



Revista Venezolana de Oncología

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN O NEOADYUVANTE EN EL CARCINOMA DE LA MAMA EN ESTADIOS II Y III SEGUNDA COMUNICACIÓN

DR. GERARDO BARRETO*; DR. JORGE URIBE**; DRA. MARÍA E. MÁRQUEZ**; DR. JHONNY QUIJADA***; DR. ROGER FEBRES***; DR. PABLO LÓPEZ****; DRA. ADRIANA RIVERA DE LÓPEZ****; DRA. IOVANNA GALLEGOS****

RESUMEN. OBJETIVOS: Determinar las respuestas terapéuticas de los estadios II y III de cáncer mamario a la quimioterapia neoadyuvante. Comparar y determinar el valor que tienen los diferentes métodos (clínico, mamográfico, ultrasonográfico y patológico) de evaluación y seguimiento. Determinar la influencia de los factores pronósticos biológicos sobre la respuesta patológica a la quimioterapia de inducción. Determinar la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante en las cifras de sobrevida total y libre de enfermedad y determinar la proporción de pacientes a cirugía preservadora. **MÉTODOS:** Estudio prospectivo de 65 pacientes con cáncer de Mama en estadios II y III, iniciado en Enero de 1998 con evaluación preliminar en Agosto 1999 y Agosto 2001. Estratificación: Grupo A (Premenopáusicas) y Grupo B (Posmenopáusicas). Las pacientes con historia clínica completa, examen físico, estadiaje clínico y pruebas de laboratorio y radiológicas. Un equipo multidisciplinario fue evaluando ambos grupos durante el tratamiento: 4 ciclos esquema FAC a dosis estándar. **RESULTADOS:** El promedio tumoral en general: 4,84 cms. Promedios de cada subgrupo: 4,73 cm y 4,95 cm respectivamente. Respuesta terapéutica global (RC + RP) de 64,7% y no respuesta (sin cambios) en 12%, casos en progresión: 1. Ambos grupos de riesgo tuvieron respuestas terapéuticas adecuadas y similares. Los factores y su distribución entre las poblaciones en estudio no demostró diferencias estadísticas importantes. Predominio de pacientes con RE y RP positivos. Biopsias con Catepsina D y Ki67 Positivos. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los factores pronósticos y las respuestas terapéuticas. **CONCLUSIÓN:** Los factores biológicos RE, RP, Catepsina D, Ki67 y Her2neu no tuvieron influencias sobre la respuesta terapéutica. Se obtuvo, al tiempo de seguimiento actual de este estudio, una respuesta de sobrevida total y libre de enfermedad adecuadas.

Palabras Claves: Quimioterapia primaria, Neoadyuvante, de Inducción

* Policlínica Barquisimeto
** Clínica de Mamas Barquisimeto
*** Acelín
**** Dr. Roger Febres
***** Hospital Universitario Antonio María Pineda

INTRODUCCIÓN

En 1997, un grupo de Oncólogos Larenses, conformamos un equipo de estudio auspiciado por la clínica de Mamas de Barquisimeto, con la finalidad de desarrollar una actividad investigativa y de discusión de casos, que nos llevó al diseño y puesta en marcha del presente estudio, el cual se inició en Enero de 1998.

En Octubre de 1999 fue presentada la primera comunicación de los resultados obtenidos, con dos años de seguimiento, en el marco del VI Congreso Venezolano de Mastología, y ahora nos corresponde presentar los resultados de la segunda evaluación, a casi cuatro años del inicio.

Como todos sabemos, el carcinoma de la mama en Venezuela tiene una incidencia de 18,73 por 100.000 mujeres y constituye la segunda causa de enfermedad en la mujer. En consecuencia representa la segunda causa de muerte en la mujer venezolana, solamente superada por el carcinoma de cuello uterino.⁽¹⁾

Desde hace muchos años, la quimioterapia neoadyuvante o primaria ha sido el "estándar de oro" para el tratamiento de las pacientes con Carcinoma de la Mama Localmente Avanzado (CMLA)^(2-6,8) y se utiliza con la finalidad de: revertir los signos de inoperabilidad descritos por Haggensen y Stout⁽⁵⁾, prevenir la salida de células malignas del tumor y evitar la diseminación metastásica del mismo, garantizar el tratamiento precoz de las metástasis en transito, facilitar la preservación de la glándula mamaria a través de cirugía parcial en casos bien seleccionados.

Hoy en día, las indicaciones de quimioterapia primaria y de los métodos de evaluación de las respuestas clínicas, mamográficas y por ultrasonidos de alta resolución, han permitido ir extendiendo los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante hacia los estadios mas tempranos del cáncer de mama, fundamentalmente, a los estadios II. Posterior a ella se les ofrece cirugía, radioterapia y nuevamente quimioterapia adyuvante con o sin hormonoterapia.

Esta visión integrada del tratamiento oncológico y su estudio en las diferentes modalidades de diagnostico y tratamiento nos ha permitido avanzar en el conocimiento y en el tratamiento de nuestras pacientes con cáncer de mama.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de pacientes con cáncer de Mama en estadios II y III, iniciado en Enero de 1998 con corte para evaluación preliminar en Agosto de 1999 y en Agosto del 2001.

Los objetivos de este estudio han sido: Determinar las respuestas terapéuticas de los estadios II y III de cáncer mamario a la quimioterapia neoadyuvante. Comparar y determinar el valor que tienen los diferentes métodos (clínico, mamografico, ultrasonográfico y patológico) de evaluación y seguimiento de la respuesta terapéutica a la quimioterapia de inducción. Determinar la influencia de los factores pronósticos biológicos sobre la respuesta patológica a la quimioterapia de inducción en estadios II y III de cáncer de mama. Determinar la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante en mejorar las cifras de sobrevida total y libre de enfermedad. Determinar la proporción de pacientes a quienes se les puede ofrecer cirugía preservadora posterior al tratamiento con quimioterapia primaria.

Las pacientes eran provenientes de las consultas privadas de: clínica de Mamas de Barquisimeto, clínica Libertad, Policlínica Barquisimeto, clínica Razetti, Acelín y clínica Acosta Ortiz.

Los criterios de inclusión fueron: Confirmación histológica de Carcinoma de la mama por biopsia y determinación de factores biológicos de riesgo (Her2-neu, Ki67, RE, RP, Catepsina D). Pacientes femenina con edad comprendida entre los 25 y 80 años. No tener otras enfermedades neoplásicas malignas, a excepción de Carcinoma basocelular. Expectativas de vida no menor de 6 meses.

