

Respuesta patológica completa, cirugía conservadora y recidivas a distancia en tumores localmente avanzados: resultados en 30 años de tratamiento neoadyuvante

*Giselle M. Pizarro,**

*Sabrina Barchuk,**

Bruno Bustos, Federico Leroux,**

*Florencia Marchetta,**

*Marcela Yoshida,**

Pablo Rodríguez, Mary Carrasco*

Maldonado, Víctor Barousse,**

Darío Fusari, Daniel Allemand,**

*Aníbal Núñez de Pierro**

RESUMEN

Introducción

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) es el tratamiento inicial para pacientes con tumores localmente avanzados, permitiendo la evaluación de la sensibilidad *in vivo* a los agentes antineoplásicos y la planificación de estrategias quirúrgicas con resultados cosméticos favorables.

Objetivos

Comparar la tasa de respuesta patológica completa (pCR), la tasa de conversión a cirugía conservadora (TCCC), el tiempo a la recaída a distancia (TRAD) y la supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) a 60 meses en pacientes con cáncer de mama Estadio III que fueron tratadas con QTN antes y después del año 2007.

* Mastología, Hospital Juan A. Fernández

Correo electrónico de contacto:
gisellepizarro@gmail.com

Material y método

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo en el que se analizaron registros de pacientes con cáncer de mama Estadio III operadas entre 1987 y 2016 que hubieran realizado QTN.

Se constituyeron dos cohortes: en la primera se reunieron pacientes tratadas entre 1987 y 2006; en la segunda se agruparon aquellas tratadas entre 2007 y 2016. Se estableció esta diferencia dado que a partir de 2007 hubo cambios en la modalidad terapéutica: se administró la quimioterapia en forma continua antes de la cirugía y se introdujeron los taxanos y la terapia anti-HER2 neu en los esquemas de QTN.

En total se registraron 202 pacientes, 146 pertenecientes a la primera cohorte y 56 pertenecientes a la segunda.

La mediana de edad y el tamaño tumoral fueron similares entre ambos grupos, mientras que en el segundo grupo observamos mayor porcentaje de tumores Grado 3 y mayor carga tumoral axilar.

Resultados

La tasa de pCR fue del 2% (n=3) para el primer grupo y de 13% (n=7) para el segundo (p=0,0022).

La tasa de conversión a cirugía conservadora fue del 27% (n=20) para el primer grupo y del 41% (n=17) para el segundo, observándose un 14% más de cirugías conservadoras en este último (p=0,11).

La mediana de TRAD fue de 33 meses para el primer grupo y de 46,5 meses para el segundo (p=0,044).

La SLED a 60 meses fue del 58% vs el 74% para el primer y segundo grupo respectivamente (p=0,039).

Conclusiones

Los cambios en la modalidad terapéutica en QTN en nuestra práctica se tradujeron en mayores tasas de pCR, mayor porcentaje de conversión a cirugía conservadora, mayor tiempo a la recidiva a distancia y mayor supervivencia libre de enfermedad a distancia.

Palabras clave

Neoadyuvancia. Respuesta patológica completa. Recidivas a distancia. Estadio III cáncer de mama. Supervivencia libre de enfermedad a distancia.

SUMMARY

Introduction

Neoadjuvant chemotherapy is the standard of care for patients with locally advanced breast cancer, allowing surgical planning with favorable cosmetic outcome and evaluation of *in vivo* response to antineoplastic agents.

Objectives

To compare pathologic complete response, breast conserving surgery conversion rates, time to distant relapse and distant recurrence free survival after 60 months in patients with Stage III breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy before and after year 2007.

Materials and method

Observational retrospective cohort study analyzing database and medical records of patients with Stage III breast cancer who had surgery after neoadjuvant therapy between 1987 and 2016.

We divided the population into two cohorts, one with patients treated between 1987 and 2006, and another one with those ones treated between 2007 and 2016. We established that difference given that from 2007 and onwards there were major changes in treatment modality: chemotherapy was administered completely before surgery, and Taxane-containing regimens as well as Anti-HER2 therapies were included.

