

PACIENTES CON CARCINOMA DE MAMA TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

ALÍ GODOY, LUÍS BETANCOURT, NELLY CARRERO, LAURA BERGAMO, VÍCTOR ZENZOLA, EFRÉN BOLÍVAR, GABRIEL ROMERO, PEDRO MARTÍNEZ, JUAN LEÓN.

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS "RAZETTI" CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Demostrar que existen factores clínico patológicos capaces de predecir la respuesta patológica completa del tumor primario y de la axila a la quimioterapia neo-adyuvante. **MÉTODO:** Estudio analítico con una base de datos prospectiva de pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, tratadas con quimioterapia neo-adyuvante en el Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" de Caracas, año 2009. Se determinó el valor y relación de variables con la respuesta patológica completa, se realizó un análisis de univariable a través del Chi cuadrado, se considera significativa una variable si $P < 0,05$. **RESULTADOS:** En 109 pacientes que recibieron quimioterapia neo-adyuvante, y cumplieron los criterios de inclusión, la respuesta patológica completa fue de un 11 % (12 de 109 pacientes), la respuesta patológica completa tumoral y axilar fue del 14,67 % (n = 16) y 30,21 % (n = 42). La edad mínima fue de 24 años, una máxima de 73 años, con media de 49, un promedio de 49,59. Ni la edad, tiempo de evolución, antecedentes familiares, tamaño tumoral, estado de la axila, estadio clínico, histología, grado histológico y nuclear, invasión linfática, índice mitótico, receptores hormonales, Her-2Neu se relacionaron significativamente con respuesta patológica completa. **CONCLUSIÓN:** No se asoció ninguna variable clínico patológica a una respuesta patológica completa en pacientes con carcinoma de mama tratados con quimioterapia neo-adyuvante, por lo que no se puede predecir con ninguna de las variables estudiadas la respuesta favorable o adversa al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Mama, carcinoma, quimioterapia, neo-adyuvante, respuesta, patológica.

SUMMARY

OBJECTIVE: This study aims to demonstrate there are clinical and pathological factors can predict the complete pathological response of the primary tumor and the axillaries lymph nodes to neoadjuvant chemotherapy. **METHOD:** These are an analytical and descriptive study with a prospective database of the patients with breast carcinoma treated with the neoadjuvant chemotherapy at the Institute of Oncology "Dr. Luis Razetti" of Caracas, 2009. We determined the value and the relationship of variables with the complete pathological response. We performed a univariate analysis by Chi-Square. Variable is considered significant if $P < 0.05$. **RESULTS:** In 109 patients received neoadjuvant chemotherapy, the pathologic complete response was 11 % (12 of 109 patients), pathologic complete response of tumor and axillaries lymph nodes was 14.67 % (n = 16) and 30.21 % (n = 42), respectively. The minimum age was 24 years; a maximum of 73 years, the mean was 49 and an average of 49.59. Any of the following factors: Age, duration, the family history, the tumor size, the axillaries status, clinical stage, histology, histological and nuclear grade, lymph vascular invasion, mitotic index, hormone receptors, Her-2Neu were significantly associated with pathologic complete response. **CONCLUSION:** There was no association between the clinic pathologic variable and the complete pathological response in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy and therefore the response to the treatment can not be predicted with any of the favorable or adverse variable

KEYWORDS: Breast, cancer, chemotherapy, neoadjuvant, response, complete pathological.

Recibido: 07/01/2012 Revisado: 02/06/2012
Aceptado para publicación: 22/09/2012

Correspondencia: Dr. Alí Godoy, Urb. San Bernardino,
Centro de Ortopedia y Podología, Piso 3, Cons. 3, C.P.
1060, Telf. +584143372225,
E-Mail: draligodoy@yahoo.com.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama es una causa importante de mortalidad en las mujeres del mundo occidental, en Venezuela la incidencia de esta enfermedad va en ascenso, siendo para el momento actual la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. El mejoramiento de las técnicas diagnósticas, con su amplia aplicación, y una mejor información a las mujeres, ha logrado en los países del primer mundo un incremento significativo en el diagnóstico precoz de la enfermedad, lo que traduce una mejoría en los resultados del tratamiento. En Venezuela el diagnóstico del carcinoma de mama se realiza en etapas tardías, diversas causas, económicas, sociales, geográficas y sanitarias llevan a una incidencia por encima del 40 % de la enfermedad localmente avanzada.