Fueron excluidas todos las pacientes que presentaron enfermedades concomitantes

graves: Sida, collagenopatías y carcinomas previos tratados o en tratamiento con quimioterapia y/o drogas inmunosupresoras. Cardiopatías con función ventricular comprometida que contraindiquen el uso de antraciclínicos. Pacientes embarazadas.

Para efectos del presente estudio se separaron a las pacientes en dos subgrupos de riesgo: A: Premenopáusicas y B: posmenopáusicas.

Las pacientes fueron clasificadas según el método de estadiaje de la American Joint Committee of cáncer (AJCC) y la Union Internationale Contre le cáncer (UICC), clasificando las pacientes en estadio II y III en la siguiente forma: historia clínica completa con énfasis en los antecedentes y factores de riesgo relacionados al problema. Examen clínico exhaustivo. Estadiación según los criterios de la AJCC y UICC ⁽⁷⁾.

1. Tumores entre 2 y 5 cms. (T2), con o sin ganglios axilares metastásicos (N0, N1).
2. Tumores de tamaño menor de 5 cms. (T0, T1 y T2) pero que van acompañados de un conglomerado ganglionar axilar metastásico (N2).
3. Tumores mayores de 5 cms. (T3) con o sin ganglios axilares palpables considerados metastásicos (N0, N1, N2).
4. Tumores que se fijan a la fascia pectoral o afectan la piel de la mama en forma de "pie de naranja", satelitosis o ulceración (T4a, T4b) o ambos (T4c), con o sin afectación ganglionar axilar (cualquier N).
5. Tumores de cualquier tamaño que afectan a la cadena ganglionar mamaria interna (N3) independientemente del estado axilar ⁽⁶⁻⁸⁾
6. Tumores inflamatorios de la mama (T4d).
7. Tumores con ganglios metastásicos supraclaviculares (estadios IV aceptados por algunos autores ^(2,5), pero sin mt a otros niveles.

Todas las pacientes fueron sometidas a los siguientes exámenes: hematología completa mas conteo de plaquetas, VSG, urea, glicemia, creatinina, pruebas hepáticas, fosfatasas alcalinas, calcio y fósforo, marcadores: CEA 15-3, uroanálisis y examen de heces. Los estudios radiológicos realizados fueron: Rx tórax,

mamografía de alta resolución, ultrasonido mamario de alta resolución (7.5 mHz), Gammagrama óseo, ultrasonido abdomen y pelvis, TAC tórax y abdomen (opcionales).

Procedimientos

Se inició el protocolo con una evaluación clínica-imagenológica (clínica, mamografía y ultrasonido mamarios) de base, seguida por biopsia guiada por ultrasonidos con tru cut para estudio histopatológico y de los factores biológicos de riesgo. Posterior a la discusión del equipo multidisciplinario se inició el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante: cuatro ciclos de FAC (5-Fluorouracilo: 500 mg/m² días y 1 y 8, Adriamicina: 50 mg/m² día 1 Ciclofosfamida: 500 mg/m² día 1) cada 21 a 28 días. Con una evaluación clínica-imagenológica de la mama afectada posterior a cada ciclo. En caso de que la respuesta clínica observada con los dos primeros ciclos fuese positiva, se proseguía con el 3^{er} y 4^{to} ciclos, con una evaluación similar en cada ciclo con fines de determinar la respuesta terapéutica final. En caso de respuesta dudosa o no respuesta se practicó nueva biopsia para evaluación patológica de la respuesta, si ésta era positiva se continuaba con el 3^{er} y 4^{to} ciclos, si era nula, se distribuían las pacientes al azar en dos grupos para recibir un nuevo esquema de quimioterapia de segunda línea con Paclitaxel (135 mg/m² cada 21 días) por 2 ciclos adicionales o radioterapia preoperatoria a dosis convencionales. Finalmente se evaluó cada caso en forma conjunta entre el cirujano y la radiólogo para decidir el tipo de cirugía conveniente. Posterior al tratamiento quirúrgico las pacientes continuaron con quimioterapia y radioterapia adyuvantes (ver Anexo 1). Las pacientes RE y/o RP positivos recibían simultáneamente hormonoterapia con su tratamiento de quimioterapia adyuvante, utilizándose para ello: tamoxifen 20 mg diarios por 5 años.

Las respuestas terapéuticas fueron medidas por palpación, ultrasonido, mamografía de alta resolución y patología. La respuesta definitiva estuvo dada por la respuesta patológica. Para expresar los grados de respuesta se utilizaron los criterios para evaluación mamaria de la UICC ⁽⁹⁾. Los especímenes patológicos fueron enviados a Anatomía Patológica, para el reporte de la histopatología y de los factores de pronósticos biológicos. Desde el punto de vista histológico fueron reportados el tipo de tumor, la variedad

histopatológica, el grado de diferenciación celular, el grado nuclear, el grado de necrosis, la infiltración celular, la respuesta histológica a la quimioterapia, los bordes de refección del tumor y la presencia y número de ganglios linfáticos metastásicos, así como el tamaño de la lesión residual (postquimioterapia y/o radioterapia) en tres dimensiones. Se determinaron también los Receptores de estrógenos, los Receptores de progesterona, la Cathepsina D, el Ki67 y el Her2/neu. Todos los resultados fueron obtenidos por inmunohistoquímica.

Se aplicó radioterapia adyuvante con radiaciones provenientes de un Acelerador Lineal de 6 MEV, de Lunes a Viernes con Df: 200 cGy/día. Dt: 5.000 cGy y en algunos casos Boost de 1.000 cGy al lecho tumoral o tumor residual.

Campo I: áreas de drenaje linfático, incluyendo grupo supraclavicular y axilar (vértice). Se cumplieron 25 sesiones para totalizar 5.000 cGy.

Campos II-III: tangenciales interno y externo. Df. 100 cGy cada uno. Dfp: 100 cm.

En mamas conservadas se utilizaron filtros de cuña de 30° ó 45° y dosimetría computarizada.

A las pacientes tratadas con quimioterapia de inducción se les practicó una evaluación final para determinar el tipo de cirugía a realizar (mastectomía radical modificada mas

vaciamiento axilar con o sin reconstrucción inmediata, mastectomía preservadora mas vaciamiento axilar), siempre tomando en cuenta el tamaño, la localización, la extensión de márgenes radiológicos, sospechas de componente intraductal y apariencia de la lesión residual.

