

# Estadio II. ¿Cuál es la mejor estrategia de tratamiento? Comparación de tratamientos realizados entre centros privados y públicos de Argentina

Base de datos: Registro de Cáncer de Mama (RCM) perteneciente a la Sociedad Argentina de Mastología.

Graciela Horton,\* Jorge Bustos,\*\* Miguel A. Yaniuk,\*\*\* Aníbal Núñez de Pierro,\*\*\*\* Roberto Elizalde,\*\*\*\*\* Verónica Sanchotena\*

## Resumen

### Introducción

El Estadio II clínico involucra un espectro heterogéneo de tumores en lo relativo a la presentación clínica del cáncer de mama, donde frecuentemente se sobre o subestima el compromiso axilar.

### Objetivo

El objetivo del presente trabajo es analizar los tratamientos que se implementaron en las pacientes con tumores dentro del estadio mencionado. Asimismo, se compara la información obtenida según esta provenga de centros públicos y privados. Se intenta delinear un posible protocolo de tratamiento para cánceres de mama dentro de esta categoría clínica.

### Material y método

En un trabajo retrospectivo y comparativo, fueron analizados 2.160 carcinomas con Estadio II clínico (aquellos con datos completos al 01/06/2015 en la Base de Datos RCM, provenientes de 15 centros públicos y privados de la Argentina).

\*Hospital Municipal de Oncología Marie Curie.

\*\* Hospital Piñero.

\*\*\*Hospital Santojanni.

\*\*\*\*Hospital Fernández.

\*\*\*\*\*Hospital Pirovano.

Correo electrónico de contacto:  
gachehorton@hotmail.com

Centros privados: Consultorios particulares de: Dr. Bustos, Dra. Noblía, Dr. Elizalde, Centro Alexander Flemming, Hospital Italiano de Mendoza, Breast Clínica de Mama

Hospitales públicos: CABA: Durand, Penna, Piñero, Pirovano, Santojanni, Fernández, H. M. de Oncología Marie Curie, Roffo. Córdoba: H. N.de Clínicas

Se subdividieron en grupos según: tamaño tumoral, estado axilar, quimioterapia realizada, *status* de receptores hormonales y HER2, adyuvancia endócrina, respuesta a tratamientos implementados, supervivencia libre y global de enfermedad.

## Resultados

En el sector privado, las pacientes tratadas con Estadio IIA representan el 76% (n = 567) y las tratadas con Estadio IIB el 23% (n = 173), en tanto que en los centros públicos, el 64% (n = 913) corresponde al Estadio IIA y el 35% (n = 507) al IIB.

En el Estadio IIA, se observa que realizó quimioterapia adyuvante el 50% del total de pacientes que se trataron en el ámbito privado y el 60% de la que recibieron tratamiento en el ámbito público. Muy pocas pacientes realizaron neoadyuvancia, alcanzando solo el 19% en el tamaño entre 40 y 50 mm sin compromiso axilar (NO).

En el Estadio IIB, el porcentaje de pacientes que recibió quimioterapia fue mayor, pero llamativamente es bajo el porcentaje de pacientes incluidas en protocolos de neoadyuvancia.

El nivel de respuesta a los tratamientos implementados no fue muy distinto entre ambos sectores de salud, excepto en aquellas pacientes tratadas con quimioterapia en el ámbito público, las cuales presentaron mayor tasa de recaídas.

Con respecto al tipo de quimioterapia implementada, el esquema CMF (ciclofosfamida-metotrexate-5´ fluorouracilo) mostró mayor porcentaje de recaídas.

Los tratamientos quirúrgicos no revelaron diferencias entre ambos grupos de centros. Tampoco mostró diferencias la sobre y subestadificación clínica respecto de la patológica (postoperatoria).

## Conclusiones

El estudio realizado podría sugerir que, en nuestro país, todavía es limitada la utilización de quimioterapia primaria en el tratamiento de pacientes en Estadio II, tanto en centros públicos como privados, si bien se detecta un importante incremento de su uso en los últimos años.

El Grado Histológico (GH3), como factor pronóstico de recurrencias, impresiona ser más útil que el resto de los parámetros habitualmente utilizados a tal fin.

## Palabras clave

ESTADIO II. CÁNCER DE MAMA. NEOADYUVANCIA. ADYUVANCIA.

## Summary

### Introduction

Breast cancer presentation at clinical Stage II involves a very heterogeneous group of breast tumors. And the clinical involvement of the axillary lymph nodes maybe sometimes depends on the clinical examination and who did it (operator-dependent).

### Objective

The purpose of these research is analyze the different kind of treatments used at patients with clinical Stage II breast cancer, and the difference at implementation it between the publics and privates oncological institutions at Argentina.

### Materials and method

The information about patients was taken from 2.160 carcinomas in a clinical Stage II that are registered at the RCM (Registro Cáncer de Mama from Sociedad Argentina de Mastología), including fifteen public and privates oncological centers of the country.

Parameters analyzed are: size tumor, axillary stage, prognostics and predictives factors, neo and adjuvant chemotherapy, DFS and OS.

### Results

Privates centers: 76% of the cases were Stage IIA and 23% were IIB. 50% of the patients with Stage IIA underwent adjuvant chemotherapy.

Public centers: 64% of the cases were Stage IIA and 35% were IIB. 60% of the patients with Stage IIA underwent adjuvant chemotherapy. Only few patients underwent neoadjuvant chemotherapy. 19% of the patients with a tumor between 40 and 50 mm with no clinical axilar disease had primary chemotherapy. And at Stage IIB the use of adjuvant chemotherapy was greater but less neoadjuvancy was performed.

Patients underwent adjuvant chemotherapy at publics centers showed relapses rates increased.