El tratamiento del carcinoma localmente avanzado de la mama ha pasado históricamente por múltiples etapas, desde la terapia local con cirugía radical y radical ampliada, y el uso de altas dosis de radioterapia, que conllevaron a unas tasas elevadas de fracaso tanto local, como sistémico, con la consiguiente alta mortalidad. Haagensen y col., reportaron tasas de fracaso local del 50 % a 5 años, con una sobrevida global menor al 5 %⁽¹⁾. La radioterapia fue la segunda modalidad de tratamiento local usada en el carcinoma mamario localmente avanzado, con resultados igualmente desalentadores con tasas de sobrevida a 5 años entre 11 % y 23 %^(2,3-5).

En las décadas de los 70 y 80 comenzó el uso de la quimioterapia sistémica adyuvante combinada con radioterapia, en un intento por mejorar los resultados en el tratamiento de esta enfermedad, lográndose tasas de sobrevida global y libre de enfermedad significativamente mejores que con terapia única⁽⁶⁻⁸⁾. En los años setenta y ochenta a partir de los estudios de Milán comenzó el uso de quimioterapia como modalidad primaria

de tratamiento antes de que las pacientes con enfermedad localmente avanzada se sometieran a ningún otro tipo de tratamiento, los objetivos del tratamiento se fundamentan en combatir la enfermedad subclínica sistémica, en observar directamente la respuesta *in vivo* del tumor a la quimioterapia, en conseguir cifras de sobrevida global y libre de enfermedad mejores que con la quimioterapia adyuvante, resección quirúrgica en pacientes con enfermedad no resecable, y en lograr preservar la mama en un grupo de estas pacientes. Aunque la sobrevida global y libre de enfermedad no se modificaba al comparar este grupo con pacientes sometidas a quimioterapia adyuvante, las otras ventajas evidentes llevaron a esta modalidad de tratamiento a ser de elección en el tratamiento del cáncer localmente avanzado de la mama⁽⁹⁻¹³⁾.

Una de las grandes observaciones en las series publicadas en la literatura es que aquellas pacientes con respuesta patológica completa después de culminado el régimen de quimioterapia y sometidas posteriormente a cirugía, tenían un excelente pronóstico, con sobrevida libre de enfermedad y global significativamente mejores que las pacientes sin este hallazgo en el estudio patológico de la pieza operatoria; sin embargo, la tasa de respuesta patológica completa reportada es variable, debido a la heterogeneidad de los pacientes de una institución a otra, esta varía desde un 7 % a un 27 %⁽¹⁴⁻²¹⁾. En algunas de estas series se incluyen pacientes con tumores cuya relación mama tumor no permite la preservación de la mama, pero que no son considerados como una enfermedad localmente avanzada.

Existen diversas variables clínico patológicas que parecen predecir que pacientes sometidos a quimioterapia primaria van a tener una respuesta patológica completa, el objetivo primario de este estudio es identificar esas variables que nos puedan predecir la misma.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Demostrar que existen factores clínico patológicos capaces de predecir la respuesta patológica completa del tumor primario a la quimioterapia neoadyuvante
2. Demostrar que existen factores clínico patológicos capaces de predecir la respuesta patológica completa de la axila a la quimioterapia neoadyuvante.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar variables clínico patológicas favorables que predicen con seguridad la respuesta patológica tumoral y axilar completa a la quimioterapia neoadyuvante.
2. Demostrar la relación entre respuesta tumoral completa con respuesta axilar completa en pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante.
3. Identificar variables clínico patológicas desfavorables que predicen mala respuesta tumoral y axilar a la quimioterapia neoadyuvante.

