

MONOGRAFÍA

CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRATAMIENTO

Paula Trotti

RESUMEN

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) comprende un grupo heterogéneo de escenarios clínicos: tumores mayores de 5 cm (T3), compromiso de piel o pared torácica (T4), enfermedad ganglionar avanzada (ganglios axilares homolaterales fijos o compromiso homolateral de ganglios supraclaviculares, infraclaviculares, o mamilarios internos) y el carcinoma inflamatorio (CI). Este último, considerado subgrupo de CMLA (por diferencias clínicas, epidemiológicas y biológicas), se asocia a una edad temprana al diagnóstico, grado tumoral alto y receptores de estrógeno negativos, lo que contribuye a su peor pronóstico con respecto a los no inflamatorios.

Durante los últimos 60 años, el manejo del CMLA evolucionó en forma considerable. La terapia combinada, cirugía, terapia sistémica adyuvante o neoadyuvante y radioterapia, es la que brinda los mejores resultados tanto cosmiéticos como de pronóstico. La introducción de la tratamiento neoadyuvante posibilitó la realización de cirugías conservadoras en pacientes que eran candidatas a mastectomía, permitió la medición directa in vivo de la sensibilidad del tumor y la resistencia a alguna droga. A pesar de esto, las sobrevida global (SG) y libre de enfermedad (SLE) no se modifican al compararla con el tratamiento adyuvante. Los resultados expuestos en los estudios analizados avalan el uso combinado de antraciclinas y taxanos para obtener la máxima reducción del tamaño tumoral. Las pacientes con CMLA y HER2 positivo deben ser consideradas para recibir trastuzumab, luego de valorar los riesgos individuales de cada paciente. El tratamiento hormonal neoadyuvante constituye una alternativa en pacientes afeosas, con comorbilidades y receptores positivos.

En lo referente a la estadificación axilar, si bien la biopsia del ganglio centinela es estándar en los cánceres de mama tempranos, en los CMLA su seguridad y efectividad se encuentran en investigación.

El pronóstico de pacientes con CMLA está estrechamente relacionado con el estadio y la evaluación de respuesta al tratamiento neoadyuvante. La sobrevida difiere ampliamente entre una paciente con carcinoma inflamatorio y otra con un tumor de 5 cm sin compromiso ganglionar. El tratamiento del CI si bien está basado en la modalidad combinada, al igual que los no inflamatorios, existe consenso en no realizar cirugía conservadora (por la alta tasa de recurrencia local), biopsia de ganglio centinela y/o cirugía reconstructiva inmediata.

Para finalizar, en los últimos años, estudios en biología molecular intentan

identificar marcadores tumorales que funcionen como blanco para el tratamiento individualizado de estas pacientes.

Palabras clave

Cáncer de mama localmente avanzado. Carcinoma inflamatorio. Terapia neoadyuvante. Pronóstico. Sobrevida global. Sobrevida libre de enfermedad. Epidemiología.

SUMMARY

The locally advanced breast cancer (LABC) encompasses a heterogeneous group of clinical scenarios: tumors larger than 5 cm (T3), involvement of skin or chest wall (T4), advanced nodal disease (ipsilateral axillary nodes fixed or commitment homolateral supraclavicular lymph , infraclavicular, or internal mammary) and inflammatory carcinoma (IC). The latter, considered a subgroup of LABC-due to clinical, epidemiological and biological features-, is associated to high tumor grade and negative estrogen receptor, all of which contribute to the poorer prognosis compared to non-inflammatory ones.

During the past 60 years, the management of LABC has evolved considerably. Combination therapy -surgery, adjuvant or neoadjuvant drugs and radiation-provides the best results (both cosmetics and prognosis). The introduction of neoadjuvant therapy, allowed conservative surgeries in patients who were previously candidates to mastectomy. Besides, it also provided the possibility of in vivo measurement of tumor sensitivity and resistance. Despite these, overall and free disease survival rates remain unchanged; particularly when compared to adjuvant therapy. The results of international studies support the use of anthracyclines and taxanes. HER2-positive patients should be considered for trastuzumab. Hormonal neoadjuvant therapy may be an alternative for elderly patients with severe comorbidities and positive estrogen receptors.

Regarding axillary staging, although the sentinel node biopsy is standard in early breast cancers in LABC is still under research.

The prognosis of patients with LABC is closely related to the stage and the response to neoadjuvant therapy. Survival differs widely from one patient to another (e.g. woman with inflammatory carcinoma has worse prognosis than another with a 5cm tumor without lymph node compromise). Inflammatory carcinoma treatment should be combined –as well as in non-inflammatory tumors; and there is consensus on non performing conservative surgery (due to high of local recurrence rates), sentinel node biopsy and/or immediate reconstructive surgery.

Finally, molecular studies are trying to identify tumor markers that may function as a target for individualized treatment of these patients.

Key words

Locally advanced breast carcinoma. Inflammatory carcinoma. Neoadjuvant therapy. Prognosis. Free disease survival. Overall survival. Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) comprende un grupo heterogéneo de tumores, englobando un amplio rango de escenarios clínicos: tumores mayores de 5 cm (T3),

compromiso de piel o pared torácica (T4), enfermedad ganglionar avanzada (ganglios axilares homolaterales fijos o compromiso homolateral de ganglios supraclaviculares, infraclaviculares, o mamaros internos) y el carcinoma inflamatorio (CI). El término CMLA hace referencia a un

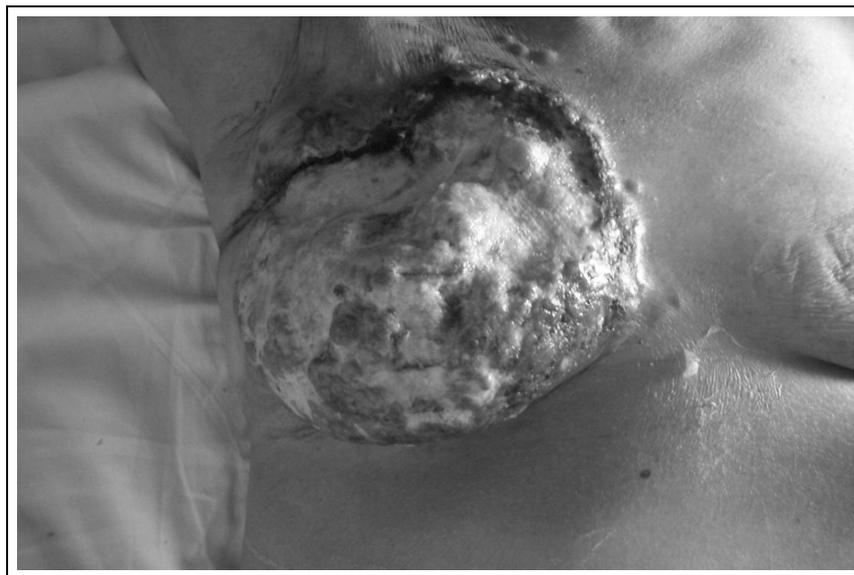


Figura 1. CMLA no inflamatorio.
Cortesía Dr. Alberto Santomé. Hospital C. Durand.

estadio avanzado no metastásico de los tumores mamarios.¹

El carcinoma inflamatorio es considerado un subgrupo de los CMLA, puesto que presenta diferencias en la clínica, epidemiología y biología. Está asociado a una edad temprana en el momento del diagnóstico, alto grado tumoral, receptores de estrógeno negativos. Esto contribuye a su peor pronóstico con respecto a los no inflamatorios.²

Durante los últimos 60 años, el manejo del CMLA evolucionó de forma considerable. Inicialmente, las pacientes eran tratadas con mastectomía radical, posteriormente se le agrega la radioterapia. Los desalentadores resultados de ambas modalidades y los prometedores resultados de la terapia sistémica adyuvante, hizo que ésta fuera incorporada junto a la cirugía y a la radioterapia en el manejo de estas pacientes, llamándose: "Modalidad de terapia combinada".³

El pronóstico es también heterogéneo y dependiente del tamaño tumoral, del grado de compromiso de los ganglios y de la presencia o ausencia de carcinoma inflamatorio.

En esta monografía se realizará una revisión y actualización de la epidemiología, diagnóstico, estadificación, factores de pronóstico y modalidades terapéuticas del CMLA. Por su parte, el carcinoma inflamatorio se desarrollará brevemente y por separado, por presentar diferentes características clínicas, epidemiológicas y biológicas.

Definición

Se define CMLA, a la paciente con diagnóstico de cáncer de mama que presente al menos una de las siguientes características (Figura 1):

- Tumor mayor de 5 cm (T3).
- Compromiso extensivo de ganglios regionales (N2 y N3).
- Compromiso directo de la pared torácica o piel con edema (incluyendo piel de naranja), con ulceración o con nódulos satélites, confinados a la misma mama (otros cambios discretos como retracción de la piel o del pezón no constituyen evidencia de tumor avanzado localmente).

Estadio	Tumor primario (T)	Ganglios linfáticos regionales (N)	Metástasis a distancia (M)
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
TO Sin evidencia de enfermedad. T1 Tumor menor de 2 cm de diámetro. T2 Tumor de 2 a 5 cm de diámetro. T3 Tumor mayor de 5 cm de diámetro. T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel. T4a Extensión a la pared torácica. No incluye los músculos pectorales. T4b Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel o ganglios satélites en la piel limitados a la misma mama. T4c T4a y T4b juntos. T4d Carcinoma Inflamatorio. N0 Sin metástasis a ganglios regionales. N1 Metástasis en ganglios axilares homolaterales móviles. N2 Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos (N2a) o metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente evidentes*, sin metástasis en ganglios axilares clínicamente evidentes* (N2b). N3 Metástasis en ganglios subclaviculares homolaterales (N3a), metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna y axila, ambos homolaterales y clínicamente evidentes* (N3b), metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales (N3c). M0 Sin metástasis a distancia. * Clínicamente evidente implica ganglios detectados por el examen clínico o por estudios de imágenes (excluyendo la linfografía radioisotópica).			

Tabla I. Estadificación TNM, 6ª edición 2002. American Joint Committee on Cancer (AJCC).

- Tumores considerados inoperables pero sin metástasis a distancia (incluyendo el compromiso de los ganglios supraclaviculares).
- Carcinoma inflamatorio (CI).

