

## SESIONES CIENTÍFICAS

# Quimioterapia neoadyuvante: indicaciones y resultados. Experiencia de 15 años en el Instituto Alexander Fleming

*Sofía González Pereira,\**

*Federico A. Coló,\* Carolina R.*

*Ponce,\* Verónica Y. Fabiano,\**

*Paula Qualina,\*\**

*Carlos M. Loza,\* Mora Amat,\*\*\**

*Daniel C. Mysler,\*\*\*\**

*María V. Costanzo,\*\*\*\*\**

*Adrián A. Nervo,\*\*\*\*\**

*Jorge C. Nadal,\*\*\*\*\**

*José B. Loza,\**

*Reinaldo Chacón\*\*\*\*\**

## RESUMEN

### Introducción

Existe consenso sobre los subgrupos de pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento neoadyuvante, pero su utilización en la práctica clínica es variable. Las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana susceptibles de requerir quimioterapia adyuvante podrían considerarse para realizar quimioterapia neoadyuvante (QTNA).

### Objetivos

Evaluar las tasas de cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama que reciben QTNA y describir las tendencias de respuestas clínica, imagenológica y patológica en la mama y la axila.

\*Servicio de Mastología,  
Instituto Alexander Fleming.

\*\*Servicio de Cirugía General  
del Hospital Zubizarreta.

\*\*\*Servicio de Anatomía Patológica,  
Instituto Alexander Fleming.

\*\*\*\*Servicio de Diagnóstico por Imágenes,  
Instituto Alexander Fleming.

\*\*\*\*\*Servicio de Oncología,  
Instituto Alexander Fleming.

Correo electrónico de contacto:  
sof\_gp@hotmail.com

## Material y método

Se realizó una evaluación retrospectiva de 125 pacientes con cáncer de mama invasor (Estadios IB-IIA/B-III A), operadas en el Instituto Alexander Fleming en el período 2002-2018.

## Resultados

Las tasas más altas de respuesta patológica completa (pCR) se obtuvieron en los tumores HER2, TN y Luminal B-HER2, representando el 56%, 55% y 40% respectivamente. En la respuesta patológica completa ganglionar, las tasas más altas se obtuvieron en los Luminal B-HER2 82%, los TN 80% y los HER2 70%.

Las tasas de cirugía conservadora fueron: para Luminal A 44%, para Luminal B 58%, para Luminal B-HER2 54%, para HER2 76% y para TN 59%.

## Conclusiones

Concordante con trabajos publicados, se describen altas tasas de cirugía conservadora y altas tasas de pCR en tumores HER2 y TN.

## Palabras clave

Cáncer de mama. Quimioterapia Neoadyuvante. Cirugía conservadora. Respuesta patológica completa.

## SUMMARY

### Introduction

Even though there is evidence about better outcomes after neoadjuvant chemotherapy (NAC) for breast cancer (BC), it is unclear who are the indicated patients and what are the correct indications for using it. Our hypothesis is that early stage BC patients, who are identified as susceptible for adjuvant chemotherapy, could be the most benefited of receiving NAC.

### Objectives

We aimed to study the number of patients who received NAC and breast conserving surgery (BCS) assessing clinical, pathological and radiological response in both, breast and axilla.

### Materials and method

We carried out a retrospective study of 125 patients newly diagnosed of BC (Stage IB-IIA-B and IIIA) who received NAT and BCS in our institution, "Instituto Alexander Fleming", during the 2002-2018 period.

## Results

We obtained the higher rates of pathological complete response (pCR) in HER2 being 56%; for TN was 55% and 40% for Luminal B-HER2. The highest rates of complete pathological lymph node response were obtained in Luminal B-HER2 82%, TN 80% and HER2 70%.

The rates for BCS were 44%, 58%, 54% and 76% for Luminal A, Luminal B, Luminal B-HER2 and HER2 respectively.

## Conclusions

There is current data available supporting our findings, having similar results for BCS and pCR performing BCS after NAT.

## Key words

Breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Breast conserving surgery. Pathological complete response.

## INTRODUCCIÓN

La quimioterapia ha demostrado en el cáncer de mama quirúrgico un claro beneficio en términos de supervivencia global, administrada ya sea antes o después de la cirugía del tumor primario. La quimioterapia neoadyuvante (QTNA), también conocida como terapia sistémica preoperatoria o primaria, describe la secuencia del tratamiento sistémico antes de la terapia locorregional. Aunque los primeros estudios aleatorizados no mostraron beneficio de supervivencia con quimioterapia neoadyuvante en comparación con la quimioterapia adyuvante, se lograron varias ventajas: el *down-staging* de la enfermedad en la mama y la axila; las implicancias pronósticas de la respuesta tumoral. La respuesta en la mama y en la axila tiene un impacto significativo en la toma de decisiones quirúrgicas facilitando técnicas quirúrgicas conservadoras.

A fines de la década de los ochenta, se iniciaron varios grandes ensayos aleatorizados prospectivos para comparar la QTNA en el cáncer de mama operable en etapa temprana y la quimioterapia adyuvante.

El *NSABP B-18* fue un ensayo clínico clave que consistía en la administración de 4 ciclos de AC preoperatoria *versus* postoperatoria; se comparó en 1.523 mujeres con cáncer de mama operable estadio I-III A (T1-3 N0-1). Después de 16 años de seguimiento, no se constataron diferencias entre los brazos neoadyuvante y adyuvante en la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad.<sup>1</sup> Los objetivos secundarios fueron eva-

luar la respuesta tumoral, la respuesta axilar y la facilitación de la cirugía conservadora. En este grupo, el 79% tuvo una respuesta clínica objetiva, el 43% una respuesta clínica parcial, mientras que el 36% tuvo una respuesta clínica completa. Se encontró que el 13% tenían una respuesta patológica completa (pCR) después del tratamiento. (La pCR se define como la ausencia total de tumor infiltrante, grado de regresión tumoral Miller y Payne (MP) 5 y sin afectación ganglionar); hay datos que sugieren la igual evolución con enfermedad *in situ* en la mama. Se observó una mayor incidencia de ganglios axilares negativos, del 67,8%, y tasas de cirugía conservadora del 59,8% después de la QTNA. Por lo tanto, se demostró un aumento en la tasa de cirugías conservadoras de mama, gracias al *down-staging*, manteniendo el beneficio en términos de supervivencia.

Otro estudio fue el *NSABP B-27*, cuyos resultados sugieren que la terapia secuencial con taxanos es superior a la que utiliza antraciclinas para la inducción de una pCR.

El régimen de quimioterapia neoadyuvante basado en taxanos más antraciclinas es el más utilizado para todos los subtipos tempranos de cáncer de mama y se asocia con altas tasas de respuesta clínica –hasta del 90%–.<sup>2</sup> La progresión durante el QTNA es infrecuente, con una tasa del 3% en un metanálisis de 1.928 pacientes.<sup>3</sup>

En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, el trastuzumab con o sin pertuzumab se debe administrar concomitantemente con un taxano.<sup>4</sup>

Para pacientes con cáncer de mama triple negativo (TN), la adición de carboplatino en los estudios GeparSixto<sup>5</sup> y CALGB 40603<sup>6</sup> ha mostrado una alta tasa de pCR, aunque con mayor toxicidad y sin un aumento significativo de tasa de cirugía conservadora.

Aunque existe consenso sobre los subgrupos de pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento neoadyuvante,<sup>7</sup> su utilización en la práctica clínica sigue siendo muy variable.<sup>8</sup> Todas las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana identificados como susceptibles de requerir quimioterapia adyuvante podrían considerarse para realizar QTNA, ya que pueden beneficiarse con la misma.