MÉTODO

Se realizó un estudio analítico con una base de datos prospectiva, para lo cual se revisaron las historias y reportes macroscópico, microscópico y de inmunohistoquímica, así como los bloques celulares y láminas de todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama que recibieron como tratamiento primario quimioterapia en el Instituto Oncológico “Dr. Luis Razetti” de Caracas en el año 2009, los criterios de inclusión son:

1. Diagnóstico histológico de carcinoma de mamas sometidas a quimioterapia primaria
2. Estadios I, IIA, IIB, IIIA Y IIIB
3. Cumplimiento del esquema completo de

quimioterapia

4. Las pacientes deben haber sido sometidas a cirugía posterior a la terapia neoadyuvante. Se excluyen: (recaídas locales, pacientes tratadas primariamente con otro método terapéutico distinto a la quimioterapia, otro primario distinto a la mama con enfermedad axilar, carcinoma inflamatorio, progresión de enfermedad a distancia durante el tratamiento con quimioterapia).

Antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia a todas las pacientes se les realizó hematología completa, urea, creatinina, glicemia, electrolitos, perfil de función hepática. Radiología de tórax, eco abdominal y pélvico o en su defecto tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis, gammagrama óseo. Así como electrocardiograma y ecocardiograma. Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía: mastectomía radical tipo Madden que incluye disección de niveles ganglionares I y II, o cirugía preservadora más disección axilar de los niveles I y II. Se define respuesta patológica completa tumoral a la ausencia de células tumorales en el estudio definitivo de la pieza operatoria (tumor primario) o a la presencia de células tumorales no invasoras residuales (carcinoma *in situ*). Se define respuesta patológica axilar completa a la ausencia total de células tumorales metastásicas en el estudio de disección axilar por parte del patólogo. Los parámetros a evaluar son: edad (menores a 50 años o mayores o iguales a 50 años), tamaño tumoral, estado clínico de la axila, estadio clínico inicial (I, IIA y IIB vs. IIIA y IIIB), variedad histológica, grado histológico según la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), grado nuclear; invasión vascular y linfática (ILV), índice mitótico (bajo o elevado), receptores hormonales estrógenos y de progesterona (comparando la positividad con la negatividad de los mismos determinada por inmunohistoquímica), y Her-2/neu (c-erbB2) sobre expresado o no, el punto objetivo final es la

respuesta patológica completa. La información de todos los factores se ordenará y tabulará en hojas de cálculo del programa *Excel* versión 7.0 del *MS Office* para *Windows XP*[®] profesional y el programa de bases estadísticas Tulsa. Se determinará el valor de cada variable y su relación con la respuesta patológica completa al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, se realizó un análisis de univariable a través del Chi cuadrado (prueba de Pearson) y la prueba exacta de Fisher, y de ser significativas algunas variables en el primer análisis, se hará una evaluación de múltiples variables con el método de regresión logística, para determinar el valor independiente significativo en la predicción de respuesta patológica tumoral y axilar a la quimioterapia neoadyuvante en aquellas variables que tengan significancia estadística individual. Se realizó una correlación entre el estado axilar y tumoral posterior al tratamiento primario. Se considera que una variable es significativa desde el punto de vista estadístico si $P < 0,05$.

