



Revista Venezolana de Oncología

EVALUACIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA ESTADIO III EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "LUIS RAZETTI"

GODOY B. ALÍ J.*; BETANCOURT LUIS**; TARONNA IGNACIO***; MARTIRENÉ EMILIO***; HIGUERREY JORGE***

RESUMEN: Objetivo: Evaluar la incidencia, pronóstico y tratamiento del carcinoma de mama estadio III. Materiales y Métodos: Se revisaron las historias clínicas de 711 pacientes con diagnóstico histológico de Carcinoma de mama, 249 estadio III (34%), 139 (20%) estadios IIIA y 110 (14%) estadio IIIB, entre Enero de 1988 y Diciembre de 1992. se analizaron variables clínicas, tumorales y terapéuticas y se compararon por análisis de uní y múltiples variables de regresión de Cox respecto a recidiva local, recaída a distancia y muerte, así como comparación entre grupos a través de curvas de sobrevida actuarial de Kaplan Meier. Resultados: Con una media de seguimiento de 63 meses la Sobrevida Global fue de 64% y la Sobrevida Libre de Enfermedad del 58%. Fallecieron 89 (36%) pacientes, presentaron recidiva a distancia 103 (49%), recaída local 77 (31%). Los pacientes estadio IIIA presentaron SG superior al grupo estadio IIIB. Los factores que se relacionaron con recaída local ($P<0,05$) fueron: Grado histológico y nuclear III, metástasis ganglionar ($N2>N1$), omisión de tratamiento quimioterápico neoadyuvante. Para recidiva metastásica y muerte hubo relación con Grado histológico y nuclear III, estado ganglionar, omisión de tratamiento quimioterápico, receptores estrógenos negativos. Los pacientes con respuesta clínico patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante presentaron mejor SG. Discusión y Conclusiones: Elevada incidencia de carcinoma de mama estadio III en nuestra institución, el estado de la axila es el factor independiente de mayor importancia en la evolución de nuestros pacientes, la omisión del tratamiento sistémico tiene efectos adversos en la evolución de esta enfermedad.

Palabras Claves: **Carcinoma, mama, localmente avanzado.**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama localmente avanzado incluye grandes tumores operables o inoperables, sin metástasis a distancia. Según la clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), para 1987, se define como estadio localmente avanzado al Estadio IIIA ($T0$, $T1$, $T2$ con $N2$ ó $T3$, $N1-N2$) y estadio

* Residente III del postgrado de cirugía oncológica del Instituto Oncológico "Luis Razetti"

** Adjunto del servicio de patología mamaria del Instituto Oncológico "Luis Razetti"

*** Residente II del postgrado de cirugía oncológica del Instituto Oncológico "Luis Razetti"

IIIB (cualquier T con N3 o cualquier T4 con cualquier N)^(1,2,3).

La sobrevida global a 5 años se reduce a la mitad cuando hay ganglios positivos, comparado con ganglios negativos.

La incidencia anual aproximada en Estados Unidos de Norteamérica es de 20% de todos los casos diagnosticados, con 26.000 nuevos casos por año, mientras que en América Latina se duplica (40% de incidencia anual)^(1,4,5,6)

El tratamiento quirúrgico (mastectomía radical modificada) como única modalidad terapéutica, falla en un 40% para recurrencia loco-regional y la sobrevida a 5 años varía entre 0-15%. Cuando se trata únicamente con radioterapia, se adquiere un control loco-regional cercano al 60%, sin embargo, las dosis requeridas son muy elevadas, entre 6.000 y 8.000 cGy, determinando complicaciones severas entre 17-28% de los casos, sin demostrar mejoría en la sobrevida a 5 años. La combinación de cirugía y radioterapia ofrece mejor control loco-regional, sin modificar la limitada sobrevida global a 5 años, por metástasis a distancia^(1,2,4,7,8).

La tendencia actual en el manejo de estos pacientes es iniciar el tratamiento con quimioterapia neo-adyuvante, seguido de terapia loco-regional (cirugía y/o radioterapia) y posteriormente continuar con quimioterapia. Este esquema, que viene usándose desde hace 20 años, ha comprobado mejorar la sobrevida global y reducir la recaída loco-regional y sistémica. Por otro lado, la quimioterapia neoadyuvante convierte tumores inoperables en resecables, con márgenes negativos hasta en 52 y 86% de los casos. La respuesta clínico-patológica parcial con reducción del tumor mayor al 50%, se obtiene entre 70-90%, con respuesta total hasta 15%^(4,7,9,10).

El objetivo del presente trabajo es revisar la casuística de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (estadios IIIA y IIIB) admitidas en el Instituto Oncológico "Luis Razetti" durante el período 1988-92. analizar los factores pronósticos para recaída loco-regional, modalidades terapéuticas empleadas, y su influencia en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó retrospectivo y descriptivo, incluyendo todas las pacientes con diagnóstico clínico-patológico de cáncer de mama localmente avanzado, estadios IIIA y IIIB, admitidas en el I.O.L.R., entre enero de 1988 y diciembre de 1992. La recolección de datos se realizó a través de un protocolo, revisando las historias clínicas del archivo del hospital.

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico histopatológico de cáncer de mama infiltrante realizado o comprobado en el instituto.
2. Un mínimo de seguimiento de 6 meses después de haber culminado el tratamiento, independientemente de la modalidad terapéutica.
3. Todas las pacientes deben haber recibido en el hospital por lo menos una parte del tratamiento (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia).