Los factores que favorecen la QTNA en pacientes con cáncer de mama operable incluyen: alto índice de volumen tumoral, axila positiva, características biológicas del tumor (alto grado, receptores hormonales negativos, HER2 positivo, TN) y pacientes jóvenes.

Según el metanálisis de Cortázar, la probabilidad de lograr una respuesta significativa está sujeta al fenotipo del cáncer: las pacientes con tumores HER2 positivo y TN tienen una probabilidad más alta de lograr pCR (hasta 50,3% para pacientes con receptores hormonales negativos/ HER2

positivos y 33,6% para TN),<sup>9</sup> haciéndolas buenas candidatas a la QTNA. Por el contrario, las tasas de pCR son más bajas para los cánceres con receptores hormonales positivos/HER2 negativos; sin embargo, los pacientes de este grupo aún pueden lograr una respuesta clínica e imagenológica significativa, en particular las pacientes más jóvenes con cáncer grado histológico 3 y bajos niveles de receptores hormonales. Se requiere una cuidadosa selección dentro de estos subgrupos.

Dada la apreciación actual de la importancia del subtipo intrínseco en casi todos los aspectos del comportamiento del cáncer de mama, es importante preguntarse si puede haber pacientes específicos a los que se les deba administrar un tratamiento neoadyuvante para mejorar los resultados a largo plazo.

Con respecto al monitoreo durante la QTNA, cabe señalar que las evaluaciones clínicas y las imágenes son el pilar principal de la respuesta al tratamiento y ayudan a la identificación temprana de la progresión potencial de la enfermedad. Las imágenes deben incluir: mamografía bilateral y una ecografía mamaria, tanto antes como después; la resonancia magnética nuclear (RMN) es la modalidad más precisa y sensible para identificar la enfermedad residual después del tratamiento y puede ser útil a los fines de la planificación quirúrgica. Los ciclos propuestos de QTNA deben completarse a menos que haya evidencia de progresión de la enfermedad.

Un beneficio clave del tratamiento neoadyuvante es permitir una cirugía conservadora para pacientes en quienes estaría indicada la mastectomía como propuesta quirúrgica inicial. Los estudios han sugerido que la cirugía conservadora combinada con radioterapia del volumen mamario no es diferente ni tiene una tasa de supervivencia más alta que la mastectomía, con tasas similares de recurrencia locorregional (RLR).<sup>10</sup> Un metanálisis reciente de tumores TN sugiere que las tasas de RLR para cirugía conservadora más radioterapia son más bajas que para la mastectomía.<sup>11</sup> Además, un metanálisis de ocho estudios ha demostrado que, siempre que la cirugía siga siendo un componente en la vía del tratamiento, no hay un aumento en las tasas de RLR.<sup>12</sup>

## OBJETIVOS

- El *objetivo principal* de este trabajo es describir las tasas de respuestas clínica, imagenológica y patológica en la mama y la axila obtenidas con la QTNA en pacientes con cáncer de mama tratadas con el mismo algoritmo en la misma institución.
- El *objetivo secundario* es evaluar las tasas de cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama que reciben QTNA.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una evaluación retrospectiva de 125 pacientes con cáncer de mama invasor (Estadios IB-IIA/B-IIIA), intervenidas quirúrgicamente en el Instituto Alexander Fleming (IAF) en un período comprendido entre los años 2002 y 2018.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio y cáncer de mama multicéntrico.

Todas las pacientes fueron evaluadas por el Servicio de Mastología, el de Oncología Clínica y el de Imágenes a lo largo del tratamiento neoadyuvante y presentadas en el Comité Interdisciplinario de Cáncer de mama del IAF.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EpiInfo™ 7.1.4.0.

*Evaluación inicial.* Examen físico; estudio complementario con imágenes: mamografía digital bilateral, ecografía mamaria bilateral; ecografía de partes blandas-axilar en casos seleccionados –a partir de 2015 se realizó en forma sistemática a todas las pacientes–; en los casos de adenomegalia sospechosa (clínica y/o ecográfica), se realizó punción de la misma y marcación con carbón a partir de 2015; también se realizó RMN mamaria con y sin gadolinio; punción histológica bajo guía ecográfica o bajo estereotaxia según corresponda; estudios de extensión: TAC tórax, abdomen y pelvis y Centellograma óseo.

*Estadificación y división de subgrupos.* Todos los tumores se estadificaron de acuerdo con la clasificación TNM de la AJCO Edición número 7.

Se clasificaron en: Luminal A, Luminal B, Luminal B-HER2, HER2 y TN según IHC4.

*Tratamiento quimioterápico de acuerdo con subgrupo.* Las pacientes recibieron QTNA basada en antraciclina, ciclofosfamida, taxano, y/o platino y anticuerpos monoclonales: trastuzumab y/o pertuzumab, de acuerdo con el subgrupo.

A partir de 2013, luego de la aprobación del esquema de bloqueo dual para neoadyuvancia, se tomó el mismo como estándar de tratamiento en pacientes candidatas a neoadyuvancia (HER2 positivas con tamaño tumoral mayor a 2 cm o cualquier tamaño tumoral con axila positiva).

*Seguimiento, monitoreo intra QTNA.* Examen clínico por el mastólogo y el oncólogo luego de cada ciclo de QT recibido. Se realizó marcación con clip de las imágenes punzadas al constatar respuesta y disminución del tamaño tumoral. En algunos casos seleccionados, se realizó ecografía o RMN mamaria ante sospecha de progresión.

*Evaluación final.* Se solicitó nueva ecografía mamaria bilateral, mamografía bilateral y RMN mamaria. De acuerdo con la respuesta clínica e imagenológica obtenida, se decide conducta quirúrgica: Cirugía conservadora o Mastectomía (SSM/NSM), biopsia de ganglio centinela (BGC) o linfadenectomía axilar. Se considera axila clínicamente negativa por examen físico, ya que es difícil evaluar ecográficamente la enfermedad residual en la axila.

Se definieron cuatro categorías de respuesta clínica: completa (lesiones no palpables), parcial (disminución del tamaño tumoral del 30% o más en su diámetro mayor), enfermedad estable (sin respuesta parcial ni progresión), progresión de enfermedad (aumento de al menos el 20% de su diámetro mayor).

Se definieron cuatro tipos de respuesta por RMN: completa (no se logró identificar áreas de realce o el realce fue igual o menor al tejido vecino), parcial (reducción igual o mayor al 30% del tamaño inicial), tumor residual (se logró identificar lesión remanente mínima o área de realce en el sitio tumoral), enfermedad estable (no existieron diferencias de reducción tumoral mayores al 30%).<sup>13</sup>

*Cirugía.* En el caso de cirugía conservadora, si el tumor no era palpable, se efectuó la marcación prequirúrgica con carbón del clip. Se realizó mamografía de la pieza quirúrgica para verificar la presencia del clip. En algunas pacientes, según la decisión del mastólogo interviniente, se realizaron ampliaciones de los márgenes (técnica de *shaving*).

En el caso de la mastectomía, se decide *Skin-sparing mastectomy* (SSM) o *Nipple-sparing mastectomy* (NSM) basándose en el informe de ecografía o RMN de distancia de tumor a complejo aréola pezón.

Para la identificación del GC, se utilizó técnica combinada con Tecnecio 99 (entre 24 y 2 horas previas a la cirugía) e identificación del GC por linfocentellografía y azul patente al 3% que se inyectó en un volumen de 2-3 ml. Se extrajeron al menos 3 ganglios identificados como ganglios centinelas, incluyendo el marcado con carbón, y se realizó el estudio intraquirúrgico de los mismos. Si el GC fue informado como positivo, se completó la linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico; del mismo modo, si en el estudio diferido se informó positivo, ya fueran macrometástasis, micrometástasis o células tumorales aisladas, se realizó la linfadenectomía axilar.

