

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

QUINCE AÑOS DE TRATAMIENTO LOCAL Y SISTÉMICO

Impacto pronóstico del perfil molecular

Montoya D,* Cresta C,* Noblía C,* González E,* Armanasco E,* Azar M,* Ipiña M,*
Abdón C,* Mickiewicz E,** Álvarez A,** Gorostidy S,*** Giménez L,*** Marino L ***

RESUMEN

Objetivos

- Evaluar la posibilidad de realizar cirugía conservadora y su posterior evolución.
- Analizar el impacto de la incorporación de taxanos al tratamiento neoadyuvante.
- Reclasificar a los tumores tratados de acuerdo a su perfil inmunohistoquímico analizando la respuesta de los diferentes subtipos al tratamiento neoadyuvante.

Material y método

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 274 pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado (CMLA) no inflamatorio, desde enero de 1989 hasta diciembre del 2004 inclusive.

Se analizó el tratamiento quirúrgico implementado (mastectomía radical modificada o cirugía conservadora) y su evolución en cuanto a recidivas locales (RL) y metástasis a distancia.

Se analizaron las respuestas clínicas y patológicas subdividiéndolas en completas, parciales y enfermedad estable luego del tratamiento neoadyuvante con antraciclinas más ciclofosfamida o antraciclinas más taxanos.

Se reclasificaron los tumores en base a su perfil inmunohistoquímico de acuerdo a la expresión de RE, RP y HER2, subdividiéndolos en: luminal, HER2 y triple negativo (TN), analizando la respuesta clínica y patológica, RL y a distancia, SLE y SG.

Resultados

Se realizó en 238 pacientes (87%) mastectomía radical modificada y en 36 pacientes (13%) cirugía conservadora (CC). Las recidivas locales fueron del 8,3% en CC y 15% en mastectomías. Las metástasis a distancia fueron del 30% y 39%, respectivamente.

De las 274 pacientes, 167 pacientes fueron tratadas con ciclofosfamida más antraciclinas (61%), mientras que 107 pacientes (39%) fueron tratadas con antra-

* Departamento de Mastología.

** Departamento de Oncología Clínica.

*** Departamento de Patología.

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires.

Correo electrónico para la Dra. Diana Montoya: dimontoya@tutopia.com

ciclinas más taxanos. La respuesta patológica global fue del 85%. La respuesta patológica completa (pRC) fue de 29 pacientes (10,5%). Las respuestas parciales fueron 206 pacientes (75,0%) y 40 pacientes (14,5%) permanecieron con enfermedad estable. Se obtuvo mayor índice de pRC (8% vs. 13%) con la incorporación de taxanos.

Se clasificaron 161 pacientes como luminal (60,0%), 25 HER2 (9,0%) y 40 pacientes triple negativo (14,5%). Las respuestas patológicas completas fueron del 8% en luminal, 20% en HER2 y 10% en el grupo de TN.

Las diferencias en SLE y SG de acuerdo a los subtipos moleculares mostraron diferencias significativas. La SG en pacientes con pRC fue similar, independientemente del subtipo molecular.

Conclusiones

La incorporación de los taxanos al esquema neoadyuvante aumentó el número de respuestas patológicas completas (13% vs. 8%) aunque sin alcanzar niveles de significación.

La disminución del tamaño tumoral permitió, con un estricto criterio de selección, la realización de cirugía conservadora con un resultado aceptable (8%) de recidivas locales.

La clasificación molecular del cáncer de mama identifica subgrupos con diferente respuesta al tratamiento sistémico. Los más proliferantes, como el HER2 y el triple negativo, presentan mayores rangos de respuestas patológicas completas. Los que persisten con enfermedad residual presentan peor evolución.

Palabras clave

Tratamiento neoadyuvante. Cáncer de mama localmente avanzado. Cirugía conservadora. Perfil molecular.