Criterios de exclusión:

1. Carcinoma de mama inflamatorio.
2. Expectativas de vida <24 h al ingresar al hospital
3. Documentación de enfermedad a distancia.

Las variables analizadas son las siguientes: edad, mama afectada, tamaño tumoral, ganglios linfáticos axilares, tipo y grado histológico, grado nuclear, índice mitótico, receptores estrogénicos y modalidad terapéutica (cirugía sola, radioterapia sola, quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Rt + Qt), número de ganglios linfáticos axilares metastásicos y respuesta a la quimioterapia de inducción. El seguimiento de las pacientes fue expresado en: sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, recaída loco-regional y recidiva a distancia.

El análisis de las variables clínicas, tumorales y terapéuticas se realizó por análisis de múltiples y uní variables de regresión de Cox respecto a recidiva local, recidiva a distancia y muerte, así como comparación entre grupos a través de curvas de sobrevida actuarial de Kaplan y Meyer.

RESULTADOS

De un total de 711 pacientes con cáncer de mama en diferentes estadios, el 35% (n=249) correspondió al estadio III, 139 (56%) IIIA y 110 (44%) IIIB.

La media de edad fue de 60 años (27-88 años) con un promedio de 52,91 años (Ver Tabla I). Entre los 40 y 69 años se presentó el mayor número de casos (191). El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en 236 pacientes (95%), el 14% (35) presentó un grado histológico bien diferenciado, 38% (95) medianamente diferenciado, y 37% (91) pobremente diferenciado, el resto no fue documentado. El grado nuclear fue reportado como grado I en

14% (44) de las pacientes, grado II en 41% (101), y grado III en el 31% (76), no se documentó en el 11% de las pacientes. El porcentaje de la mama afectada fue de 53% (133) para la izquierda, y 47% (116) para la derecha.

El tamaño tumoral fue: T2 (entre 2 y 5 cm) en 10 casos (4%) y T3 (>5 cm) en 129 (52%), T4 en 10 (4%), T4b en 76 (31%), y T4c en 24 (10%). El estado ganglionar clínico o post quirúrgico fue: N0 en 18 (7%), N1 en 153 (61%), y N2 en 78 (31%).

Los receptores estrogénicos se realizaron en 97 (31%) pacientes, setenta y cuatro (39%) positivos, y 23 negativos (9%). No se realizó en el 61% (152) de las pacientes.

Tabla I
Carcinoma de Mama Estadio III
Distribución por Edad

Grupos	Número	Porcentaje(%)
<30	2	1
30-39	33	13
40-49	74	30
50-59	56	22
60-69	61	24
70 ó más	23	9

Tratamiento

Doscientos seis (83%) pacientes fueron sometidos a mastectomía radical modificada tipo Madden, ocho (3%) a mastectomía parcial más disección axilar, nueve (4%) a mastectomía radical modificada de Patey, tres (1%) a mastectomía radical clásica de Halsted, a mastectomía total simple 3 (1%), toma de biopsia a 11 (4%) y no tratadas dos pacientes.

Doscientos treinta pacientes (92%) recibieron quimioterapia, un grupo neoadyuvante, otro

adyuvante y otro neoadyuvante y adyuvante: de estas ochenta y nueve (36%) neoadyuvante, y 207 (83%) adyuvante, los esquemas de drogas más usados fueron: Ciclosfosfamida, Adriamicina y 5-Fluoracilo (CAF) y Ciclosfosfamida, Metrotexate y 5-Fluoracilo (CMF), pocos pacientes recibieron Epirubicina en lugar de Adriamicina. Diecinueve pacientes no recibieron quimioterapia (Tabla II).

Recibieron tratamiento hormonal (tamoxifen u otro) 104 pacientes (42%), ciento cuarenta y cinco (58%) no.

Tabla II
Carcinoma de Mama Estadío III
Tratamiento con Quimioterapia

Modalidad	Sí # (%)	No # (%)	Esquema # (%)
Quimioterapia	230 (92)	19 (8)	CMF: 120 (52) CAF: 110 (48)
Qt Neoadyuvante	89 (36)	160 (64)	CMF: 31 (35) CAF: 58 (65)
Qt Adyuvante	207 (83)	42 (7)	CMF: 108 (52) CAF: 99 (48)

Seguimiento

La media fue de 63 meses (6-124 meses), con una supervivencia global (SG), y libre de enfermedad (SLE) de 64% y 58% respectivamente.

Setenta y siete pacientes (31%) presentaron recidiva local, setenta y cuatro (96%) ganglios positivos, 53 N1, y 21 N2. En 60 (56%) la recaída local ocurrió dentro de los primeros 24 meses (Tabla III).

Tabla III
Carcinoma de Mama Estadío III
Tiempo de Aparición de Recidiva Local y a Distancia

Tiempo (meses)	Local # (%)	A distancia
<12	24 (31)	21 (20)
12-23	36 (47)	37 (36)
24-35	7 (9)	12 (12)
36-47	5 (6)	19 (18)
48-59	5 (6)	2 (2)
60 ó más	12 (12)	

Los factores que se relacionaron por análisis de univariados con recaída local fueron: la presencia de enfermedad ganglionar metastásica ($p<0,05$), no-cumplimiento del tratamiento con quimioterapia adyuvante ($p<0,001$) y grado histológico y nuclear desfavorable ($p<0,001$) (Tabla IV). No se relacionaron: tamaño tumoral, omisión del tratamiento con radio y quimioterapia neoadyuvante y hormonoterapia.