*Estudio anatomopatológico.* Según la valoración de la respuesta patológica Sistema de Miller & Payne<sup>14</sup> (Tablas I y II) y Carga tumoral residual (Tabla III), se consideró como respuesta patológica completa (pCR) a una clasificación G5 con A o D de respuesta ganglionar y RCB o.

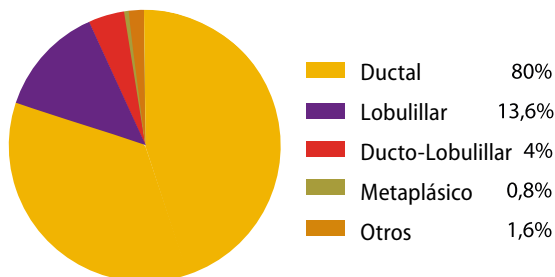
**Tabla I. Clasificación de respuesta local de Miller & Payne**

G5	Respuesta patológica completa	Sin evidencia de tumor residual invasivo; puede incluir lesión <i>in situ</i> .
G4	Focos microscópicos de carcinoma invasivo	
G3		Reducción marcada de celularidad tumoral invasiva entre 30% y 90% de la masa tumoral
G2	Respuesta patológica parcial	Reducción discreta de celularidad tumoral invasiva de <30% de la masa tumoral
G1	Enfermedad estable	Mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de celularidad invasiva

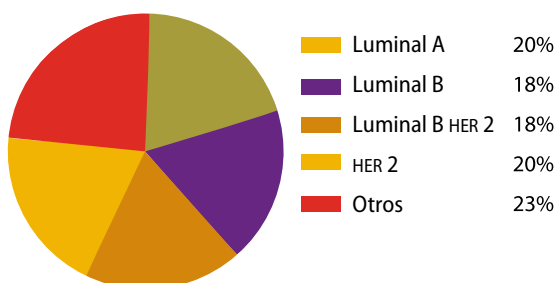
**Tabla II. Clasificación de respuesta ganglionar de Myller & Payne**

A	Ganglios linfáticos negativos	Sin cambios atribuibles a quimioterapia
B	Ganglios linfáticos positivos	
C		Con evidencia de respuesta parcial
D	Ganglios linfáticos negativos	Con cambios post- quimioterapia

**Gráfico 1. Subtipos histológicos**



**Gráfico 2. Grupos según clasificación IHC4**



**Tabla III. Clasificación de carga tumoral residual (RCB)**

RCB 0	PCR	Ausencia de tumor mamario y ganglionar
RCB I	pPR	Respuesta parcial
RCB II		
RCB III	pNR	Quimiorresistencia

## RESULTADOS

De la base de datos del centro mamario del Instituto Alexander Fleming en el período comprendido entre julio de 2002 y mayo de 2018, se seleccionaron 125 pacientes con cáncer de mama Estadios IB-IIA/B-III A que fueron sometidas a cirugía luego de QTNA.

### Características de la población

La media de edad de las pacientes al momento del diagnóstico fue de 46 años (rango 26-77años), siendo premenopáusicas el 64% (80 pacientes) y postmenopáusicas el 36% (45 pacientes).

En cuanto a los subtipos histológicos, el Carcinoma Ductal fue el más frecuente (80%; n:100), seguido por el Lobulillar (13,6%; n:17), Ducto-lobulillar (4%; n:5), Metaplásico mixto (0,8%; n:1), otros (1,6%; n:2). (Gráfico 1). Se seleccionaron aquellos carcinomas lobulillares con características biológicas más agresivas –Grado histológico III, Receptores hormonales negativos/HER2 positivos, TN, (n: 8)– los que pueden considerarse con mayor probabilidad de respuesta.

Para presentar y sistematizar los datos obtenidos según las variables mencionadas en la metodología, las pacientes objeto de estudio se dividieron en 5 grupos de acuerdo con la clasificación IHC4: Luminales A (20%; n:25), Luminales B (18,4%; n:23), Luminales B-HER2 (18,4%; n:23), HER2 (20%; n:25) y Triple Negativos (23,2%; n:29). (Gráfico 2)

### Esquemas de QTNA utilizados

El esquema de QTNA se basa en antraciclinas, y a partir de 2006 se agregan los taxanos: antraciclinas (doxorubicina) más ciclofosfamida por 4 ciclos cada 21 días + paclitaxel por 12 ciclos semanal. Luego del año 2008, se realizó el esquema completo de quimioterapia previo a la cirugía.



En tumores con sobreexpresión de HER2, desde el año 2013, luego de la aprobación del esquema de doble bloqueo, se suma pertuzumab al trastuzumab utilizando carboplatino-docetaxel-trastuzumab-pertuzumab x 6 (Rama C-Tryphaena).<sup>15</sup>

En lo que refiere a la suspensión por toxicidad, se presentaron las siguientes situaciones:

- toxicidad cardíaca (disminución de FEVI, se suspende paclitaxel, dos casos);
- neurotoxicidad (se suspende docetaxel, dos casos);
- alergia respiratoria (se suspende paclitaxel, un caso);
- edema facial (se suspende docetaxel, un caso).

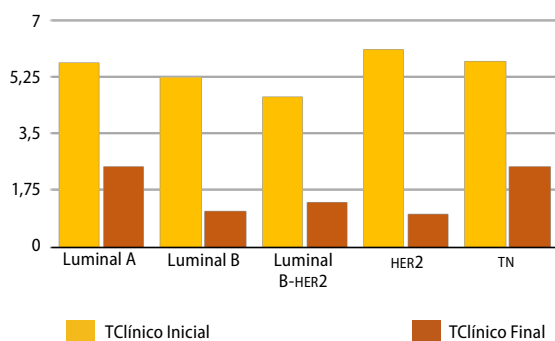
Los efectos adversos más frecuentes fueron: alopecia (100%), astenia (90%), neutropenia (70%), náuseas y vómitos (50%), diarrea (50%), rash cutáneo (30%).

### Examen Físico

El promedio de *tamaño tumoral clínico inicial* fue: Luminales A: 5,68 cm (3-11 cm); Luminales B: 5,21 cm (3-10 cm); Luminales B-HER2: 4,64 cm (2-10 cm); HER2: 6,12 cm (2-12 cm); Triple Negativos; 5,72 (2-15 cm).

El promedio de *tamaño tumoral clínico final* fue: Luminales A: 2,5 cm; Luminales B: 1,12 cm; Luminales B-HER2: 1,36 cm; HER2: 1 cm; Triple Negativos: 2,5 cm. (Gráfico 3)

**Gráfico 3. Tamaño tumoral clínico inicial y final**



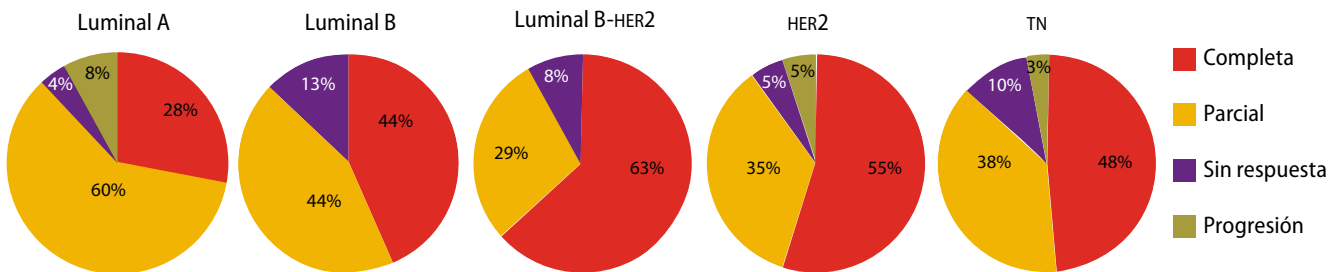
En el caso de los Luminales A, se observa que el tamaño tumoral inicial fue mayor a 5 cm; en estos casos, se planteó la QTNA con el objeto de reducir el volumen tumoral.