SUMMARY

Objectives

- Assess the possibility of making breast conserving therapy and its evolution.
- Analyze the impact of the incorporation of taxanes to the neoadjuvant treatment.
- Reclassify tumors treated according to their profile immunohistochemical analyzing the response of different subtypes to the neoadjuvancy.

Material and method

We perform the retrospective analysis in 274 patients with non-inflammatory CMLA stories from January 1989 until December of 2004 including.

We evaluated the surgical treatment (modified radical mastectomy or breast conserving therapy) and its evolution in local recurrences (RL) and distance metastasis.

Clinical and pathological responses were subdivided in full, partial and stable disease after neoadjuvant treatment with anthracyclines plus cyclophosphamide or anthracyclines plus taxanes.

We reclassified tumors in bases their immunohistochemical profile according to the expression of RE, RP and HER2, subdivided in: luminal, HER2 and triple negative, analyzing clinical and pathological response, RL and distance, SLE and SG.

Results

Two hundred thirty-eight (238) were modified radical mastectomies (87%) and 36 (13%) breast conservative therapy (BCT). The local recurrence were 8.3% in BCT and 15% in mastectomies. The distant metastases were 30% and 39%, respectively.

One hundred sixty-seven (167) patients were treated with ciclofosfamida plus antraciclinas (61%) and 107 (39%) patients were treated with anthracyclines plus taxanes. Overall pathological response was 85%. Pathological complete response (pRC) was seen in 29 patients (10.5%). Partial responses was seen in 206 (75.0%) and 40 patients (14.5%) remained with stable disease. Highest pRC were obtained (8% vs. 13%) with the addition of taxanes.

One hundred sixty-one (161) patients were luminal (60.0%), 25 patients were HER2 (9.0%) and 40 triple negative (14.5%). Pathological responses complete were 8% in luminal, 20% in HER2 and 10% in the group of triple negative.

Significant differences were seen in SLE and SG according to molecular subtypes. Patients with pRC had no significant level of differences.

Conclusions

The incorporation of the taxanes to the neoadjuvant schema increased the number of pathological complete response (13% vs. 8%) but without achieving levels of significance.

The downsizing of the tumor enables, with a strict criteria of selection, conservative surgery with an acceptable result (8%) of local recurrence.

The breast cancer molecular classification identified subgroups with different response to systemic treatment. The more proliferative as the HER2 and triple negative present more pRC. The remaining with residual disease have worse evolution.

Key words

Neoadyuvancy. Locally advanced breast cancer. Surgery conservative. Molecular profile.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento neoadyuvante es en la actualidad parte fundamental del tratamiento multidisciplinario del carcinoma de mama localmente avanzado (CMLA). El mismo comprende un grupo heterogéneo de pacientes con tumores mayores de 5 cm, con o sin compromiso adeno-pático, y sin signos de metástasis a distancia. Se incluyen dentro de este grupo los estadios IIb, IIIA, IIIB y IIIC.¹ En nuestro medio corresponde a más del 20% de las consultas.²

A lo largo de las últimas décadas se han modificado las opciones de tratamiento neoadyuvante, a fin de obtener mayor número de respuestas patológicas completas (pCR), siendo que éstas constituyen un punto de relevancia en la evolución de las pacientes.³ Se ha observado un beneficio manifiesto a partir de la incorporación de taxanos a los esquemas clásicos con antraciclinas.⁴

Por otro lado, en los últimos años los tumores mamarios han sido reclasificados en base a sus perfiles de expresión génica. Los subtipos tumorales expresan diferencias moleculares, con fenotipos diferentes, evolución diversa y distinto grado de respuesta al tratamiento sistémico.⁵

La disminución de la carga tumoral con la quimioterapia preoperatoria ha permitido también individualizar subgrupos en los que se puede realizar tratamiento quirúrgico conservador sin condicionar un deterioro en su evolución.⁶

Es el objetivo de este trabajo el análisis retrospectivo de cada uno de estos aspectos en la población de CMLA no inflamatorio, en el Instituto Roffo, en un período de 15 años.