There were no differences between the surgical procedures at the oncological centers, neither the clinical and postoperative (pathological) classification of breast carcinomas.

### Conclusions

Finally, data analysis revealed that the use of primary chemotherapy at Argentina is low at Stage II breast disease (even at public and private health systems). But in the last years the use of this therapy was increased. It appears to be useful as a predictor of recurrence. Histological Grade (HG3), more than the rest of the parameters commonly used for this purpose.

With the data available at the RCM, we cannot do or make conclusions about standards of treatment at these breast cancer's stage.

### Key words

CINICAL STAGE II. BREAST CANCER. NEOADJUVANT. ADJUVANT.

## INTRODUCCIÓN

El Estadio II incluye un grupo heterogéneo de lesiones respecto de las cuales frecuentemente se sobre o subestima el compromiso axilar.

A partir de las características clínicas y del perfil inmunohistoquímico de cada lesión neoplásica, se define actualmente el tratamiento primario (el cual puede no ser siempre el más acertado).

La utilización de plataformas genómicas para la decisión del tratamiento parece ser una herramienta promisoriosa, pero se encuentra aún muy lejos del alcance de las pacientes del sistema hospitalario en nuestro país, en donde las importantes carencias de tecnología básica para diagnóstico y tratamiento generan una brecha cada vez más amplia entre el sistema de salud pública y el privado.

Por lo tanto, se crea la necesidad de realizar nuestra propia base de datos –por cierto, pasible de análisis crítico y constructivo– que, de alguna forma, proporcione los fundamentos para las futuras tomas de decisiones sobre los tratamientos, así como de impulsar desde las sociedades médicas los cambios necesarios en la salud pública.

## OBJETIVO

- Analizar los tratamientos implementados en pacientes con cáncer de mama en Estadio II, diferenciando los ámbitos de salud público y privado.
- Intentar establecer lineamientos estandarizados de estrategias terapéuticas para este estadio.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un trabajo retrospectivo, comparativo. De un total de 7.066 pacientes con datos completos, se analizaron 2.160 casos tratados por cáncer de mama en Estadio II clínico hasta el 01/06/2015.

Se excluyeron pacientes con carcinomas bilaterales y ocultos (n=256) debido a la dificultad para homogeneizar la medida del tamaño tumoral.

Los 2.160 casos fueron categorizados según:

- tamaño tumoral
- estado axilar
- perfil inmunohistoquímico
- tratamiento realizado
- supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG).

**Tabla I. Cantidad de pacientes por Estadio clínico y según centros**

Estadio clínico	Centros privados	Centros públicos
Estadio IIA	n: 567 (76%)	n: 913 (64%)
Estadio IIB	n: 173 (23%)	n: 507 (35%)

## RESULTADOS

• El Estadio II se encontró con diferente distribución según los centros fueran privados o públicos. En los centros privados se encontró una mayor diferencia entre los casos con Estadio IIA (con una predominancia del 76%) y los casos de Estadio IIB (con un 23%). (Tabla I)

• Se subdividió el *tamaño tumoral* en cortes de 10 mm. Según este criterio, la cantidad de pacientes fue mayor en el grupo de lesiones entre 30 y

39 mm sin compromiso axilar (N0) dentro del Estadio IIA. En el Estadio IIB, el mayor porcentaje de pacientes está en los centros públicos, con un tamaño tumoral entre 40 y 50 mm, con compromiso clínico ganglionar N1. En centros privados, la presentación clínica más habitual dentro del mismo estadio fue el tamaño mayor a 50 mm sin compromiso axilar (N0). (Tabla II)

**Tabla II. Cantidad de pacientes según tamaño tumoral por Estadio clínico. Centros públicos y Centros privados**

Centros públicos				Centros privados			
Estadio IIA		Estadio IIB		Estadio IIA		Estadio IIB	
20 a 29 mm N0	175	20 a 29 mm N1	153	20 a 29 mm N0	112	20 a 29 mm N1	25
<b>30 a 39 mm N0</b>	<b>344</b>	30 a 39 mm N1	173	<b>30 a 39 mm N0</b>	<b>219</b>	30 a 39 mm N1	37
40 a 50mm N0	177	<b>40 a 50 mm N1</b>	<b>205</b>	40 a 50 mm N0	170	40 a 50 mm N1	48
<20 mm N1	72	>50 mm N0	73	<20 mm N1	29	<b>&gt;50 mm N0</b>	<b>61</b>

## Tratamiento quirúrgico

Según los datos del registro, se realizaron mayor cantidad de mastectomías en el Estadio IIA en los tamaños extremos (menor a 20 mm N1 y entre 40 y 50 mm N0) en el ámbito público. En los centros privados, se observó un incremento del número de mastectomías en el Estadio IIB, especialmente en el rango de tamaño de 20 a 29 mm con ganglio clínicamente comprometido (N1). (Tablas III y IV)

**Tabla III. Tratamiento quirúrgico. Estadio IIA**

Tamaño tumoral	Centros privados		Centros públicos	
	Mastectomía	Tumorectomía	Mastectomía	Tumorectomía
<20 mm N1	12%	88%	22%	78%
40 a 49	44%	56%	56%	44%
30 a 39	33%	67%	29%	71%
20 a 29	21%	79%	19%	81%

**Tabla IV. Tratamiento quirúrgico. Estadio IIB**

Tamaño tumoral	Centros privados		Centros públicos	
	Mastectomía	Tumorectomía	Mastectomía	Tumorectomía
>49 mm NO	73%	27%	71%	29%
40 a 49mm N1	62%	38%	63%	37%
30 a 39mm N1	41%	59%	41%	59%
20 a 29mm N1	47%	53%	28%	72%

## Tratamiento radiante

*Estadio IIA.* a) Centros privados: 28% de las mastectomías presentaron irradiación del lecho quirúrgico; b) Centros públicos: 23% de las mastectomías presentaron irradiación del lecho quirúrgico.