### Respuesta clínica en la mama

- Completa: Luminales A 28%; Luminales B 44%; Luminales B-HER2 63%; HER2 55%; TN 48%.
- Parcial: Luminales A 60%; Luminales B 44%; Luminales B-HER2 29%; HER2 35%; TN 38%.
- Sin respuesta: Luminal A 4%; Luminales B 12%; Luminales B-HER2 8%; HER2 5%; TN 10%.
- Progresión: Luminal A 8%; HER2 5%; TN 3%. (Gráfico 4)

Se obtuvo mayor respuesta clínica en tumores 77 (63%), HER2 (55%) y TN (48%) y menor respuesta clínica en Luminales A (28%).

**Gráfico 4. Respuesta clínica en la mama**



**Tabla IV. Respuesta clínica en la axila**

	Axila Positiva Inicial	Axila Negativa Final
Luminal A	44 %	25 %
Luminal B	68 %	30 %
Luminal B-HER2	66 %	60 %
HER2	70 %	70 %
TN	55 %	75 %

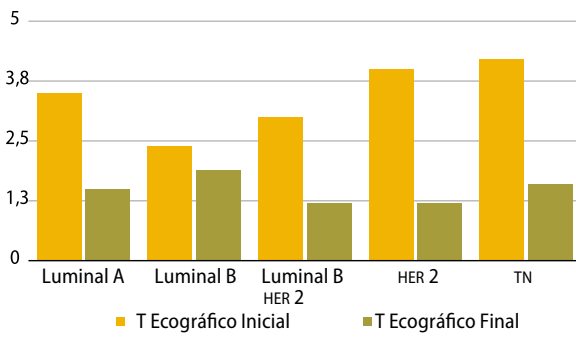
**Respuesta clínica en la axila**

• Axila inicial clínicamente positiva: Luminal A 44%; Luminal B 68%; Luminal B-HER2 66%; HER2 70%; TN 55%.

• Axila final: negativizó en el 25% de los Luminales A, en el 30% de los Luminales B, en el 60% de los Luminales B-HER2, en el 70% de los HER2 y en el 75% de los TN. (Tabla IV)

La mayor regresión en la axila se obtuvo en los TN en el 75% de los casos, seguido por los HER2, que negativizaron el 70% de las axilas post QTNA.

**Gráfico 5. Tamaño tumoral ecográfico inicial y final**



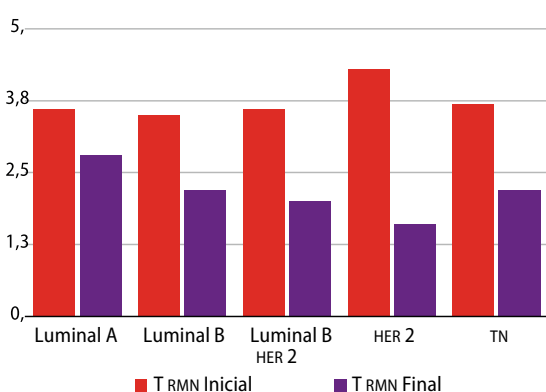
**Tamaño tumoral por imágenes iniciales y finales**

El promedio de tamaño tumoral inicial por ecografía fue: Luminales A 3,5 cm; Luminales B 2,4 cm; Luminales B-HER2 3 cm; HER2 4 cm; Triple Negativos 4,2 cm.

El promedio de tamaño tumoral final por ecografía fue: Luminales A 1,5 cm; Luminales B 1,9 cm; Luminales B-HER2 1,2 cm; HER2 1,2 cm; Triple Negativos 1,6 cm. (Gráfico 5)

El promedio de tamaño tumoral inicial por RMN fue: Luminales A 3,6 cm; Luminales B 3,5 cm; Luminales B-HER2 3,6 cm; HER2 4,3 cm; Triple Negativos 3,7 cm.

**Gráfico 6. Tamaño tumoral por RMN inicial y final**



El promedio de tamaño tumoral final por RMN fue: Luminales A 2,8 cm; Luminales B 2,2 cm; Luminales B-HER2 2 cm; HER2 1,6 cm; Triple Negativos 2,2 cm. (Gráfico 6)

Los mayores tamaños tumorales iniciales por ecografía y RMN se constataron en los tumores TN y HER2, representando los mismos grupos en los cuales se obtuvo mayor disminución del tamaño post QTNA.

**Respuesta ecográfica en la mama**

• Completa: Luminales A 18%; Luminales B 16%; Luminales B-HER2 25%; HER2 40%; TN 38%.

- Parcial: Luminales A 56% ; Luminales B 75%; Luminales B-HER2 65%; HER2 40%; TN 48%.
- Sin respuesta: Luminal A 14% ; Luminales B 5%; Luminales B-HER2 7%; HER2 15%; TN 7%.
- Progresión: Luminal A 12%; Luminal B 4%; Luminal B-HER2 3%; HER2 5%; TN 7%. (Gráfico 7)

### Respuesta por RMN en la mama

- Completa: Luminales A 16%; Luminales B 25%; Luminales B-HER2 30%; HER2 55%; TN 65%.
- Parcial: Luminales A 64% ; Luminales B 52%; Luminales B-HER2 53%; HER2 35%; TN 23%.
- Sin respuesta: Luminal A 15%; Luminales B 15%; Luminales B-HER2 10%; HER2 10%; TN 7%.
- Progresión: Luminal A 5%; Luminal B 8%; Luminal B-HER2 7%; TN 5%. (Gráfico 8)

Las tasas de respuesta completa por ecografía para los tumores HER2 y TN oscilan en el 40%, y por RMN en el 55% y 65%, siendo menores para los tumores Luminales: entre el 16% y el 25% por ecografía y el 16% y el 30% por RMN.

Gráfico 7. Respuesta ecográfica en la mama

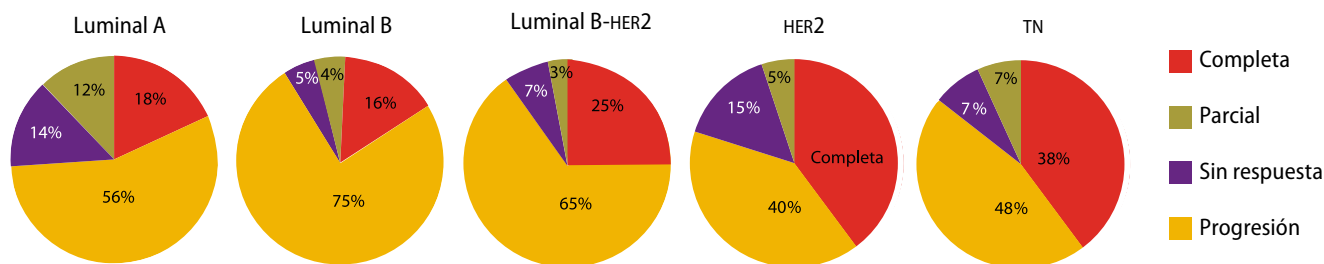
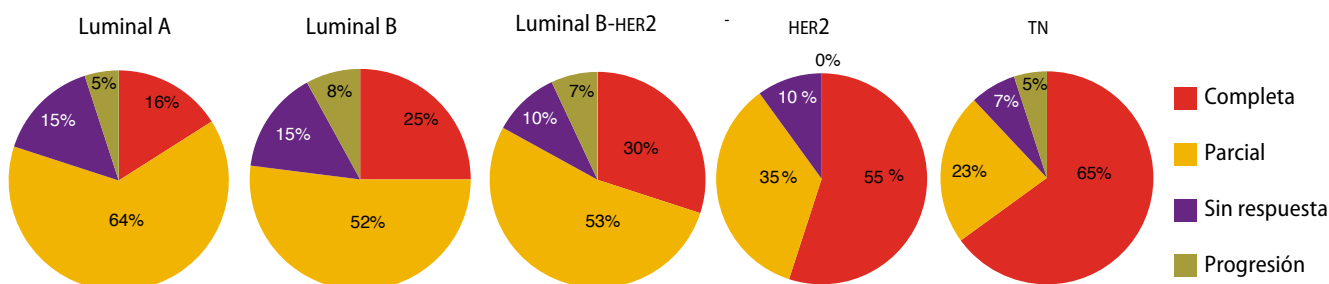