En la estadificación TNM del AJCC, el cáncer de mama localmente avanzado está representado por los estadios IIB, IIIA, IIIB, IIIC, como muestra la Tabla I. La revisión hecha en el año 2002 del sistema de estadificación del AJCC, reclassificó el compromiso de los ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales (N3) creando el estadio IIIC. Puesto que la sobrevida libre de en-

fermedad (SLE) y la sobrevida global (SG) de estas pacientes son iguales que las del estadio IIIB sin metástasis supraclaviculares, los hacen pasibles de tratamiento local/regional.⁴

Epidemiología

Desde que se universalizó el uso de la mamografía como método de *screening*, la proporción de pacientes con diagnóstico de CMLA disminuyó. En poblaciones donde el *screening* mamográfico se realiza en forma regular, el porcentaje de pacientes con CMLA es menos del 5%.⁵

Sin embargo, en países con pocos recursos la frecuencia es mayor, convirtiéndose en una forma de presentación común que puede alcanzar hasta un 40% de los casos. Posiblemente esto se deba a factores como un bajo nivel educativo y socioeconómico que asegure el acceso al control médico.

La distribución por edades de pacientes con estadio III de cáncer de mama al momento del diagnóstico en los Estados Unidos es similar a la de los otros estadios (Tabla II).⁶

El carcinoma inflamatorio se trata de una entidad relativamente rara, con una incidencia del 1-6%.⁷ Levine et ál. publicaron una tasa de incidencia que varía del 6% al 10% para mujeres blancas y negras respectivamente.⁸ Según los informes del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), la incidencia anual se ha incrementado en mayor medida que el cáncer de mama no inflamatorio en los últimos años.^{9,10}

Un análisis reciente hecho por Hance et ál. sobre la información provista por el SEER de pacientes con cáncer de mama diagnosticados entre los años 1988 y 2000 muestra que el 2% correspondía a carcinoma inflamatorio, con una edad media en el momento del diagnóstico de 58,8 años (más jóvenes que las pacientes con carcinoma no inflamatorio); su tasa de incidencia había aumentado del 2,0 al 2,5 ($p < 0,001$), mientras que la del no inflamatorio había disminuido del 2,5 al 2,0 ($p = 0,0025$). También vio que la incidencia fue mayor en mujeres negras que en mujeres blancas.⁸

En nuestro país en un trabajo publicado por la Dra. Azar, realizado en el Instituto Ángel H. Roffo entre enero de 1985 y diciembre de 2003, se presentó una serie retrospectiva de 74 casos de carcinomas inflamatorios clínicos asistidos en el Instituto. El 20% de la población de carcinomas ingresados anualmente correspondían a carcinomas de mama localmente avanzados, dentro de los cuales el 20% eran carcinomas inflamatorios.¹¹

En el trabajo publicado por el Dr. Allemand

Edad (años)	Estadio III (%)
Menor o igual a 29	192220191812
Entre 30 y 39	
Entre 40 y 49	
Entre 50 y 59	
Entre 60 y 69	
Entre 70 y 79	
Mayor o igual a 80	

Tabla II

en el año 2004 sobre un total de 2.550 casos de cáncer de mama, diagnosticados en el Hospital J. A. Fernández de Buenos Aires durante el período 1986-2003, el 17,7% correspondieron a CMLA.¹²

Diagnóstico y evaluación pretratamiento

Como en los demás cánceres de mama, el CMLA puede ser detectado por mamografía. Si bien en mucho de los casos son tumores fácilmente palpables y visibles, y algunos de ellos presentan un largo período de evolución previo al diagnóstico, aquellos que se presentan sin una masa dominante requerirán estudios por imágenes, incluso RMN.

El diagnóstico histológico y definitivo se obtiene generalmente a través de una punción con aguja gruesa (*core biopsy*). También pueden ser requeridas biopsias por incisión.

Una vez que el diagnóstico es hecho, la paciente debe ser sometida a una evaluación de estadificación para establecer la extensión de la enfermedad y poder descartar enfermedad a distancia (estadio IV).

Según recomiendan las Guías de Práctica en Oncología NCCN-V.2.2010¹³ se debe realizar:

- Examen físico completo incluyendo el examen neurológico para evaluar signos de metástasis a distancia.
- Hemograma, incluyendo recuento de plaquetas.
- Función hepática y FAL.
- Radiografía de tórax o TAC.

- Mamografía bilateral para descartar una lesión clínicamente oculta en la misma mama o en la contralateral. Ecografía si es necesario.
- Determinación prequimioterapia de receptores hormonales RE/RP y HER2.
- Consejo genético si la paciente tiene alto riesgo de cáncer de mama hereditario.

Estudios adicionales son opcionales o pueden estar dirigidos hacia un síntoma o anormalidad en otro estudio:

- RMN.
- *Scanner* óseo (categoría 2B*).
- TAC de abdomen y pelvis o ecografía o RMN (categoría 2B*).
- PET/TC *scanner* (categoría 2B*).

* Categoría 2B: la recomendación está basada en escaso nivel de evidencia y no hay consenso uniforme NCCN (pero tampoco un mayor desacuerdo). Las demás recomendaciones son categoría 2A, que está basada en un escaso nivel de evidencia, pero hay consenso uniforme NCCN.

La ecografía es útil para medir el tamaño del tumor pero es aún más importante para evaluar el compromiso de los ganglios axilares, supraclaviculares e infraclaviculares.

La RMN es usada principalmente para definir la extensión local de la enfermedad, sobre todo cuando los otros métodos no pudieron definirla claramente.

El PET/TC es útil en situaciones donde los estudios estándares son sospechosos. También son beneficiosos en identificar enfermedad regional insospechada y/o metástasis a distancia, junto a los otros métodos estándares de imágenes.

En el caso del carcinoma inflamatorio, su diagnóstico es clínico. Los criterios clásicos fueron establecidos por Haagensen en 1956 y continúan vigentes. Se presenta generalmente con

signos de inflamación en la mama afectada, que incluyen calor, rubor, dolor, induración, edema de piel que involucra más de dos tercios de la mama, piel de naranja y en algunos casos, tumor difusamente palpable. Considerado por la AJCC como T4d, forma parte del extenso y heterogéneo estadio III, si bien tiene características propias que lo diferencian de los otros tumores localmente avanzados. Los síntomas por lo general progresan rápidamente y las pacientes presentan ganglios axilares comprometidos para el momento en que se presentan a la consulta médica. En la anatomía patológica es característica, pero no patognomónica, la invasión linfovascular extensa por embolias tumorales que involucran la dermis.¹⁴ Así como en los otros CMLA, se debe tomar biopsia con aguja gruesa para el estudio histológico, incluyendo piel. Debido a su patrón de invasión y la falta de formación de masa resulta difícil su visualización por imágenes convencionales.

Factores de pronóstico

Los factores de pronóstico del CMLA son similares a los de los estadios tempranos. Estos incluyen el compromiso ganglionar linfático y tamaño tumoral como los más importantes, en cuanto a su impacto en la supervivencia.

Muchas de las pacientes con CMLA tienen ganglios axilares comprometidos junto a sus tumores, pero existe un subgrupo con grandes tumores primarios sin compromiso ganglionar. Según Carter et ál. en su artículo "Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases", el pronóstico de las pacientes sin metástasis ganglionares es mejor. Valagalussa et ál. en su artículo "T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combining modality treatment", publicó que las tasas de supervivencia a los 5 años fueron de 65%, 36% y 16% para tumores de mama que medían menos de 5 cm, entre 5 y 10 cm y más de > 10 cm, respectivamente.¹ En el mismo trabajo

Tamaño tumoral	Número de casos	Supervivencia (%)
Mayor de 5 cm	26988096301259	62,7
Ganglios negativos		82,2
1-3 ganglios positivos		73,0
4 o más ganglios positivos		45,5

Tabla III

mencionado anteriormente, Carter et ál. observaron que las tasas de sobrevida variaron de 45,5% para los tumores con diámetro mayor o igual a 5 cm con ganglios axilares positivos, a 96,3% en tumores menores de 2 cm sin compromiso ganglionar. También mostró que el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar son indicadores de pronóstico independientes pero aditivos. Encontró una relación lineal directa entre el tamaño tumoral y el número de casos con compromiso ganglionar; en pacientes con tumor mayor o igual a 5 cm se espera el compromiso de al menos un ganglio en el 71% de los casos. Por último, observó que los efectos adversos del tamaño tumoral en la supervivencia fue menor cuando los ganglios linfáticos no estaban involucrados, como se ilustra en la Tabla III.¹⁵

El rol de los receptores hormonales en el pronóstico de pacientes con CMLA es incierto. Un estudio realizado por Stewart et ál. evidenció que la presencia de receptores de estrógeno positivos predecía un prolongado período libre de enfermedad y sobrevida global, pero sólo en el subgrupo de pacientes con tumores operables. Otros factores de pronóstico como el grado nuclear, subtipo histológico, índices de proliferación, tienen el mismo significado que para los estadios tempranos de cáncer de mama.⁶

Tratamiento

Históricamente, el CMLA fue considerado inoperable no sólo porque era técnicamente no resecable, sino también por tratarse de una enfermedad con alto riesgo de metástasis, recurrencia local y/o muerte, a pesar de una resección quirúrgica agresiva. Haagenson y Stout

(1943), dos cirujanos del Memorial Hospital in New York, publicaron los resultados del tratamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama. De las 1.040 pacientes revisadas, 61% fueron tratadas con mastectomía y 36% de éstas presentaron sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los 5 años. Revisando los casos de recurrencia de la enfermedad, los autores identificaron ocho factores que se asociaban a la recurrencia: edema extenso de la piel de la mama, nódulos satélites, nódulos paraesternales o intercostales, edema del brazo, metástasis supraclaviculares o a distancia y carcinoma inflamatorio, los cuales fueron considerados por éstos como criterios de inoperable. Finalmente los autores contraindicaron la cirugía en pacientes con CMLA por su pobre pronóstico.

Luego, estudios que combinaban cirugía con radioterapia mostraron un marcado aumento del control local (80% aproximadamente) pero sólo un modesto impacto en la sobrevida global a los 5 años (33-50%).¹⁶ Posteriormente en los años setenta, basados en el concepto de cáncer de mama como enfermedad sistémica, se introdujo la quimioterapia en el tratamiento. Los trabajos que estudiaron el rol de la quimioterapia adyuvante en el manejo del tumor primario operable, mostraron un aumento significativo del tiempo libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG).¹⁷ Con el advenimiento de la quimioterapia posoperatoria para los estadios tempranos de la enfermedad, surgieron dos paradigmas independientes, uno direccionado al control de la enfermedad local/regional y otro a la eliminación de la micrometástasis tumoral.¹⁸

En el año 1984, Gröhn et ál. publicaron un trabajo donde *randomizaron* 120 pacientes con

cáncer de mama operable estadio III, en el cual un grupo recibió radioterapia posoperatoria, otro quimioterapia, y otro una combinación de ambos con o sin inmunoterapia con levamisol. Éstos publicaron un artículo de 3 años de seguimiento, cuyos resultados fueron los siguientes: los efectos de la inmunoterapia no pudieron ser evaluados por el corto tiempo de seguimiento, las pacientes que recibieron radioterapia sola tuvieron el peor pronóstico, y las que recibieron tratamiento combinado el mejor. Los resultados fueron estadísticamente significativos.¹⁹ Recién en los años ochenta comienza a emplearse la terapia combinada sistémica y local/regional en el tratamiento del CMLA.