*Estadio IIB.* a) Centros privados: 59% de las mastectomías presentaron irradiación del lecho quirúrgico; b) Centros públicos: 36% de las mastectomías presentaron irradiación del lecho quirúrgico.

Es de destacar que el porcentaje de pacientes con cirugías conservadoras *no* sometidas a radioterapia local fue similar en los 2 grupos (7,5 al 10%).

## Correlación entre clasificación clínica y patológica

*Estadio IIA.* a) Centros privados: la concordancia entre la clasificación clínica y la clasificación patológica final fue del 47,56%, con tasas de sobreestimación clínica del 32,3% y de subestimación clínica del 20,13%. El tamaño menor a 20 mm con estado axilar N1 presenta la menor concordancia (25%), con una sobreestimación del 51%; b) Centros públicos: la concordancia entre la clasificación clínica y la patológica fue del 50,29%, con un 25,9% de sobreestimación y 24,1% de subestimación. La menor concordancia se objetivó en el tamaño menor de 20 mm con estado axilar N1, con un 33% y una subestimación del 35%. La mayor sobreestimación fue del 39% en el tamaño de 20 a 29 mm sin compromiso axilar (N0).

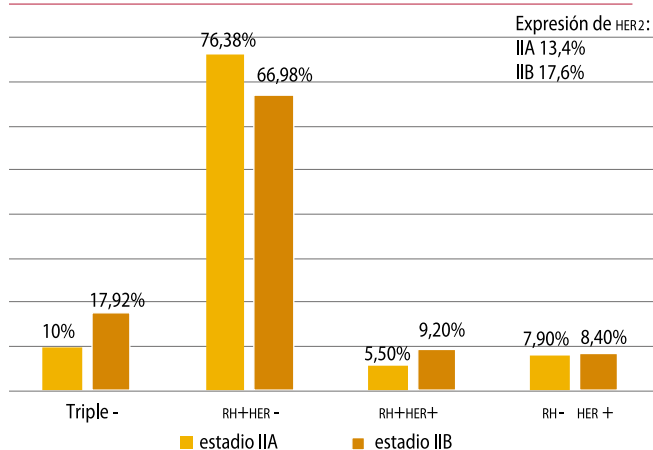
*Estadio IIB.* a) Centros privados: la concordancia fue del 29,1%, con una sobreestimación del 38,83% y una subestimación del 32%. En este grupo el tamaño tumoral mayor de 50 mm sin afectación axilar (N0) es el que presenta menor concordancia (21%), con una sobreestimación del 41% y una subestimación del 36%. b) Centros públicos: la concordancia fue del 30,9%,

con un 33% de sobreestimación y un 35,9% de subestimación. La menor concordancia fue del 25,1% en el tamaño de 30 a 39 mm N1, con la mayor sobreestimación (41%) en el tamaño de 20 a 29 mm con estado axilar N1, y la mayor subestimación en el tamaño de 30 a 39 mm con estado axilar N1, con un 39%. (Tabla V)

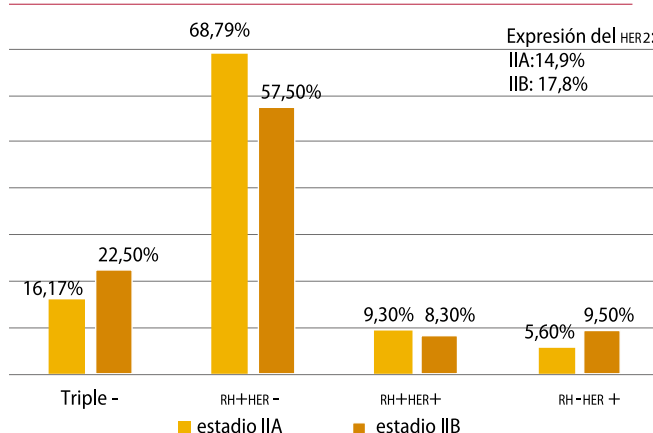
**Tabla V. Correlación entre clasificación clínica y patológica en pacientes con cirugía primaria**

Correlación	Estadio IIA	Estadio IIB
Concordancia	47 – 50%	29 – 30%
Sobreestadificación	25 – 32%	33 – 38%
Subestadificación	20 – 24%	32 – 35%

**Gráfico 1. Expresión de receptores hormonales y HER2 en Estadios IIA y IIB. Centros privados**



**Gráfico 2. Expresión de receptores hormonales y HER2 en Estadios IIA y IIB. Centros públicos**



### Expresión de receptores hormonales (RH) y HER2

- *RH positivo – HER2 negativo*: Estadio IIA: estos marcadores se presentaron: a) en Centros privados: en el 76% de las pacientes; b) en Centros públicos: en un 68%. Estadio IIB: estos marcadores se presentaron: a) en Centros privados: en un 66% de las pacientes; b) en Centros públicos: en el 57% de las pacientes.

- *Grupo de Triple Negativos (TN)*: los centros públicos presentan el mayor porcentaje, tanto en Estadio IIA como en el IIB, alcanzando el 22,5%.