We registered 202 patients, 146 in the first group and 56 in the second. While median of age and tumor size were similar between groups, axillary tumor burden and histologic grade were higher in the second group.

Results

Pathologic complete response rate was 2% for the first group and 13% for the second ($p=0.0022$).

Breast conserving surgery conversion rates were 27% vs 41%, with 14% more breast conserving surgeries in the second cohort.

Median time to distant recurrence was 33 months vs 46.5 months ($p=0.044$) and distant recurrence free survival was 58% vs 74% ($p=0.039$) for groups 1 and two 2 respectively.

Conclusions

Changes in treatment modality in our practice resulted in better pcr outcomes, more breast conserving surgery conversion rates, longer time to distant relapse and a better distant recurrence free survival.

Key words

Neoadjuvant chemotherapy. Pathologic complete response. Distant recurrence. Stage III breast cancer. Distant recurrence free survival.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento sistémico preoperatorio (quimioterapia administrada previamente a la intervención quirúrgica) se indicó tradicionalmente con el objetivo de lograr una mayor tasa de resecabilidad (convertir tumores irresecables en resecables) y aumentar la posibilidad de conservación mamaria en tumores resecables (tasa de conversión). La quimioterapia neoadyuvante se acepta, entonces, como el estándar de tratamiento en pacientes con tumores localmente avanzados, permitiendo en estos planificar una estrategia quirúrgica con posibilidades de lograr mejores resultados cosméticos.^{1,2}

Actualmente se agrega la posibilidad tanto de evaluar la sensibilidad *in vivo* de los tumores a los agentes antineoplásicos como de inferir pronósticos a partir de la respuesta patológica en ciertos subtipos tumorales.^{2,3}

Tradicionalmente se utilizaron múltiples esquemas administrados en forma fraccionada, es decir, la mitad del tratamiento previamente a la cirugía y la otra mitad posteriormente.⁴ En los últimos años se introdujeron cambios en la modalidad terapéutica: esta pasó a ser administrada en forma continua antes de la cirugía, y se adicionaron los taxanos a los esquemas existentes⁵ así como la terapia anti HER neu.³ Estas modificaciones permitieron mejorar los resultados del tratamiento neoadyuvante, obteniendo mayor tasa de respuesta patológica, mayor tasa de conservación mamaria y mayor tiempo a la recidiva a distancia.^{1,2}

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son comparar, en pacientes con cáncer de mama Estadio III que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquemas utilizados antes y después del 2007:

- las tasas de respuesta patológica completa (pCR)
- la tasa de conversión a cirugía conservadora (TCCC)
- el tiempo a la recaída a distancia (TRAD)
- y la supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED).

MATERIAL Y MÉTODO

Población y muestra

Se llevó a cabo la investigación en el Hospital General de Agudos Juan A. Fernández y se utilizaron datos de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama Estadio III⁶ que hubieran realizado quimioterapia neoadyuvante (QTN).

Se excluyeron a pacientes con tumores bilaterales y a aquellas con otros tumores primarios no mamarios.

Diseño

Se realizó un estudio observacional, de cohortes, retrospectivo, analizando registros de pacientes operadas en el servicio entre el mes de enero de 1987 y diciembre de 2016. Se registró el seguimiento hasta junio de 2017.

Se compararon dos cohortes de pacientes: el primer grupo conformado por aquellas que fueron tratadas entre julio de 1987 y diciembre de 2006 inclusive; el segundo grupo constituido por aquellas que fueron tratadas desde enero de 2007 en adelante. La división se estableció dado que en ese momento se introdujeron cambios sustanciales en la modalidad terapéutica: administración continua antes de la cirugía, introducción de taxanos y terapia anti HER.