Los datos fueron expresados en sus promedios con sus respectivas desviaciones estándar y el análisis de significancia estadística con las pruebas de Chi cuadrado y t de Student, señalándose como nivel de significación a p igual o menor a 0,05. los análisis de regresión y correlación fueron lineales y univariantes con igual nivel de significación estadística con prueba de Fisher.

RESULTADOS

Hasta ahora han ingresado al estudio 65 pacientes con cáncer de mama en estadios II y III, con escala del estado general (Karnofsky) mayor del 80%. Sus características pueden observarse en la Tabla N° 1.

Se excluyeron de esta evaluación 7 pacientes debido a inconsistencias diversas en sus datos. Cincuenta y cuatro por ciento de las pacientes eran premenopáusicas y 46% posmenopáusicas. El grupo, en general, tenía una edad promedio de 49,8 años. El primer subgrupo tenía edades comprendidas entre 28 y 49 años y el segundo, edades entre 50 y 78 años, con promedios de 42 y 60 años respectivamente.

Protocolo Ca de Mama estadios II – III – Anexo N° 1

Evaluación inicial

Biopsia por trucut ecoguiada

Determinación de Factores biológicos de riesgo

Mamografía / US base

Evaluación clínica

Mamografía / US

Evaluación de Respuesta del 1er. Ciclo

Evaluación clínica

Mamografía / US

Evaluación de Respuesta del 2do. Ciclo

Bx por trucut ecoguiada

Nueva determinación de Factores biológicos de riesgo

Determinación de respuesta patológica

Respuesta patológica (-) Respuesta Objetiva (+)
(randomizacion)

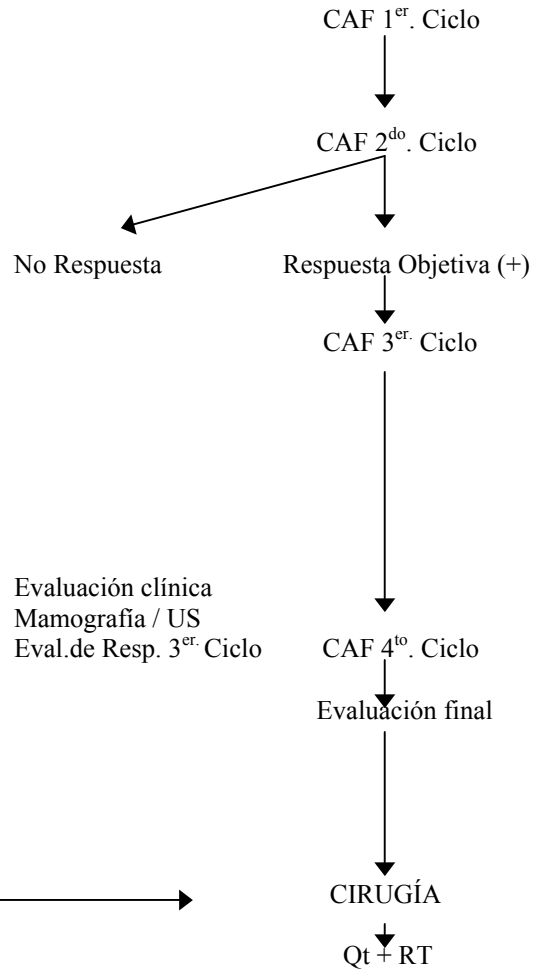
Paclitaxel
(2 ciclos)

RT

Evaluación clínica

Mamografía / US

Evaluación de Resp



Tamaño Tumoral

Los tamaños tumorales mínimo y máximo, fueron de 2 y 14 cms, respectivamente.

El tamaño promedio en general fue de 4,84 cms., y los promedios de cada subgrupo, por estado menstrual, de 4,73 cm, y 4.95 cms, en forma respectiva. (Tabla N° 1).

Tabla N° 1
Características Clínicas de las Pacientes

Estado Menstrual	#	%	
Pacientes Premenopáusicas	35	53,84	
Pacientes Posmenopáusicas	30	46,16	p=ns

Edad Promedio

Pacientes Premenopáusicas	41,9 ± 6 años
Pacientes Posmenopáusicas	60,10 ± 9 años
Edad Global Promedio	49,8 ± 11 años

Tamaño Tumoral

Valor mínimo	2 cms	
Valor máximo	14 cms	
Promedio general	4,84 ± 3 cms	
Promedio tumoral premenopáusicas	4,73 ± 1,64 cms	
Promedio tumoral posmenopáusicas	4,95 ± 1,47 cms	p=ns

ns: diferencia estadística no significativa

Localización de las lesiones en la mama

Los sitios mas frecuentes de presentación del carcinoma mamario fueron los cuadrantes supero externos de ambas mamas con un porcentaje similar del cincuenta por ciento.

Clasificación TNM y Estadios Clínicos y Patológico

Se clasificaron las pacientes en estadios clínicos IIA, IIB, IIIA y IIIB. El porcentaje de estadios IIA y IIB fue similar (29%), el de los estadios IIIA y IIIB fue de 27% y 15%.

Posterior al tratamiento, se observaron casos en estadios finales: 0 y I, con porcentajes de 12% y 29% respectivamente. Por otro lado, se pudo observar, que la proporción de casos IIA bajó de 29% a 14%, permaneciendo constante la proporción de casos IIB en 29%. Las pacientes, en estadio IIIA y IIIB inicial, bajaron en proporción, de 27% y 15% a 12% y 5%, en forma respectiva (p<0,0001).

La evolución de los estadios clínicos, previos al tratamiento y posterior a él, son la expresión de las respuestas terapéuticas observadas frente al uso de la quimioterapia, ésta pudo dar origen, a un descenso del estadio en casi todas las categorías, excepto, en los estadios IIB. Estas diferencias entre estadios fueron estadísticamente demostradas (p<0,001).

En cuanto a la clasificación T, se observo, que en las fases previas al tratamiento,

existía una mayor proporción de casos con tumores T2 y T3 (49% y 37% respectivamente) y una pequeña proporción de tumores T4 (12%). Posterior al tratamiento con quimioterapia, el porcentaje de T4 bajó, de 12% a 3%, el de T3 bajó de 37% a 10% y el de los T2, de 49% a 41%.

En cuanto a los ganglios axilares, también se pudo determinar, un descenso en el estado axilar inicial, a fases mas precoces de la enfermedad (ver Tabla N° 2). En otras palabras, se incrementaron los casos de axila negativa, de 44% a 51%. Hubo también un incremento de casos N1, de 37% a 42%, y esto se debe, a una disminución en la proporción de pacientes con axila N1, de 11% a 4%. No observamos casos N3. al hacer el análisis estadístico de estos datos, encontramos que estas diferencias son estadísticamente significantes (p=0,03).