- La expresión de HER2 es similar en ambos ámbitos: en centros privados, se ve en el Estadio IIA en un 13,4% de las pacientes y en el IIB en un 17,6%; en centros públicos, se ve en un 14,9 % de las pacientes del Estadio IIA y en el 17,8% de las del IIB. (Gráficos 1 y 2)

### Tratamiento según tamaño tumoral

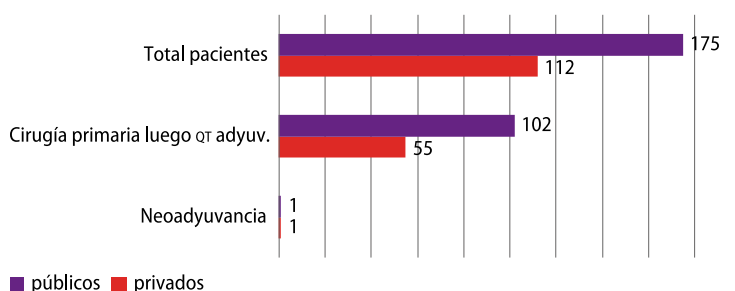
En la evaluación de los tratamientos implementados según el tamaño tumoral, se observó que en tumores de entre 21 y 29 mm sin compromiso axilar (N0) no fue relevante la utilización de quimioterapia neoadyuvante (tanto en el ámbito privado como en el público). De todas formas, se registró la utilización de la quimioterapia adyuvante en este estadio en el 58,85% de las pacientes del sector público y en el 50% de las del ámbito privado.

#### Estadio IIA:

- 30 a 39 mm sin compromiso axilar (N0): fue muy baja la utilización de neoadyuvancia (5,93% en el ámbito privado y 2,90% en el ámbito público). En cambio, fue notoria la utilización de quimioterapia adyuvante, llegando al 46 % en el sector privado y al 57% en el público.

- 40 a 50 mm sin compromiso axilar (N0): tanto los centros públicos como los privados realizaron qui-

**Gráfico 3. Tratamiento según tamaño tumoral. Estadio IIA: Tamaño 21 a 29 mmm N0. Centros públicos y privados**

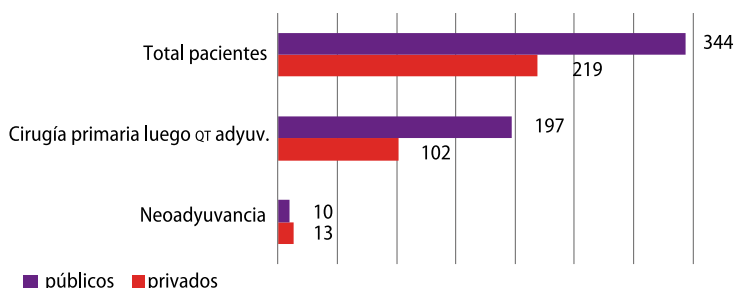


mioterapia adyuvante en el 41% de los casos. La utilización de neoadyuvancia fue mayor en el ámbito público: 19,8 vs 12,35%. Este tamaño es el que presenta el número de pacientes más homogéneo (N 170 vs 177) entre los 2 grupos. (Gráficos 3 y 4)

*Estadio IIB:*

- 40 a 50 mm con compromiso axilar N1: en el ámbito público, sobre un total de 205 pacientes, se implementó neoadyuvancia en el 25% (51 pacientes), a 126 se les practicó cirugía primaria con quimioterapia adyuvante (61% de los casos) y 28 pacientes no hicieron ningún tipo de quimioterapia. En centros privados, el número de pacientes dentro de este estadio fue menor, con menos implementación de adyuvancia quimioterápica pero más utilización de neoadyuvancia (33 %). (Gráficos 5 y 6)

**Gráfico 4. Tratamiento según tamaño tumoral. Estadio IIA: Tamaño 30 a 39 mmm N0. Centros públicos y privados**

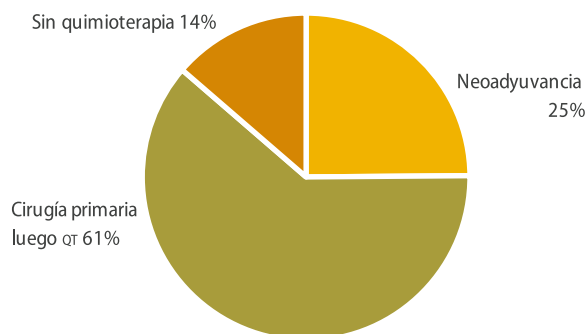


**Evolución quinquenal del tratamiento (desde el año 1994)**

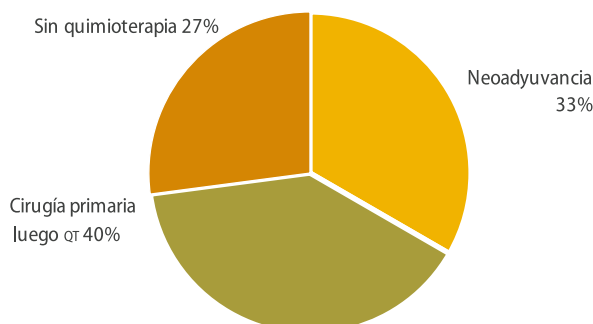
A partir del año 2000, hay una mayor inclusión de pacientes en la base de datos.

Se observa una clara tendencia en alza a la utilización progresiva de quimioterapia adyuvante en los dos ámbitos de salud. También se

**Gráfico 5. Tratamiento según tamaño tumoral. Estadio IIB: Tamaño 40 a 50 mm N1. Centros públicos. Total 205 pacientes**