Gráfico 8. Respuesta por RMN en la mama

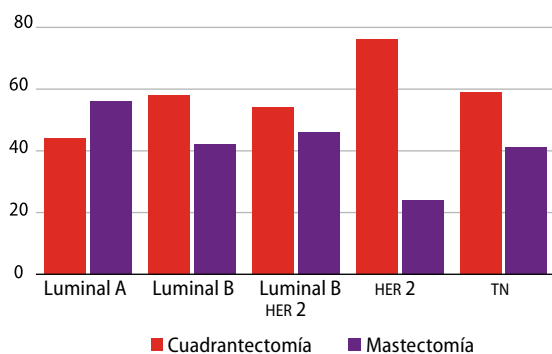


La combinación de todos los métodos de diagnóstico por imágenes es una herramienta fundamental en el abordaje multidisciplinario del tratamiento con QTNA teniendo por objeto aumentar la sensibilidad más allá de cualquier test aislado.

### Tipos de cirugía

Los criterios para cirugía conservadora fueron: respuesta clínica completa o parcial, adecuada relación entre volumen mamario y volumen tumoral. Para el total de las pacientes, los porcentajes de los tipos de cirugía fueron:

Gráfico 9. Tipos de cirugía



- Cirugía conservadora: Luminal A 44%; Luminal B 58%; Luminal B-HER2 54%; HER2 76%; TN 59%.

- Mastectomía: Luminal A 56%; Luminal B 42%; Luminal B-HER2 46%; HER2 24%; TN 41%. (Gráfico 9)

Al seleccionar aquellas pacientes con tamaño tumoral inicial mayor o igual a 5 cm o cuya relación volumen tumoral-volumen mamario no era adecuada, por lo que inicialmente hubieran sido sometidas a mastectomía (n: 85), obtuvimos una tasa de cirugía conservadora del 53% (n: 45).

Las pacientes que presentaron mutación de BRCA, a las que, por lo tanto, independientemente de la respuesta clínica e imagenológica, se les realizó mastectomía bilateral, fueron 3.

Se documentaron 5 casos de recaída local, uno en el lecho de mastectomía (Luminal B) y 4 casos en pacientes sometidas a cirugía conservadora (un Luminal B-HER2, un HER2 y dos TN), representando el 4% de la población total.

En cuanto a la recaída axilar, ocurrió en dos casos (TN y Luminal B), representando el 1,6%.

### Cirugía axilar

Con respecto a la *cirugía axilar*, la BGC post QTNA se realizó cumpliendo las recomendaciones de utilización de técnica combinada; adicionalmente, desde 2014 se incorporó la marcación con clip y posteriormente en 2015 con carbón adyacente al ganglio punzado al inicio para poder identificarlo y extirparlo en el momento quirúrgico.

En la curva de validación realizada, se obtuvo una tasa de identificación del 94,2% y una tasa de falsos negativos (FN) del 5,8%.

La BGC se realizó en aquellas pacientes con axila clínicamente positiva cN1, excluyendo a aquellas que presentaron un conglomerado axilar, a quienes se les practicó linfadenectomía axilar.

## Cirugía axilar propuesta post QTNA

Las pacientes con axila clínicamente positiva de inicio que no lograron negativizar al finalizar la QTNA fueron 15; las mismas fueron sometidas a linfadenectomía axilar.

En pacientes con axila clínicamente positiva de inicio (cN1) que negativizaron al finalizar la QTNA, hasta finales de 2013 se realizó sistemáticamente BGC y posterior linfadenectomía axilar (n: 35). En Luminales A y B la BGC fue positiva en el 50% y el 75% de los casos respectivamente, mientras que en Luminales B-HER2 fue positiva en el 20%, en HER2 en el 30% y en los TN en el 20%.

A partir de 2014, la linfadenectomía axilar se reservó para aquellas pacientes que presentaron BGC positiva y se indicó radioterapia en áreas ganglionares en aquellas en que la BGC fue negativa, irradiando de acuerdo con el estadio inicial.

Las pacientes que negativizaron clínicamente la axila fueron sometidas a BGC (n: 20): las Luminales A presentaron GC positivo en el 65% de los casos, mientras que las Luminales B en el 30%, las Luminales B-HER2 en el 15%, las HER2 en el 25% y las TN en el 20%, por lo que, en estos casos, se completó la linfadenectomía axilar.

En el caso de las pacientes que presentaron axila clínicamente negativa, se realizó BGC; confirmada su negatividad, no se llevó a cabo radioterapia en áreas ganglionares.

## Respuesta Patológica

Las tasas más altas de pCR se obtuvieron en los tumores HER2, TN y Luminal B-HER2: 56%, 55% y 40% respectivamente.

Solo se observó progresión en el caso de los Luminales A, grupo con la menor pCR: representa el 12%. (Tabla V)

**Tabla V. Respuesta patológica en la mama**

	Luminal A	Luminal B	Luminal B-HER2	HER2	TN
Respuesta Patológica Completa MyP G5	12 %	38 %	40 %	56 %	55 %
Respuesta Patológica Parcial MyP G3-2	76 %	54 %	52 %	34 %	31 %
Sin respuesta MyP G1	8 %	8 %	8 %	10 %	14 %
Progresión	4 %	-	-	-	-

En cuanto a la respuesta patológica completa ganglionar, también las tasas más altas se obtuvieron en los tumores Luminal B-HER2 82%, TN 80% y HER2 70%; incluso es más alta la respuesta ganglionar que local. (Tabla VI)

Por lo tanto, las pacientes con axila clínicamente positiva fueron 70: 40 confirmadas con histología y 25 que obtuvieron pCR.

