyi G, et al. Locally advanced breast cancer. *Oncologist* 1996; 1: 8-17.
4. von Minckwitz G, Raab G, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676-2685.
5. Tozaki M, Kobayashi T, et al. Breast-conserving surgery after chemotherapy: value of MDCT for determining tumor distribution and shrinkage pattern. *Am J Roentgenol* 2006; 186(2): 431-9.
6. Bear H, Anderson S, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2019-2027.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685.
8. Purushotham A, Pinder S, Cariati M, et al. Neoadjuvant chemotherapy: not the best option in estrogen receptor-positive, HER2-negative, invasive classical lobular carcinoma of the breast? *J Clin Oncol* 2010; 28(22): 3552-3554.
9. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis J. Neoadjuvant vs. adjuvant systemic treatment in breast cancer: meta-analysis? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-3194.
10. Pestalozzi B, Zahrieh D, Mallon E, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast. Combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3006-3014.
11. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab vs neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377-384.
12. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2466-2473.
13. Hortobagyi G, Buzdar A. Locally advanced breast cancer: A review including the M. D. Anderson Experience. High-Risk Breast Cancer-Therapy. Springer-Verlag, Berlín 1991; pp.382-415.
14. Hernández G, Bernardello E, Pinotti J. Cáncer de mama. Interamericana, 1998.
15. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2650-2655.

DEBATE

Dr. Petrache: La primer pregunta es, ¿cómo estadifican a las pacientes desde el punto de vista local/regional y sistémico?, esto es si le hacen mamografía, ecografía; ¿cómo evalúan la axila y si hacen habitualmente ganglio centinela pre- pos- y si vacían a todas las pacientes. La segunda pregunta es, ¿cómo estadifican sistémicamente a las pacientes?, si las estadifican con placa de tórax, ecografía y centello, o sabiendo que son localmente avanzadas y hay un porcentaje que tienen riesgo de ser metastásicas le piden tomografía. La tercer pregunta es, ¿cómo definieron la respuesta completa patológica?, si es solamente en la mama, en la mama y en la axila; si definen en la axila también como la evaluaron antes para definir que tiene respuesta completa patológica.

Dra. Horton: Todas las pacientes se estadificaron como dije anteriormente, por clínica e imaginología; o sea, se hicieron por la clínica y por la mamografía y ecografía. Todas las pacientes entran en tratamiento neoadyuvante; se le hace una *core biopsy* para tener el diagnóstico. La axila normalmente fue estadificada clínicamente, no hicimos punción previa para evaluar esa axila y decir con certeza que era patológica, pero la realidad es que una paciente que tiene un tumor de 10 cm y una axila clínicamente patológica, mucho no necesita. Si usted se fija en

los resultados, nosotros en realidad subestudiamos a algunas pacientes también, porque mostramos que el 77% tenía una axila positiva clínica y cuando fuimos al vaciamiento axilar, no me acuerdo el total, creo 4 de las 8 pacientes que supuestamente tenían una axila clínicamente negativa, terminaron teniendo una axila positiva postratamiento neoadyuvante. Por lo tanto, probablemente, a pesar de que la estadificación fue clínica y por imaginología y la axila se evaluó clínicamente, habría pacientes con estadios más avanzados de lo que realmente nosotros estadificamos. Referente a cómo entraban, normalmente se las mandamos al oncólogo con centellograma óseo hecho, con la placa de tórax y con una rutina. El oncólogo evalúa si quiere una tomografía; por lo general, a menos que tengamos la sospecha de alguna metástasis ya clara, no le pedimos la tomografía de entrada.