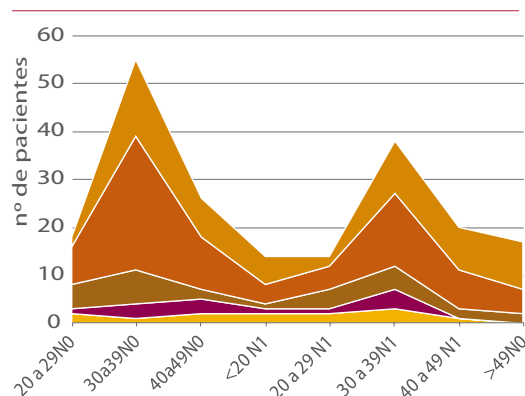


**Gráfico 6. Tratamiento según tamaño tumoral. Estadio IIB: Tamaño 40 a 50 mm N1. Centros privados. Total 48 pacientes**

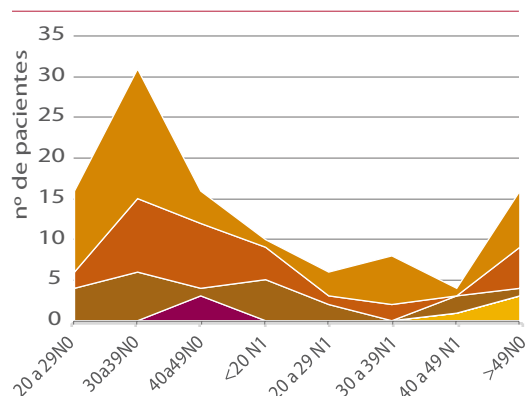




**Gráfico 7. Quimioterapia adyuvante. Evolución quinquenal desde 1994. Centros públicos**



**Gráfico 8. Quimioterapia adyuvante. Evolución quinquenal desde 1994. Centros privados**



■ <1994    ■ 1994 - 1999    ■ 2000 - 2004  
■ 2005 - 2009    ■ 2010 - 2014

constata mayor utilización de quimioterapia primaria (neoadyuvancia) a partir de 2005 en centros públicos y desde 2010 en centros privados. (Gráficos 7 y 8)

El mayor porcentaje de pacientes que realizó tratamiento quimioterápico es el grupo etario comprendido entre los 35 a 64 años en todos los tamaños tumorales. Las mujeres menores de 35 años presentan mayor utilización de tratamiento neoadyuvante en el subgrupo de tumores de 40 y 50 mm, tanto con como sin compromiso axilar (N1 y N0).

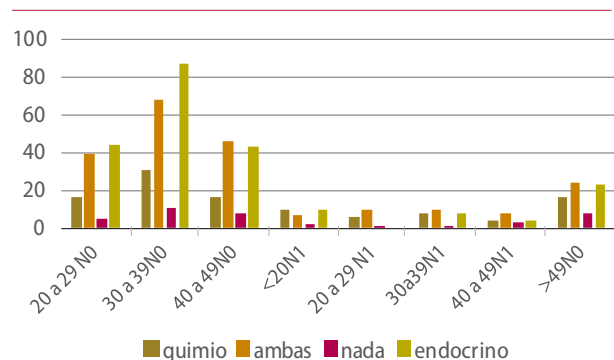
Hay un incremento en la utilización de tratamiento adyuvante (quimioterapia seguido de hormonoterapia –ambos–), en los diferentes tamaños tumorales, especialmente en centros públicos (IIA 41%, IIB 48% vs centros privados: IIA 35%, IIB 38%). (Gráfico 9 y 10) El uso de tratamiento hormonal como monodroga fue: en los centros públicos, en Estadio IIA 34% y en Estadio IIB 22,7%; y en los centros privados, en Estadio IIA 40% y en Estadio IIB 25%.

La utilización del tratamiento adyuvante con quimioterapia sola no presentó diferencias entre los dos tipos de centros (IIA 17% y IIB 25%).

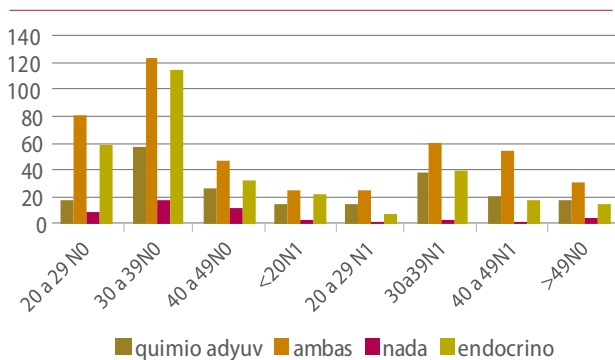
Llama la atención que el mayor porcentaje de recaídas en este grupo es en el tamaño 30-39 mm N1.

No realizaron ningún tratamiento del 2 al 6% de las pacientes de los centros públicos y del 8 al 9,7% de las pacientes de los centros privados.

**Gráfico 9. Tratamiento adyuvante en Estadio II. Centros privados**



**Gráfico 10. Tratamiento adyuvante en Estadio II. Centros públicos**



## Recaídas en el tratamiento adyuvante hormonal (como monoterapia)

El 43% de las pacientes tratadas se encontró en la franja de edad entre 65-80 años y el 31% entre 50-64 años.

En el ámbito público: el total de recaídas fue del 5,96% para el Estadio II con tratamiento hormonal. En el Estadio IIA, las recaídas fueron del 6,25% de un total de 224 pacientes (SLE 56 meses y SG 58 meses). En el Estadio IIB, la proporción de recaídas fue del 5,12% para 78 pacientes (SLE 43 meses y SG de 44 meses).

En el ámbito privado: el total de recaídas fue del 5,5% en las 218 pacientes que realizaron tratamiento hormonal. En el Estadio IIA, las recaídas fueron del 4,91% en un total de 183 pacientes (SLE 53 meses y SG 55 meses) y en el Estadio IIB, de 8,57% con apenas 35 pacientes en total (SLE 59 meses y SG 60 meses). (Tablas VI)

**Tabla VI. Recaídas en el tratamiento adyuvante hormonal**

Estadio clínico	Centros públicos	Centros privados
Estadio IIA	6,25%	4,91%
Estadio IIB	5,12%	8,57%

Podría conjeturarse que el porcentaje elevado de recaídas detectado en el subgrupo de pacientes tratadas con tamoxifeno (TMX) e inhibidores de aromatasa (IA) se deba a que, al presentarse el evento de recaída, se rota la hormonoterapia (no porque sea un tratamiento programado de antemano con *switch* a IA).