Fueron factores independientes para la aparición de recaída local (análisis de múltiples variables): grado histológico III ($p<0,05$), metástasis ganglionar axilar ($p<0,01$), omisión del tratamiento con quimioterapia ($p<0,01$) y estado de receptor estrógeno negativo ($p<0,01$) (Tabla V).

Tabla IV
Carcinoma de Mama Estadio III
Análisis univariante de regresión de Cox en pacientes estadio III con recidiva local

Factor de riesgo	Variable	RR	Valor de p
Tumor	T2-3 vs. T4	1,77	ns
Estado ganglionar	N1-2 vs. N0	2,37	<0,05
Receptores estrogénicos	Negativo vs. Positivo	0,125	Ns
Hormonoterapia	No vs. Sí	0,803	Ns
Radioterapia	No vs. Sí	0,915	Ns
Quimioterapia	No vs. Sí	1,333	Ns
Qt. Neoadyuvante	No vs. Sí	0,339	Ns
Qt. Adyuvante	No vs. Sí	8,51	<0,001
Grado Histológico	III vs. I-II	10,015	<0,001
Grado Nuclear	III vs. I-II	10,75	<0,001

Tabla V
Carcinoma de Mama Estadio III
Análisis multivariable de regresión de COI en pacientes estadio III con recidiva local

Variables	RR	IC - 95%	p
Grado histológico	3,98	1.23-4.99	<0,05
Grado nuclear	0,83	0.35-1.09	n.s.
Estado Ganglionar	3,33	1.45-5.67	<0,01
Quimioterapia	6,32	2.09-12.34	<0,01
QT Neoadyuvante	0,88	0,31-1,35	n.s.
QT Adyuvante	0,64	0-22-1.23	n.s.
Recidiva local	0,88	0.33-1.11	n.s.
Recidiva a distancia	7,93	2.34-11.39	<0.01
Receptores estrogénicos	3,21	1.02-3.22	<0.05
Tratamiento hormonal	0,72	0.21-1.10	n.s.
Tratamiento quirúrgico	4,04	2.22-14.37	<0,01
Tumor	1,23	0.87-1.93	n.s.
Radioterapia	1,29	0,81-2,01	n.s.

RR: Riesgo relativo. IC-95%: Intervalo de Confianza del 95%

La recaída a distancia se documentó en 103 (41%) pacientes, ciento una (98%) eran ganglios positivos. Los sitios afectados por enfermedad a distancia se muestran en el gráfico 1, destacándose las metástasis pulmonares, óseas, hepáticas y al sistema nervioso central (SNC), con 62%, 42%, 25%, y 18% respectivamente. El 70% de estas se presentaron en los primeros 36 meses después del tratamiento (Tabla III). Fallecieron 89 (36%) pacientes, 54% dentro de los primeros 48 meses, en ochenta y siete (98%)

se demostraron metástasis ganglionares. Los factores que se relacionaron con recidiva a distancia y muerte en el análisis de unívariable fueron: Metástasis ganglionar axilar ($p<0,001$), estado de receptores estrogénicos negativos ($p<0,05$ y $0,01$), la omisión de la quimioterapia adyuvante ($p<0,005$ y $0,001$), grado histológico y nuclear ($p<0,05$ y $p<0,001$). Los tratamientos con radioterapia, tamoxifen y quimioterapia neoadyuvante no tuvieron influencia en los resultados (Tablas VI y VII).

Tabla VI
Carcinoma de Mama Estadio III
Análisis unívariable de regresión de Cox en pacientes estadio III con recidiva a distancia

Factor de riesgo	Variable	RR	Valor de p
Tumor	T2-3 vs. T4	1,35	ns
Estado ganglionar	N1-2 vs. N0	6,26	<0,001
Receptores estrogénicos	Negativo vs. Positivo	2,57	<0,05
Hormonoterapia	No vs. Sí	0,778	ns
Radioterapia	No vs. Sí	1,052	ns
Quimioterapia	No vs. Sí	0,243	ns
Qt. Neoadyuvante	No vs. Sí	0,308	ns
Qt. Adyuvante	No vs. Sí	4,009	<0,005
Grado Histológico	III vs. I-II	2,203	<0,05
Grado Nuclear	III vs. I-II	3,079	<0,05

Tabla VII
Carcinoma de Mama Estadio III
Análisis unívariable de supervivencia de regresión de Cox en pacientes estadio III

Factor de riesgo	Variable	RR	Valor de p
Tumor	T2-3 vs. T4	1,392	Ns
Estado ganglionar	N1-2 vs. N0	4,867	<0,001
Receptores estrogénicos	Negativo vs. Positivo	4,290	<0,01
Hormonoterapia	No vs. Sí	1,16	Ns
Radioterapia	No vs. Sí	1,248	Ns
Quimioterapia	No vs. Sí	0,313	Ns
Qt. Neoadyuvante	No vs. Sí	0,814	Ns
Qt. Adyuvante	No vs. Sí	4,786	<0,001
Grado Histológico	III vs. I-II	5,316	<0,001
Grado Nuclear	III vs. I-II	5,093	<0,001

Fueron variables independientes para recidiva a distancia, y muerte: Grado histológico III ($p<0,01$ y $0,05$), metástasis ganglionar axilar ($p<0,01$), estado de receptores estrogénicos negativos ($p<0,01$), omisión del tratamiento con quimioterapia ($p<0,01$ y $0,05$). El tratamiento hormonal no disminuyó la tasa de recaída local, a distancia y de mortalidad. La radioterapia y quimioterapia neoadyuvante no

tuvieron influencia en la recaída a distancia y en la tasa de mortalidad. Las pacientes que no se sometieron a tratamiento quirúrgico presentaron una tasa de recidiva a distancia y de mortalidad significativamente superior ($p<0,01$), esto fue debido a que se trataba de tumores irresecables desde el punto de vista quirúrgico y con mayor número de metástasis axilares. (Tablas VIII y IX).