En referencia al pronostico por el numero de ganglios, debemos decir que, 26 pacientes se estadiaron inicialmente, como pacientes con axila negativa (44%) y posterior al tratamiento, este numero se incrementó a 30 casos (51%).

A 22 pacientes se les clasificó, inicialmente, como N1 (37%), posterior al tratamiento, se observó un incremento del numero de casos a 25 pacientes (42%).

De 11 pacientes clasificadas, inicialmente, como N2 (19%) , solo 4 (7%) se mantuvieron clasificados como casos N2 (7%).

Tabla N° 2
Estadios II y III – Clasificación TNM

T Clínico	N°	%	T Patológico	N°	%
T0	0	0,00	T0	7	11,86
T1	0	0,00	T1	20	33,90
T2	29	49,15	T2	24	40,68
T3	22	37,29	T3	6	10,17
T4	7	11,86	T4	2	3,38
Tx	1	1,69	Tx	0	0,00
Totales	59	100		59	100

N Clínico	N°	%	N Patológico	N°	%
N0	26	44,07	N0	30	50,86
N1	22	37,29	N1	25	42,37
N2	11	18,64	N2	4	6,78
N3	0	0,00	N3	0	0,00
Totales	59	100		59	100

Estadio Clínico	N°	%	E Patológico	N°	%
0	0	0,00	0	7	11,86
I	0	0,00	I	17	28,81
IIA	17	28,81	IIA	8	13,56
IIB	17	28,81	IIB	17	28,81
IIIA	16	27,12	IIIA	7	11,86
IIIB	9	15,25	IIIB	3	5,08
Totales	59	100		59	100

Quimioterapia antineoplásica

Desde el inicio del estudio, hasta el presente, se han aplicado 263 ciclos, en 62 pacientes, como quimioterapia neoadyuvante. Se ha utilizado el esquema CAF, a dosis estándar, en el 95,17% de las veces. Hubo que utilizar un tratamiento secuencial de CAF, seguido de Paclitaxel, en una enferma con resistencia manifiesta al esquema de base; otro caso debió ser tratado con Vinblastina / Mitomicin C, debido a cardiopatía isquémica crónica y una paciente adicional, fue tratada con CMF, por razones fundamentalmente económicas.

Toxicidades a la Quimioterapia de Inducción

Las toxicidades mas importantes, asociadas al tratamiento fueron: la alopecia (36%), las nauseas y los vómitos leves (26%), la mucositis bucal leve (10%), la pigmentación de las uñas (10%), la anorexia (6%), la diarrea grado I (6%), la anemia (3%) y la leucopenia leve (3%).

Respuesta terapéutica

En la primera comunicación de este estudio (en Octubre de 1999), pudimos demostrar, que ambos subgrupos de riesgo tuvieron respuestas terapéuticas adecuadas y similares (análisis de regresión y correlación).

Las respuestas fueron valoradas de acuerdo a las pautas indicadas por el protocolo, con integración, sistematizada, de la clínica, la mamografía, el ultrasonido y la anatomía patológica.

Como se sabe, el criterio mas ampliamente aceptado, para medir la respuesta terapéutica, es la valoración del espécimen patológico. En nuestro estudio, se obtuvo una respuesta patológica global (RC + RP) de 82,5% y una respuesta nula (sin cambios) en 12%, hubo 2 casos en progresión, lo que corresponde a un 4% de las pacientes estudiadas (ver Tabla N° 3).

Se correlacionó la respuesta clínica con el tipo de cirugía realizada, obteniéndose los siguientes resultados: A las 17 pacientes en estadio IIA. Quienes obtuvieron respuestas globales de 28,3%, se les ofreció cirugía preservadora. Hubo 2 casos para cirugía radical, ambos en progresión.

En los estadios localmente avanzados, a quienes se les ofreció cirugía preservadora, las respuestas globales fueron de 11,33%, y estuvieron representadas, en su mayor parte, por pacientes en estadio IIB.

A las que se les ofreció cirugía radical representaban el 41,51% del total, a pesar de que las respuestas globales fueron similares en todos los renglones (IIB, IIIA y IIIB).

Se evidencia que los estadios IIA obtuvieron los mayores beneficios de la quimioterapia primaria y de la cirugía preservadora, en función de las respuestas terapéuticas obtenidas.

El tratamiento estadístico de los datos de la tabla 3, no muestran diferencia alguna en

cuanto a diferencias en el grado o al tipo de respuesta.

Tratamiento Quirúrgico

Al terminar el cuarto ciclo de quimioterapia de inducción, se planificó el tratamiento quirúrgico entre el cirujano mastólogo y la radiólogo mastólogo. De 63 pacientes evaluadas, 36 fueron planificadas para mastectomía radical modificada mas vaciamiento axilar (57,14%), a las restantes (27 casos), se les ofreció mastectomía parcial mas vaciamiento axilar (42,86%). Doce pacientes recibieron reconstrucción mamaria correspondiendo a un porcentaje de 7,94% del total.

El análisis de correlación, entre el estadio clínico inicial y la posibilidad de cirugía preservadora después de la inducción, está basado en 54 casos. Se pudo observar que en los estadios menos avanzados (IIA), la cirugía preservadora fue mas frecuente (33%) que la cirugía radical modificada (4%). En estadios localmente avanzados (IIB, IIIA y IIIB), la cirugía preservadora ocupó un segundo plano, en relación con la radical modificada, lográndose preservar la mama en el 13% de los casos. Se les practicó mastectomía radical modificada al 50% de los casos. Resumiendo todos los estadios: se realizó cirugía preservadora al 46% de las pacientes y radical al 54%. (Tablas N° 4 y 5).