Según las drogas utilizadas, se puede ver que los distintos porcentajes de pacientes recaídas son: (Tabla VII)

- Tamoxifeno: de un total de 395 pacientes, recayó un 5,31%.
- Inhibidores de aromatasa: de un total de 89 pacientes, recayó un 5,61%.
- Combinación de ambos: de un total de 27 pacientes, recayó un 14,81%.

**Tabla VII. Recaídas en tratamiento adyuvante hormonal según drogas utilizadas**

Drogas	Recaídas
TMX	5,31%
Inhibidores de aromatasa	5,61%
TMX e Inhibidores	14,81%

## Recaídas de pacientes con adyuvancia quimioterápica solamente

De las pacientes tratadas en este grupo, el 49% se encontró en la franja de edad entre 50-64 años y el 33% en la franja entre 35-49 años.

En el ámbito público, en el Estadio IIA se registraron 16,16% de recidivas (SLE 53 meses y SG 62 meses) y en el Estadio IIB 22,89% (SLE 51 meses y SG 60 meses). En el ámbito privado, en el Estadio IIA las recaídas fueron del 6,60% (SLE 47 meses y SG 49 meses) y en el Estadio IIB del 8,8% (SLE 53 meses y SG 60 meses). (Tabla VIII)

Podría conjeturarse que las diferencias en la tasas de recaídas entre los dos ámbitos de salud se deben a la mayor cantidad de pacientes tratadas en centros públicos (ya que son muy similares las cifras de SLE y SG).

**Tabla VIII. Recaídas en tratamiento adyuvante con quimioterapia**

Estadio clínico	Centros públicos	Centros privados
Estadio IIA	16,16%	6,60%
Estadio IIB	22,89%	8,80%

**Tabla IX. Recaídas en tratamiento adyuvante con quimioterapia según drogas utilizadas**

Droga	Recaídas
AC	11,23%
TAC	12,59%
CMF	23,50%

**Tabla X. Recaídas totales con neoadyuvancia**

Estadio clínico	Recaídas
Estadio IIA	7,40%
Estadio IIB	6,25%

Según las drogas utilizadas, los porcentajes de recaídas son los siguientes: (Tabla IX)

- Adriamicina – Ciclofosfamida (AC): 89 pacientes / 10 recaídas = 11,23%
- Adriamicina – Ciclofosfamida – Taxanos (TAC): 127 pacientes / 16 recaídas = 12,59%
- Ciclofosfamida – Metotrexate – 5´Fluorouracilo (CMF): 51 pacientes / 12 recaídas = 23,5%. (Es de destacar el elevado número de recaídas en este grupo comparado con los dos anteriores).

### Recaídas en el grupo de pacientes sometidas a neoadyuvancia

En el Estadio IIA, de 56 pacientes presentaron recaída el 7,40 % (SLE 37 meses, SG 42 meses en el ámbito privado y SLE 22 meses, SG 27 meses en el público). En el Estadio IIB, de 96 pacientes las recaídas se presentaron en el 6,25% (SLE 14 meses, SG 21 meses en el ámbito privado y SLE 23 meses, SG 28 meses en el público). (Tabla X)

El esquema más utilizado fue TAC, seguido por AC 6 ciclos como segundo esquema.

Las recidivas en este grupo fueron en tamaños mayores a 40 mm N0 o N1.

Respecto de la respuesta a la neoadyuvancia: en centros privados se vio una tasa de respuesta patológica completa en 13 pacientes (el mayor porcentaje se dio en tumores mayores de 40 mm con N1 o N0); en centros públicos, la respuesta patológica completa se registró en 10 pacientes (7 pacientes con tumores de 30 a 50 mm con N1).

El mayor porcentaje de pCR fue con esquema TAC.

Las recaídas en las pacientes con pCR fue del 8%.

### Recaídas según la expresión de receptores, HER2, Ki67 y grado histológico

• Los porcentajes de recaídas en pacientes con *Grado Histológico 3* (GH3) es el doble en el Estadio IIA en los centros públicos en comparación con el porcentaje de los privados para el mismo estadio (61 vs 34%). En el Estadio IIB, esta diferencia es menor (71 vs 60%).

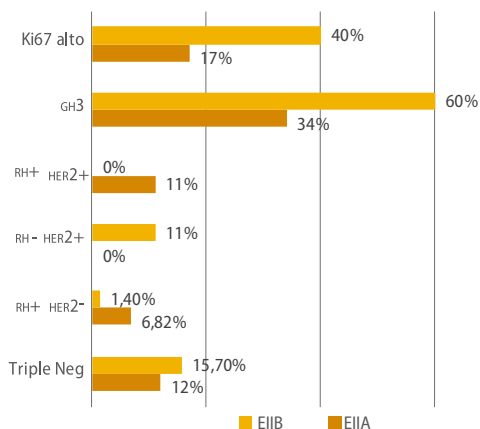
• La expresión del *Ki67* en el grupo de pacientes tratadas en el sector de salud privado que recayeron es francamente diferente a la del sistema público: 17 y 5,5%, respectivamente en el Estadio IIA y 40 y 18,50%, respectivamente en el Estadio IIB. Esto probablemente se deba a que el ámbito de salud público presenta mayor cantidad de pacientes registradas

en períodos donde no se realizaba el marcador de proliferación citado. El mismo comenzó a utilizarse en forma sistemática desde el año 2010.