VARIABLES DE ESTUDIO

Las *variables dependientes* analizadas fueron:

- tasa de respuesta patológica completa (pCR), definida como la ausencia de enfermedad residual invasora luego del tratamiento neoadyuvante tanto en la mama como en la axila (ypTo/is ypNo);⁷
- la tasa de conversión a cirugía conservadora (TCCC), definida como la proporción de pacientes que tenían indicación de mastectomía previa a la QTN en las cuales se logró conservar la mama luego del tratamiento sistémico;
- el tiempo a la recaída a distancia (TRAD), definida como el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta la fecha de diagnóstico

de metástasis a distancia o hasta el último control en las pacientes que permanecieron libres de enfermedad metastásica;

- supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED), definida como la proporción de pacientes estudiadas que permanecieron libres de enfermedad invasora metastásica a 60 meses.⁸

Las *variables independientes* fueron los esquemas y la modalidad terapéutica utilizada en QTN en dos periodos de tiempo definidos: el primero comprende las pacientes tratadas entre enero de 1987 y diciembre de 2006 inclusive y el segundo aquellas tratadas entre enero de 2007 y diciembre 2016 inclusive. En el primer grupo se utilizó predominantemente la modalidad de QTN fraccionada (esquema de quimioterapia 3 ciclos seguido de cirugía y posteriormente los ciclos restantes) con antraciclinas en esquemas fijos de FAC (Fluoruracilo-Adriamicina-Ciclofosfamida) o FEC (Fluoruracilo-Epirubicina- Ciclofosfamida) x 6, mientras que en el segundo grupo se incorporó la modalidad de QTN continua (esquema completo de quimioterapia seguida de cirugía) con esquemas compuestos por antraciclinas y taxanos en esquemas fijos de AC+T (Adriamicina-Ciclofosfamida-Paclitaxel o Docetaxel), AT (Adriamicina-Docetaxel) o FAC+T (Fluoruracilo-Adriamicina-Ciclofosfamida-Paclitaxel), y terapia anti HER según corresponda.

Las *variables demográficas* de la muestra comprenden la edad de las pacientes, el estatus hormonal (premenopáusica, postmenopáusica o gestante), el tamaño tumoral inicial, el grado tumoral (según score de Nottingham),⁹ el estado clínico inicial de la axila y el inmunofenotipo. En relación con este último, para las pacientes tratadas entre 1987 y 2006 se registró la expresión o no de receptores de estrógeno y progesterona, mientras que para las pacientes tratadas entre 2007 y 2016 se definieron cinco grupos sobre la base de las características histológicas e inmunohistoquímicas: 1) RE+ RP+ HER neu- Ki<14%; 2) RE+ RP+ Ki>14 ó RE+ RP<20 ó RE+ RP+ G3 (esto último cuando no se haya determinado el Ki67); 3) RE+ RP+ HER neu+ (definido según criterios ASCO/CAP);¹⁰ 4) RE- RP- HER neu+; y 5) RE- RP- HER neu-.

Analisis estadístico

En cuanto a la descripción de la muestra, se utilizó:

- el test de Student para el análisis de la edad de las pacientes;
- el test de Chi-cuadrado para el análisis de estatus hormonal, grado tumoral, y estado de la axila;
- el test de MannWhitney para el análisis del tamaño tumoral.

En cuanto a los resultados, se utilizó el test de Chi-cuadrado para el análisis de la tasa de pCR, TCCC y TRAD; y la SLED se calculó a 60 meses a partir de las curvas de Kaplan-Meier.

Tabla I. Características de la población

Variable	Grupo 1	Grupo 2	P
Edad			0,0795
Mediana	51	48	
Estatus			0,4374
Premenopáusica	64 (43,8%)	29 (51,8%)	
Postmenopáusica	80 (54,8%)	27(48,2%)	
Gestante	2 (1,4%)	0	
Tamaño T			0,3281
Mediana (mm)	71	77	
Grado T			0,0037
G1	21 (14,5%)	3 (5,4%)	
G2	70 (48,3%)	20 (35,7%)	
G3	54 (37,2%)	33 (58,9%)	
Axila			0,0029
N0	20 (13,7%)	2 (3,6%)	
N1	96 (65,8%)	36 (64,3%)	
N2	29 (19,9%)	13 (23,2%)	
N3	1 (0,6%)	5 (8,9%)	