Tabla N° 3
Quimioterapia Primaria – Respuestas Terapéuticas

Respuesta Patológica	N°	%	Respuesta Clínica	N°	%
Resp. Completa	9	22,50	Resp. Completa	9	32,14
Resp. Parcial	24	60,00	Resp. Parcial	13	46,44
Sin cambios	4	10,00	Sin cambios	5	17,85
Progresión	3	7,50	Progresión	1	3,57
Totales	40	100	Totales	28	100

Respuesta Mamográfica	N°	%	Respuesta Ultrasonido	N°	%
Resp. Completa	5	10,0	Resp. Completa	6	13,64
Resp. Parcial	15	30,00	Resp. Parcial	22	50,00
Sin cambios	26	52,00	Sin cambios	14	31,82
Progresión	4	8,00	Progresión	2	4,55
Totales	50	100	Totales	44	100

*UICC: RC: Respuesta completa, RP: Respuesta parcial, SC: Sin cambios, P: Progresión

Tabla N° 4
Correlación del tipo de cirugía, del Estadio Clínico y de la Respuesta Terapéutica

Respuesta Terapéutica	Cirugía Preservadora							(N° - %)
	IIA	(N° - %)	IIB	(N° - %)	IIIA	(N° - %)	IIIB	
Sin Cambios	2	3,77	1	1,89	0		0	
Progresión	0		0		0		0	
Respuesta Parcial	6	16,98	1	1,89	0		0	
Respuesta Completa	9	11,32	3	5,66	1	1,89	1	1,89
Totales	17	32,08	5	9,43	1	1,89	1	1,89

Tabla N° 5
Ca de Mama - Correlación del tipo de cirugía, del Estadio Clínico y de la Respuesta Terapéutica

Respuesta Terapéutica	Cirugía Radical Modificada							
	IIA	(N° - %)	IIB	(N° - %)	IIIA	(N° - %)	IIIB	(N° - %)
Sin Cambios	0		0		2	3,78	2	3,78
Progresión	2	3,78	1	1,89	0		0	
Respuesta Parcial	0		6	11,32	6	11,32	5	9,43
Respuesta Completa	0		1	1,89	3	5,66	1	1,89
Totales	2	3,78	8	15,09	11	20,75	8	15,09

Diseccción axilar y metástasis axilares

El vaciamiento axilar fue realizado en todas las pacientes, contándose con muestras que contenían entre 5 y 19 ganglios linfáticos axilares, con promedio de $10,45 \pm 3$ ganglios. Se identificaron patológicamente, entre 0 y 15 ganglios metastásicos en todas las muestras de vaciamiento axilar y el promedio de ganglios metastásicos estuvo en $2,54 \pm 4$ ganglios. Al clasificar los ganglios metastásicos en grupos de pronóstico, observamos que el 52% de las pacientes no tenían ganglios metastásicos axilares.

Factores Biológicos Pronósticos

Se realizó la determinación de Receptores Estrogénicos (RE), Receptores de Progesterona (RP), Her2/neu, Catepsina D (CD) y Ki67. Las primeras determinaciones se realizaron en el material de biopsia obtenido por tru cut, antes del tratamiento de quimioterapia de inducción, y las segundas, en el espécimen patológico obtenido del tratamiento quirúrgico definitivo.

Receptores Estrogénicos (RE) y de Progesterona (RP)

En la biopsia inicial, 72% de las pacientes, a quienes se les determinó la concentración de RE, resultaron positivas en sus diferentes grados y solamente un 28% resultaron negativas. En las determinaciones iniciales de RP se observó el mismo porcentaje. Llama la atención la disminución de las concentraciones de ambos marcadores hormonales en el espécimen final. Solamente cuando la concentración del marcador era elevada (grado 4), se pudo observar la estabilidad en la concentración del mismo, tanto en la biopsia inicial, como en la biopsia final. El análisis estadístico permitió concluir que, probablemente, las variaciones de ambos

marcadores están dadas por la exposición de las células a la quimioterapia ($p=0,0003$ y $0,002$).

Her2/neu

El marcador fue positivo en el 58% de los casos. La determinación de las concentraciones de Her2/neu fueron muy elevadas (grado 3 y 4) en el 26% de las muestras analizadas. Llama la atención, la disminución de las concentraciones del Her2/neu, en el espécimen final, en pacientes con concentraciones inicialmente elevadas (grados 2 y 4). También es notable, la ausencia de cambios entre las concentraciones inicial y final del marcador cuando las concentraciones iniciales eran bajas (grados 1 y 2). Las diferencias entre las concentraciones son estadísticamente significativas ($p=0,0003$).

Catepsina D (CD) y Ki67

La Catepsina D resultó positiva en el 97% de las muestras analizadas, en bajas concentraciones en el 42% y en altas concentraciones en el 58%. Llama la atención, la disminución de las concentraciones de marcador, posterior al tratamiento primario con quimioterapia.

El Ki67 fue positivo en el 88% de los casos. En lo que se refiere a sus concentraciones, observamos una disminución en el espécimen final. El análisis estadístico permite afirmar que las variaciones en las concentraciones de los marcadores no son dependientes del azar ($P=0,0001$ y $0,009$).

Correlación de marcadores tumorales y respuesta patológica

Se realizó una correlación por Chi cuadrado entre los diversos marcadores biológicos (RE, RP, CD, Her2/neu, Ki67) y la respuesta

patológica (RC, RP, SC, P) no lográndose demostrar una correlación entre los diferentes grados de intensidad del marcador (0,1,2,3,4) con los grados de respuesta antes señalados.