Tabla VIII
Carcinoma de Mama Estadio III
Análisis multivariable de regresión de Cox en pacientes estadio III con recidiva metastásica

Variables	RR	IC - 95%	p
Grado histológico	5,23	2.10-9.09	<0,01
Grado nuclear	1,11	0.88-1.90	n.s.
Estado Ganglionar	2,05	0.89-4.55	<0,01
Quimioterapia	4,45	2.09-8.29	<0,01
QT Neoadyuvante	1,35	0,73-2,01	n.s.
QT Adyuvante	4,35	2.22-7.46	<0,01
Receptores estrogénicos	2,21	1.22-3.45	<0.01
Tratamiento hormonal	0,99	0.21-1.23	n.s.
Tratamiento quirúrgico	2,34	1.23.infinito	<0,01
Tumor	0,65	0.21-1.26	n.s.
Radioterapia	0,87	0,18-1,46	n.s.

RR: Riesgo relativo. IC-95%: Intervalo de Confianza al 95%

Tabla IX
Carcinoma de Mama Estadio III
Análisis multivariable de supervivencia de regresión de COI en pacientes estadio III

Variables	RR	IC - 95%	p
Grado histológico	1,24	1.00-1.54	<0,05
Grado nuclear	0,83	0.67-1.04	n.s.
Estado Ganglionar	0,99	0.78-1.24	<0,01
Quimioterapia	2,12	1.18-3.80	<0,01
QT Adyuvante	0,65	0.43-9,99	n.s.
QT Neoadyuvante	0,70	0.49-0.99	n.s.
Receptores estrogénicos	2,73	1.87-4.44	<0.01
Tratamiento hormonal	1,02	0.81-1.30	n.s.
Tratamiento quirúrgico	1,16	1.04-1.29	<0,01

Variables	RR	IC - 95%	p
Tumor	1,09	0.86-1.38	n.s.
Radioterapia	0,78	0,38-1,39	n.s.

RR: Riesgo relativo. IC-95%: Intervalo de Confianza al 95%

Se compararon los estadios IIIA y IIIB para evaluar si existían diferencias en cuanto a recidiva local, recidiva metastásica, y muerte, solo se demostró diferencia estadísticamente

significativa a través de análisis de regresión de Cox y curva de supervivencia de Kaplan Meier, en la mortalidad ($p < 0,05$ y $0,02$) (Tabla X y Gráficos 1 y 2).

Tabla X
Carcinoma de Mama Estadio III
Riesgo relativo obtenido a través de la regresión de Cox en pacientes estadio IIIA y IIIB

Factor de Riesgo	RR	IC 95%	Valor de p
Sobrevida	1,39	0,96-1,51	$<0,05$
Recidiva local	0,89	0.57-1.38	n.s
Recidiva a distancia	2,89	1.94-4.32	n.s

RR: Riesgo relativo. IC-95%: Intervalo de Confianza al 95%

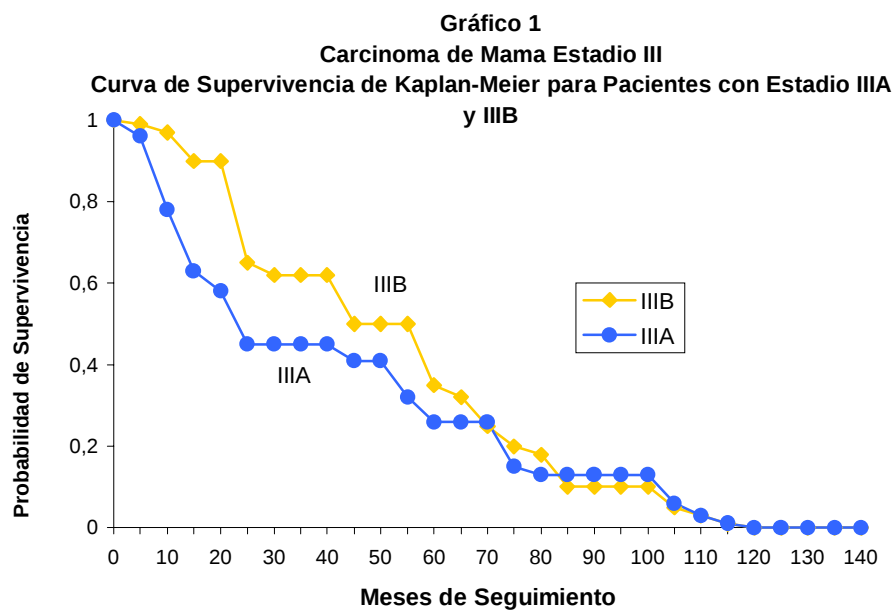
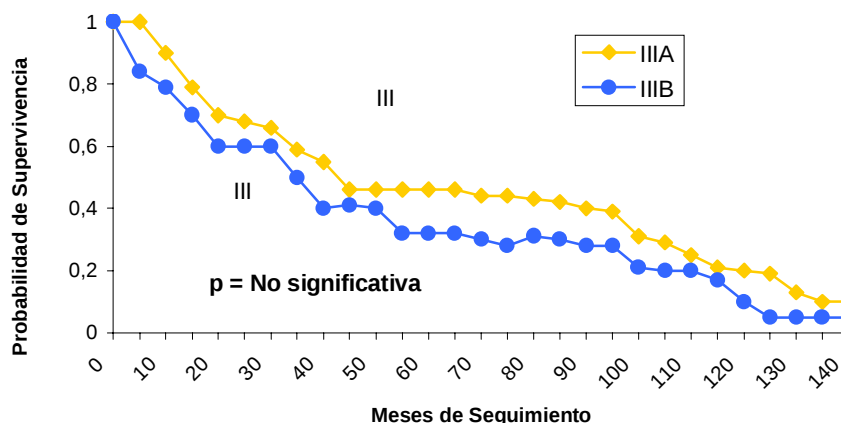