Descripción de la muestra

Entre julio de 1987 y diciembre de 2016, se registró un total de 274 pacientes que realizaron quimioterapia neoadyuvante, de las cuales 202 constituían Estadios III (n total= 202). De estas pacientes, 146 fueron tratadas entre julio de 1987 y diciembre de 2006 (Grupo 1) y 56 entre enero de 2007 y diciembre de 2016 (Grupo 2). 124 (84,9%) pacientes del primer grupo y 5 (8,9%) pacientes del segundo realizaron el tratamiento en forma fraccionada (quimioterapia-cirugía-quimioterapia); 22 (15,1%) pacientes del primer grupo y 51 (91,1%) del segundo realizaron el tratamiento continuo (quimioterapia-cirugía).

En relación con las *características de la población* (Tabla I):

- la mediana de edad en el primer grupo fue de 51 años y de 48 años en el segundo (p=0,0795, IC 95% -6,2365 a 0,3500-);
- al momento del diagnóstico: en el primer grupo, 64 pacientes (43,8%) eran premenopáusicas, 80 (54,8%) postmenopáusicas y 2 (1,4%) gestantes; en el segundo grupo, 29 (51,8%) eran premenopáusicas y 27 (48,2%) postmenopáusicas;
- no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el estatus hormonal entre ambos grupos (p=0,4374);
- la mediana de tamaño tumoral clínico fue de 71 mm para el primer grupo y de 77 mm para el segundo (p=0,3281);
- en relación con el grado tumoral, encontramos: un 14,5% Grado 1 (n=21), un 48,3% Grado 2 (n=70) y un 37,2% Grado 3 (n=54) en el primer grupo; y un 5,4% (n=3) de pacientes con Grado 1, un 35,7% (n=20) Grado 2 y un 58,9% (n=33) Grado 3 en el segundo grupo. En este punto la diferencia entre los grupos poblacionales resultó estadísticamente significativa (p= 0,0037);
- con respecto al estado clínico de la axila, hallamos en el primer grupo 13,7% (n=20) No, 65,8% (n=96) N1, 19,9% (n=29) N2 y 0,6% (n=1) N3; en el segundo grupo hubo 3,6% (n=2) No, 64,3% (n=36) N1, 23,2% (n=13) N2 y 8,9% (n=5) N3. Esto representó una diferencia significativa entre ambos grupos (p= 0,0029).

En nuestra población, todas las pacientes con tumores operables de inicio tenían indicación de mastectomía (MRM) dada la extensión de la enfermedad locorregional. Para analizar la tasa de conversión a cirugía conservadora post QTN (TCCC), del total de las pacientes se excluyeron aquellas

que tuviesen indicación de mastectomía independientemente del resultado post QTN (tumores T4 o multicéntricos). Por esta razón, se excluyeron para el análisis de este objetivo 87 pacientes de las 202 iniciales, quedando un total de 115 pacientes en ambos grupos (74 en el primero y 41 en el segundo).

En relación con el *tratamiento sistémico* realizado, 140 pacientes (95,8%) del primer grupo y 55 (98,2%) del segundo recibieron esquemas con antraciclinas, mientras que 18 (12,3%) y 49 (87,6%) pacientes del primer y segundo grupo respectivamente recibieron esquemas que contenían antraciclinas y taxanos. En cuanto a la terapia anti HER2 neu, en el segundo grupo 15 pacientes recibieron trastuzumab en adyuvancia, 2 pacientes en neoadyuvancia y 3 pacientes no lo recibieron. Una de las pacientes que recibió trastuzumab en adyuvancia discontinuó el tratamiento.

En lo referente al inmunofenotipo, para el primer grupo 69 (45,9%) pacientes presentaron tumores con expresión de RE/RP+, 27 (18,5%) no expresaban RE/RP y en 52 (35,6%) no se logró obtener los datos. Para el segundo grupo hubo: 7 pacientes (12,5%) con inmunofenotipo RE+ RP+ HER neu- Ki67 <14%; 13 (23,2%) con RE+ RP+ Ki67 >14 ó RE+ RP <20 ó RE+ RP+ G3; 12 (21,4%) con RE+ RP+ HER neu+; 8 (14,3%) con RE- RP- HERneu+; y 16 (28,6) con RE- RP- HERneu-.