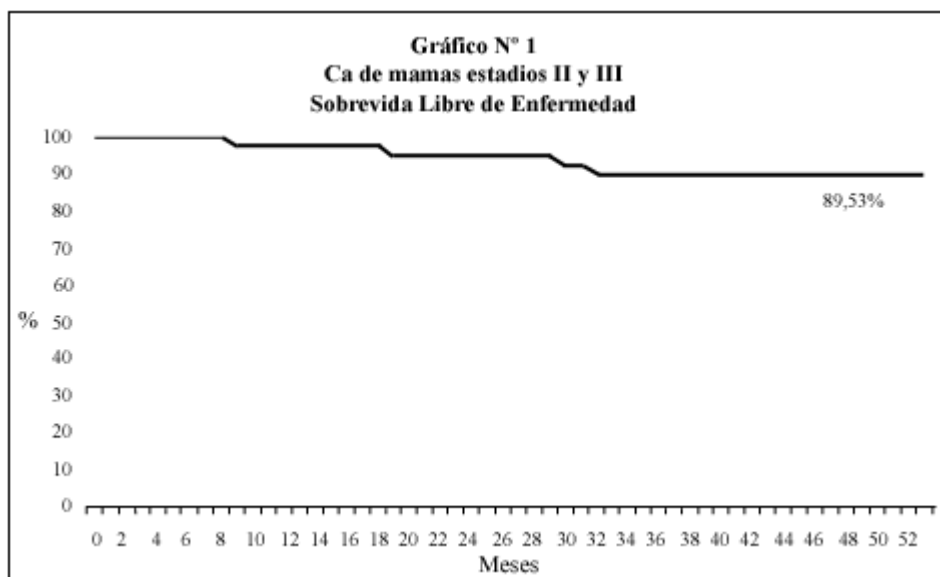
Sobrevida

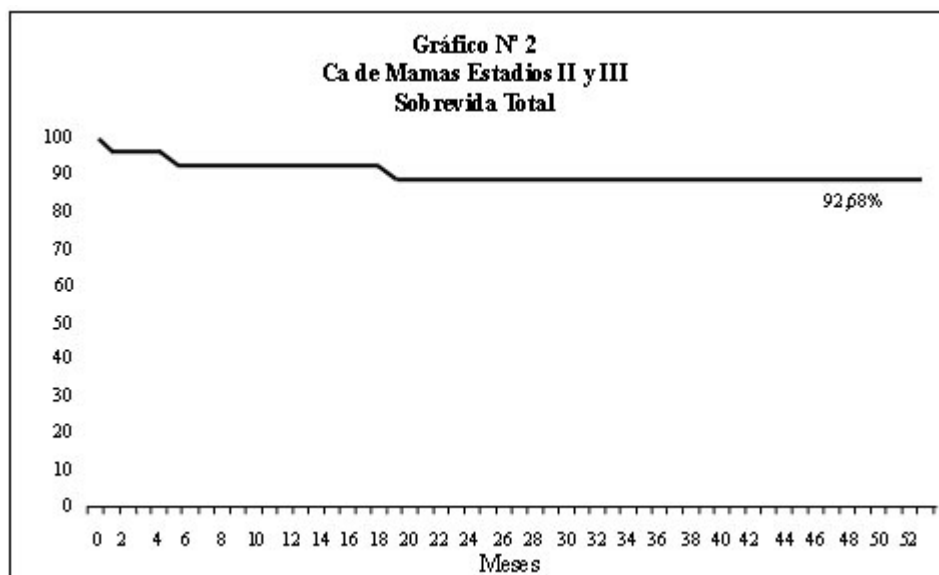
El presente estudio se inició en Enero de 1998 y actualmente tiene 43 meses de seguimiento. El tiempo promedio de sobrevida libre de enfermedad (SLE), del grupo completo en estudio, es de 23 meses. Las pacientes con estadio IIA, están todas vivas y sin evidencias de enfermedad en este momento. Dos pacientes en estadio IIB, han recaído, el resto se mantienen vivas y sin enfermedad. En los estadios IIIA y IIIB han recaído 2 pacientes, una en cada estadio, pero permanecen vivas, también hemos tenido tres

muertes por enfermedad diseminada en el estadio IIIB.

Hasta este momento han recaído 4 pacientes, lo cual corresponde a 6,89%. Una paciente con mastectomía preservadora, recayó localmente y le fue practicada una mastectomía radical modificada de rescate, el resto recayó con enfermedad a distancia.

Tres pacientes han fallecido por enfermedad a distancia con tiempo promedio de Sobrevida total (ST) de 10.5 meses. Para el calculo de las curvas de sobrevida, se han tomado en cuenta la totalidad de la muestra estudiada. La Sobrevida Libre de Enfermedad fue de 89,53% y la Sobrevida Total de 92,86%, a los 43 meses de seguimiento. (Gráficos N° 1 y 2).





DISCUSIÓN

En 1997, un grupo de Oncólogos Larenses, conformamos un equipo de estudio, auspiciados por la Clínica de Mamas de Barquisimeto, con la finalidad de desarrollar una actividad de investigación y discusión de casos, que nos llevó al diseño y puesta en marcha del presente estudio, el cual se inició en Enero de 1998.

En Octubre de 1999 fue presentada la primera comunicación de los resultados obtenidos, a dos años de seguimiento, en el marco del VI Congreso Venezolano de Mastología, y nos complace poder presentar nuevamente los resultados en la segunda evaluación, a casi cuatro años del inicio.

Las dos sub-poblaciones en estudio, (premenopáusicas y posmenopáusicas) están bien balanceadas en numero de pacientes y características clínicas de las mismas.

En esta oportunidad, tenemos 65 pacientes, en estadios II y III, disponibles para el análisis. Hay 7 pacientes excluidos. El grupo, en general, tiene una edad promedio de 50 años. El promedio de edades por subgrupo de riesgo fue de 42 y 60 años respectivamente, lo cual esta en concordancia con lo descrito habitualmente en la literatura. Debo agregar, que en la primera comunicación demostramos que la respuesta terapéutica a la quimioterapia neoadyuvante era independiente del estado menstrual.

Las localizaciones de los tumores, por cuadrantes mamarios, no exhibieron variaciones excepcionales y, en el estadiaje (según el sistema TNM), prácticamente la mitad de las pacientes tenían tumores T2 y la otra mitad era compartida entre los T3 y T4, con predominio del primer grupo. Los tumores T2 y T3 representaron el 86% de la muestra. Esto tiene importancia al analizar los resultados, en términos de respuesta terapéutica y sobrevida total y libre de recaídas.

El estadio clínico de los ganglios, antes del vaciamiento axilar, fue predominantemente N0 y N1 (81%). Lo cual nuevamente, influiría sobre el pronóstico de las pacientes.

Se concluye, por lo antes expuesto, que hubo un elevado porcentaje de estadios II (58%). Entre los estadios III, hubo un predominio de los estadios IIIA (27%). Nuevamente debemos advertir que los casos de peor pronóstico (Estadios IIIB) resultaron ser la minoría (15%).

Durante el tratamiento de inducción, se pudo “bajar el estadio clínico inicial” en 61% de los casos, 29% permanecieron sin cambios y 10% progresaron. Esta “disminución” fue observada en todos los estadios. Siendo, esta afirmación cónsona con lo descrito en otras publicaciones (13,14).

Hemos hecho especial énfasis en la valoración patológica de la respuesta, porque es un método ampliamente aceptado y considerado

como el mas adecuado para juzgar los resultados obtenidos después del tratamiento.

En esta oportunidad estamos reportando una respuesta global de 83%, con 23% de respuestas patológicas completas. Las cifras alcanzadas están en concordancia con las publicadas por otros autores.⁽³⁰⁻³³⁾

Como se sabe, las sobrevidas total y libre de enfermedad, se ven positivamente influenciadas, cuando se logra conseguir una respuesta completa patológica con quimioterapia. Existen trabajos que ratifican esta afirmación^(13,32). Por este motivo, es muy importante evaluar, secuencial y periódicamente, la respuesta al tratamiento, utilizando los métodos clínicos, radiológico y ultrasonográfico en forma integrada. Por otro lado, consideramos que se debe hacer énfasis, igualmente, en el seguimiento, sobre todo en las pacientes con respuesta completa patológica, con miras a confirmar estos beneficios⁽³¹⁻³⁵⁾.