OBJETIVOS

- Evaluar la posibilidad de realizar cirugía conservadora en pacientes respondedoras al tratamiento neoadyuvante y su evolución

en el tiempo.

- Analizar el impacto de la incorporación de taxanos al tratamiento neoadyuvante en cuanto a la obtención de respuestas patológicas completas.
- Reclasificar a los tumores tratados de acuerdo a su perfil molecular, analizando la respuesta de los diferentes subtipos al tratamiento neoadyuvante.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 274 pacientes con CMLA no inflamatorio, que consultaron y completaron su tratamiento en el Departamento de Mastología y Oncología Clínica del Instituto Roffo, desde enero de 1989 hasta diciembre del año 2004 inclusive.

Se analizó el tratamiento quirúrgico implementado (mastectomía radical modificada o cuantrectomía más vaciamiento axilar) y su evolución en cuanto a recidivas locales (RL) y metástasis a distancia (Mts).

Se analizaron las respuestas clínicas y patológicas de acuerdo al criterio de evaluación de respuesta de tumores sólidos,^{7,8} subdividiéndolas en completas, parciales y enfermedad estable, luego del tratamiento neoadyuvante. El mismo incluyó 3 ciclos de antraciclinas (60 mg/m²) más ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 21 días o antraciclinas a igual dosis y esquema más taxanos (60 mg/m²) concurrente semanal por 7 ciclos. Las pacientes con receptores positivos recibieron tamoxifeno (20 mg/día) por 5 años al finalizar el tratamiento adyuvante.

Se clasificaron los tumores en base a su perfil inmunohistoquímico de acuerdo a la expresión de RE, RP y HER2, subdividiéndolos en luminal, HER2 y triple negativo, analizando la respuesta clínica y patológica de cada uno de los grupos, RL, metástasis a distancia, SLE y SG.

El método de análisis incluyó curvas de Kaplan-Meier y *log-rank test*.

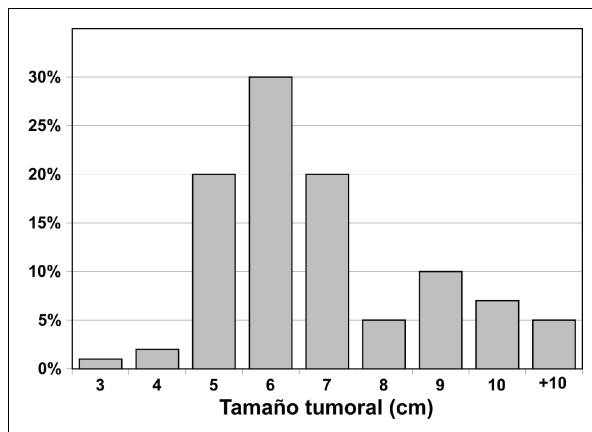


Figura 1. Tamaño tumoral de inicio.

RESULTADOS

En 274 pacientes las edades oscilaron entre 29 y 84 años, con una media de 52 años. El 53% consultó por un tumor en mama derecha y el 47% restante por un carcinoma en mama izquierda.

La estadificación de inicio fue: 179 pacientes (65%) estadio IIIA (T3-N1 / T0-3 N2); 80 pacientes (29%) estadio IIIB (T4a-c N0-2); y 15 pacientes (6%) estadio IIB (T3-N0).

La distribución de acuerdo al tamaño tumoral se describe en el Figura 1. La mediana de tamaño tumoral fue de 6 cm y el 70% de la población tenía tumores de entre 5 y 8 cm al momento del diagnóstico.

En el 71% de los casos correspondió a un carcinoma ductal (195), en el 23% a un carcinoma lobulillar (62), 3% ducto-lobulillar (8) y 3% otros tipos histológicos (9).