Gráfico 2
Carcinoma de Mama Estadio III
Curva de Supervivencia de Pacientes con Recidiva Local Estadio IIIA y IIIB



No se observaron diferencias significativas en la probabilidad de sobrevida entre las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y las no tratadas. (Gráfico 3).

La probabilidad de sobrevida analizada a través de curvas de Kaplan Meier no demostró diferencias en los cuatro subgrupos más frecuentes en nuestro estudio a saber: T3-N1, T3-N2, T4-N1, y T4-N2 (Gráfico 4).

El número de ganglios metastásicos a axila se relacionó directamente con la tasa de mortalidad como lo demuestra la tabla XI, siendo la mortalidad del 32 y 43% para pacientes con 5 a 9 y 10 o más ganglios positivos respectivamente.

Se evaluó la relación entre la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y la sobrevida global obteniéndose los siguientes resultados: Respuesta global del 82% (73 de 89), con respuesta clínica total del 22% (20 de 89), y patológica total del 11% (10 de 89). Las pacientes con respuesta patológica completa (100%) tuvieron una SG a tres años del 100%, SG del 90% se observa entre las pacientes con respuesta >75%. La SG cae drásticamente al 38%, 16% y 0% en pacientes con respuesta entre 50 y 75%, <50%, y con progresión de enfermedad respectivamente (Tabla XII).

La sobrevida global y libre de enfermedad a los 12, 36 y 60 meses fue del: 76 y 71, 67 y 61, y 58 y 51 respectivamente (Gráfico 5).

Gráfico 3
Carcinoma de Mama Estadio III
Curva de Supervivencia de Pacientes de Kaplan - Meier en Pacientes con Tratamiento Neoadyuvante

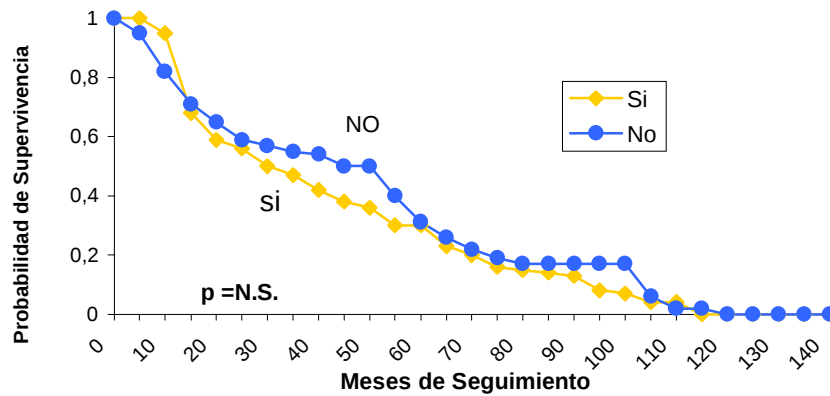


Gráfico 4
Carcinoma de Mama Estadio III
Curva de Supervivencia de Kaplan- Meier de Pacientes VT3-N1, VT3-N2, VT4-N1 y VT4-N2

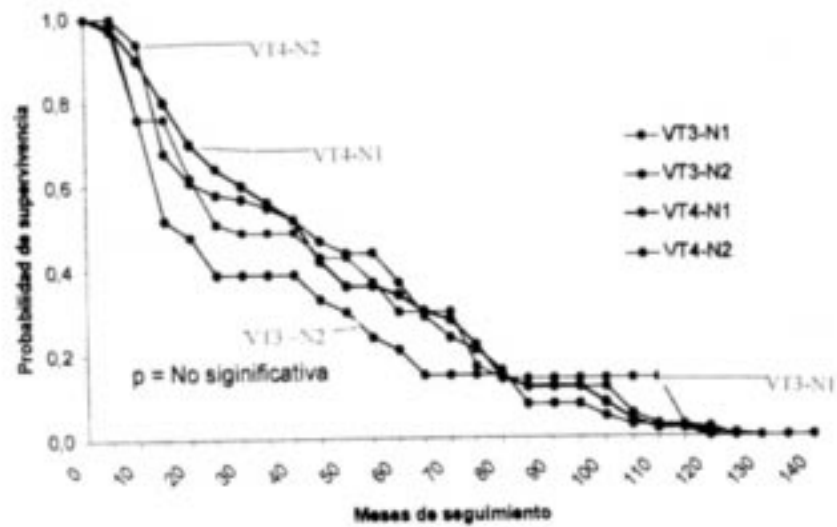
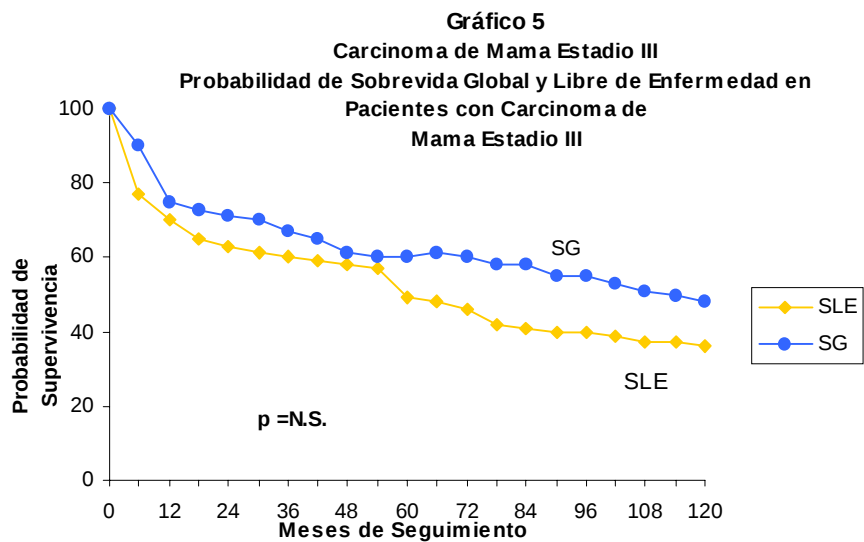