Al igual que otros autores, pudimos advertir que las respuestas terapéuticas son inversamente proporcionales al tamaño tumoral. Vale decir, que se puede obtener mejor respuesta al tratamiento en la medida en que el tumor es mas pequeño⁽³¹⁾.

En cuanto a la quimioterapia utilizada, advertimos que el esquema utilizado: FAC, es altamente efectivo como tratamiento neoadyuvante y su toxicidad esta limitada por las dosis utilizadas. Noventa y cinco por ciento de las pacientes recibieron CAF, a dosis convencional, y la toxicidad mas importante asociada al esquema fue: la alopecia, las nauseas y los vómitos leves.

Posterior al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, un elevado porcentaje de pacientes, fueron sometidas a procedimientos conservadores de la mama (46%). En los estadios IIA, 90% recibieron el beneficio de la cirugía conservadora; en los estadios IIB, IIIA y IIIB, predominaron las mastectomías radicales modificadas en el 62%, 92% y 100% respectivamente.

Los estadios IIB y IIIA, considerados como localmente avanzados y, antiguamente tratados con cirugías radicales, fueron tratados con mastectomías preservadoras en el 47% (38.5% y 8,3% respectivamente). Los estadios IIIB fueron tratados todos con cirugía radical.

Es importante hacer notar que, hoy en día, los criterios que se utilizan para seleccionar los casos a cirugía preservadora, en pacientes con tumores menores a 4 cms, son los mismos criterios para las pacientes, con tumores mayores a los 4 cms., con miras a cirugía preservadora posteriormente. Pero la extensión del tumor en la mama, la afectación de la piel en forma de satelitosis, edema ("piel de naranja") y ulceración, entre otras, pueden influir, poderosamente, en las decisiones del cirujano, de ofrecer una cirugía preservadora. A esto se suman los casos de carcinoma inflamatorio que terminarían, seguramente en cirugía radical.

Al lograr una disminución en el tamaño del tumor inicial, paralelamente, también se consigue disminuir el estadio axilar. Por este motivo, hubo un incremento del numero de casos con axila negativa (N0) de 44% a 51% y de casos N1 de 37% a 42%. En cuanto a los grupos de pronostico conocidos, evidenciamos un predominio de casos de buen pronostico: con axilas negativas y con 1 a 3 ganglios metastásicos (52% y 18% respectivamente). En cuanto a los grupos de 4 a 10 y mas de 10 ganglios metastásicos, se obtuvo un 30% de frecuencia en ambos grupos (23% y 7% en forma respectiva). Obviamente, estas proporciones van a influir sobre las cifras de sobrevida total y libre de recaídas.

En lo referente a la evaluación de los diferentes métodos de evaluación de respuesta (Clínico, Radiográfico y Ultrasonográfico), podemos decir que todos los métodos, por separado, permitieron medir la respuesta tumoral y axilar; pero que la integración de todos los procedimientos, fue necesaria en la determinación de las respuestas obtenidas y en las decisiones terapéuticas del equipo multidisciplinario. La integración de los métodos de evaluación, constituye la plataforma sobre la cual se deben integrar todas las modalidades actuales de tratamiento.

Durante los últimos 10 años se viene trabajando en el valor predictivo y pronostico de los marcadores biológicos, y numerosos trabajos han sido escritos como consecuencia del interés de los investigadores en identificar nuevas herramientas biológicas, que permitan mejorar el pronostico de las pacientes con cáncer de mama. En lo concerniente, a la determinación de RE y RP 72% de las pacientes tenían receptores positivos, pero hubo una disminución de la

positividad de los receptores en el espécimen final, lo cual atribuimos a una selección clonal, como consecuencia de la quimioterapia de inducción, ya que los casos con concentraciones elevadas, de ambos marcadores, fueron los que mantuvieron una mayor concentración del marcador después del tratamiento.

Uno de los mejores estudiados es el Her2/neu (c-erbB2), el cual fue el primer gen transformante, identificado en neuroblastomas de la rata, inducido por etil-nitrosourea y que demostró su presencia, en las células transformadas, a través de una glicoproteína de 185 Kda, localizada en las membranas de las células. El Her2/neu codifica un receptor transmembrana para Tiroxina-quinasa, homólogo al receptor del factor de crecimiento epidérmico (R-FCE). La ampliación de este oncogén se observa alrededor del 30% de los cánceres mamarios del humano y se asocia a: mal pronóstico en términos de supervivencia total y libre de enfermedad, pobre respuesta al tratamiento con Tamoxifen y con el esquema CMF⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

En este estudio, hasta ahora, el porcentaje de casos positivos para Her2/neu es de 58%. Con muy elevada concentración en el 26% de las pacientes. Fue interesante observar en estas pacientes, como en el caso de los RE y RP, una disminución de las concentraciones de este marcador en los especímenes finales. Igualmente consideraciones debemos comentar para los casos de la Cathepsina D y del Ki67. Estas variaciones son atribuidas a la selección clonal por la quimioterapia de inducción. Hasta este momento,

no hemos podido correlacionar la concentración de los marcadores biológicos con la respuesta terapéutica.

El promedio de seguimiento es de 43 meses, con supervivencia libre de enfermedad y total de 89,5% y 92,8% en forma respectiva. Cifras que reflejan en parte: el estadio de las pacientes, la falta de tiempo de seguimiento y de madurez del estudio.

CONCLUSIONES

1. Se trata de la segunda comunicación de un estudio sobre quimioterapia neoadyuvante en estadios II y III a 5 años.
2. La población en estudio fue de 65 pacientes. Con muestra bien balanceada y promedio de edades, en general, de 50 años y por subgrupo de riesgo de 42 a 60 años respectivamente.
3. El éxito en el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o de inducción no es posible sin el concurso de un equipo multidisciplinario de evaluación y seguimiento (Cirujano mastólogo, radiólogo mastólogo, Oncólogo médico, Oncólogo radioterapeuta y Patólogo, entre otros).
4. La valoración de la respuesta patológica es el método, mas ampliamente aceptado, para evaluar los resultados definitivos del tratamiento de inducción con quimioterapia. En este estudio se han obtenido respuestas globales de 83%, completas de 23%, sin cambios 10% y progresión de 7%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capote Negrin L. Epidemiología del Cáncer en Venezuela. Manual de Quimioterapia Antineoplásica (3ra. Edición). BADAN. 1995
2. Karlsson YA, Malmstrom PO, Hatschek T, et al. Treatment of 128 patients with Locally Advanced Breast Carcinoma in the era of Mamography Screening Using Estandar Polychemotherapy with 5-Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide. Cancer 1998; 83(5): 936-47.
3. Lorusso V, Catino A, Schittulli F, Longo S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with accelerated CNF plus G-CSF in patients with Breast cancer tumors larger than three centimeters: a pilot study. International Journal of Oncology 1998; 12:1177-81.
4. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper, et al. Dose and Dose Intensity of Adjuvant Chemotherapy for Stage II, Node Positive Breast carcinoma. NEJM 1994; 330(18): 1253-9.
5. Haagensen C. Clasificación clínica de la etapa de avance del carcinoma mamario. Haagensen. Enfermedades de la mama. (3ra. Edición) Editorial Medica Panamericana. 1986.
6. Harris J, Morrow M. & Norton L. Malignant Tumors of the Breast. Cancer. Principles &