Tabla II. Tasa de respuesta patológica completa

Población	CR		pCR		Total
	N	%	N	%	N
Grupo 1	3	2%	143	98%	146
Grupo 2	7	13%	49	88%	56
Total	10		192		202
P		0,0022		-	

Tabla III. Tasa de respuesta patológica completa según inmunofenotipo en el Grupo 1

Inmunofenotipos Grupo 1	N	%	pCR (n)	pCR (%)
RE+ RP+	67	45,9	1	1,5
RE- RP-	27	18,5	1	3,7
Sin datos	52	35,6	1	1,9

Tabla IV. Tasa de respuesta patológica completa según inmunofenotipo en el Grupo 2

Inmunofenotipos Grupo 2	n	%	pCR (n)	pCR (%)
RE+ RP+ HER- Ki 67 <14%	7	12,50	0	0
RE+ RP+ HER- Ki >14, ó G3 ó RP <20	13	23,20	3	23
RE+ RP+ HER+	12	21,40	3	25
RE- RP- HER+	8	14,30	0	0
RE- RP- HER-	16	28,60	1	6,25

RESULTADOS

La tasa de respuesta patológica completa (pCR) global fue del 2% (n=3) en el grupo 1 y del 13% (n=7) en el grupo 2 (Tabla II). Esta diferencia entre los grupos resultó estadísticamente significativa (p= 0,0022).

Entre las pacientes del primer grupo: el inmunofenotipo RE/RP+ tuvo 1 pCR; el RE/RP- 1 pCR; y en el tercer caso de pCR no se contó con el dato de expresión de RE/RP.

Entre las pacientes del segundo grupo: el inmunofenotipo RE+ RP+ HER neu+ tuvo un 25% de pCR (3 de 12); los inmunofenotipos RE+ RP+ Ki67>14% ó RE+ RP<20 ó RE+ RP+ G3 tuvieron 23% de pCR (3 de 13); y el RE- RP- HER neu- 6,25% (1 de 16). (Tablas III y IV).

Respecto de la tasa de conversión a cirugía conservadora (TCCC), dentro de las 115 pacientes pasibles de realizar cirugía conservadora

Tabla V. Tasa de conversión a cirugía conservadora

Población	CC		MRM		Total N
	N	%	N	%	
Grupo 1	20	27%	54	73%	74
Grupo 2	17	41%	24	59%	41
Total	37		78		115
P	0,114		-		

Referencias: CC: Cirugía Conservadora. MRM: Mastectomía

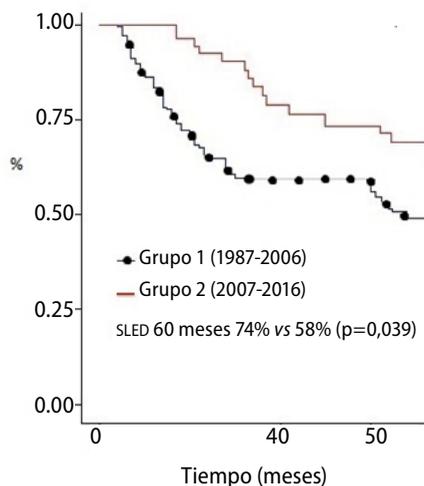
Tabla VI. Tiempo libre de recaída a distancia (TRAD)

TRAD	Grupo 1	Grupo 2
N total	146	56
TRAD mínima (meses)	4	7
TRAD máxima (meses)	233	103
Mediana TRAD	33	46,5
95% CI	26,9 – 39	39,42 – 53,57

Tabla VII. Recaída a distancia (RAD)

Población	No RAD		RAD		Total n
	n	%	n	%	
Grupo 1	84	58%	62	42%	146
Grupo 2	41	74%	15	26%	56
TOTAL	125		77		202
P	0,039		-		

Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad a distancia a 60 meses



(cc) ante una respuesta clínica favorable, en 54 pacientes del primer grupo se realizó MRM (enfermedad estable, o respuesta clínica parcial con imposibilidad de lograr cc) y en 20 se logró conservación mamaria (Tabla V). En el segundo grupo, se realizó MRM en 24 pacientes y en 17 se realizó cc.