Tabla XI
Carcinoma de Mama Estadio III
Sobrevida de acuerdo al número de ganglios positivos

Ganglios Positivos	Pacientes	Muertes (#)	Muertes (%)
0	18	2	11
1-4	32	6	19
5-9	38	12	32
10 ó más	115	49	43

Tabla XII
Carcinoma de Mama Estadio III
Sobrevida de acuerdo al porcentaje de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante

% de respuesta	Pacientes	Pacientes Vivos	Sobrevida a 3 años (%)
100	10	10	100
>75 - <100	10	9	90
50 - < 75	34	13	38
<50	19	3	16
Progresión	16	0	0



DISCUSIÓN

En este trabajo se evaluó la incidencia, factores pronósticos y el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama localmente avanzado (estadios IIIA y IIIB).

En nuestro instituto, el porcentaje de pacientes que se admiten con estadios III de cáncer de mama, duplica a las cifras documentadas en la literatura: 35% vs. 10-20% en países desarrollados, y 25 a 40% en países del tercer mundo^(1,11,12). Esto debe llevar a una reflexión, tanto a niveles de atención médica primaria para promover programas de pesquisa, como a la formación de personal médico no oncológico, y así poder realizar diagnóstico tempranos de la enfermedad.

El tamaño tumoral no fue un factor pronóstico estadísticamente significativo, tanto para la recidiva local como a distancia, tampoco para la sobrevida global. La relación entre el tamaño tumoral y la sobrevida a 5 años guarda una relación lineal, independiente del estado ganglionar, sin embargo para los pacientes con ganglios positivos, el efecto adverso del tamaño tumoral en la sobrevida fue menor que en los pacientes con ganglios negativos⁽¹⁾. La sobrevida a 5 años varía de 45% en pacientes con tumores mayores de 5 centímetros y ganglios positivos, a 92% en pacientes con tumores menores de 2 cm y ganglios negativos. Carter y cols reportan un estudio donde relacionan tamaño tumoral con el número de ganglios linfáticos metastásicos y la sobrevida global, encontraron que la influencia del tamaño tumoral es determinante en los pacientes sin metástasis ganglionares⁽¹³⁾. Un estudio no publicado en nuestra institución relaciona al tamaño tumoral con resultados adversos en pacientes con carcinoma de mama ganglios negativos.

Rosen y cols⁽³⁾ en 644 pacientes con seguimiento hasta de 18 años, establecen que el tamaño tumoral fue más importante como factor pronóstico en la recurrencia loco-regional que el estado ganglionar axilar o el grado histológico en pacientes T1 N0 y T1 N1. En nuestro trabajo, encontramos que el estado ganglionar positivo de la axila fue un factor pronóstico independiente con

significancia estadística para recidiva local, a distancia y para la sobrevida global, no así el tamaño tumoral.

En pacientes con ganglios positivos, (N1-N3), no se encontró diferencia estadísticamente significativa para la sobrevida, cuando se agruparon según el tamaño tumoral.

Para tumores de igual tamaño, las pacientes con axilas negativas, tienen un 20 a 52% de probabilidad mayor de sobrevida a 5 años, con relación a pacientes con axila positiva^(1,4).

El número de ganglios positivos (> 3 ó 4), está asociado con una disminución en la sobrevida, independientemente del tamaño tumoral^(1,4). Nuestra experiencia relaciona directamente la sobrevida con el número de ganglios linfático axilares metastásicos. McCreedy y cols⁽¹⁴⁾ del MD Anderson Cancer Center, relacionan la supervivencia a cinco años con el número de ganglios positivos encontrados en la disección axilar, encontrando que cuando los ganglios eran negativos la sobrevida a 5 años fue del 70%, de 1 a 3 ganglios positivos fue del 62%, y del 42 y 21% respectivamente cuando el número de ganglios linfáticos metastásicos varió entre 4 y 10, o fue mayor de 10. Un factor adicional evaluado en este estudio fue el estado de la axila posterior a la quimioterapia de inducción, observando que las tasas de sobrevida a 5 años eran mayores en los pacientes con axilas negativas independientemente de la respuesta del tumor primario.