La mayoría de la información disponible para el manejo del CMLA proviene de estudios de fase II o de revisiones retrospectivas de experiencias en distintas instituciones, contándose con escasos estudios *randomizados* y controlados.

Quimioterapia neoadyuvante (QTNA)

Como la quimioterapia adyuvante fue haciéndose más efectiva en el control de la enfermedad sistémica y local/regional, se generó el interés en el uso de ésta en el preoperatorio (conocida como terapia neoadyuvante, primaria o de inducción) para el tratamiento de tumores operables. Uno de los estudios *randomizados* más importantes que compararon tratamiento neoadyuvante *versus* tratamiento adyuvante fue el The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 (NSABP B-18). En éste 1.523 mujeres con cáncer de mama primario T1-3 N1-0 M0 fueron seleccionadas aleatoriamente en dos grupos. El primero recibió como tratamiento 4 ciclos de doxorubicina más ciclofosfamida antes de la cirugía y el segundo el mismo régimen pero posterior a la cirugía. Como resultado se observó que las pacientes del primer grupo tuvieron una respuesta clínica completa en el 36% de los casos, pero sólo el 17% de los que tenía CMLA con tumor primario

mayor a 5 cm tuvo una respuesta clínica completa. La tasa de respuesta a la quimioterapia primaria fue de 75% para todas las pacientes con CMLA comparado con 81% en las pacientes con tumores de 2-5 cm de diámetro y 79% de las pacientes con tumores menores de 2 cm. En este estudio no se vieron diferencias comparando ambos grupos (adyuvante y neoadyuvante) con relación a SLE (66,3% *vs.* 66,7%), SG (80,0% *vs.* 79,6%) a los 5 años. Sin embargo, hubo un aumento significativo de las cirugías conservadoras luego de la quimioterapia primaria (60% *vs.* 67%) y más alto en aquellas mujeres con tumores mayores o iguales a 5 cm (3% *vs.* 22%). Lamentablemente, la tasa de recurrencia local/regional en este subgrupo de pacientes con cirugía conservadora fue más alta (15% *vs.* 7%).^{6,18}

Otro estudio con selección aleatoria importante es el Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. Pacientes con tumores de mama operables fueron seleccionadas al azar en dos grupos. El primero recibió 4 ciclos de fluorouracilo más epirrubicina más ciclofosfamida en el preoperatorio, el segundo grupo recibió el mismo régimen en el posoperatorio. El objetivo del estudio era comparar si la quimioterapia neoadyuvante tenía mejores resultados en cuanto a la SLE y SG que la quimioterapia adyuvante. Como resultado se vio que el uso de la quimioterapia neoadyuvante tiene similares resultados en términos de SLE, SG y control local/regional que la quimioterapia posoperatoria convencional. Por otro lado, la quimioterapia preoperatoria logró reducir el tamaño tumoral y permitir cirugías conservadoras. En comparación con el estudio anterior, no se vieron diferencias con respecto al tiempo de recurrencia local/regional entre ambos grupos.¹⁷

Sin embargo, a pesar de que los estudios hasta ahora realizados muestren que no existen diferencias con respecto a la SLE y SG entre la

quimioterapia neoadyuvante y la adyuvante, la realización de la QTNA nos brinda algunas ventajas:

- Reducción del tamaño del tumor primario y de ganglios positivos, permitiendo en casos seleccionados cirugía conservadora.
- Medición directa in vivo de la sensibilidad de las células tumorales al régimen de quimioterapia (la temprana identificación de resistencia a alguna droga permitió su discontinuación e instaurar una terapia más efectiva).
- Administración temprana de quimioterapia para el tratamiento sistémico.
- Llegada de la droga al tumor a través de un sistema vascular intacto.

En contrapartida podemos enumerar las siguientes desventajas:

- Retraso del tratamiento local. Menos del 5% de las pacientes con CMLA presentó progresión de la enfermedad durante la quimioterapia neoadyuvante. Éstos como aquellos que responden poco pueden demorar la terapia local.
- Puede inducir el desarrollo de una resistencia temprana a la droga.
- Tiene que actuar sobre un tumor de mayor tamaño.
- Puede aumentar el riesgo de complicaciones de la cirugía y de la radioterapia.¹⁶

Evaluación de la respuesta de la QTNA

Para evaluar la respuesta de la quimioterapia neoadyuvante en la mama se utiliza hace 20 años la medida clínica de la masa. El WHO (The World Health Organization) definió:

- Respuesta clínica completa (RCc): desaparición de toda enfermedad detectable clínicamente en la mama y en los ganglios linfáticos.
- Respuesta clínica parcial (RCp): requiere la reducción de más del 50% en la suma de las

dos dimensiones perpendiculares más grandes de masas tumorales detectables.

- Enfermedad progresiva: aumento de más del 25% en la suma de las dos dimensiones perpendiculares más largas, o aparición de nuevas lesiones.

Para evitar las variaciones interpersonales en la evaluación clínica, la paciente debe ser examinada por la misma persona antes y después de la quimioterapia.

Estudios por imágenes como la mamografía o la ecografía, tienen una utilidad limitada para monitorear la respuesta. En el estudio "Relative value of physical examination, mammography and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma", se correlacionó la medición del tumor primario y de los ganglios linfáticos a través del examen físico, la mamografía y la ecografía, con los resultados anatomopatológicos antes y después de realizar quimioterapia neoadyuvante. Los autores realizaron un estudio retrospectivo con 100 mujeres con CMLA que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Todas las pacientes tuvieron una evaluación clínica, mamográfica y ecográfica antes y después de la quimioterapia. Como resultados vieron que el examen físico es el que mejor se correlaciona con los hallazgos histopatológicos en cuanto a la medición del tumor primario ($p=0,0003$), mientras que la ecografía fue la mejor predicción del tamaño de los ganglios linfáticos axilares.^{20,27}

Algunas series sugieren el beneficio del PET scan en el monitoreo de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Un estudio evaluó el uso del PET [18F] FDG como predicción de la respuesta histopatológica temprana durante el tratamiento sistémico primario de los tumores localmente avanzados. Los autores se basaron en la hipótesis demostrada en otros estudios, de que los cambios en el metabolismo del tumor

ocurren tempranamente durante el curso del tratamiento sistémico. En este estudio prospectivo multicéntrico se realizaron 272 FDG-PET en 104 pacientes, uno de base (n=104), después del primer (n=81) y del segundo ciclo (n=81) de quimioterapia. Se midió el nivel de SUV (valor de captación estandarizado) de FDG y sus cambios relativos luego de los ciclos de quimioterapia buscando su habilidad para predecir la respuesta histopatológica. Todas las pacientes fueron operadas luego de la quimioterapia y la respuesta histopatológica se definió como ausencia de tumor residual (pCR) o tumor residual microscópico menor o igual a 2 mm (MRD). Los resultados obtenidos fueron: 16% de las 104 pacientes tuvieron respuesta histopatológica y el 84% no respondieron. Todas las pacientes que presentaban un SUV de base menor de 3,0 (n=24) no tuvieron respuesta histopatológica. El SUV descendió un 51% después del primer ciclo de quimioterapia en respondedoras histopatológicas, en comparación con un descenso del 37% en las no respondedoras (p=0,01). Las no respondedoras histopatológicas fueron identificadas con un valor de predicción negativo del 90%. Resultados similares fueron encontrados después del segundo ciclo. Concluyeron que el PET-FDG es un método útil para predecir la respuesta del tratamiento neoadyuvante según el nivel de captación de la FDG midiendo el SUV de base y después de cada ciclo de quimioterapia.²¹

Con respecto a la RMN, hay estudios que comparan su utilidad con la de los métodos tradicionales ya mencionados. Estos sugieren que la RMN podría ser utilizada para monitorizar la respuesta a la QTNA, sobre todo en el caso de multicéntrico y carcinoma lobulillar, donde las imágenes de la mamografía son difusas y difíciles de evaluar. Con una sensibilidad del 63% al 100%, la RMN parece ser un método seguro para evaluar el volumen del tumor residual después de la QTNA en grandes tumores. El patrón morfológico del cáncer de mama en la RMN es

variable y parece ser predicción de la respuesta a la quimioterapia. Han sido identificados cinco tipos de patrones de imágenes distintos: masa circunscripta, infiltración tisular nodular, infiltración difusa del tejido, realce parcheado y distribución septada, cada uno con diferente predicción de respuesta parcial o completa (77%, 38%, 20%, 0% y 25%, respectivamente). Recientemente, Patridge et ál. estudiaron a 58 pacientes con cáncer de mama que habían realizado RMN con contraste en forma previa y posterior a la quimioterapia neoadyuvante. El cambio del volumen tumoral tenía una fuerte asociación con el tiempo hasta la recurrencia. Grandes tumores con menores volúmenes de reducción, tuvieron recurrencias más tempranas.^{22,23}

Respuesta a la QTNA y sus implicancias

La evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es esencial para el manejo de los CMLA. La enfermedad residual luego de la quimioterapia neoadyuvante aparenta tener un impacto importante en la sobrevida. La gran mayoría de las pacientes que fueron tratadas con quimioterapia de inducción mostraron responder a la terapia. Aproximadamente entre 10% y 20% de las pacientes tuvieron una respuesta completa (RC), 50-60% tuvieron una respuesta parcial. Las pacientes que tuvieron respuesta completa al tratamiento mostraron mejor pronóstico.²⁴

En nuestro país, el trabajo del Dr. Allemand sobre su experiencia en CMLA en el Hospital Fernández de Buenos Aires, mostró una tasa de respuestas objetivas en la serie de pacientes presentada del 70,4% (incluyendo respuestas completas entre el 5% y el 19% de los casos).¹²

En un estudio de Kuerer et ál. reportaron una serie de 372 pacientes con CMLA que recibieron tratamiento neoadyuvante. El 12% tuvieron una respuesta clínica y patológica completa y una significativa mejor sobrevida.¹

Varios estudios demostraron que indepen-

dientemente del esquema de drogas utilizado, las pacientes no respondedoras tuvieron un pronóstico desfavorable y la falta de respuesta a la QTNA predijo una escasa respuesta patológica; esto se traslada a su pobre pronóstico.^{25,26}

En el NSABP B-27, las pacientes que no tuvieron respuesta clínica luego de 4 ciclos de QTNA con antraciclinas, mostraron una tasa de recurrencia de la enfermedad mucho mayor que las que sí respondieron (49,0% vs. 35,1%).²⁷