Dr. Lerzo: No son preguntas, son algunas aclaraciones. Ganglio centinela en estas pacientes no se hace porque por el tamaño tumoral está totalmente contraindicado. Generalmente, todas las pacientes tienen estadificación para descartar patología metastásica con centellograma óseo, tomografía computarizada, tórax, abdomen y pelvis (si no tienen evidencia de compromiso neurológico no se hace tomografía o resonancia de cerebro) y rutina de laboratorio, etc. Hay una película que se llama "Muerto al llegar", y bien, estas pacientes cumplen con esas condiciones en un alto porcentaje. Muchas veces hay una subestadificación, porque en todas estas pacientes yo creo que si tuviéramos la oportunidad de hacer PET Scan a todas de inicio, el 70% tienen compromiso más allá de la axila y la mama, Tuve oportunidad de participar en un estudio de tratamiento neoadyuvante, donde tuvimos oportunidad de hacerles PET Scan basal y el 40% a 50% de las pacientes tenían compromiso del mediastino, de la mamaria interna o a distancia; o sea, que muchas veces se les está haciendo un tratamiento quirúrgico a pacientes que posiblemente tengan enferme-

dad sistémica de inicio. En cuanto a los ganglios, que había preguntado cómo estaba la respuesta completa, la Doctora aclaró en un gráfico cuáles eran con respuesta completa histopatológica en el tumor primario y cuáles tenían axila positiva y respuesta completa en el tumor primario.

Dra. Horton: Disculpe, le aclaro eso; me olvidé que lo había preguntado. Las que puse con 9% de respuesta completa patológica, son con respuesta completa axila y mama. Las que consideré respuesta mayor del 95% son las que introduje dentro de aquellas que tenían 0,1 a 0,7 mm de respuesta en la mama o que tenían respuesta completa en la mama y un ganglio positivo en axila; esas las clasifiqué como mayores del 95% como respuesta; no como respuesta completa patológica. Que es la discusión en donde se entra generalmente en los trabajos como en NSABP 18, donde envuelven muchas veces todo eso. Consideran que una axila positiva podría ser con la respuesta completa de la mama, la consideran respuesta completa patológica; en este caso las discriminé. Incluso hablo de que muchas veces lo que se considera como respuesta residual mínima, que la catalogan como de 0,1 a 1,35 es lo que se podría llegar a bajar y evaluar mejor a esas pacientes, que tuvieron una respuesta muy buena, entre 0,1 y 0,5 mm, ¿por qué no? Porque no podría ser tan buena como aquella que tiene el carcinoma ductal in situ como el trabajo que muestra el MD Anderson, esa es mi pregunta. Obviamente con las pacientes que tenemos no podemos decir con certeza si este porcentaje con una "p" no significativa tiene valor, que obviamente no lo tiene por el número, son muy pocas.

Dr. Müller: Yo he detectado claramente que el espíritu de su trabajo fue volver a traer el tratamiento conservador postratamiento neoadyuvante. Esto lo nombra Mónica Morrow. En todo el mundo el objetivo del tratamiento neoadyuvante es tratar de hacerle tratamiento conservador. Yo recuerdo que el Hospital Fernández

hizo un trabajo importante en tratamiento neoadyuvante con este mismo espíritu que usted comenta y creo que una de las conclusiones del trabajo era que habían tenido un porcentaje elevadísimo de recidivas en un corto tiempo. Quisiera saber qué cantidad de recidivas locales tuvieron postratamiento conservador, posterior al tratamiento neoadyuvante?

Dra. Horton: Si tomo todas las recidivas, locales, regionales, con sus metástasis sincrónicas es el 20% de las pacientes. Ahora, si las dividí como las subdividí, en pacientes que hicieron recidiva local o regional nada más, son el 8,57%. Hay un caso que no incluyo, es una paciente que tenía 3 años de metástasis ósea y hepática, y hace una recidiva local, pero no tenía radioterapia hecha.