RESULTADOS

El presente estudio incluye 139 pacientes sometidas a quimioterapia neo adyuvante en el Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" de Caracas, Venezuela, entre el 01 de enero y el 31 de diciembre de 2009. No cumplieron los criterios de inclusión 30 pacientes: dieciséis recibieron tratamiento incompleto por diversas razones, 4 progresaron a enfermedad metastásica, 3 se fueron a tratar a otro centro asistencial, siete se trataron quirúrgicamente en otra institución. La población en estudio es de un total de 109 pacientes, todas del sexo femenino. La respuesta patológica completa tanto axilar como tumoral fue de un 11 % (12 de 109 pacientes), la respuesta patológica completa tumoral y axilar fue del 14,67 % ($n = 16$) y 30,21 % ($n = 42$). La edad mínima fue de 24 años, una máxima de 73 años, con media de 49, un promedio de 49,59 %, cincuenta y cuatro pacientes (49,54 %) menores

de 50 años, y cincuenta y cinco (50,46 %) de 50 o más años, la respuesta patológica completa se obtuvo en el 7,4 % ($n = 4$) y 14,54 % ($n = 8$) respectivamente. Siete pacientes (12,96 %) tuvieron un respuesta tumoral patológica completa en el grupo menor de 50 años, y nueve (16,36 %) en el grupo etario de 50 o más años. En veintidós pacientes (40,74 %) menores de 50 años la respuesta axilar patológica a la quimioterapia neoadyuvante fue completa, y en veinte mujeres (36,36 %) con 50 o más años.

El tiempo de evolución de la enfermedad referido por la paciente osciló entre 1 y 48 meses, cincuenta y un pacientes (46,78 %) con 6 meses o menos de estas siete (13,52 %) tuvieron una respuesta patológica completa, y 58 más de 6 meses de evolución la enfermedad con respuesta patológica completa en 5 pacientes (8,6 %) ($P = 0,393$). Ocho pacientes (15,68 %) presentaron respuesta tumoral patológica en el grupo de hasta 6 meses de evolución, y ocho (13,79 %) en el grupo de más de 6 meses de evolución. Veintitrés pacientes (45,09 %) tuvieron respuesta patológica axilar completa en el grupo de hasta 6 meses de evolución, y diecinueve (32,7 %) en el resto de las pacientes.

Diecisiete pacientes (15,59 %) tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, de estas solo tres (17,64 %) presentaron respuesta patológica completa, y noventa y dos (84,41 %) no tenían antecedentes, nueve con respuesta patológica completa (9,78 %) ($P = 0,341$)

El tamaño tumoral varió desde 1 cm hasta 40 cm, con una media de 6 cm, y un promedio de 7,74 cm. Veintiocho pacientes con tumores menores o iguales a 4 cm (25,68 %) presentaron respuesta patológica completa 4 (14,28 %), ochenta y un pacientes (74,31 %) con respuesta completa en ocho (9,87 %). ($P = 0,521$).

Respecto al T clínico, tenemos 4 pacientes T1, 28 pacientes T2, 41 T3, y 36 T4, si se compara la respuesta patológica completa de T1-2 con T3-4, tenemos cuatro pacientes (12,5 %) y ocho (10,8 %) respectivamente para cada grupo

($P=0,435$).

El estado clínico de la axila fue N0 en 30 pacientes (27,52 %), N1 en 53 (48,62 %), N2 en 17 (15,59 %) y N3 en 9 (8,25 %). La respuesta patológica completa se documentó en cuatro pacientes del grupo N0 (13,33 %), y en ocho de los pacientes (10,12 %) con axila clínicamente positiva ($P=0,461$).

Cuatro pacientes (3,66 %) fueron estadio I, catorce (12,84 %) estadio IIA, dieciséis (14,67 %) estadio IIB, treinta y siete (33,94 %) estadio IIIA, cuarenta y siete (43,11 %) IIIB y siete (6,42 %) IIIC. Si comparamos estadios I-II con III, tenemos 5 (14,70 %) pacientes con respuesta patológica completa en el primer grupo, y 7 en el segundo (7,69 %) ($P=0,430$), lo cual no representa una diferencia estadísticamente significativa.

Noventa y siete pacientes (89 %) fueron carcinoma ductal infiltrante, diez (9,17 %) lobulillar, y dos (1,83 %) otras variedades, no hubo diferencias estadísticas al analizar los datos porque todos los pacientes con respuesta patológica completa eran carcinoma ductal infiltrante ($P=0,644$).