Objetivo 1: Evaluación del tratamiento quirúrgico

En 238 pacientes se realizó mastectomía radical modificada (87%) y en 36 pacientes cirugía conservadora (13%).

Los criterios de inclusión para cirugía conservadora fueron:

	Cirugía conservadora (n=36)	Mastectomía (n=238)
Recidiva local	3 (8,3%)	36 (15,0%)
Metástasis a distancia	11 (30,0%)	95 (39,0%)

Tabla I. Recidiva local y a distancia según tratamiento quirúrgico.

Esquema	pRC	pRP	pEE
Sin taxanos (n=167)	15 (8%)	125 (74%)	27 (16%)
Con taxanos (n=107)	14 (13%)	81 (75%)	13 (12%)
pRC: Respuesta completa patológica. pRP: Respuesta parcial patológica. pEE: Enfermedad estable patológica,			

Tabla II. Respuesta patológica según tratamiento sistémico.

- Respuesta clínica completa o casi completa.
- Adecuada relación entre volumen mamario y volumen tumoral.
- Confirmación intraoperatoria de márgenes negativos por congelación en toda su extensión.

De las pacientes tratadas con CC, 3 casos (8,3%) presentaron recidiva local *versus* 36 casos (15 %) de las pacientes con mastectomía.

Las pacientes que fueron a cirugía conservadora presentaron 12 respuesta clínica completa y 24 parciales. En la evaluación posoperatoria 9 pacientes tenían pRC y 27 parciales, 20 de ellas con restos tumorales menores de 2 cm.

Los datos de recidiva local y a distancia, diferenciados por el tratamiento quirúrgico se describen en la Tabla I.

Objetivo 2: Evaluación del tratamiento neoadyuvante

De las 274 pacientes, 167 fueron tratadas con ciclofosfamida más antraciclinas (61%), mientras que 107 (39%) fueron tratadas con antraciclinas más taxanos.

Respuesta obtenida

El rango de respuestas clínicas globales fue del 69%.

El rango de respuesta patológica global fue del 85% (235/274 pacientes). El mismo incluyó las respuestas patológicas completas (pRC) más las respuestas patológicas parciales (pRP).

La pRC de todo el grupo tratado fue de 29 pacientes (10,5%). Las pRP fueron 206 pacientes (75,0%) y 40 pacientes (14,5%) permanecieron con enfermedad estable (EE). El rango de progresión fue del 2,7%.

La media de seguimiento fue de 57 meses (3-172) con una mediana de 51 meses. La SLE fue del 27% y la SG del 39% a 5 años.

Cuando analizamos las diferencias de acuerdo al tratamiento sistémico, encontramos un rango de respuesta global patológica del 82% sin taxanos y 88% con taxanos.

Las diferentes respuestas patológicas obtenidas según tratamiento con o sin taxanos se resumen en la Tabla II.

Se obtuvo mayor pRC (8% *vs.* 13%) con la incorporación de taxanos, si bien la diferencia no alcanzó niveles de significación ($p=0,282$).