Dra. Margossian: Felicitaciones por el trabajo y justamente a propósito de la pregunta del Dr. Müller, hay dos cosas que me llamaron la atención en este trabajo, una es el alto porcentaje de receptores de estrógeno negativos, 56% de todas las pacientes, cosa que me parece muy alto. Un comentario con referencia a ese trabajo del Hospital Fernández que se presentó con el Dr. Allemand y el Dr. Núñez De Pierro en 1997, donde tuvimos el mismo número de recidivas locales, era entre el 20% y 21% postratamiento neoadyuvante, comparado con un 6% de recidivas locales en tratamientos o estadios iniciales; con lo cual, concluíamos que era una tasa realmente alta de recidivas locales y hay que pensar muy seriamente qué hacer con la paciente. Porque como usted bien dijo, ése es otro número que me llamó mucho la atención, de las que hicieron las recidivas locales el 70% murieron por cáncer de mama.

Hay otro tema que es la evaluación mamográfica de las lesiones. Eso fue un tema que tocamos también en ese año, que realmente nos resultó muy difícil. Luego de la evaluación exhaustiva mamográfica y ecográfica de la respuesta de las pacientes, en la mamografía se seguía viendo una imagen muy parecida al tumor

original y después encontrábamos respuestas completas o patológicas completas en la histología, que no condecía con la imagen mamográfica. En la mamografía muchas veces se ven tractos fibrosos y restos que parecen tumorales y después no lo son. Con lo cual es muy difícil la evaluación de la respuesta de estas pacientes.

Dra. Horton: Por eso mostré las imágenes, porque muchas veces uno cree que tienen respuestas completas clínicas, uno cree que tienen respuestas completas mamográficas y después en la anatomía patológica no es así; o a la inversa, creemos que realmente no respondieron y en realidad sí respondieron. Es muy difícil evaluar la paciente que ha hecho tratamiento neoadyuvante, clínica y mamográficamente solamente. Con la ecografía se comenta que podría haber mejores posibilidades, realmente nosotros no lo vemos así. No vemos que con la ecografía tengamos mejores resultados, ni con la mamografía ni con la clínica. Un poco a veces depende de hacer una amplia tumorectomía. Si tengo dudas y toco que queda más lesión, ampliar más; a veces obviamente se juega la estética que es lo que uno pretende conservar. Pero creo que a pesar que el trabajo es muy controvertido, obviamente, uno tiene que pensar que la paciente que hace una recidiva regional, como mostré que era el 11%, junto con una metástasis, esa paciente en realidad iba a hacer igual la metástasis. Incluso las pacientes que hicieron recidivas locales, lo llamativo que mostré es que son pacientes menores de 39 años y lo que me mostraron esas pacientes es que recidivaron a los 6 meses. Se les hace la mastectomía, la quimioterapia, recidivan sobre el lecho de la mastectomía y se mueren a los 2 años; o sea, tampoco son pacientes que hicieron primero la recidiva local y evolucionaron como uno esperaría en una paciente de un estadio I, sino que evolucionan como pacientes realmente estadios muy avanzados. Por lo tanto, seguramente ya tienen metástasis y seguramente son carcinomas que aunque le hiciéramos una mastectomía van a evolu-

cionar igual, es lo que pude sacar como conclusión. Creo que lo que dice de respuesta completa patológica que tiene mejor sobrevida como el NSABP 18 o NSABP 27, no están identificadas cuáles son realmente las que se benefician. Le estamos haciendo un montón de tratamiento neoadyuvante a pacientes que por ahí nos sobrevive una, como en este caso; o sea, realmente la que más se benefició de todas éstas es la que seguramente hizo trastuzumab que tenía un tumor de 10 cm y tiene 6 años libre de enfermedad. Habría que ver si haciendo tratamiento adyuvante, habría evolucionado también igual. Habría que verlo, no lo sabemos.

Dr. Müller: A modo de comentario está la experiencia en el Hospital Piñero. En los últimos 2 años prácticamente no hemos tenido nunca respuesta completa del estudio histopatológico. También agregaría que nunca tuvimos respuesta clínica completa en el hospital. Es una realidad que hemos visto en los últimos 2 años de no haber podido constatar ni respuesta clínica ni patológica completa.