Respecto a los grados histológicos y nuclear y su relación con respuesta patológica completa, se destaca que no existe una diferencia estadísticamente significativa en el grado histológico entre I y II al comparar con el grado III, fue de 6,25 % y 14,28 % respectivamente ($P=0,105$) para grado histológico, y 6,45 % y 13,33 % ($P=0,092$) para grado nuclear.

La invasión linfovascular (ILV) se evidenció en 57 pacientes (52,29 %), de estas 3 presentaron respuesta patológica completa (5,26 %), y 41 (37,61 %) sin invasión linfovascular, en este grupo 6 (14,63 %) presentaron respuesta patológica completa lo cual es estadísticamente significativo ($P<0,113$).

El índice mitótico (IM) bajo estuvo presente en veintidós pacientes (20,18 %), moderado en treinta y nueve (35,77 %) y elevado en veintitrés pacientes (21,1 %), desconocido en veinticinco

(22,93 %): cinco pacientes (8,19 %) presentaron respuesta patológica completa en IM I-II, y dos (8,69 %) en el IM III ($P=0,394$).

En los factores determinados por inmunohistoquímica, tenemos que los receptores estrogénicos se manifestaron en cincuenta y uno (46,78 %) de los tumores, fueron negativos en cincuenta y tres (48,62 %), y desconocidos en cinco (4,5 %). Ocho (15,09 %) con respuesta patológica completa en el grupo con receptores de estrógenos negativos, y cuatro (7,84 %) en el grupo con receptores de estrógenos positivos ($P=0,247$). Los receptores de progesterona presentaron un comportamiento similar con una tasa de respuesta completa del 14 % (7 de 50) para receptores negativos, y de 9,43 % para receptores positivos ($P=0,247$).

El c-erbB2 (Her-2-neu) se sobre expresó en treinta y tres pacientes (30,27 %), y solo tres pacientes (9,09 %) presentaron respuesta patológica completa, en el grupo sin sobre expresión del mismo un total de setenta y uno (65,13 %) la respuesta patológica completa se evidenció en nueve (12,87 %) ($P=0,594$). Se desconoció el estado del Her-2Neu en cinco pacientes. Ninguna variable se relacionó significativamente en el análisis de univariadas con RPC, por lo que no se realizó análisis de múltiples variables.

En el Cuadro 1, se hace un resumen de los esquemas de quimioterapia utilizados, en términos generales, el más usado fue en esquema de cuatro ciclos de adriamicina y ciclofosfamida, se seleccionaron los esquemas en base a estatus de salud del paciente, inmunohistoquímica, disponibilidad de las drogas. Así como el trastuzumab se usó en pacientes Her-2Neu positivos, el esquema que contiene bevacizumab se utilizó en pacientes triple negativos (Cuadro 2).

La cirugía más frecuentemente realizada fue la mastectomía radical modificada, hasta en un 68,8 % de las pacientes, se resume en el Cuadro 3.

Cuadro 1. Esquemas de quimioterapia utilizados

Esquema	Número	%
AC	29	26,6
CAF	13	11,9
AC + PTX	14	12,8
FEC	13	11,9
Taxanos	14	12,8
Bevacizumab + PTX + C	17	15,6
Otros	9	8,3
Total	109	100

A: Adriamicina; C: Ciclofosfamida; F: 5-Fluoracilo; PTX: Paclitaxel; E: Epirubicina.