Para finalizar, resulta interesante analizar los hallazgos en forma conjunta de las respuestas clínica, imagenológica y patológica en la

**Tabla VI. Respuesta patológica en la axila**

M&P: Respuesta ganglionar	Luminal A	Luminal B	Luminal B-HER2	HER2	TN
A	16 %	13 %	26 %	50 %	32 %
B	28 %	17 %	9 %	15 %	10 %
C	40 %	43 %	9 %	15 %	10 %
D	16 %	27 %	56 %	20 %	48 %

**Tabla VII. Respuesta clínica, imagenológica y patológica en la mama**

	Respuesta	Clínica	Ecográfica	RMN	Patológica
Luminal A	Completa	28 %	18 %	16%	12%
	Parcial	60%	56%	64%	76%
	Sin Respuesta	4%	14%	15%	8%
	Progresión	8%	12%	5%	4%
Luminal B	Completa	44 %	16 %	25%	38%
	Parcial	44%	75%	52%	54%
	Sin Respuesta	13%	5%	15%	8%
	Progresión	-	4%	8%	-
Luminal B-HER2	Completa	63 %	25%	30%	40%
	Parcial	29%	65%	53%	52%
	Sin Respuesta	8%	7%	10%	8%
	Progresión	-	3%	7%	-
HER2	Completa	55 %	40%	55%	56%
	Parcial	35%	40%	35%	34%
	Sin Respuesta	5%	15%	10%	10%
	Progresión	5%	5%	-	-
TN	Completa	48 %	38%	65%	55%
	Parcial	38%	48%	23%	31%
	Sin Respuesta	10%	7%	7%	14%
	Progresión	3%	7%	5%	-

mama: la mayor concordancia se manifiesta en el grupo de los HER2 y TN. (Tabla VII)

## DISCUSIÓN

El uso de QTNA para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama reduce la necesidad de mastectomía y linfadenectomía axilar, disminuyendo de esta manera la morbilidad de dichas cirugías, sin aumentar el riesgo de RLR. En nuestra población, la tasa de recurrencia local luego de la cirugía conservadora representó el 3,2%.

El diagnóstico por imágenes es una herramienta fundamental en el abordaje multidisciplinario del tratamiento con QTNA en cáncer de mama, que tiene como objetivo mejorar la tasa de cirugías conservadoras, lograr un adecuado manejo de la axila y evaluar la respuesta a la QTNA. En cuanto a la respuesta radiológica y su correlación con la anatomía patológica y la clínica, la RMN acreditó ser un método adecuado en la evaluación quirúrgica de la respuesta al tratamiento. En nuestra casuística, en los grupos con mayor respuesta a la QTNA, la evaluación con RMN detectó respuestas completas en un rango que oscila entre 55-65%, correlacionándose en forma aceptable con las pcr.

Las tasas crecientes de pcr con agentes terapéuticos contemporáneos (como las terapias dirigidas a HER2) se han acompañado de un aumento paralelo en las tasas de cirugías con-

servadoras.<sup>16</sup> Obtuvimos las siguientes tasas de pcr en los grupos más respondedores: en Luminal B-HER2 del 40% y en HER2 del 56%, valores que se correlacionaron con las altas tasas de cirugías conservadoras: Luminal B-HER2 54%, HER2 76%. En la Tabla VIII se observan tasas de pcr y cirugía conservadora según distintos trabajos en comparación con nuestra serie.

El manejo de las pacientes con ganglios positivos pre-QTNA es controvertido; muchas pacientes son sometidas a linfadenectomía axilar. Ahora hay cada vez más evidencia de que esto representa un exceso de tratamiento, particularmente en pacientes con tumores HER2 positivos y TN, ya que logran altas tasas de pcr en los ganglios, como se observa en la BGC post-QTNA.

**Tabla VIII. Comparación de tasas de pCR y cirugía conservadora: NSABP-27, GerparQuinto, CHER-LOB, NeoALTO, IAF**

Trabajos y tratamientos	pCR (%)	Cirugía conservadora (%)
NSABP-B27 (doxorubicina + ciclofosfamida + docetaxel x 4)	26,1	64
GerparQuinto GBG44 (HER2) (epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel x 4 + trastuzumab/lapatinib)	44,6/ 30,2	64/ 59
CHER-LOB (paclitaxel x 12 + trastuzumab + FEC x 4)	25	67
NEOALTO (trastuzumab/lapatinib + paclitaxel x 12)	29,5/ 24,7	35/ 43
IAF (antraciclinas x 4 + taxanos x 12)/ HER2: carboplatino + docetaxel + trastuzumab + pertuzumab	55/ 56	59/ 76

Mamoumas, en el año 2015,<sup>17</sup> describe una tasa de identificación de un GC de 84,8%, aumentando significativamente con el uso de radioisótopos al 88,9% en comparación con el uso de lifazurina sola (78,1%). En dicho estudio, no hubo diferencias significativas en la tasa de FN según las características clínicas de la paciente y el tumor, el método de mapeo linfático o la respuesta del tumor en la mama, siendo la tasa de FN del 10,7%. Por lo tanto, estos resultados fueron comparables a los obtenidos en estudios multicéntricos que evaluaron la BGC antes de la terapia sistémica, y sugieren que es aplicable después de la QTNA.

Posteriormente, sobre la base de los resultados del estudio Z-1071,<sup>18</sup> la BGC post-QTNA debería incluir más de dos ganglios para reducir la tasa de FN a 9,1%; la precisión de la BGC está directamente relacionada con la cantidad de ganglios extraídos. Si no se pueden extraer los

números adecuados de ganglios, se debe considerar la linfadenectomía axilar.

Otro factor que disminuyó la tasa de FN y mejoró la precisión del procedimiento fue el uso de método combinado (Tc más azul patente) para la localización del GC (20,3% con método único en comparación con 10,8% con método doble). El análisis adicional mostró que la colocación del clip/carbón dentro del ganglio axilar biopsiado y la extirpación documentada de este ganglio en la cirugía disminuyó la tasa de FN a 6,8%.

Del mismo modo, el *brazo C del SENTINA*<sup>19</sup> encontró una tasa de FN del 14,2%. Los factores que afectan la tasa de FN incluyeron el número de GC examinados (24,3% con 1 GC, 18,5 % con 2 GC y <10% con 3 o más GC) y la técnica de localización (16% con Tc solo en comparación con 8,6% con la técnica combinada con colorante).

El ensayo SN FNAC<sup>20</sup> (2015) describe una tasa de FN baja (de 8,4%) con el uso obligatorio de inmunohistoquímica, (sin IHQ es de 13,3%). Determina que las metástasis del GC de cualquier tamaño se consideran positivas. La tasa de identificación fue del 87,6% y, en presencia de una falla técnica, se debe realizar la linfadenectomía axilar.

El panel de expertos de la *Conferencia de Cáncer de Mama celebrada en St. Gallen 2017*<sup>21</sup> presentó controversias con respecto al manejo de la axila en neoadyuvancia en los casos en que hubo una respuesta clínica con

estadificación negativa. Consideró que la BGC, en lugar de la linfadenectomía, era adecuada si se detectaban y examinaban al menos tres o más GC negativos. Debido a la preocupación por los resultados FN con muestreo limitado, la cirugía del GC no se juzgó adecuada si solo se identificaron uno o dos GC negativos. El panel recomendó que las pacientes con axila clínicamente positiva o con macrometástasis identificadas en los GC después de la terapia neoadyuvante se sometían a linfadenectomía axilar. Pero se dividió en cuanto a si la afectación residual de los ganglios linfáticos micrometastáticos justificaba la linfadenectomía axilar después de la terapia neoadyuvante.

En las *NCCN Guías de práctica clínica en oncología 2019*, se define que si la axila es clínicamente negativa después de la QTNA, la BGC puede realizarse en casos seleccionados; de lo contrario, debe realizarse linfadenectomía axilar; por lo tanto, entre los pacientes con ganglios positivos antes de la QTNA, la BGC tiene una tasa de falsos negativos mayor al 10%. Esta tasa se puede mejorar marcando los ganglios linfáticos biopsiados para documentar su extirpación, utilizando un marcador doble y extirpando más de 2 GC.

En nuestra experiencia, se obtuvo una tasa de identificación del 94,2% y una tasa de FN del 5,8% utilizando el doble método para la detección y la extracción de más de dos GC, incluyendo el marcado con carbón post-punción.