Dr. Allemand: Voy a hacer un comentario con respecto a lo que decía la Doctora. Me parece que uno de los problemas que tenemos cuando queremos cotejar nuestros resultados con los resultados del MD Anderson u otras instituciones, es que estamos comparando peras y manzanas. Es decir, los carcinomas localmente avanzados que vemos nosotros son los carcinomas que comentó el Dr. Lerzo. Creo que estos carcinomas no tienen nada que ver con los estadios iniciales que presenta la gente del MD Anderson, que tienen respuesta hasta del 50% o 60%, no tienen nada que ver con nuestras pacientes, por lo que no son comparables. Felizmente lo comentó la Dra. Margossian y no lo comento yo, porque parecería que quiero comentar el trabajo nuestro del hospital del cual participó la Dra. Margossian, la tasa nuestra para ese momento nos pareció inaceptable porque cuadruplicaba la tasa de cirugía conservadora de estadios iniciales. La discusión de si la enferme-

dad local y la enfermedad sistémica van de la mano, no lo sabemos, es una discusión que nos queda a futuro a todos, a oncólogos, cirujanos, etc. En cambio sé (ya con un poco más años que usted), que el control local de la enfermedad no es un hecho menor y hay estudios de Richard Pitto del *overview* de Oxford donde el control local a 20 años garantiza una mejor sobrevida. Yo creo que no lo podemos discutir esto. Sé que estas pacientes tienen alta chance de tener enfermedad sistémica de inicio, no demostrable clínicamente, pero en un porcentaje muy alto. Creo que el control local "en ese caso" puede tener un peso diferente al que tiene una enferma con un estadio inicial. Creo que los protocolos de quimioterapia neoadyuvante, por lo menos en la Argentina, no los podemos cotejar contra resultados de lo que pasa en EE.UU. Tal vez en la India y en África, pero no con EE.UU.

Dr. Lerzo: La casuística del MD Anderson son tumores de más de 2 cm, éstos son de más de 5 cm, ahí hay una pequeña diferencia. Igual la sugerencia internacional actualmente para los tratamientos neoadyuvantes son que por lo menos tiene que tener de 22 a 24 semanas de duración. Se recomienda no interrumpir el tratamiento sistémico para hacer la cirugía, sino hacerlo todo de inicio prequirúrgico, porque eso hace que el ataque al tumor sea persistente. Entonces, no podemos poner en la misma bolsa la quimioterapia neoadyuvante con densidad de dosis y secuencial que dura 24 semanas de tratamiento como mínimo, que al tradicional y viejo esquema clásico de AC×3, cirugía y AC×3; la respuesta no va a ser la misma. La referencia internacional es en tumores de más de 2 cm y la discusión del tratamiento neoadyuvante para ver si hacemos cirugía conservadora o no, es cuando uno tiene una paciente con un tumor de 3 cm, mama grande, para ver si lo podemos achicar. En esto la discusión no va.

Dr. Allemand: Acá, es ver si la podemos operar.

Dr. Lerzo: Por eso, acá la mitad de las pa-

cientes ni siquiera eran para mastectomía. Inclusive la recomendación actual es intensificar los estudios para hacer tratamiento prequirúrgico sistémico en tumores de más de 1 cm. Esto se relaciona con el primer trabajo de las *core biopsy*, porque más allá de tener el diagnóstico inicial para ir a la cirugía con el diagnóstico, está en tener el diagnóstico biomolecular del tumor

para hacer la terapia sistémica adecuada. Sabemos todos que no es lo mismo si es Her2 positivo que negativo, si es triple negativo, etc. En cuanto al hospital, tenemos el 30% de las pacientes aproximadamente triple negativo, es una incidencia bastante alta, pero quizás tenga que ver con el grupo étnico que tenemos, ya que muchas pacientes son de países limítrofes.