- Con respecto al porcentaje de recaídas registradas en pacientes que presentan expresión de *receptores hormonales positivos (con HER2 negativo)*, en el Estadio IIA es de 6,82% en centros privados y de 6,95% en centros públicos, mientras que en el Estadio IIB es de 10,8% con importante diferencia respecto del sector privado de salud (1,4%).

- En el subgrupo de tumores *Triple Negativos*, las recaídas fueron elevadas pero similares en los dos ámbitos de salud: en el Estadio IIA dichas recaídas fueron del 12% en el sector privado y del 14% en el público; en el Estadio IIB, se registra alrededor de un 15% en el sector privado y un 18% en el público.

**Gráfico 11. Recaídas por grupo y expresión de Receptores HER2, Ki67 y GH3. Centros privados**

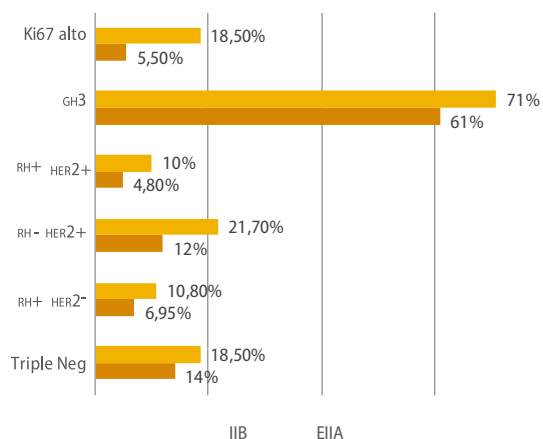


- Con respecto al grupo *HER2 RH- (puro)*, se objetiva una tasa elevada de recaídas en el sector público: 12% en el Estadio IIA y 21,7% en el Estadio IIB; mientras que en centros privados los valores fueron del 0% para el Estadio IIA y del 11% para el Estadio IIB.

Podría suponerse que esto es debido a la falta de tratamientos con trastuzumab en el ámbito público entre los años 2000 y 2008 (el 50% de las pacientes del sector público y el 35% de las del privado no realizó tratamiento con trastuzumab).

- Las pacientes con *HER2+* puro mostraron una tasa de recidiva mayor que contrasta claramente con las pacientes con *receptores hormonales positivos - Her 2 positivo*, especialmente en los centros públicos. (Gráficos 11 y 12)

**Gráfico 12. Recaídas por grupo y expresión de Receptores HER2, Ki67 y GH3. Centros privados**



## DISCUSIÓN

Dentro del marco comparativo entre los dos ámbitos del sistema de salud, se destaca la presencia de estadios tumorales más avanzados en el sistema público: el Estadio IIB representa un 35% de los casos (N=507) de este sector, mientras que en el sistema privado el mismo estadio equivale a un 23% (N=173). La bibliografía consultada carece de este tipo de análisis comparativo.

En concordancia con los distintos trabajos estudiados, en el grupo de pacientes con tamaño tumoral entre 21 y 29 mm sin compromiso clínico axilar (N0), prevaleció el tratamiento quirúrgico primario con adyuvancia sistémica (ámbito público: 58% y ámbito privado: 50%). Fue nulo el uso de neoadyuvancia en este “subestadio”.

En el tamaño tumoral comprendido entre 40 y 50 mm sin compromiso clínico axilar (N0), no hubo diferencias en la tasa de utilización de quimioterapia adyuvante entre los dos ámbitos de trabajo (41%). El contraste se identificó en la utilización de neoadyuvancia o quimioterapia primaria: 19,7% en el sector público en comparación con el 12,3% del sector privado. Este “subestadio” es el grupo con mayor similitud en el número de pacientes entre los dos ámbitos de salud (170 y 177).

En el tamaño tumoral entre 40 y 50 mm pero con compromiso clínico axilar inicial (N1), la utilización de quimioterapia fue del 86% en el sector público y del 73% en el privado. En contraste con los resultados de los trabajos citados, solo el 33% de las pacientes del ámbito privado y el 25% de las del sector público fueron sometidas a neoadyuvancia.

El análisis de los datos presentados mostró un gradual y sostenido incremento de la utilización de quimioterapia prequirúrgica o primaria y de quimioterapia adyuvante, especialmente desde el año 2005. Esto se debe, probablemente, a que, a partir del año 1998 y parte del 1999, aumenta la inclusión de drogas quimioterápicas como los taxanos con mayores tasas de respuesta y mejor evolución a largo plazo de las pacientes tratadas (lo que es concordante con los resultados arrojados, por ejemplo, por trabajos como el NSABP B18<sup>1</sup>).

Llama la atención la tasa de recaídas en pacientes con tamaño tumoral entre 30 y 39 mm con compromiso ganglionar inicial (N1) cuando se comparó la utilización de quimioterapia adyuvante con adyuvancia endócrina. Probablemente, la diferencia quede establecida por la subestimación del tamaño clínico, el pronóstico inicial basado en subtipo molecular y cofactores que determinaron la elección de uno u otro tratamiento postquirúrgico.

Al igual que en el trabajo de Ellis y colaboradores,<sup>7</sup> la tasa de recaída con adyuvancia endócrina no mostró diferencias en relación con la droga utilizada: Tamoxifeno = 5,31% e Inhibidores de Aromatasa = 5,61%.

Y en concordancia con los trabajos de quimioterapia adyuvante, se observó una alta tasa de recaídas especialmente con el esquema CMF = 23,50% comparado con el 12,59% con el de ACT.

A pesar de las evidencias arrojadas por los trabajos pivot de neoadyuvancia (NSABP B27<sup>2</sup> / B18<sup>1</sup> / EORTC 10902<sup>6</sup>), se detectó en esta cohorte de pacientes una diferencia en la tasa de recaídas entre las que hicieron quimioterapia primaria y las que realizaron quimioterapia postquirúrgica. Ello, probablemente, podría deberse al menor tiempo de seguimiento de las pacientes y también, tal vez, al distinto número de pacientes registradas en uno y otro grupo de tratamiento.