El estudio *Z-1071* informó una respuesta patológica completa axilar en el 41,1%. En otras palabras, la probabilidad de enfermedad residual en el GC después de la quimioterapia es del 58,9%. En el estudio *SN-FNAC* se obtuvo una PCR de 35%. Los autores informan que estos datos se relacionan con los marcadores biológicos tumorales: los tumores receptores hormonales positivos y HER2 negativos son menos propensos a responder, y los tumores HER2 positivos tienen más probabilidades de responder.<sup>22</sup> En nuestra casuística, la tasa de respuesta patológica completa axilar promedia el 75% para los subtipos Luminales B-HER2, HER2 y TN.

En la Tabla IX se puede observar los estudios que evalúan la tasa de identificación y los FN en pacientes con axila clínicamente positiva en las cuales se realice BGC post-QTNA comparando con nuestra población.

**Tabla IX. Tasas de identificación y FN: SENTINA, ACOZOG Z1071, SNFNAC y IAF**

	cN1-N2	Biopsia Adenomegalia	cNO post QTNA	Identificación	Falsos negativos
SENTINA	592	No	100	80	14,2
ACOZOG Z1071	689	Si	83	92,7	12,6
SNFNAC	153	Si	-	87,6	8,4
IAF (cN1)	70	si (40)	55	94,2	5,8

En nuestra experiencia, coincidente con la literatura internacional, la BGC luego de QTNA en pacientes con axila positiva de inicio tiene tasas de identificación y falsos negativos aceptables cuando se usa técnica combinada y se extraen más de 2 GC y mejora con la marcación con carbón y extracción del ganglio positivo. La tasa de respuesta completa axilar es inclu-



so más alta que la descripta en la mama. En este contexto, la aplicación de BGC post QTNA permite evitar la LA y sus morbilidades, en muchas pacientes. Se requieren más estudios y seguimiento para evaluar las implicancias en el largo plazo de estos resultados.

Existen dos ensayos en curso que analizan de forma prospectiva y aleatorizada la necesidad o no de la radioterapia adyuvante axilar su individualización basada en la respuesta al tratamiento después de la QTNA: el NSABP B51 y el *Alliance A 11202*.

El NSABP B51 evaluará la omisión de la RT en aquellas pacientes con axila clínicamente positiva que luego de la QTNA logran la BGC negativa. El objetivo de este ensayo es determinar si la adición de RT de la pared torácica y las áreas ganglionares después de la mastectomía o la cirugía conservadora disminuirá la recurrencia en las pacientes que luego de la QTNA logran PCR en la axila.

El otro ensayo a tener en cuenta es el *Alliance A 11202*,<sup>23</sup> que evaluará el papel de la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama T1-3 N1M0 que tienen BGC positiva después de la QTNA; se estudiará la radioterapia (a la mama o la pared torácica y los ganglios) más la linfadenectomía axilar en comparación con la radioterapia solo en esta población de pacientes.

## CONCLUSIONES

Se obtuvieron altas tasas de PCR en tumores HER2 positivos (56%) y TN (55%) en comparación con tumores luminales, debido a su mayor sensibilidad a la quimioterapia que se asocia a su mayor tasa de proliferación celular y alto grado histológico.

Con respecto a la PCR ganglionar, también las tasas más altas se obtuvieron en los tumores Luminal B-HER2 (82%), TN (80%) y HER2 (70%).

El uso de la PCR como un marcador pronóstico del resultado a largo plazo está bien establecido.<sup>24</sup> La probabilidad de lograr PCR depende del subtipo tumoral y se ve con mayor frecuencia en tumores TN y HER2 positivos.<sup>25</sup>

Se describieron en nuestra casuística altas tasas de cirugías conservadoras (Luminal A 44%, Luminal B 58%, Luminal B-HER2 54%, HER2 76%, TN 59%) en pacientes con cáncer de mama que recibieron QTNA con marcado beneficio en aquellas que por su tamaño tumoral inicial (T: 5cm aproximadamente y valoración de la relación tamaño tumoral/volumen mamario) sin QTNA, hubieran sido sometidas a mastectomías; tasa de cirugía conservadora del 53% (n: 45).

Sobre la base de la experiencia actual acumulada y en el contexto de una evaluación multidisciplinaria para lograr un beneficio adicional en la valoración de la QTNA, se apunta en forma creciente a decisiones terapéuticas más personalizadas y complejas.

## REFERENCIAS

1. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD *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.
2. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B *et al.* The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165e4174.
3. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, Pusztai L, Kuerer HM, Mittendorf EA *et al.* Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:932e938.
4. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M *et al.* Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533e1546.
5. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M *et al.* Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747e756.
6. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM *et al.* Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603. *J Clin Oncol* 2015; 33: 13e21.
7. Rutgers E *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v8e30.
8. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ *et al.* Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2114: 1e10.
9. Cortázar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164e172.
10. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease specific survival for early stage breast cancer. *JAMA Surg* 2014; 149: 267e274.
11. O'Rourke M, Murray L, Bhoo-Pathy N. Overall survival in triple-negative breast cancer e prognostic influence of adjuvant radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Res* 2016; 76.
12. Hayes DF, Schott AF. Neoadjuvant chemotherapy: what are the benefits for the patient and for the investigator? *JNCI Monogr* 2015; 2015: 36e39.
13. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, Weatherall PT, Lehman CD, Newstead GM, Polin S, Marques HS, Esserman LJ, Schnall MD. Locally advanced breast cancer: MR Imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy results from ACRIN 6657/I-SPY trial. *Radiology* 2012; 263 (3): 663-72.
14. Fan F. Evaluation and reporting of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *The Open Pathology Journal* 2009; 3: 58-63.

15. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol of J Eur Soc Med Oncol/ ESMO* 2013; 24 (9): 2278-84.
16. Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M *et al.* Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 856-863.
17. Mamounas EP, Brown A, Anderson S *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 Apr 20; 23 (12): 2694-702.
18. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT *et al.* Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer. (To-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOZOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016, 263 (4): 802-7.
19. Kuhn T, Bauerfeind I, Fehm T *et al.* Sentinel-lymph-node-biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (7): 609-18.
20. Boileau JF, Poirier B, Basik M *et al.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy proven node positive breast cancer: the SN FNAC study. *Clin Oncol* 2015 Jan 20; 33 (3): 258-64.
21. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP *et al.* De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017 Aug; 28 (8): 17001-712.
22. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV *et al.* Tumor biology correlates with rates of breast conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg Oct* 2014; 260 (4): 608e16.
23. Krug D, Baumann R, Budach W *et al.* Individualization of post-mastectomy radiotherapy and regional nodal irradiation based on treatment response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A systematic review. *Strahlenther Onkol* 2018 Jul; 194 (7): 607-618.
24. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46: 2578e2581.
25. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796e1804.

## DEBATE

**Dr. González:** Gracias, doctora. Queda a consideración el trabajo del Instituto Alexander Fleming. ¿Alguna pregunta?

**Dr. Dávalos Michel:** El trabajo es muy bueno. Quisiera hacer algunos comentarios. Primero: los oncólogos con los cuales trabajo, generalmente en los Luminales A y en los B, prefieren no hacer neoadyuvancia. Segundo: ¿cómo estamos seguros de que vamos a obtener tres ganglios centinelas? Habitualmente, cuando hago ganglio centinela, personalmente obtengo uno

o dos; no tengo tanta experiencia ni veo tantas neoadyuvancias y, a veces, en las neoadyuvancias no sé cómo hacen para lograr tres ganglios centinelas. La tercera observación: en el medio que yo trabajo, que es el Sanatorio Mater Dei, aunque no en el 100% de los casos, no les gusta hacer biopsia por congelación del ganglio centinela después de la neoadyuvancia. Yo sé que ustedes ahora tienen tendencia a hacerlo diferido, si bien tienen una conducta diferente en los tumores operables: usted decía que hacían

biopsia por congelación por impronta. A la Dra. Frahm, del Mater Dei, por ejemplo, no le gusta y medio se enoja si le pedimos una biopsia por congelación post neoadyuvancia, haya sido el ganglio positivo o negativo. Por eso quiero que me aclare usted en esos casos, qué hacen en los luminales, cómo hacen para conseguir tres ganglios centinelas negativos y qué pasa si no encuentran más de tres ganglios.