La quimioterapia neoadyuvante también puede convertir ganglios axilares clínicamente positivos en patológicamente negativos (pN0) entre 23-38% de las pacientes con CMLA. La respuesta axilar al tratamiento neoadyuvante parece constituir la predicción más importante de SLE y SG, más que la respuesta del tumor primario. Las pacientes con ganglios linfáticos negativos después de la quimioterapia neoadyuvante tienen mejor pronóstico que aquéllas con ganglios positivos y el riesgo de recurrencia y muerte aumenta en proporción al número de ganglios comprometidos.¹⁶

En el estudio más grande, NSABP B-18, ya referido anteriormente, 185 pacientes tenían ganglios linfáticos axilares positivos al examen físico. Luego del tratamiento neoadyuvante, 135 casos (73%) tuvieron una respuesta clínica completa en la axila y 29 casos (16%) tuvieron una respuesta clínica parcial. En el 59% de las pacientes con tratamiento neoadyuvante no se encontró evidencia de metástasis ganglionar, en comparación con 43% de las pacientes tratadas con quimioterapia posoperatoria.¹⁸ En el NSABP B-27, fueron *randomizadas* 2.411 mujeres en tres grupos: uno que recibió doxorubicina, adriamicina y ciclofosfamida preoperatorio; el segundo que recibió adriamicina y ciclofosfamida (AC) más docetaxel preoperatorio; y el tercero AC preoperatorio más docetaxel posoperatorio. En este trabajo el 15,5% de las pacientes con respuesta patológica completa en la mama tuvieron metástasis ganglionares en la histopatología en contraposición con 35,4% de

las que tuvieron respuesta clínica completa. Por lo tanto los autores concluyeron que el estatus ganglionar se correlaciona con la respuesta patológica en la mama a la quimioterapia preoperatoria en todos los grupos.

Muchos estudios científicos aseguran que el nuevo estadio postratamiento de quimioterapia de inducción refleja el pronóstico de la paciente. Pacientes con respuesta patológica completa presentan una SLE a los 5 años del 95%, aquéllas con tumores residuales en estadio I SLE 84%, estadio IIB y estadio IIIA, 65% y 68%, respectivamente.

Por lo tanto, la respuesta clínica completa no siempre implica respuesta patológica completa. La respuesta del tumor primario puede ser mayor que la de los ganglios linfáticos de la axila, como si éstos fueran más resistentes a la quimioterapia.²⁸

Probablemente la respuesta completa local/regional refleje la quimiosensibilidad de las metástasis ocultas, con lo cual se explica que las pacientes con respuesta completa tengan mejor pronóstico en cuanto a SLE y SG.

Otros autores investigaron la existencia de una relación entre los grupos de la clasificación molecular con la respuesta a la QTNA. En uno de estos trabajos, 68 pacientes con cáncer de mama que recibieron QTNA fueron agrupadas según la clasificación molecular usando inmunohistoquímica en luminal A, luminal B, HER2-variant, HER2-classic y basal phenotype. Ellos observaron que los subgrupos que obtuvieron una mayor respuesta patológica completa fueron los HER2-classic (83%) y los que tuvieron la menor respuesta patológica fueron los luminales A (13%). Éstos llegan a la conclusión de que el sistema de clasificación molecular identifica subgrupos de pacientes con mayor chance de respuesta a la QTNA y podría ser útil para individualizar la terapéutica.²⁹

Con respecto a la influencia de los subtipos histológicos y los receptores hormonales en la respuesta a la QTNA, parece que los tumores

Estudio	Pacientes	Número de pacientes	Régimen de tratamiento	Duración del seguimiento	Nivel de evidencia	Resultados/comentarios
Klefstron et al. 198711	Estadio III de cáncer de mama, luego MRM	120	1. Radioterapia. 2. VAC QT. 3. Ambos.	Media 5 a.	I	SLE mejor con tratamiento combinado ($p < 0,001$). SG mejor con tratamiento combinado ($p < 0,001$).
Derman et al. 198912	Pacientes con CMLA (55% MRM)	231	1. Radioterapia. 2. Radioterapia más QT CMF baja dosis. 3. Radioterapia más QT CMF alta dosis.	Media 56 m.	II	No hubo diferencias en SLE y SG en los tres grupos.
Olson et al. (ECOG trial) 199759	Pacientes con CMLA con MRM	313	1. Radioterapia. 2. Observación más radioterapia si hay recaída local/regional.	Media 9 a.	II	No fue reportada la SLE. Sobrevida media fue de 8,3 a. grupo 1 y 8,1 a. en grupo 2 ($p = 0,94$). Recurrencia local/regional 15% en grupo 1 y 24% en grupo 2.

Tabla IV. Resumen de algunos estudios de cirugía seguido de quimioterapia adyuvante.

con receptores hormonales negativos son más sensibles y tienen mejor respuesta; el carcinoma lobulillar invasor genera un cuadro clínico y mamográfico más sutil, por lo que las pacientes se presentan con un estadio más avanzado de la enfermedad, y como aparecen en edades más avanzadas y tienden a tener receptores hormonales positivos, HER2 negativo y bajo grado nuclear, son menos sensibles a la QTNA. Sin embargo, la recurrencia y la sobrevida son similares a las del carcinoma ductal.^{6,30}

Tratamiento neoadyuvante versus adyuvante

Pocos estudios de series de casos de pacientes con cáncer de mama estadio IIIA operable y que recibieron quimioterapia neoadyuvante fueron reportados (nivel IV de evidencia). Los estudios más importantes y con mayor cantidad de pacientes *randomizadas* incluyeron principalmente pacientes con estadio I y II de cáncer de mama, con una pequeña proporción de pacientes con tumores mayores o iguales a 5 cm; por ejemplo, los estudios NSABP B-18 y EORTC 10902. El principal objetivo de estos estudios fue determinar si la quimioterapia preoperatoria comparada con la posoperatoria, incrementaba la SLE y la SG. No se hallaron diferencias con

respecto a la SLE y SG entre ambos grupos (nivel II de evidencia). La quimioterapia preoperatoria en varios casos redujo el tamaño tumoral y permitió la realización de una cirugía conservadora cuando la mastectomía estaba originalmente planteada. Sin embargo, los resultados de dos trabajos mostraron en esos casos un mayor riesgo de recurrencia local y peor sobrevida. En la Tablas IV y V se resumen algunos trabajos científicos que compararon la quimioterapia pre- y posoperatoria.³

Regímenes utilizados en la QTNA

Varios estudios aportan la evidencia para el uso de antraciclinas y taxanos en el tratamiento de aquellas pacientes que requieren tratamiento neoadyuvante. Las guías de tratamiento de CMLA recomiendan un régimen inicial que contenga antraciclinas.^{1,3} De todos modos, la información obtenida hasta el momento avala el uso combinado de antraciclinas y taxanos para obtener la máxima reducción del tamaño tumoral. Los regímenes de quimioterapia preoperatoria más aceptados son los mismos que los usados en la quimioterapia posoperatoria: FAC (5-fluorouracilo más adriamicina más ciclofosfamida, todos ev cada 3 semanas); FEC (5-fluorouracilo más epirubicina más ciclofosfamida, todos ev

Estudio	Pacientes	Número de pacientes	Régimen de tratamiento	Duración del seguimiento	Nivel de evidencia	Resultados/comentarios
Hortobagyi et al. 2000	Pacientes con estadio IIIA o IIIB (28% E IIIA; 25% Con T3).	174	Todas las pacientes recibieron FAC como QTNA luego MRM o RT o ambas, seguido de FAC y CMF adyuvante.	Media 59 m.	IV	SLE 71% y SG 84% en pacientes E IIIA. Respuesta clínica 87,4%. Respuesta clínica completa 16,7%.
Wolmark et al. (NSABP B-18 trial). 2001	Pacientes con tumor operable (13% con T3).	1523	1. AC neoadyuvante. 2. AC adyuvante.	Media 9,5 a.	I	SLE 55% en grupo 1; 53% en grupo 2 (p=0,50). SG 69% en grupo 1; 70% en grupo 2 (p=0,80). Respuesta clínica 80%. Respuesta clínica completa 36%. Respuesta patológica completa 13%.
Van der Hage et al. (EORTC trial). 2001	Pacientes con tumores de mama operables (9% con T3)	698	1. FEC preoperatorio. 2. FEC posoperatorio.	Media 56 m.	I	SLE 65% en grupo 1; 70% en grupo 2 (p=0,27). SG 82% en grupo 1; 84% en grupo 2 (p=0,38). Respuesta clínica 49% grupo 1, respuesta completa 7%: Respuesta patológica completa 2%.
Broët et al. (Institut Curie) 1999	Pacientes en premenopausia (27% con T3).	414	1. FAC preoperatorio. 2. FAC posoperatorio.	Media 105 m.	II	SLE no fue reportada. SG 65% en grupo 1; 60% en grupo 2 (p=0,36). Respuesta clínica 82% en grupo 1; respuesta clínica completa 30%.
Mauriac et al. (Institut Bergonie) 1999	Pacientes con cáncer de mama mayor de 3 cm (18% T3).	272	1. 3 ciclos de EVM seguido de 3 ciclos de MiTVd preoperatorio. 2. 3 ciclos de EVM seguido de 3 ciclos de MiTVd posoperatorio.	Media 124 m.	II	SLE no fue reportada. No hubo diferencias en la SG. Respuesta clínica completa de 32% en grupo 1.

Tabla V. Resumen de algunos estudios con QTNA y posterior cirugía.

cada 3 semanas); CAF (ciclofosfamida vo por 14 días, adriamicina más fluorouracilo ambos ev); y CEF (ciclofosfamida vo por 14 días más epirubicina más fluorouracilo ambos ev). Las dos formas más frecuentes de incorporar a los taxanos al tratamiento son:

- Régimen *cross-over*, 4 ciclos de docetaxel o paclitaxel, seguido de 4 ciclos de un régimen basado en antraciclinas.
- Como un componente del régimen basado en antraciclinas, sustituyendo otra droga (por ejemplo, TAC [docetaxel + doxorubicina + ciclofosfamida] en lugar de FAC).