El análisis de la tasa de recaídas en pacientes con grado histológico elevado (GH3), tanto en el Estadio IIA como en el Estadio IIB y, coincidentemente en los ámbitos privado y público, se encuentra entre el 60 y el 71%. Impresiona ser el único parámetro útil como predictor de recidiva locorregional y a distancia. Las firmas genéticas muestran que habría un porcentaje de un 15% de pacientes con GH3 que se considerarían de bajo riesgo.

La valoración del índice de proliferación Ki 67 no fue uniforme en todas las pacientes enroladas en la base de datos, ya que su inclusión dentro del análisis inmunohistoquímico de rutina se estableció desde el año 2009-2010 aproximadamente, y su implementación no fue sincronizada en todos los centros analizados en este trabajo. Todavía no está claro cuál sería el valor de corte del Ki67 para considerarlo alto o bajo, y determinar tratamientos más agresivos en pacientes con receptores hormonales positivos –como lo muestra la votación de S. Gallen 2015.

De modo similar a lo analizado en los trabajos citados, el grupo de pacientes con mayor tasas de recaída fue el subtipo triple Negativo (15-18%) y el HER2 puro. Dentro de este último subgrupo, es llamativo el número de recaídas detectadas en el ámbito público, llegando al 21%. Tal vez esto se deba a que, por lo mencionado anteriormente, un 50% de los pacientes no realizó tratamiento con trastuzumab en este ámbito.

## CONCLUSIONES

- Tanto en el ámbito público como en el privado la evolución clínica de los pacientes fue semejante, observándose concordancias, subestimaciones y sobreestimaciones similares.
- El mayor porcentaje de pacientes con tumores en Estadio IIB presentes en centros públicos quizá se deba a la dificultad de acceso a la salud de las mujeres con menor nivel educativo y más escasos recursos económicos.
- La subdivisión del Estadio II por tamaños de 10 mm facilitó la comparación y, al mismo tiempo, mostró que el subtipo de 30 a 39 mm con axila clínicamente positiva (N1) fue el que presentó la mayor cantidad de recidivas.
- Se destaca la poca utilización de neoadyuvancia en este estadio, no pudiendo sacar conclusiones acerca de su utilidad terapéutica debido al corto tiempo de seguimiento y a las cifras no representativas de SLE y SG en este grupo.
- Las pacientes que recibieron tratamiento hormonal mostraron la menor tasa de recaídas. Al analizar este grupo, se observó que el mayor porcentaje se encuentra incluido en el grupo etario comprendido entre

los 65 y 80 años. Podría suponerse que, probablemente, los factores pronósticos en estas pacientes marcaban desde el inicio una baja probabilidad de recaídas.

- Con respecto a las pacientes incluidas en quimioterapia adyuvante, el grupo etario más numeroso se registra entre los 50 y 64 años. El mayor porcentaje de recaídas se observó en el sector de salud pública y en aquellas pacientes en las que se utilizó CMF como esquema quimioterápico.
- En todos los grupos tratados, el Grado Histológico 3 fue el que presentó la mayor asociación con recaídas.
- Si bien no es posible realizar un protocolo de tratamiento, queda demostrado que las guías actuales basadas en la inmunohistoquímica de las lesiones neoplásicas, en receptores hormonales, HER2 y Ki 67, así como en el grado histológico, son los elementos más importantes en la decisión de los tratamientos; aun más que la estadificación clínica (TNM).
- Las estrategias en cuanto al tratamiento para el Estadio II fueron similares en ambos ámbitos de la salud de nuestro país. En gran parte, esto es responsabilidad de la existencia de guías de consenso y lineamientos establecidos por las sociedades científicas que nuclea el tratamiento del cáncer de mama en la Argentina. Es fundamental afianzar y continuar desarrollando los mismos a fin de unificar las estrategias terapéuticas implementadas en la salud nacional, pública y privada. Y será responsabilidad de las autoridades gubernamentales el asegurar los recursos humanos y económicos para permitir el acceso de toda la población a dichas modalidades de tratamiento.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no ha tenido ningún tipo de financiación; no presenta conflictos de interés.

Se agradece especialmente la colaboración del Sr. Mariano Coronel, especialista en informática de la Sociedad Argentina de Mastología.

## REFERENCIAS

1. Fisher B, Wolmark N, Mamounas E y cols. 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, Jul; 15 (7): 2483-93.
2. Mamounas E. NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncology* (Williston Park) 1997, Jun; 11 (6): 37-40.
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-52.
4. Rouzier R., Perou CM, Symmans WF. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85.
5. Symmans F, Valero V, Singletary E y cols. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25 (28): 4414-22.
6. Van Nes JG, Van de Vijver M, Julien JP y cols. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer after 10 years follow-up; clinical and translational results from the EORTC 10902. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115 (1): 101-13.



7. Ellis M, Allred C, Snider J. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor rich Stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50 based intrinsic subtype – ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17): 2342-49.
8. Criscitiello C, Disalvatore D, Laurentis M. High Ki67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in luminal HER2 negative and node-positive breast cancer. *The Breast* 2014; 23: 69-75.
9. Kunpeng W, Qiaozhu Y, Yi Liu y cols. Meta-analysis on the association between pathologic complete response and triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology* 2014; 12: 95.
10. Ruvalcaba L, Barreda Z., García O y cols. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante según los subtipos intrínsecos determinados por IHC en pacientes con cáncer de mama. *Gaceta Médica de México* 2014; 150 (2): 161 y ss.