Cuadro 2. Tratamiento con trastuzumab

Tratamiento con trastuzumab	Número	%	RPC (%)
Si	30	27,52	4 (13,3)
No	79	72,47	8 (10,12)
Total	109	100	12

RPC: Respuesta patológica completa

Cuadro 3. Tipo de cirugía practicada

Cirugía	Número	%
MRMM	75	68,8
MPO + DA	31	28,4
Otras	3	2,75

MRMM: Mastectomía radical modificada de Madden; MP: Mastectomía parcial; DA: Disección axilar

DISCUSIÓN

El carcinoma de mama localmente avanzado continúa siendo la forma de presentación clínica más frecuente de esta enfermedad en nuestro país, el uso de la quimioterapia neoadyuvante como tratamiento se hace necesario en estas pacientes. La respuesta patológica completa de nuestra serie fue del 11 %, similar a las publicadas en

la literatura ^(11,16,19,22). Sin embargo, series más recientes y otras realizadas con el objetivo final de comparar esquemas de quimioterapia como el NSABP B-28, en la cual la respuesta patológica completa fue hasta de un 26 %, la diferencia marcada respecto a esta serie y la nuestra, se explica por el hecho de tener un número importante de pacientes en los grupos T1, T2 y N0, N1, a los cuales se les indicó quimioterapia

primaria con el objeto de preservar la mama en tumores pequeños, pero con una relación mama tumor no favorable para la preservación, además la axila era clínicamente negativa en la mayoría de estos ^(17,18).

En nuestra serie no se encontró una variable de significancia estadística capaz de predecir que paciente pueden tener una respuesta patológica del 100 %, factores epidemiológicos como edad, tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia o no de antecedentes familiares de cáncer de mama no tuvieron relación alguna con la respuesta patológica completa. Es difícil encontrar en la literatura relación de variables epidemiológicas con respuesta patológica completa en pacientes que reciben quimioterapia neo-adyuvante ^(11,16-18,22).

El tamaño tumoral se ha sido reportado como un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia, en la serie del NSABPB-28⁽¹⁷⁾, los tumores de menor tamaño, presentaron una tasa significativamente mayor de respuesta patológica completa al compararse con tumores de mayor tamaño. En nuestra serie no hay relación, sin embargo, el número de tumores T1, es muy pequeño, respecto al de otras series, la mayoría de nuestros pacientes presentan tumores T3 o T4, lo que reduce la posibilidad de una respuesta patológica completa.

El estado clínico de la axila también se ha relacionado con la posibilidad de lograr RPC después de quimioterapia neoadyuvante, diversas series han relacionado a los N0, con una frecuencia superior de alcanzar la RPC respecto a axilas N1 o N2. En el NSABP-B18 obtuvieron una RPC del 29 % cuando la axila fue clínicamente negativa previa a iniciar la quimioterapia, comparado con 11 % en las axilas clínicamente positivas ($P < 0,0001$)⁽¹⁵⁾ von Minckwitz y col., reportan una tasa de RPC del 13 % y 3,9 % para axilas negativas y positivas respectivamente, aunque esta diferencia fue significativa en el análisis de univariadas, no fue significativa en el análisis de múltiples variables

⁽²²⁾. Nosotros tenemos una tasa significativamente alta de pacientes con axila clínicamente positiva, sin embargo, y paradójicamente, no fue significativamente superior la tasa de RPC en axilas clínicamente negativas al compararlas con las axilas clínicamente positivas.

El estadio clínico de la enfermedad no se relacionó con la tasa de RPC, este depende directamente de las variables involucradas en el mismo como el tamaño tumoral y el estatus de la axila, las cuales no presentaron relación significativa.

Diversos estudios han mostrado la tendencia de los carcinomas lobulillar a tener una RPC a la quimioterapia neoadyuvante inferior a la de los carcinomas ductal. Straver y col., encontraron una tasa de RPC del 12 % en carcinoma ductal, y solo del 3 % en carcinoma lobulillar ($P=0,09$), además la tasa de preservación de la mama fue significativamente inferior para los carcinomas lobulillar, y recomiendan por tanto no ofrecer de entrada posibilidad de preservar la mama a estas pacientes, en esta serie solo los carcinomas lobulillar con Her-2Neu sobre expresado tuvieron una respuesta similar a la de los carcinomas ductal ⁽²³⁾. Cristofanilli y col., publicaron una serie de 1 034 pacientes, 122 carcinoma lobulillar y 9 123 ductal, que recibieron quimioterapia neoadyuvante, la tasa de RPC fue del 3 % y 15 % respectivamente ($P < 0,001$), los carcinoma lobulillar fueron un grupo con tumores mejor grado nuclear, mayor edad al diagnóstico, estadios más avanzados y receptores de estrógenos positivos, al compararlas con el carcinoma ductal ⁽²⁴⁾. Otras series han reportado resultados similares ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