En el estudio TAX 301 (Aberdeen) se verificó la eficacia de los taxanos como componente del régimen neoadyuvante. En éste 162 mujeres

con tumores grandes (mayor de 3 cm) y CMLA, recibieron 4 ciclos de inducción con adriamicina más ciclofosfamida más vincristina más prednisona (CAVP). Las respondedoras fueron *randomizados* en dos grupos. Un grupo continuó con el mismo esquema por 4 ciclos más y el segundo cambió por 4 ciclos de docetaxel. El número de respuestas completas patológicas en las que recibieron secuencialmente taxanos, fue aproximadamente dos veces mayor (34% vs. 16%), también fue mayor el índice de SLE a los 5 años (90% vs. 72%) y la SG a los 5 años (97% vs. 78%) que la de las pacientes que recibieron sólo el esquema CAVP. Además, el docetaxel aumentó la tasa de cirugías conservadoras de 48% a 67%.³¹

Sin embargo, el estudio NSABP B-27 no pu-

do demostrar el beneficio en la sobrevida con el agregado de taxanos al régimen de antraciclinas. Como ya se describió anteriormente, 2.411 mujeres fueron distribuidas al azar en tres grupos; uno de ellos recibió doxorubicina, adriamicina y ciclofosfamida preoperatorio, el segundo adriamicina, ciclofosfamida (AC) más docetaxel preoperatorio, y el tercero AC preoperatorio más docetaxel posoperatorio. A pesar de que se vio una tasa de respuesta completa patológica dos veces más alta en el segundo grupo (19,0% vs. 9,2% en los otros grupos), no hubo beneficio con respecto a la sobrevida global con el agregado de taxanos pre- o posoperatorio. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes que tuvieron una respuesta clínica parcial a las AC solas, se observó un significativo beneficio con el agregado de 4 ciclos de taxanos preoperatorio en la SLE.²⁷

Con diseño similar al utilizado en el estudio de Aberdeen, el German Preoperative Adriamycin and Docetaxel Study III (GEPAR-TRIO) incluyó a 2.050 mujeres con cáncer de mama operable, tumores mayores de 2 cm o enfermedad localmente avanzada (T4 o N3), quienes recibieron dos ciclos de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC). Si la reducción del tumor era mayor del 50%, de acuerdo a la medición por ultrasonido, las pacientes eran *randomizadas* a recibir 6 ciclos más de TAC. Las pacientes no respondedoras fueron *randomizadas* para recibir 4 ciclos más de TAC o 4 ciclos de vinorelbina y capacitabina (NX). Los resultados de 627 pacientes no respondedoras, revelaron que no hubo diferencias entre las dos ramas (TAC versus NX) en términos de respuesta medida por ultrasonido, respuesta clínica, respuesta patológica e índice de cirugía conservadora. El índice de respuesta completa patológica (RCp) parece ser muy bajo en ambas ramas (7% vs. 6%). Se vio además que los altos niveles de receptores de estrógeno y progesterona parecen correlacionarse con un bajo índice de RCp.²⁵

Si bien estos trabajos avalan el uso de taxanos

en el tratamiento sistémico de estas pacientes, es claro que hay un grupo de bajo riesgo en las cuales la adición de taxanos en el tratamiento adyuvante o neoadyuvante, aporta un mínimo beneficio. La identificación de los factores de pronóstico podría ayudar para individualizar el régimen de quimioterapia según la paciente. Por ahora, los datos extraídos del uso del tratamiento adyuvante y neoadyuvante, mostraron que los tumores con baja expresión de receptores de estrógeno e índices altos de proliferación tienen una mejor respuesta a la quimioterapia.^{6,32,33}

La duración óptima de la quimioterapia de inducción y las dosis de tratamiento no están bien definidas.

Según el NCCN, en las pacientes con CMLA inoperable no inflamatorio, el uso inicial de quimioterapia preoperatoria basada en antraciclinas con o sin taxanos, es la terapia estándar.

Recomendaciones:

- Completar 6 a 8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante.
- Controlar la respuesta tumoral a los 3-4 ciclos, si no se observa respuesta clínica a los 4 ciclos, efectuar tratamiento local/regional.

Las pacientes con tumores en estadio III inoperables, que presenten progresión de la enfermedad durante el tratamiento de quimioterapia de inducción, deberían recibir radioterapia con el fin de controlar la enfermedad local.

En cambio, las pacientes con estadio IIB o IIIA operables, que después de recibir QTNA presenten respuesta mínima o progresión de la enfermedad, deberían recibir quimioterapia alternativa seguida de tratamiento local, usualmente MRM, con o sin reconstrucción mamaria.^{34,35}

Rol del trastuzumab en la QTNA

Aproximadamente entre 18% y 20% de las pacientes con cáncer de mama tienen amplificado (o sobreexpresada la proteína) el gen del

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), factor de crecimiento epidérmico. Es una proteína que funciona como un receptor transmembrana, y es codificada por un protooncogén homónimo, ubicado en el cromosoma 17. Su activación se traduce al sistema tirosin kinasa, a través del cual influye en la proliferación celular. Su tratamiento específico, el trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de crecimiento epidérmico. Su unión al receptor impide la dimerización y, por ende, su activación. Activa también mecanismos de citotoxicidad (NK) e induce endocitosis del receptor HER. La sobreexpresión del HER2 en el carcinoma de mama invasivo está asociada con una alta tasa de recurrencia y baja supervivencia.

En un estudio fase III de tratamiento neoadyuvante (NOAH) en pacientes con CMLA HER2 positivo, se comparó la adición de trastuzumab a la quimioterapia con antraciclinas y taxanos *versus* quimioterapia sola, observándose un aumento significativo de la SLE a los 3 años en el brazo del trastuzumab y quimioterapia.³⁶

Buzdar et ál. compararon en el período de 6 meses, quimioterapia neoadyuvante con 4 cursos de paclitaxel seguido de 4 ciclos de FEC, contra el mismo esquema de quimioterapia con trastuzumab semanal, en forma simultánea por 24 semanas, en pacientes con cáncer de mama no inflamatorio estadio II y IIA, HER-2/neu positivo. El estudio fue cerrado en forma temprana, luego de enrolar 42 de las 164 pacientes planeadas, por la superioridad del brazo trastuzumab más quimioterapia. Las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia más trastuzumab en forma concurrente, tuvieron en forma significativa un mayor índice de RPC (65%) que aquellas que recibieron quimioterapia sola (26%). No hubo diferencias para el índice de cirugía conservadora entre los dos grupos (57% vs. 53%). Ninguna paciente desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva, aunque hubo una disminución de más de 10% en la fracción de eyección en 5 y 7 pacientes en el brazo de

quimioterapia sola y trastuzumab más quimioterapia, respectivamente.³⁷ El NCCN recomienda la incorporación del trastuzumab en el programa inicial de quimioterapia en pacientes con HER2 positivo y CMLA; y además, completar un año de tratamiento.¹³

El trastuzumab debería ser considerado luego de la valoración de los eventuales riesgos según cada paciente (toxicidad cardíaca, neumonitis intersticial, infecciones, etc.). Se vio que los esquemas concomitantes con antraciclinas tienen alta toxicidad cardíaca por lo que se sugiere administrarlo en forma secuencial con éstas.

Rol de la terapia hormonal neoadyuvante (THN)

El rol de la terapia hormonal neoadyuvante (THN) en pacientes con CMLA fue evaluado en pequeños estudios. A su vez fueron pocos los que reportaron índices de respuesta patológica completa (RPC) con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa (AI) en pacientes con RH positivos. Por su parte demostraron su seguridad y efectividad y si bien las tasas de respuesta fueron bajas: 0-2% con tamoxifeno y 3% con 3 meses de anastrozol, se la considera una alternativa aceptable en pacientes seleccionadas con receptores de estrógeno positivos.³⁹

En pacientes añosas con comorbilidades, en las cuales la quimioterapia resulta intolerable, la THN podría ser una opción válida. Si se decide usarla, la respuesta debe ser evaluada no antes de los 3 meses, a menos que haya una clara evidencia de que el tumor esté progresando. Si hay respuesta, el tratamiento debe continuarse por lo menos por 6 meses.^{6,16,24}

En cuanto a la elección entre el tamoxifeno y un inhibidor de la aromatasa, estudios clínicos *randomizados* evaluaron el valor de la THN en mujeres en posmenopausia con receptores hormonales positivos. Estos estudios compararon en general las tasas de respuesta y las tasas de cirugía conservadora de mama usando tamoxi-

feno, anastrozol, anastrozol más tamoxifeno, o letrozol. Éstos demostraron que el uso de anastrozol o letrozol solos, brindaban tasas de respuestas superiores y mayor cantidad de cirugías conservadoras, comparado con el tamoxifeno.⁴⁰ En base a estos estudios si se realizara terapia endocrina preoperatoria, debería utilizarse un IA en pacientes en posmenopausia con RH positivos.¹³

Manejo quirúrgico luego de QTNA: cirugía conservadora

Por lo que vimos hasta ahora, uno de los beneficios más claros que trae la QTNA es la de aumentar la proporción de pacientes en las cuales se pueda realizar cirugía conservadora. En base a esto, un aspecto importante es establecer los criterios de operable del tumor primario y la posibilidad de identificar candidatas para la cirugía conservadora luego de la QTNA.

La proporción de pacientes reportadas en distintos estudios que realizaron cirugía conservadora después de la QTNA en diferentes estudios es muy amplia (13% al 83%); este dato podría reflejar las diferencias en los criterios de inclusión de pacientes en los distintos trabajos.

Existe la hipótesis de que la respuesta del tumor a la quimioterapia podría ser irregular y no concéntrica. Y como el volumen de tumor removido es usualmente menor al volumen que originalmente era ocupado por cáncer, esto podría causar falsos márgenes negativos con riesgo de mayor tasa de recurrencia local tras una cirugía conservadora.

En el estudio realizado por el M. D. Anderson Cancer Center, se buscó determinar los patrones de recurrencia de enfermedad local/regional e ipsilateral en pacientes tratadas con cirugía conservadora luego de QTNA. Para eso estudiaron 340 casos de pacientes con cáncer de mama que fueron tratadas con QTNA seguida de cirugía conservadora y radioterapia. Según los estadios, 58% eran estadio II y 38% eran es-

tadio III. La tasa libre de recurrencia local/regional e ipsilateral a los 5 años fue de 91% y 95%, respectivamente. Las variables que se correlacionaron con altas tasas de recurrencia fueron el compromiso ganglionar avanzado (N2, N3), tumor residual patológico mayor de 2 cm, enfermedad residual multifocal e invasión del espacio linfocelular.⁴¹

Rouzier et ál. en un trabajo similar al anterior, se propusieron determinar los factores de predicción de recurrencia y el impacto en la supervivencia de las pacientes con grandes tumores (T2- T3) que fueron tratadas con QTNA y llevadas a la cirugía conservadora. Luego de un régimen de 3 a 4 ciclos de antraciclinas, 287 pacientes (48%) fueron elegidas para la cirugía conservadora; la tasa de recurrencia local fue similar en estas pacientes, con respecto a las que realizaron mastectomía. Los factores de predicción independientes que se relacionaron con mayor tasa de recurrencia fueron: tumores iniciales mayor de 5 cm, bajo grado histológico, carcinoma lobulillar, multicéntrico. Los autores llegaron a la conclusión de que si las pacientes que van a ser tratadas con cirugía conservadora son bien seleccionadas, el riesgo de recurrencia local de la enfermedad sería similar al riesgo de recurrencia en la pared torácica después de la mastectomía.²⁹

En el estudio NSABP B-18 hubo una tendencia a la mayor recurrencia del cáncer de mama entre las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y que se les realizó cirugía conservadora (15%), comparado con aquellas candidatas a cirugía conservadora desde el momento del diagnóstico (7%).