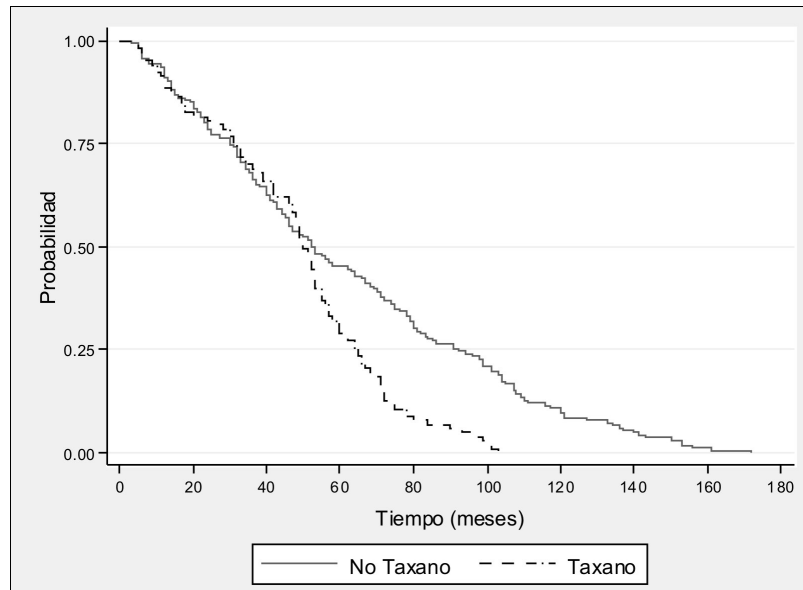


Figura 2. Sobrevida global entre taxanos y no taxanos.

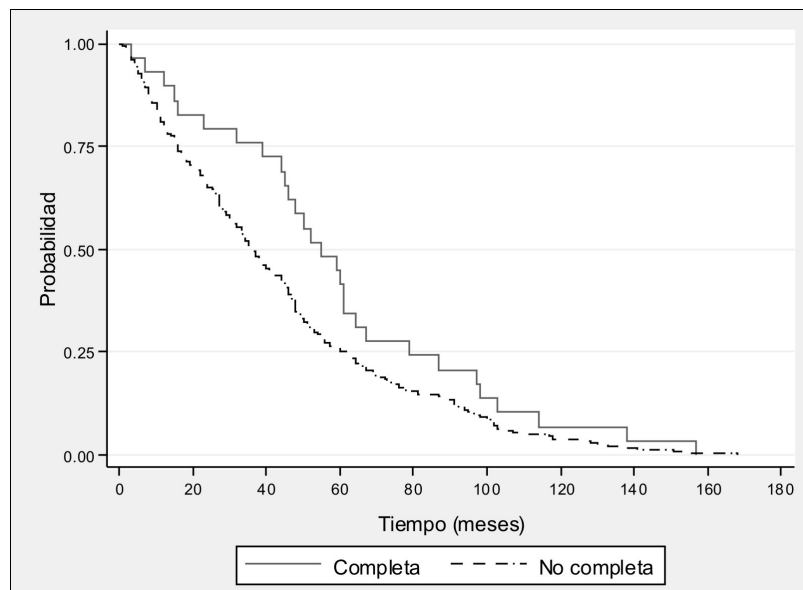


Figura 3. Sobrevida libre de enfermedad según respuesta patológica.

La SG y SLE fueron equivalentes entre ambos grupos (Figura 2).

Las pacientes que alcanzaron pRC, independientemente del esquema utilizado, tuvieron mejor SLE y SG que aquellas con enfermedad residual (Figuras 3 y 4).

Objetivo 3: Evaluación según clasificación molecular

Pudimos determinar el perfil inmunohistoquímico en 226 de 274 pacientes.