La tasa de conversión fue del 27% para el primer grupo y de 41% para el segundo (20 de 74 pacientes y 17 de 41 respectivamente). Pese a que el porcentaje difiere entre ambos grupos y que en el segundo grupo observamos un 14% más de cirugías conservadoras, la diferencia hallada no resultó estadísticamente significativa ($p=0,1140$).

La mediana de tiempo a la recaída a distancia (TRAD) para el primer grupo fue de 33 meses (IC 95%, 26,9–39) y de 46,5 meses para el segundo (IC 95%, 39,42–53,57). Esta diferencia resultó significativa ($p=0,044$) (Tabla VI).

La supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) a 60 meses fue del 58% ($n=84$) para el primer grupo y del 74% ($n=41$) para el segundo ($p=0,039$). (Tabla VII y Figura 1)

DISCUSIÓN

Este trabajo constituye un intento de confirmar en la práctica real los beneficios demostrados en ensayos clínicos.

Utilizamos un criterio de inclusión semejante para ambas cohortes (pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante en Estadio III).

Durante los primeros veinte años de la cohorte 1, no se introdujeron cambios estratégicos ni tácticos significativos. La QTN se realizó con antraciclinas en esquemas fijos de FAC o FEC x 6 fraccionados (3 pre y 3 post cirugía). En la segunda cohorte aparece la adición de taxanos secuenciales, la administración completa de la QTN antes de la cirugía y la terapia anti HER.

Respecto de la tasa de respuesta patológica completa, encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (2% para el grupo 1 vs 13% para el grupo 2; $p=0,0022$). Al contrastar nuestros resultados con la bibliografía, aparece una importante heterogeneidad en las tasas de pcr halladas entre distintos estudios.

Mauri *et al.*¹ describen tasas de pcr que van desde el 4 al 29% (p para heterogeneidad $<.001$).^{1, 4, 11, 19} Si no se tiene en cuenta

la discriminación por inmunofenotipos, esta variabilidad podría relacionarse con las diferentes definiciones de pCR utilizadas en cada estudio, con la modalidad terapéutica (QTN continua vs fraccionada) y con características clinicopatológicas como el tamaño tumoral inicial. Este podría actuar como factor predictor de respuesta patológica, siendo favorable en tumores <40 mm.¹¹

En el ensayo del NASBP B18,^{12, 17, 18} se describen tasas de pCR del 13% con mediana de tamaño tumoral de 35 mm; y en el NASBP B27,^{2, 17, 18} tasas de pCR del 13% y 26% (sin y con taxanos respectivamente) con mediana de tamaño tumoral de 45 mm.

En el metaanálisis de Cortázar,³ se describen tasas de pCR según el tamaño tumoral inicial entre 11 y 19% para tumores T3 y T4; y en el ensayo GeparTrio,¹³ para tumores localmente avanzados con tamaños entre 7 y 8 cm, se describen tasas de pCR del 11 al 8% respectivamente.

En nuestra población, en ambas cohortes la mediana de tamaño tumoral fue similar (71 vs 77 mm para los grupos 1 y 2 respectivamente), pero superior a los valores descritos en los distintos estudios dado que en los mismos se incluyen pacientes con tumores de tamaño variable (incluyen T1-T2).

En relación con la tasa de conversión a cirugía conservadora, si bien en nuestra población no encontramos diferencias significativas entre ambas cohortes, observamos un 14% más de cirugías conservadoras en la segunda cohorte (tasa de conversión de 27% vs 41% entre ambos grupos). La falta de significancia estadística podría atribuirse a un probable error beta por un número bajo de muestra, dado que, para el cálculo de la tasa de conversión, se excluyeron 87 pacientes entre ambos grupos que tenían indicación de mastectomía independientemente de la respuesta a la QTN.