En cuanto a los receptores estrogénicos, como factor pronóstico, encontramos que fue significativo para recaída a distancia y sobrevida a 5 años, sin embargo no demostró ser un factor estadísticamente significativo para la recidiva local. En numerosos estudios^(5,6,7,8), desde 1977, se demostró la importancia como factor pronóstico desfavorable cuando son negativos, valores indetectables o bajos en el tumor, es predictivo para recurrencia local temprana y disminución de la sobrevida, cuando se compara con pacientes que tienen receptores estrogénicos positivos, independientemente del estado ganglionar axilar⁽¹⁾. En el grupo de pacientes con ganglios negativos, el estado de los receptores estrogénicos, asume una

mayor importancia como factor pronóstico^(5,9). La experiencia de Valero y Hortobagyi⁽¹⁵⁾ refiere que las pacientes con receptores estrogénicos positivos tuvieron mejor pronóstico que aquellas pacientes sin receptores de estrógenos detectables, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se ha establecido la importancia del grado histológico y nuclear desfavorable (indiferenciado) y el índice mitótico elevado en la agresividad tumoral, todos éstos como factores adversos en el pronóstico de pacientes con carcinoma de mama^(1,4). Nuestros resultados demostraron esto, así el grado histológico pobremente diferenciado (grado III) y el grado nuclear III, fueron estadísticamente significativos individualmente, y de manera independiente en grado histológico III, fueron determinantes en la mayor probabilidad de recidiva local, a distancia y la menor sobrevida, al compararse con grados I y II. El protocolo NSABP B-06⁽¹⁰⁾ demostró que el grado nuclear e histológico fueron factores pronóstico independientes en pacientes con axilas negativas, para recidiva local y sobrevida a 5 años. Se ha relacionado en diversos estudios el grado histológico y nuclear desfavorable con SLE y SG en pacientes con carcinoma de mama, demostrándose mayor tasa de recaída local y de mortalidad en pacientes con grado III histológico y nuclear^(16,17).

El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, no demostró beneficio sobre la recaída local, a distancia y en la sobrevida global según el análisis de uní y múltiples variables de regresión de Cox. Danforth y cols⁽²⁾ encontraron hasta un 26% de recaída local y a distancia dando neoadyuvancia, sin embargo justifican el protocolo por la buena respuesta del tumor para obtener márgenes negativos en la mastectomía e inclusive poder realizar cirugía conservadora o más aún en este trabajo se trataron pacientes con respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante (documentado por biopsia con aguja gruesa) con radioterapia a la mama y a la axila. La sobrevida fue mejor en el grupo IIIA vs. IIIB y la recaída local no fue estadísticamente significativa al compararse con controles históricos. La sobrevida global fue del 58% similar a la obtenida en nuestro trabajo. La tasa de respuesta a la

quimioterapia neoadyuvante ha sido reportada entre el 80 y 90%, con una respuesta patológica completa entre el 10 y 20%^(12,17,18). Diversos estudios han demostrado que en términos generales la quimioterapia de inducción, no influye significativamente la tasa de sobrevida global, ni la recaída local, sin embargo, aquellas pacientes con respuesta clínica y patológica tumoral y axilar completa, presentan claramente mejores tasas de SG y SLE. La tasa de recaída local en pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante varía entre 50 y 58%^(19,20,21). Feldman y cols revisaron en el MD Anderson Cancer Center los especímenes patológicos de 90 pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante, no se observó microscópicamente tumor en 15, seis (7%) de estos sin tumor residual microscópico, estos experimentaron una SLE y SG más prolongada que los 75 pacientes cuya respuesta al tratamiento de inducción fue menor⁽²²⁾. Nuestra serie relaciona el porcentaje de respuesta a la quimioterapia primaria con la SG de manera importante.

La omisión del tratamiento con quimioterapia adyuvante fue significativa para el mayor riesgo de recaída local, a distancia y pobre sobrevida a 5 años en nuestra serie. La adición de quimioterapia con múltiples drogas al tratamiento loco-regional vino significativamente a aumentar las tasas de SLE y SG, desde la década de los setenta según reportan numerosos estudios^(15,19,20,21,23,26). Pérez y cols⁽⁴⁾ encontraron en estadio localmente avanzado un 40% de sobrevida libre de enfermedad en el grupo que recibió Qt con esquema multidroga, comparado con 26% en el grupo no tratado, así como menor recurrencia a distancia.

Numerosos estudios reportan que la adición de tratamiento hormonal al tratamiento multimodal, no logran supervivencia mejor o disminución de las recaídas locoregionales, en comparación con regímenes de quimioterapia sola. Se ha demostrado ventajas limítrofes en la SG en pacientes que reciben terapia hormonal posterior al finalizar el tratamiento con quimioterapia en pacientes receptores estrogénicos positivos^(23,24,25,26).

En nuestra serie la radioterapia adyuvante post-operatoria no demostró disminuir la recaída local ni a distancia, así como tampoco

mejoró la sobrevida global. Ya se ha demostrado en múltiples estudios, que la radioterapia como modalidad única o en combinación con cirugía, no disminuye las tasas de recaídas a distancia y la SG. Igualmente con modalidad única, no ha demostrado beneficios en el control local de la enfermedad cuando se le compara con la cirugía, sin embargo hay que mencionar que las pacientes que fueron sometidas a radioterapia primaria, tienen tumores de mayor tamaño, así como mayor número de ganglios metastásicos, lo que viene a explicar las diferencias tan acentuadas en el pronóstico^(27,28,29,30).