**Dra. González Pereira:** Con respecto a la primera pregunta, en el caso de los luminales, la realidad es que los que se seleccionaron fueron un tamaño promedio de 5 pero en un rango que iba como hasta los 10 cm; o sea que la idea es que uno no está buscando lograr una respuesta patológica completa, sino disminuir el volumen tumoral para facilitar la cirugía. En cuanto a la segunda pregunta respecto de la biopsia del ganglio centinela, no tenemos grandes dificultades al inyectar el tecnecio, al inyectar el azul, y encontramos el ganglio marcado con carbón. Llegamos a tres. Hay veces que también puede haber un ganglio palpable, pero no hay mayores dificultades. Y, en el caso de que no marque el tecnecio, por ejemplo, o no llegue el azul, hay que completar la linfadenectomía axilar. Con respecto a la última pregunta sobre los patólogos: en el caso de la neoadyuvancia siempre se congela. Se hace por impronta, y los patólogos del Instituto no generan grandes quejas; están bastante adiestrados a hacerlo, y no tenemos tampoco dificultad con eso.

**Dr. González:** Hay una pregunta del interior.

**Dra. Azar:** La pregunta es con respecto al hallazgo de tres ganglios, ¿qué conducta toman?

**Dra. González Pereira:** Linfadenectomía.

**Dra. Azar:** En el Instituto Roffo hacemos ganglio centinela post neoadyuvancia y los patólogos tienen bastante dificultad en la congelación. De hecho, tenemos bastantes falsos negativos de la congelación que son después positivos, con el agravante de que, en todos los casos, como vos

bien dijiste, el ganglio centinela, cualquiera sea el tamaño de la metástasis, significa un vaciamiento axilar. No es como con el ganglio centinela en cirugía de inicio, en la que uno puede aplicar el Z11 o hacer radioterapia. Acá tenemos que someter a una nueva intervención a la paciente. Así que me hubiera interesado conocer la opinión de los patólogos de ustedes, a ver si tuvieron dificultades en la congelación.

**Dr. González:** Es un tema interesante y tengo otra pregunta relacionada con eso que dijo Eugenia Azar. Ustedes tienen una tasa de recurrencias axilares de 1,6% o sea 2 pacientes. Esas pacientes, ¿qué cirugía habían hecho?, ¿habían sido positivas de inicio y después se negativizaron? ¿A qué subgrupo pertenecían?

**Dra. González Pereira:** Fueron positivas de inicio y se negativizaron. Eran Luminal B-HER2 y Triple Negativo.

**Dra. Frahm:** Quiero aclarar que comparto lo que dijo Eugenia Azar sobre la dificultad para realizar el estudio intraoperatorio de los ganglios centinelas en neoadyuvancia. Simplemente que no siempre se entiende eso y hay que saber que hay una tasa más alta de falsos negativos que con los ganglios centinela en no neoadyuvancia, porque el estudio intraoperatorio no es imposible, pero no es tan sencillo como los ganglios que no están tratados.

**Dr. González:** Como complemento a su opinión, tuvimos un caso la semana pasada en el Instituto. Una paciente joven que había tenido una respuesta positiva de entrada y respuesta completa posterior. Sacamos cinco ganglios centinelas con el método mixto, o sea con el colorante y con radioisótopo. Los cinco eran negativos en la congelación y en un ganglio apareció una micrometástasis, y va a tener que ir a un vaciamiento. En realidad, los patólogos nos odian cuando les mandamos a congelar o a trabajar con ganglios centinelas post neoadyuvancia. ¿Alguna otra pregunta?

**Dr. Dávalos Michel:** Un comentario: sería Bueno que la doctora Frahm nos hable con el mismo tono cuando le mandemos a hacer un ganglio centinela post neoadyuvancia en el Sanatorio (risas).

**Dr. González:** Este es un tema ya personal, me parece. Vamos a tener que traer a gente del Mater Dei para que discuta (risas).

**Dr. Elías Costa:** Quería preguntar si ustedes habitualmente, cuando marcan con clip y carbón el ganglio que fue positivo, antes de hacerle la quimioneoadyuvante, cuando van a la cirugía y hacen el tecnecio y el azul y sacan ese ganglio, en una paciente a la que le pueden haber hecho o no una ecografía que te marque por ejemplo que la cápsula estaba engrosada postneoadyuvancia, en ese caso, ¿mandan a radiografiar la pieza para ver si está el clip en ese ganglio por si no fuera el centinela?

**Dra. González Pereira:** En realidad, actualmente no utilizamos clips sino carbón. Se localiza bien el carbón, no mandamos placa porque no utilizamos clip de la axila. Otro comentario que quería hacer en cuanto a la ecografía para ver un engrosamiento: nosotros no nos guiamos por los estudios de imágenes para evaluar la axila final, sino por el examen físico. Si es negativa va a biopsia de ganglio centinela, si es positiva va a linfadenectomía.

**Dr. González:** Una pregunta relacionada con el tema de la cirugía y de la radioterapia, ya que no se habló mucho de esto, salvo en la discusión. En la casuística de 2002, hasta ahora hablabas de mastectomía con técnicas de “*nipple-sparing*” o “*skin-sparing*”, cosa que no creo que sea de 2002 sino de enfoque actual. Entonces, las preguntas son: primero, ¿qué criterios toman y qué estudios hacen previamente? Y segundo, como pregunta complementaria: ¿cómo se manejan con la radioterapia? Porque, en realidad, la radioterapia es un tema que no solamente está discutido si hacerla y a quién indicarla, porque hay subgrupos que son pacientes Estadios II que a

veces tienen axila negativa de entrada y van por el tipo biológico y hay otros pacientes que son localmente avanzados; ¿cómo se manejan con la radioterapia y en relación con las prótesis o a los expansores?

**Dra. González Pereira:** En cuanto a estudios, ecografía, mamografía y resonancia. Con eso determinamos la técnica. La idea es siempre evaluarlas junto con el cirujano plástico que es el que va a hacer la reconstrucción. Nosotros le indicamos al cirujano plástico las pacientes candidatas a radioterapia y, en ese caso, tratan de colocarles directamente la prótesis. Los cirujanos plásticos les hacen seguimiento mientras las pacientes están haciendo la radioterapia. Eventualmente, si llegan a presentar alguna complicación, quizá tenga que retirarles la prótesis; pero, en realidad no tenemos un gran porcentaje de complicaciones con la radioterapia en las reconstrucciones.

**Dr. González:** Pero, ¿en qué *follow-up* están de radioterapia post reconstrucción? En tiempo, porque el problema es la radioterapia en el tiempo. Hoy en día está discutido, porque ahí presentaste un *Alliance*, pero hay otro *Alliance* también, para pacientes reconstruidas, que está en curso y el tema hoy es que se está discutiendo. Hay un grupo europeo de Philip Poortmans que está haciendo personalización de los tipos de radioterapia de acuerdo con hasta donde está colocada la prótesis. Si la ponen retropectoral es una cosa, si va prepectoral es otra, y los esquemas de radioterapia van variando.

**Dra. González Pereira:** Siempre la colocan retropectoral.

**Dr. González:** El tema es eso y ver los resultados en el tiempo, porque lo que se está tratando de analizar es el resultado en el tiempo en forma prospectiva, que es el nice.

**Dra. González Pereira:** Ese dato puntual ahora no lo tengo.