En la literatura publicada, la recurrencia local luego de la cirugía conservadora en el cáncer localmente avanzado parece incrementarse con el aumento del seguimiento. Con un corto seguimiento, el índice de recurrencia es del 5% o menos. En los estudios de largo seguimiento como de 52 meses, 85,5 meses y 124 meses, el índice de recurrencias reportadas fue del 14%, 19% y

23%, respectivamente.⁴²

Como podemos ver, no hay criterios que establezcan de manera definida la indicación para la realización de una cirugía conservadora luego del tratamiento neoadyuvante. En el caso del CMLA, la incidencia aumentada de recidivas en las cirugías conservadoras puede estar relacionada con la presencia de estos factores de predicción independientes descriptos. De todos modos podemos establecer algunos criterios para la conservación como el deseo de la paciente, ausencia de enfermedad multicéntrica, ausencia de microcalcificaciones difusas y su contraindicación en el carcinoma inflamatorio.⁶

Tratamiento local/regional luego de la QTNA

Luego de la quimioterapia de inducción, las opciones terapéuticas son cirugía, radioterapia (RT) o ambas. En varios estudios de series de casos, las tasas de control local de la enfermedad aparentemente son más altas en los tratamientos que incluyen cirugía más radioterapia (RT), aun en pacientes con respuesta patológica completa a la QTNA.

El NCCN, NCI y la Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment for the Breast Cancer: 15, recomiendan para el manejo de los CMLA una modalidad combinada de tratamiento que involucra cirugía, radioterapia y terapia sistémica. Para ello consideran por separado los tumores estadio IIB y T3 N1 (IIIA) de los demás IIIA, IIIB y IIIC, y también los clasifican según su respuesta a la QTNA.^{3,13,43}

Por lo tanto, según el NCCN los tumores operables estadio IIB (T3 N0) y el estadio IIIA (T3 N1), que fueron considerados para realizar QTNA y respondieron al tratamiento, pueden realizar cirugía conservadora con linfadenectomía axilar del I/II nivel o ganglio centinela en el caso del IIB. Si previo a la quimioterapia neoadyuvante se llevó a cabo la biopsia del ganglio centinela y éste fue negativo en la histopatolo-

gía, el vaciamiento ganglionar no es necesario; por el contrario, en caso de que fuera positivo se recomienda el vaciamiento axilar de I/II nivel. Posteriormente, se recomienda radioterapia sobre el tejido mamario y sobre los ganglios linfáticos regionales en base a los resultados de los ganglios comprometidos. La dosis y la fracción del esquema de radioterapia son 50 Gy en 25 fracciones programadas en 35 días o 42,5 Gy en 16 fracciones programadas en 22 días. Muchos estudios *randomizados* demostraron el beneficio de una dosis de radioterapia *boost* sobre el lecho del tumor, y más aún en pacientes con ganglios axilares positivos, invasión linfovascular o pequeños márgenes. Según el NCI en dos ensayos de selección aleatoria realizados en Europa se demostró que el uso de un refuerzo (*boost*) de 10 a 16 Gy reduce el riesgo de recidiva local de 4,6% a 3,6% a los 3 años ($p=0,044$) y de 7,3% a 4,3% a los 5 años ($p<0,001$), respectivamente.⁴³ Los efectos tóxicos tardíos de la radioterapia, aunque poco comunes, pueden incluir neumonitis por radiación, complicaciones cardíacas, edema del brazo, plexopatía braquial y riesgo de neoplasias malignas secundarias. Tales efectos tóxicos se pueden minimizar con las técnicas actuales de administración de la radiación y con una cuidadosa delimitación del volumen a irradiar.

Por el contrario, si después de los ciclos de QTNA el tumor no responde, responde mínimamente o la enfermedad progresa, entonces hay que considerar una quimioterapia alternativa seguida del tratamiento local usualmente MRM, con o sin reconstrucción mamaria.

En el caso de los tumores inoperables no inflamatorios estadio IIIB, IIIC y IIIA (excepto el T3 N1), la terapia local que seguiría a la QTNA que tuvo respuesta clínica, consiste en la MRM con o sin reconstrucción mamaria posterior o cirugía conservadora con disección de los ganglios linfáticos axilares del I/II nivel. Finalizada ésta, se recomiendan en ambos grupos por el alto riesgo de recurrencia local, la irradiación de la pared

torácica (o tejido mamario), ganglios supraclaviculares y ganglios mamaros internos, si estuviesen comprometidos.

Por otro lado, en las pacientes con estas características que no respondieran a la QTNA o que progresaran la enfermedad, sería conveniente considerar la radioterapia para el control local.

ESTADIFICACIÓN AXILAR

Ganglio centinela en el contexto del tratamiento neoadyuvante

Muchos métodos de diagnóstico por imágenes como la ecografía, la RMN, el PET scan, pueden detectar metástasis axilares con una tasa de precisión variable. Todos estos métodos presentan altas tasas de falsos negativos puesto que no pueden detectar pequeñas metástasis. Por lo tanto, no existe ningún método por imágenes que pueda reemplazar la estadificación quirúrgica de la axila.

La biopsia del ganglio centinela (GC) reemplazó al vaciamiento axilar y es ahora aceptada como estándar en la estadificación axilar de los tumores de mama tempranos. La tasa de identificación del GC en tumores primarios operables se encuentra entre 86% y 93%, con una tasa de falsos negativos de 7% a 13%.⁶ Como ya se mencionó anteriormente, las pacientes con CMLA son un grupo heterogéneo de pacientes que pueden presentar distinto compromiso de los ganglios linfáticos regionales, desde una minoría con ganglios clínicamente negativos (N0) hasta en algunos casos severamente comprometidos (N2, N3). La información sobre la realización de GC en tumores localmente avanzados es escasa. Sin embargo, sobre la base de que la QTNA puede convertir tumores avanzados inoperables en operables y cambiar el estatus axilar; se avanzó en los estudios sobre éste en esas pacientes.

El NCCN para el caso de los tumores avan-

zados que presenten N0 (T3 N0), recomienda que si previo a la quimioterapia neoadyuvante se llevó a cabo la biopsia del ganglio centinela y ésta fue negativa en la histopatología, el vaciamiento ganglionar no es necesario; por el contrario, en caso de que fuera positivo se recomienda el vaciamiento axilar de I/II nivel.

Chung et ál. evaluaron 41 pacientes con tumores mayor o igual a 5 cm que realizaron biopsia del GC con una tasa de identificación de 98% y una tasa de falsos negativos de 3%. Por otro lado un trabajo realizado por Nason et ál. se encontró una tasa de falsos negativos del 33% en pacientes con grandes tumores que realizarían QTNA. Con lo cual desaconsejó el uso de esa técnica en estas pacientes.⁴⁵

De todos modos si se acepta la realización de la biopsia del GC, otro punto de discusión es el momento en que sería conveniente realizarla, puesto que como ya se mencionó antes, la QTNA puede cambiar el estatus axilar. Los que prefieren la realización del ganglio centinela antes de la QTNA creen que la determinación del estatus axilar previo provee una estadificación más precisa, valora la necesidad de RT y evalúa la respuesta de la quimioterapia; además, les parece tener una tasa de identificación mayor y menor cantidad de falsos negativos. Esto último, debido a que suponen que la QTNA puede afectar el patrón de drenaje de los ganglios linfáticos y dificultar la identificación del GC.

Grube et ál. describieron su experiencia con 55 pacientes con axila clínicamente negativa que realizaron biopsia del ganglio centinela previa realización de QTNA. La tasa de detección fue del 100% y consecuentemente, la tasa de falsos negativos fue de 0%. Los autores sostienen que esta técnica usada previa al tratamiento neoadyuvante brinda una estadificación segura de la axila, importante para el tratamiento.⁴⁶

En el trabajo de Cox et ál. sobre 89 pacientes con CMLA que se tratarían con QTNA, realizó estadificación de la axila con biopsia del ganglio centinela en las que presentaban N0 (47 pa-

cientes). En el 8% de los casos el GC fue negativo y no se realizó vaciamiento axilar.⁴⁷

Los que proponen la biopsia del GC posterior a la QTNA, creen que la determinación del estatus axilar posquimioterapia es de valor pronóstico, puede disminuir la incidencia de vaciamiento axilar que agrega morbilidad y requiere una sola operación. En el NSABP B-27, donde la biopsia del ganglio centinela se hizo con la linfadenectomía axilar en 428 pacientes luego de QTNA, la tasa de identificación del GC fue de 85%, con una tasa de falsos negativos de 11%. Otro resultado importante al cual llegaron fue que no encontraron diferencias en la tasa de identificación según el tamaño del tumor o el estado ganglionar previo. Por lo tanto, concluyeron que los resultados eran comparables con aquellos obtenidos de estudios multicéntricos que evaluaron la biopsia del GC antes de la QTNA.⁴⁸

Otro estudio realizado por Breslin et ál., investigaron la seguridad de la biopsia de GC realizada en pacientes con tumores más avanzados luego del tratamiento neoadyuvante. Eligieron 51 pacientes con estadio II y III, que recibieron QTNA con antraciclinas antes de la cirugía. Las tasas de identificación fueron de 94,1%, hubo 3 casos de falsos negativos.⁴⁹

Un tercer estudio realizado por Classe et ál. brindó evidencia para la utilización de la biopsia GC después de la QTNA en pacientes con tumores inoperables. Fue llevado a cabo un estudio multicéntrico prospectivo con 195 pacientes; la tasa de detección del GC fue del 90% y la de falsos negativos de 11,5%. Los falsos negativos no se correlacionaron con el estatus ganglionar clínico previo al tratamiento.^{50,27}

TERAPIA RECONSTRUCTIVA

Reconstrucción mamaria luego de mastectomía

La mastectomía no sólo provoca la pérdida

de la mama en sí misma, sino también de la lactancia materna, de la sensibilidad de la piel y del complejo areola-pezones, de la estética y la imagen corporal y su propósito psicosocial. Este lugar que ocupa en cuanto a la estética e imagen corporal, llevó al desarrollo de técnicas para su reconstrucción. Para las pacientes en las que se realizará una mastectomía total, se puede usar la cirugía reconstructiva en el momento de la mastectomía (reconstrucción inmediata) o en algún momento posterior (reconstrucción diferida).⁴⁴ El contorno de la mama se puede restaurar ya sea con la inserción submuscular de un implante artificial o con métodos que utilizan tejido autólogo. Los implantes artificiales pueden contener solución salina, silicona o ambos. Los métodos de tejido autólogo usan varias combinaciones de grasa, músculo, piel, vasos de tejido donante (abdomen, espalda) que son llevados a la pared torácica con sus vasos sanguíneos originales, los cuales son anastomosados con los de la pared del tórax. Para esto se suelen usar colgajos del músculo recto abdominal (TRAM), dorsal ancho o glúteo. Si se usa un implante salino, se puede insertar un extensor de tejido por debajo del músculo pectoral. Se inyecta una solución salina en el extensor para estirar los tejidos durante un período de semanas o meses, hasta que se obtiene el volumen deseado. El extensor de tejido se reemplaza luego con un implante permanente. Los colgajos de músculo recto exigen un procedimiento operatorio considerablemente más complicado y prolongado, y en algunas ocasiones pueden necesitar transfusiones de sangre. Las pacientes fumadoras y diabéticas tienen una tasa de complicaciones mayor cuando se utilizan colgajos musculares, debido a la enfermedad que subyace en su microvasculatura.