En la bibliografía encontramos más frecuentemente descriptas las tasas de conservación mamaria (porcentajes de cirugía conservadora), que no necesariamente corresponden a tasas de conversión dado que se toman en cuenta pacientes con intención inicial de cirugía conservadora incluidas en los estudios. Las tasas de conservación mamaria son, entonces, variables entre los distintos estudios, con porcentajes de cc de 29% a 89%.¹ La posibilidad de realizar cc depende de la respuesta clínica y del tamaño tumoral inicial.^{14, 19}

En el metaanálisis de Killelea *et al.*,¹⁵ a mayor tamaño tumoral inicial, se describen porcentajes menores de conservación mamaria, con tasas de cc de aproximadamente 20% para los tumores con tamaño de 7 cm (mediana de tamaño tumoral en nuestra población).

En nuestra población, todas las pacientes con tumores operables tenían indicación primaria de mastectomía dada la extensión de la enfermedad locorregional.

En el ensayo del NSABP B18, para tumores con tamaño inicial mayor a 5 cm la tasa de conversión descrita es del 22%.^{12, 17, 18} Valores similares se describen en el ensayo del EORTC¹⁹ con tasas de conversión del 23%.

En el metaanálisis de Mieog, se describen tasas de conservación globales del 65% con 25% de conversión a CC;¹⁶ y en el metaanálisis del EBCTCG para pacientes con indicación inicial de mastectomía, se reportan tasas de conversión del 33%.¹⁴ Estos valores se asemejan a los hallados en nuestra población, especialmente de la primera cohorte, ya que el porcentaje de conversión de la segunda cohorte fue mayor al hallado en la bibliografía.

En el análisis de supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) y tiempo a la recaída a distancia (TRAD), encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (SLED a 60 meses de 58% vs 74% y mediana de tiempo a la recaída a distancia de 33 vs 46 meses para los grupos 1 y 2 respectivamente).

En diversos estudios publicados, se utilizan los indicadores de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG)⁸ que incluyen eventos como recidivas locorregionales o nuevos primarios, a diferencia del objetivo que utilizamos en nuestro trabajo de SLED. Encontramos datos de supervivencia libre de enfermedad a distancia a 60 meses en pacientes que no alcanzan pCR del 73 al 75%.^{12, 14} Si utilizamos el indicador de SG a 60 meses, encontramos valores de 75 a 80%.^{3, 5} Las tasas de recidiva a distancia a 60 meses en la segunda cohorte (26%) resultaron similares a las descritas en la bibliografía: 18 a 27%.^{5, 12, 14}

Entre las limitaciones de nuestro trabajo, debemos mencionar la dificultad para la recolección de datos de seguimiento de las pacientes una vez realizado el diagnóstico de enfermedad a distancia. Esto dificulta el cálculo de SG, por lo que en nuestros objetivos optamos por utilizar SLED intentando tomar este último como un indicador que podría correlacionarse con la supervivencia.

Otra limitación que encontramos se relaciona con el número bajo de muestras, especialmente en la segunda cohorte, dificultando el análisis de tasa de conversión a cirugía conservadora y el análisis de subgrupos por inmunofenotipos, así como las diferencias de SLED en pacientes con y sin pCR.

Por motivos de acceso y logística, el impacto de la terapia anti HER pudo haber sido subestimado. Aun así, esto llevaría a reforzar el beneficio que potencialmente pueda verificarse con la terapéutica. Incluso con estas salvedades, logramos corroborar que, en nuestra práctica, los cambios en los esquemas terapéuticos se tradujeron en mejores resultados tanto en tasa de remisión y tiempo libre de recaídas a distancia como en conversión, teniendo en cuenta, además, que entre ambas cohortes existían

diferencias significativas en cuanto a las características pronósticas, siendo la segunda la que presentaba factores más desfavorables (mayor porcentaje de tumores Grado 3 y mayor carga tumoral axilar) y la que obtuvo mejores resultados.

CONCLUSIONES

Los resultados a lo largo de 30 años de tratamiento neoadyuvante para tumores localmente avanzados en Estadio III nos permitieron corroborar que, en nuestra práctica real, los cambios en la modalidad terapéutica, la introducción de taxanos y de terapia anti HER se tradujeron en mayores tasas de pCR, mayor porcentaje de conversión a cirugías conservadoras y mayor supervivencia libre de enfermedad a distancia, aun cuando existieron restricciones de accesibilidad y de recursos que podrían haber subestimado el beneficio neto en nuestras pacientes.