El grado histológico y nuclear no es un factor asociado a RPC en nuestra serie. Sin embargo, la serie de Kuerer y col., del MD Anderson encuentran una asociación estadísticamente significativa entre el alto grado nuclear y RPC, la cual es superior que la de los pacientes con bajo grado nuclear ⁽¹⁶⁾. A pesar que en términos generales el carcinoma de menor grado presenta

resultados más favorables, y la RPC se asocia con una tasa de supervivencia libre de enfermedad de aproximadamente 90 %, en contraste con una SLE de 60 % en pacientes con tumor residual invasivo, los carcinomas con alto grado o aneuploides tienen una respuesta mayor a la quimioterapia neoadyuvante. Factores de biología y fases y velocidad de replicación celular han sido asociados. Fisher y col., reportaron en el NSABP-B-18 una tasa de RPC del 26 % para alto grado y de 14 % para bajo grado tumoral⁽¹⁵⁾.

Varios estudios han relacionado el estatus del receptor de estrógeno negativo con una significativa mayor tasa de RPC a la quimioterapia neoadyuvante en carcinoma de la mama^(10,13,14,16). Kuerer y col., obtuvieron una tasa de RPC del 21 % en pacientes con receptores de estrógenos negativos y de 3 % en pacientes con receptores de estrógenos positivos ($P < 0,01$)⁽¹⁶⁾. Ya se ha relacionado desde antes del uso de la quimioterapia neoadyuvante la mayor sensibilidad de los carcinomas con receptores de estrógenos negativos a la misma, siendo un factor importante a considerar a la hora de seleccionar este tipo de terapias^(10,14). Sin embargo, otras series no han obtenido resultados que favorezcan esta conclusión^(22,28), von Minckwitz y col., reportan una tasa de RPC del 17,4 % y 1,8 % para pacientes con tumores receptores de estrógenos negativos y positivos respectivamente, que aunque fue una variable de significancia estadística individual, careció de significancia como variable independiente⁽²²⁾.

El Her-2neu tiene una frecuencia por encima de la reportada en la literatura en nuestra serie siendo de un 30,27 %. Las causas que se pueden influir en el mismo pueden ser inherente a fallas de la inmunohistoquímica, la cual es reportada con resultados heterogéneos, inferiores en precisión al FISH, además hasta 5 laboratorios diferentes procesaron las muestras de los bloques celulares y la variabilidad entre instituciones está

reportada. Sin embargo, este no fue asociado con RPC, von Minckwitz y col., no asociaron este estatus a la posibilidad de respuesta patológica completa en un análisis de múltiples variables⁽²²⁾. Buzdar y col., del *MD Anderson* tiene la mayor tasa de respuesta patológica completa en la literatura de hasta 66,7 % en pacientes Her-2neu positivo, que además de quimioterapia recibieron trastuzumab, como es de elección para esta población de pacientes en particular, lo que es estadísticamente superior al 25 % de RPC observada en pacientes Her-2neu negativo que solo recibieron quimioterapia, destacar en esta serie que 36 de los 40 pacientes con Her-2neu sobre expresado, la determinación del mismo se hizo por FISH⁽¹⁸⁾.