Haagensen y Stout⁽³¹⁾ en 1943, reportan criterios de irresecabilidad en el carcinoma de mama localmente avanzado, sus pacientes presentaron recidiva local del 65%, con solo 2 de 74 pacientes libres de enfermedad a los 5 años. Estas pacientes en su momento fueron tratadas primariamente con radioterapia. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestra serie, donde los pacientes considerados irresecables presentaron alta tasa de recaída a distancia y mortalidad significativamente mayor que las tratadas quirúrgicamente.

El análisis de multivariable demostró significancia estadística con el tratamiento multidisciplinario, la mastectomía radical modificada junto a la quimioterapia adyuvante (esquema multidroga), mejora la sobrevida a 5 años, la recaída local y a distancia.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El factor adverso más importante en las pacientes con carcinoma de mama estadio III de nuestra serie es la presencia de enfermedad ganglionar metastásica axilar.

La elevada incidencia del carcinoma de mama localmente avanzado continua siendo motivo de consulta en nuestra institución.

Los mejores resultados en el tratamiento se obtuvieron con la combinación de múltiples modalidades (cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia), los pacientes que no recibieron terapia sistémica presentaron pronóstico desfavorable.

La quimioterapia neoadyuvante benefició sustancialmente a las pacientes con respuesta patológica y clínica completa tumoral y axilar.

Las tasas de sobrevida global y libre de enfermedad de nuestra serie son equiparables a las reportadas por otros autores.

Deben implementarse y aplicarse programas educativos y de detección precoz (mamográfica) en mayor escala, para disminuir la frecuencia del carcinoma de mama localmente avanzado, y por ende la tasa de mortalidad por esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breast Cancer: Strategies for the 1990s. The Surgical Clinics of North America 1990 October 5; 11:70.
2. Danforth D., Zujewski J., Riseberg D., Steinberg S., McAtee N., Noone M et al: Selection of local therapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA, B breast cancer. Annals of Surgical Oncology 1998; 5:150-8.
3. Rosen PP., Groshen S., Saigo S et al: A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol 1989; 7:355.
4. Pérez C., Graham M., Taylor M., Levy J., Mortimer J. et al: Management of locally advanced carcinoma of the breast. Cancer 1994; 70(1):453-65.
5. Clark GM., Osborne CK., McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. J Clin Oncol 1984; 2:1102.
6. Early Breast Cancer Trial Collaborative Group: Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: An overview of 61 randomized trials among 28896 women. N Engl J Med 1988; 319:1681.
7. Knigh WA., Livingstone RB., Gregory EJ., et al: Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. Cancer Res 1977; 37:4669.

8. Kute TE., Muss HB., Hopkins M., et al: Relationship of flow cytometry results to clinical and steroid receptor status in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 6:113.
9. McGuire WL.: Prognostic factors in primary breast cancer. *Cancer Surv* 1986; 15:527.
10. Fisher B., Redmond CK., Wickerman DL., et al: Relation of estrogen and/or progesterone receptor content of breast cancer to patient outcome following adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3:355.
11. Wingo P, Tong T Bolden S: *Cancer statistics* 1995; 45:8.
12. Hunt K, Ames F, Singletary SE., Buzdar AU, Hortobagyi G: Cáncer mamario no inflamatorio avanzado de manera local. *Clin Quir Nort* 1996; 76(2):385-402.
13. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-7.
14. McCready D, Hortobagyi G, Kau S, et al: The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced Breast Cancer. *Arch Surg* 1989; 124:21.
15. Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN: Locally advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1992; 19:278-85.
16. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, et al: Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer: long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15:137-47.
17. Weidner N, Cady B, Goodson W: Pathology prognostic factors for patients with breast carcinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1997; 6(3):415-62.
18. Fisher B, Rockette H, Robidoux A. et al: Effect of preoperative therapy for breast cancer (BC) on local-regional disease: First report of NSABP B-18. *Proceed Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:64.
19. Rubens R, Sexton S, Tong D, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1980; 16:351.
20. De Lena M, Varini M, Zucali R, et al: Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. *Cancer Clin Trials* 1981; 4:229.
21. Valagussa P, Zambetti M, Bignami P, et al: T3b-T4 breast cancer: Factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis* 1983; 1:191.
22. Feldman L, Hortobagyi G, Buzfar A, et al: Pathology assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46:2578.
23. Loprinzi C, Carbone P, Tormey D, et al: Aggressive combined therapy for advanced local-regional breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2:157.
24. Lippman M, Sorace R, Bagley C, et al: Treatment of locally advanced breast cancer using primary induction chemotherapy with hormonal synchronization followed by radiation therapy with or without debulking surgery. *Natl Cancer Inst Monog* 1986, 1:153.
25. Swain S, Sorace R, Bagley C, et al: Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47:3889.
26. Morrow M, Braverman A, Thelmo W, et al: Multimodal therapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1986; 121:1291.
27. Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, et al: Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 1976; 37:1442.
28. Fracchia A Evans J, Eisenberg B: Stage III carcinoma of the breast: A detailed analysis. *Ann Surg* 1986; 192:705.
29. Rubens R, Armitage P, Winter P, et al: Prognosis in inoperable stage III carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 1977; 13:805.
30. Rao D, Bedwinek J, Pérez C, et al: Prognostic indicators in stage III and localized stage IV breast cancer. *Cancer Res* 1987; 28:197.
31. Haagensen C, Stout A: Carcinoma of the breast. II. Criteria of operability. *Ann Surg* 1943; 118:859.