REFERENCIAS

1. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97 (3): 188-194.
2. Rastogi P *et al.* Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26 (5): 778-85.
3. Cortazar P *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384 (9938): 164-72.
4. Scholl SM, Asselain B, Palangie T, Dorval T, Jouve M, Garcia Giralte E *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1668-71.
5. Bear HD, Anderson S, Smith RE *et al.* A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel and to preop AC followed by postoperative docetaxel in patients with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: S16.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (editors). *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. France, Springer; 2010.
7. Amin MB, Greene F L, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress, DM, Byrd DR and Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *A Cancer Journal for Clinicians* 2017; 67: 93-99.
8. Gourgou-Bourgade S *et al.* Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Annals of Oncology* 2015; 26 (5): 873-879.
9. Elston CW and Ellis IO. Assessment of histological grade. In Elston CW and Ellis IO (eds), *The breast*, Vol. 13. Churchill Livingstone, Edinburgh; New York, 1998, pp. 356-384.
10. Wolff, AC, Hammond MEH, Hicks DG *et al.* Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013.
11. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M *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.
12. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-85.
13. Von Minckwitz G *et al.* Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3623-3630.

14. Asselain *et al.* Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomized trials. *The Lancet Oncology* 2018; 19: 27-39.
15. Killelea B *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Increases the Rate of Breast Conservation: Results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 1063e1069.
16. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94 (10): 1189-200.
17. Bear H *et al.* *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-74.
18. Mamounas EP. NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions. *Clin Med Res* 2003; 1 (4): 309-26.
19. Van Der Hage JA *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): 4224-37.

DEBATE

Dr. Bustos: Muy prolijo tu trabajo. Me llama la atención el hecho de que tengan muchísima más respuesta patológica en los Luminales B que en otros tipos de tumores que deberían tener mejor respuesta patológica.

Dra. Pizarro: Por ejemplo, los Triple Negativos.

Dr. Bustos: Pero hay algo que es coherente. Ustedes acá no incluyen platinos, por lo tanto tenés mejor respuesta en los Luminales B y pobre en los Triple Negativos. Hay Triple Negativos en los que el platino demostró que la tasa de respuesta patológica completa aumenta significativamente, sobre todo en los que tienen mutados el BRCA1. Ustedes no hicieron un análisis crítico de esa modalidad, porque ya el platino es algo que en su momento fue discutido, que no estaba incluido en la neoadyuvancia, y hoy es un hecho aceptado que se debe incluir. Eso es el comentario que te quería hacer y, al mismo tiempo, preguntar si ustedes ya comienzan a ver otro tipo de respuestas utilizando el platino o todavía no lo utilizan en neoadyuvancia.

Dra. Pizarro: Gracias por el comentario y por la pregunta. Por un lado, esas diferencias en los

porcentajes de respuesta patológica completa pueden tener que ver primero con que la muestra fue chica como para sacar conclusiones, pero además, también, con que en este grupo de pacientes no se utilizó platino. En las pacientes que no estuvieron incluidas –estas fueron hasta 2016–, en 2017 hubo algunas que hicieron esquemas con platino que tuvieron mejor respuesta clínica y alguna respuesta patológica; pero no tengo datos numéricos porque no son tantas, son muy pocas. No es el esquema estándar que utilizamos.

Dr. Bustos: Exacto, eso es más para el grupo de Oncología que es donde se aplica la indicación de neoadyuvancia.

Dra. Pizarro: En general, seleccionan algunas que tengan HER puro y hacen esquemas con TCHP, o sea con doble bloqueo, en las que lo consiguen, y carboplatino y taxanos; pero no es en todas; y también lo hacen en algunos Triples Negativos. Pero el esquema estándar es con antraciclinas y taxanos. Son seleccionadas puntualmente.

Dr. Bustos: Muchas gracias, doctora.