La mastectomía con conservación de piel involucra la remoción de toda la glándula mamaria y complejo areola-pezones, conservando la piel original. A continuación se realiza la reconstrucción inmediata. Este procedimiento tiene como ventaja el mejor resultado cosmético,

ya que reduce el tamaño de la cicatriz y la mama adquiere una forma más natural. Con respecto al riesgo de recurrencia local en pacientes con CMLA, no hay estudios *randomizados* realizados, sólo existen estudios retrospectivos que indican que el riesgo no está aumentado en estos casos. En un trabajo hecho por el departamento de cirugía de la Universidad de Ulsan, Colegio de Medicina de Korea, se estudió la seguridad oncológica de la mastectomía con conservación de piel seguida de la reconstrucción inmediata en el CMLA. La seguridad de este procedimiento en cánceres de mama tempranos está bien estudiada, pero en CMLA no está claro aún. Analizaron retrospectivamente 897 pacientes con cáncer de mama estadio IIB (T3 N0) y III, en las cuales se realizó mastectomía entre los años 1996 y 2005. De las 897 pacientes, en 87 casos se realizó mastectomía con conservación de piel (n=73) o con conservación de pezón (n=14). Se comparó la tasa de recurrencia local, la SLE y la SG, del grupo con mastectomía con conservación de piel con el grupo de mastectomía convencional. Como resultados no se encontraron diferencias en la SLE a 5 años y la SG en ambos grupos en todos los estadios.⁵¹

Después de la reconstrucción de la mama, se puede administrar radioterapia dirigida a la pared torácica y a los ganglios regionales, ya sea en el entorno adyuvante o si recidiva la enfermedad local. La radioterapia en el CMLA, como ya fue discutido, es mandataria para disminuir el riesgo de recurrencia local. Después de la reconstrucción de la mama con una prótesis, la radioterapia puede tener efectos negativos sobre ésta, afectando la cosmética y aumentando la incidencia de fibrosis capsular, infección, dolor o la necesidad de retirar los implantes.⁴⁴ Es por eso que la decisión de realizar una reconstrucción mamaria queda condicionada por la necesidad de realizar radioterapia. El panel del NCCN recomienda demorar la reconstrucción en pacientes en las cuales se realizará radioterapia posterior a la mastectomía.

Terapia adyuvante

El tratamiento adyuvante con quimioterapia depende del número de ciclos preoperatorios que haya realizado y de la respuesta. Sobre esta base se verá si es necesario completar el esquema.

Las pacientes con tumores receptores hormonales positivos deben recibir tratamiento con tamoxifeno por 5 años, tanto pacientes en precomo en posmenopausia. Completado el tratamiento de quimioterapia, recibirán terapia adyuvante con tamoxifeno 20 mg/día por 5 años.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) como el anastrozol, fueron comparados con tamoxifeno en mujeres en posmenopausia con tumores de mama en estadio temprano siguiendo la cirugía. Los resultados del estudio mostraron que comparado con el tamoxifeno, el anastrozol se asocia a una mayor SLE y menores efectos adversos. Por lo tanto, puede usarse IA en mujeres en posmenopausia.

En tumores HER2 positivo, deberían completar un año con trastuzumab.

Tratamiento del carcinoma inflamatorio

El manejo del carcinoma inflamatorio fue evolucionando sustancialmente en la últimas tres décadas. La cirugía fue la primera modalidad terapéutica usada, con resultados desalentadores. El agregado de la radioterapia mejoró el control local/regional sin producir un efecto significativo en la sobrevida.¹⁴ El advenimiento de la quimioterapia seguida secuencialmente de cirugía y radioterapia, produjo un aumento considerable de la SLE y SG en estas pacientes.

Actualmente varios trabajos reportados enfatizan el beneficio de la combinación de modalidades terapéuticas en el tratamiento del carcinoma inflamatorio, al igual que en los no inflamatorios. En una serie de 178 pacientes que recibieron inicialmente QTNA con doxorubicina seguida de tratamiento local (RT o mastectomía o

ambas) y luego quimioterapia posoperatoria, tuvieron una tasa de SLE de 28% a los 15 años.⁵² La evidencia que llevó a recomendar un régimen neoadyuvante con antraciclinas surge de un estudio *randomizado* donde se observó una tasa de 44% de SG a los 5 años, cuando fue administrado un régimen inicial de tratamiento con epirrubicina y ciclofosfamida.⁵³ Los esquemas más utilizados en la actualidad son aquellos que contienen antraciclinas con o sin taxanos asociados. En un trabajo, Cristofanilli estudia la adición de paclitaxel luego de 4 ciclos con antraciclinas neoadyuvante en pacientes no respondedoras y encuentra que éste aumenta la reseccabilidad en los carcinomas refractarios a las antraciclinas, pero no halla diferencias con respecto a la SLE o SG ni RL.⁵⁴ En otro estudio del mismo autor, se comparan dos ramas de tratamiento, una que recibe antraciclinas solas y otra antraciclinas seguidas de paclitaxel con un total de 240 pacientes. El autor observó que el agregado de paclitaxel al esquema de antraciclinas provocó un aumento de la SG estadísticamente significativo, en aquellas pacientes con receptores de estrógeno (RE) negativos.³⁶ Las tasas de respuesta clínica a la QTNA varían, pero en general se hallan en alrededor del 60-70%. Muchos estudios mostraron que la respuesta a la quimioterapia de inducción fue el marcador de pronóstico más importante y las tasas más altas de SLE fueron reportadas en los que obtuvieron una respuesta completa.

Todos los autores coinciden en que no está indicada la cirugía conservadora, aun con respuestas clínicas completas a la QTNA, informándose más de 50% de recurrencias locales cuando se realiza esta técnica. No se aconseja la cirugía reconstructiva inmediata ni la mastectomía con conservación de piel, aun con respuesta clínica completa. Tampoco debe realizarse la técnica del ganglio centinela en estas pacientes, y los grupos que se encuentran trabajando en GC en tratamiento neoadyuvante la desaconsejan en pacientes con carcinoma inflamatorio.²⁷

Como tratamiento inicial, el NCCN recomienda QTNA con un régimen basado en antraciclinas con o sin taxanos. Las que presenten HER2 positivo deben recibir trastuzumab adicional. Estas pacientes no deben ser tratadas con cirugía antes de la quimioterapia. Las que respondan a la QTNA serán sometidas a cirugía; mastectomía con disección de los ganglios linfáticos axilares. El plan de quimioterapia debe ser completado después de la mastectomía siguiéndole en forma secuencial la terapia endocrina en pacientes con receptores hormonales positivos. Se recomienda también completar un año con trastuzumab. Finalmente, recomiendan radioterapia posmastectomía de la pared torácica y ganglios regionales, luego de completar el esquema de quimioterapia planeado. Por último, desaconsejan la cirugía en las pacientes que no hayan respondido a la QTNA. En estos casos se les debe brindar un esquema alternativo de QTNA o radioterapia, y a las que respondan a ésta se les realizará cirugía y a continuación el resto del tratamiento descripto.

Las pacientes con sobreexpresión del HER2 que tengan indicado tratamiento con trastuzumab, como fue recomendado, no lo deben recibir en forma concomitante con antraciclinas por la mayor cardiotoxicidad. Un régimen sugerido por el NCCN contiene: docetaxel, carboplatino, trastuzumab.

Pronóstico y supervivencia

El pronóstico del CMLA depende de la heterogeneidad del cuadro, el tiempo de supervivencia para una paciente con carcinoma inflamatorio es significativamente menor que para otra con un tumor no inflamatorio de 5 cm y ganglios axilares no comprometidos. Además, como mencioné anteriormente, los tumores que responden a la QTNA tienen mejor pronóstico y desde ya, que la multimodalidad terapéutica utilizada también contribuyó a prolongar la supervivencia.

Una revisión de la información que brinda el SEER entre los años 1988 y 1999, en el cual compara la supervivencia de las pacientes con carcinoma inflamatorio y no inflamatorio, muestra claramente que el primero tiene una tasa de supervivencia menor estadísticamente significativa ($p=0,0001$). La supervivencia media de las pacientes con CI fue de 2,9 años, más corta que los CMLA no inflamatorio que fue de 6,4 años ($p=0,0001$).⁸ Las tasas de supervivencia a los 3 y 5 años para mujeres con estadio III de cáncer de mama fueron de 70% y 55%, respectivamente. La supervivencia media fue de 4,9 años.⁶ Las tasas de supervivencia a los 10 años para pacientes con CMLA no inflamatorio y carcinoma inflamatorio, fueron de 44,8% y 26,7%, respectivamente ($p=0,031$).¹⁴

Seguimiento posterior al tratamiento

El seguimiento posterior al tratamiento local/regional incluye el examen físico regular y la realización de la mamografía, y debe ser hecho por el equipo tratante. Para las pacientes que realizaron tratamiento conservador la primera mamografía suele solicitarse a los 6-12 meses de haber terminada la terapia radiante. No existe evidencia que avale, para mejorar la supervivencia, el uso de marcadores tumorales, RMN, PET scan, ecografía, en el seguimiento de la paciente asintomática. El uso de la RMN debe ser considerado como una opción de seguimiento en mujeres operadas con alto riesgo de enfermedad bilateral (mutación BRCA 1/2) puesto que está comprobado que las tasas de cáncer contralateral en mujeres con estas mutaciones está aumentada con respecto a aquellas con cáncer esporádico.