A pesar de no haber asociación de variables con RPC en esta serie, la tasa de preservación de la mama fue del 29,36 %. Singletary y col., reportaron una tasa de conservación mamaria del 25 % en 136 pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante⁽²⁹⁾. Mamoumas y col., en el NSABP B-28, tienen una tasa de conservación de la mama de 46,4 %, sin embargo, el 60 % de los tumores de esta serie eran menores a 2 cm⁽¹⁷⁾.

Como conclusión, tenemos que nuestra serie en particular no asocia ninguna variable clínico patológica a una respuesta patológica completa en pacientes con carcinoma de mama sometidos a quimioterapia neoadyuvante, por lo que no se puede predecir con ninguna de las variables estudiadas la respuesta favorable o adversa al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con carcinoma de la mama. La recomendación de acuerdo a estos resultados es que debe continuarse el tratamiento con esta modalidad a todas aquellas pacientes que tengan indicación del mismo independientemente de factores epidemiológicos o patológicos.

REFERENCIAS

1. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: II. Criteria of operability. *Ann Surg.* 1943;118:859-870;1032-1051.
2. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, Parker L, Osteen R, Silver B, et al. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer.* 1987;60:1219-1225.
3. Bouchard J. Advanced cancer of the breast treated primarily with irradiation. *Radiology.* 1965;84:823-842.
4. Fletcher GH, Montague ED. Radical irradiation of advanced breast cancer. *J Roentgen.* 1965;93:573-584.
5. Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, Bonadonna G. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer.* 1976;37:1422-1431.
6. De Lena L, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3B-T4) breast cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacol.* 1978;1:53-59.
7. Bonadonna G, De Lena M, Brambilla C, Zucali R, Uslenghi C, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy and combined treatment modality in disseminated and locally advanced breast cancer. *Cancer.* 1976;37(3):1422-1431.
8. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, et al. Multimodal treatment of loco regionally advanced breast cancer. *Cancer.* 1983;1;51(5):763-768.
9. De Lena M, Varini M, Zucali R, Rovini D, Viganotti G, Valagussa P, et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials.* 1981;4(3):229-236.
10. Lippman ME, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DW Jr, Lichter A, Wesley MN. Treatment of locally advanced breast cancer using primary induction chemotherapy with hormonal synchronization followed by radiation therapy with or without debulking surgery. *NCI Monogr.* 1986;(1):153-159.
11. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomized trial: S6. *Eur J Cancer.* 1994;30(5):645-652.
12. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997;(7):2483-2493.
13. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer.* 1988;62(12):2507-2516.
14. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998;16:93-100.
15. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Path biology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 2002;95(4):681-695.
16. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillaries lymph node response to doxorubicin-based neo-adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):460-469.
17. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek MS, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3686-3695.
18. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neo-adjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676-3685.
19. Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, et al. Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of loco regional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(4):880-888.
20. Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, Kuerer HM,

- Buchholz T, Ames FC, et al. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: Predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(3):228-234.
21. Kuerer HM, Singletary SE, Buzdar AU, Ames FC, Valero V, Buchholz TA, et al. Surgical conservation planning after neo-adjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg.* 2001;182(6):601-608.
 22. von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, Loibl S, Blohmer JU, Eidtmann H, et al. Clinical response after two cycles compared to Her2, Ki-67, p53 and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res.* 2008;10(2):R30.
 23. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, Linn SC, Loo CE, Wesseling J, et al. The relevance of breast cancer subtypes of neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2411-2418.
 24. Cristofanilli M, Gonzalez A, Sneige N, WanKau S, Broglio K, Theriauld R, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: Response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2005;23:41-48.
 25. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol.* 2007;8:55-62.
 26. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, Guinebretière JM, Bouita L, Cohen-Solal C, et al. Response to neo-adjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: A retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol.* 2006;17:1228-1233.
 27. Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, Sideris L, Koscielny S, Travagli JP, et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neo-adjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer.* 2004;40:342-351.
 28. Cleator S, Parton M, Dowsett M. The biology of neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2002;9:183-195.
 29. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer.* 1992;30A:1969-1975.