- Practice of Oncology. De Vita V. Et al. Editorial Lippincott. 5ta Edición. 1997.
7. Breast. Manual for Staging of Cancer (4ta Edition) American Joint Committee on Cancer. J.B. Lippincott Company. 1993.
 8. Moreno de Miguel L. Cancer Localmente Avanzado. En: Avances en Mastología. Hernández Muñoz G, Editor. Editorial Universitaria S.A. Caracas. 1ª Edición. 1992; 283-97.
 9. Gianni Beretta. Assessment of Response to Therapy in Advanced Breast Cancer (UICC). Cancer Treatment Medical Guide. 1991.
 10. Improvin Communication with Patients about The Benefits of Breast Cancer Adyuvant Therapy. Educational Book, ASCO. 1996.
 11. Craig Jordan. V. Tamoxifen. Educational Book. ASCO. 1996.
 12. Harris JR. Lippman M. Veronesi, U, y Willet, W. Medical progress: Breast Cancer. NEJM, 1992; 327-473-80.
 13. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Dhingra K, Hunt KK, Buchholz TA, Binkley SM, Strom EA, Ames FC, et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. Cancer J Sci Am 1998; 4(4):230-6.
 14. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A. Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A. et al. effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16(8):2672-85.
 15. Tripathy D, Her-2 as a predictive Marker – Data from CALGB, NSABP, and SWOG. The 21 st San Antonio Breast cancer Symposium. December 12-15, 1998.
 16. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL, et al. human Breast Cancer, Correlation of the Her-2/neu Oncogene. Science, 177, 1987.
 17. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al. The neu Oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-M. Tumor antigen. Nature 1984, (312)513-6.
 18. MussHB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET. Koerner F, Cirrincione CT, Budman DR, Wood WC, Barcos M et al. C-erbB-2 Expression and response to adjuvant therapy in women with node positive early breast cancer. NEJM 1994; 330(18): 1260-6.
 19. McGuire W & Clark G. Prognostic Factors and Treatment Decisions in Axillary Node negative Breast Cancer. NEJM 1992; 326(26): 1756-61.
 20. C. Carlomagno, F, Perrone, C Gallo, M De Laurentis, R Lauria, A Morabito, G Pettinato, L Panico, A D'Antonio, AR Bianco, S. Et al, c-erbB2 Overexpresion Decrease The Benefict of Adjuvant Tamoxifen in Early Stage Breast Cancer without Axillary Lymph Node Metastasis. J. Clin Oncol. 1996; 14:2702-8.
 21. H. Muss, A. Thor, T, Kute, E. Liu, et al. ErbB-2 (c-erbB2; Her2/neu) and S-phase fraction (SPF) Predict response to Adjuvant Chemotherapy in Patients with Node Positive (N+) Breast Cancer (BC): Cancer and Acute leukemia Group B (CALGB) Trial 8869, Proc. Amer. Soc. Cli, Oncol 1993; 12:72(88).
 22. Knowles D, Chadburn A. y Inghirami, G. Immunophenotypic Markers Useful in the Diagnosis and Classification of Hematopoietic. Neoplasms. Daniel Knowles. Neoplastic Hematophatology. Williams & Wilkins. 1992.
 23. Craig Jordan V, Kent Osborne, Powles T. Y Barakat R. Tamoxifen. Educational Book. ASCO. 163. 1996.
 24. Arteaga Carlos. The Her2/neu (c-erbB2) Proto-Oncogene: From Bench to Bedside. Educational Book. ASCO. 104, 1996.
 25. Lizard S. & Lidereau R. Association of c-erbB2 or c-myc Amplification with pronostic Indicators in Node-Negative Breast Cancer. International Symposium on Genetic Factors in Predictive and Preventive Oncology. Nice, France, March 14-16, 1993.
 26. Mottolese M & Benevolo M, Relationship between biopathological factors and response to adjuvant chemotherapy with epirubicin and ciclophosphamide (EC) in high risk breast cancer patients, et al. Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res 1997; 38:A1710.
 27. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, Pritzker KP, Hartwick RW, Hanna W, Lickley L, Wilkinson R, Qizilbash A, Ambus U, Lipa M, Weizel H, Katz A, et al. neu/erbB2 Amplification Identifies a Poor- Prognosis Group of Women With Node-Negative Breast Cancer. J. Clin. Oncol. 1998; 16:1340-9.
 28. Der Ch. Ras Oncogenes, Signal Transduction and Cancer Treatment. Educational Book. ASCO. 108, 1996.
 29. El-Deiry W. The P53 Tumor Supresor Gene: Bench to Bedside. Educational Book. ASCO. 112. 1996

30. Langmuir V, Poulter C, Qazi R, Savlov E. Breast Cancer. Clinical Oncology. 7^a Edicion. Philip Rubin. 1993.
31. Smith I & Mainwaring P. Primary Chemotherapy. Textbook of Breast Cancer. A Clinical Guide to Therapy. Martin Dinitz. 1997
32. Hortogagyi G, & Buzdar. A. Locally Advanced Breast Cancer. Textbook of Breast Cancer. A Clinical Guide to Therapy. Martin Dinitz, 1997
33. Khayat D, Antoine AC, Nizri D et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Simple Prognostic, or Useful Predictive Factor. 2001 Educational Book, Am. Soc. Clin. Oncol. 2001.
34. Mampunas E, & Fisher B. Role of Preoperative Systemic Therapy for Operable Breast Cancer. 2001. Educational Book. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001.
35. Singletary E. & Kuerer H. Preoperative (neoadjuvante) Systemic Therapy for Operable Breast Cancer. 2001. Educational Book. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001.