Las pacientes que están recibiendo tamoxifeno se controlarán una vez al año con su ginecólogo, y en caso de presentar metrorragia deben tener una rápida evaluación del endometrio, por el riesgo aumentado de cáncer asociado al tamoxifeno.⁵⁵ No está recomendado el estu-

dio endometrial de rutina con biopsia y ecografía en la mujer asintomática.

Las mujeres que están recibiendo terapia endocrina adyuvante, generalmente necesitan tratamiento para la depresión y los sofocos. La venlafaxina fue bien estudiada y es efectiva para mejorar los sofocos.⁵⁶ Por otro lado, hay evidencia que señala que el uso concomitante de tamoxifeno con ciertos ISRS como la paroxetina y la fluoxetina, disminuye el nivel plasmático de endoxifeno, metabolito activo del tamoxifeno.⁵⁷

Por último el seguimiento también incluye la evaluación de la adherencia de la paciente a la terapia adyuvante, como por ejemplo, la terapia endocrina. Es importante concientizarla del valor de la toma regular de la medicación y de la importancia de su larga duración.

CONCLUSIONES

Hasta el momento la modalidad de terapia combinada es la que brinda los mejores resultados respecto al pronóstico, supervivencia y cosméticas en el CMLA.

La introducción de la QTNA posibilitó la realización de cirugías conservadoras en pacientes que eran candidatas a mastectomía, permitió la medición directa in vivo de la sensibilidad del tumor a la quimioterapia, identificando de forma temprana la resistencia a alguna droga, su discontinuación y la instauración de una terapia más efectiva. Por otro lado, si bien las tasas de respuesta fueron aceptables, la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad no se modificaron cuando se compara con la terapia adyuvante. Además, hay que tener en cuenta que un mayor índice de cirugías conservadoras sería posible, pero con el costo de una mayor probabilidad de recurrencia local. Debido a estas razones, se la restringe en pacientes con enfermedad multicéntrica, microcalcificaciones difusas, carcinoma inflamatorio.

Según los estudios analizados, la información obtenida hasta el momento avala el uso

combinado de antraciclinas y taxanos para obtener la máxima reducción del tamaño tumoral.

Con respecto a la respuesta a la QTNA, se observó que los tumores con receptores hormonales negativos, índices altos de proliferación y la variante *HER2-classic* de la clasificación molecular, tuvieron una mejor respuesta.

En cuanto al tipo histológico en pacientes con carcinoma lobulillar, los índices de respuesta son muy bajos, pero esto no parece afectar la SG de manera negativa.

A grandes rasgos se concluye que la QTNA está indicada en pacientes con tumores inoperables, en pacientes con tumores operables con posibilidad de conservar la mama y en pacientes con carcinoma inflamatorio.

Las pacientes con CMLA y HER2 positivo deben ser consideradas para recibir trastuzumab luego de la valoración de los eventuales riesgos según cada paciente y completar un año de tratamiento.

Por otro lado, si bien las tasas de respuesta con tratamiento hormonal neoadyuvante fueron bajas, ésta constituye una alternativa en pacientes añosas, con comorbilidades, que no quisieran o no tolerasen recibir quimioterapia y tuvieran receptores hormonales positivos. Aparentemente los IA tuvieron un mayor índice de respuesta que el tamoxifeno en mujeres en posmenopausia.

En base a la estadificación axilar, la biopsia del ganglio centinela pasó a ser estándar en los cánceres de mama tempranos, pero en los CMLA se encuentra en investigación su seguridad y efectividad; otro interrogante que se plantea, es si debe ser realizado antes o después de la QTNA.

Con respecto a la terapia reconstructiva si bien son escasos los estudios que la sustentan en los CMLA, hay consenso de que se debería realizar en forma diferida.

Por último, el pronóstico de estas pacientes está estrechamente relacionado al estadio (tamaño tumoral y ganglios comprometidos), y a la

respuesta a la QTNA. La sobrevida difiere ampliamente en una paciente con carcinoma inflamatorio de otra con un tumor de 5 cm sin compromiso ganglionar. Las pacientes que más respondieron a la QTNA, tuvieron tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global más altas.

El carcinoma inflamatorio si bien es una entidad rara, es la de peor pronóstico. Su tratamiento está basado en la modalidad combinada, al igual que los no inflamatorios, además, hay consenso en no realizar cirugía conservadora por la alta tasa de recurrencia local, biopsia de ganglio centinela y cirugía reconstructiva inmediata.

Actualmente se están realizando estudios en biología molecular buscando marcadores tumorales que funcionarían como blanco para el tratamiento individualizado de estas pacientes.

REFERENCIAS

1. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. *Oncologist* 2003; 8: 521-530.
2. Chia S, Swain S, Byrd D, Mankoff D. Locally advanced and Inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 786-90.
3. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. Clinical Practice Guidelines for the care and treatment for the breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170 (6): 983-94.
4. Singletary E, Allred C, Ashey P, Bassett L, Berry D, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3628-3636.
5. Seidman H, Gelb SK, Silverberg E, et al. Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer J Clin* 1987; 37: 258-290.
6. Jatoi I, Kaufmann M. Management of Breast Diseases. Chapter 21, pp.391-416. Ana M Gonzalez-Angulo and Gabriel Hortobagyi.
7. Harris JR, et al. Diseases of the breast. Second edition, chapter 39, pp.645-660.

8. Hance K, Anderson W, Devesa S, Levine PH. Trends in inflammatory breast cancer incidence and survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(13).
9. Levine PH, et al. Inflammatory breast cancer. The experience of the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 291-297.
10. Chang S, et al. Inflammatory breast carcinoma, incidence and survival. The SEER Program of the NCI, 1975-1992. *Cancer* 1998; 82: 2366-72.
11. Azar ME. Carcinoma inflamatorio de mama, experiencia del Instituto Ángel H. Roffo. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(81): 315-327.
12. Allemand D, Núñez De Pierro A. Cáncer de mama localmente avanzado. Experiencia del Grupo de Trabajo de Mastología del Hospital Juan A. Fernandez de Buenos Aires (1986-2003). *Rev Arg Mastol* 2004; 23(79).
13. Carlson R, Allred DC, Anderson B, Burstein H, Carter W, Edge S, Erban J, et al. NCCN Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(2): 122-92.
14. Cristofanilli M, Buzdar A, Hortobagyi G, et al. Update on the management of inflammatory breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 141-148.
15. Carter L, Allen C, Henson D, et al. Relation of tumor size, Lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
16. Taghian A, El-Ghamry M, Merajver S, et al. Clinical features and management of locally advanced and inflammatory breast cancer. Uptodate 2010.
17. Van der Hage A, van de Velde C, Julien JP, Tubiana-Hulin, Vandervelden C, Luc Duchateau, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19(22): 4224-4237.
18. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Rabinoux A, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2483-2493.
19. Pentti Gröhn MD, Erkki Heinonen MD, Pentti Klefström MD, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer* 1984; 54: 670-674.
20. Herrada J, Revathy B, Neely E, Sneige N, et al. Relative value of physical examination, mammography and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1565-1569.
21. Schwarz J, Untch M, Tiling R, Sassen S, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F] fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2009; 27: 535-541.
22. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004; 14: 1371-1379.
23. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y et al. MRI measurement of breast tumor volume predicts response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence free survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1774-1781.
24. Saghir N, Eniu A, Carlson R, Aziz Z, et al. Locally advanced breast cancer treatment guideline implementation with particular attention to low and middle income countries. *Cancer* 2008; 113(8 supp): 2315-24.
25. Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized Gepar Trio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 542-551.
26. Thomas E, Holmes F, Smith T, Buzdar A, Fraschini G, Singletary S, et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2294-2302.
27. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019-2027.
28. Chung A, Giuliano MD. Axillary staging in the neoadjuvant setting. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2401-2410.
29. Goldstein N, Decker D, Severson D, Schell S, Vicini F, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 1687-1696.
30. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, Youmsi E, Rajan R, ET al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004; 101: 918-25.

31. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, Smith I, Walker LG, Eremin O; Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002; 3 Suppl 2: S69-74.
32. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 10(19): 6622-8.
33. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla, Ferrari L, Andreola A, Valagussa, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1539-1545.
34. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 628-33.
35. Berg CD, Swain SM: Results of concomitantly administered chemoradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4(4): 226-235.
36. Sinclair S, Swain S. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010; 116 (11suppl.): 2821-8.
37. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant trastuzumab in patients with her2 positive locally advanced breast cancer: primary efficiency analysis of the NDAH trial. *Cancer Res* 2009; 69 (2 suppl).
38. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-3685.
39. Sachelarie I, Grossbard ML, Manjeet Chadha, Feldman S, Ghesani M, Blum RH. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006; 11: 574-589.
40. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108-5116.
41. Chen A, Meric-Bernstam F, Hunt K, Thames H, Oswald M, Outlaw E, Strom E, McNeese N, Kuerer H, Ross M, Singletary E, Ames F, Feig B, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2303-2312.
42. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999; 10: 47-52.
43. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1378-87.
44. Instituto Nacional del Cáncer. www.cancer.gov/español. 2010
45. Nason K, Anderson O, Byrd D, Dunnwald K, Eary J, Mankoff A, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2187-94.
46. Grube B, Christy C, Black D, Martel M, Harris L, Weidhaas J, DiGiovanna M, Chung, G, et al. Breast sentinel lymph node dissection before preoperative chemotherapy. *Arch Surg* 2008; 143(7): 692-700.
47. Cox C, Cox J, White L, Stowell N, Clark J, Allred N, Meyers M, Dupont E, et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(4): 483-490.
48. Mamounas E, Brown A, Anderson S, Smith R, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2694-2702.
49. Breslin T, Cohen L, Sahin S, Fleming J, Kuerer H, Newman L, Delpassand E, Ames F, Ross M, Singletary E, Buzdar A, Hortobagyi G, Hunt K. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3480-3486.
50. Classe JM, Bordes V, Champion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel Lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2008; 27: 726-732.
51. Lim W, Ko B, Lee J, Eom J, et al. Oncological safety of skin sparing mastectomy followed by immediate reconstruction for locally breast cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102: 39-42.
52. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40(4): 321-9.
53. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-jaskiewicz, et al. Final results of an randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with

- dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide plus filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: An EORTC-NCIC-SAKK Multicenter study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 843-850.
54. Cristofanilli M, Buzdar A, Sneiger N, et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(7): 1775-82.
55. American College of Obstetrics and Gynecology Committee on Gynecologic Practice. Tamoxifen and uterine cancer. *ACOG Comité Opinión* 2006; 306:1-4.
56. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-2063.
57. Garber K. Tamoxifen pharmacogenetics moves closer to reality. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 412-413.