Los subgrupos identificados fueron: luminal,

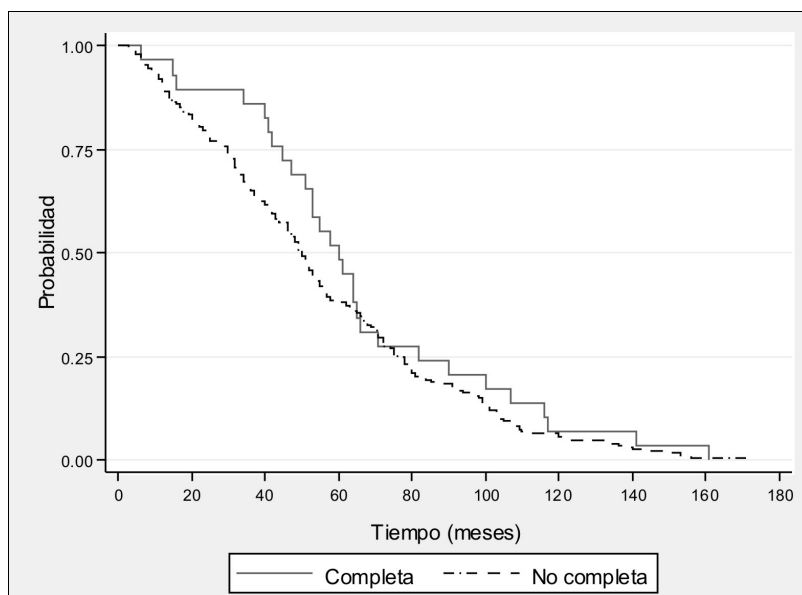


Figura 4. Sobrevida global según respuesta patológica.

Respuesta clínica (n=226/274)	Luminal n=161	HER2 n=25	Triple negativo n=40
Completa	12 (7,5%)	2 (8,0%)	7 (17,5%)
Parcial	108 (67,0%)	18 (72,0%)	26 (65,0%)
Estable	4 (25,5%)	5 (20,0%)	7 (17,5%)

Tabla III. Respuesta clínica de acuerdo al perfil molecular.

Respuesta patológica	Luminal	HER2	Triple negativo
Completa	14 (8%)	5 (20%)	4 (10%)
Parcial	122 (76%)	19 (76%)	30 (75%)
Estable	25 (16%)	1 (4%)	6 (15%)

Tabla IV. Respuesta patológica de acuerdo al perfil molecular.

Recidivas	Luminal n=161	HER2 n=25	Triple negativo n=40
Locales	17 (10,5%)	5 (20,0%)	6 (15,0%)
A distancia	51 (31,5%)	16 (64,0%)	20 (50,0%)

Tabla V. Recidiva local y a distancia de acuerdo al perfil molecular.

161 casos (60,0%) con RE/RP positivo; HER2, 25 casos (9,0%) con RE/RP negativos y HER2 positivo; y triple negativo, 40 casos (14,5 %) con RE/RP negativos y HER2 negativo.

Dentro del subgrupo luminal, 121 pacientes

(45%) fueron luminal A (RE/RP positivo, HER2 negativo); 16 pacientes (6%) fueron luminal B (RE/RP positivo, HER2 positivo); y 24 pacientes (9%) fueron luminal con RE/RP positivo y HER2 desconocido.

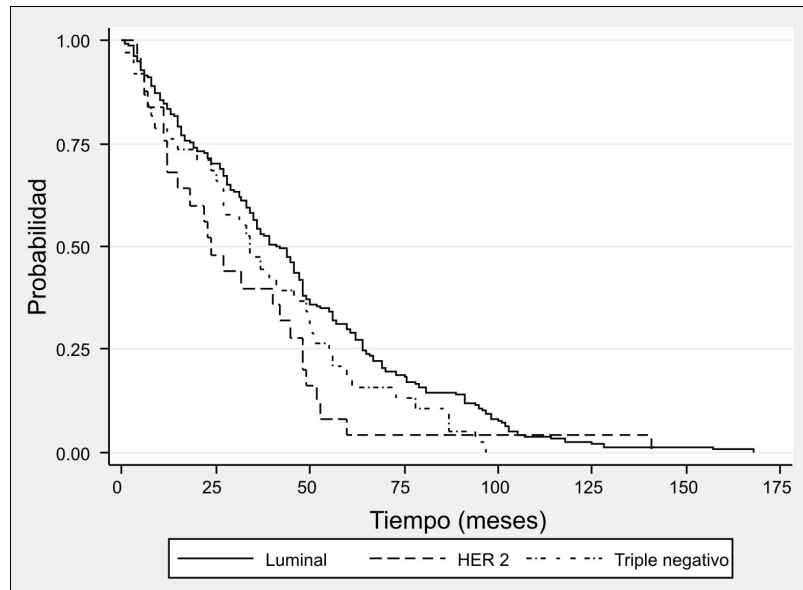


Figura 5. SLE según clasificación molecular.

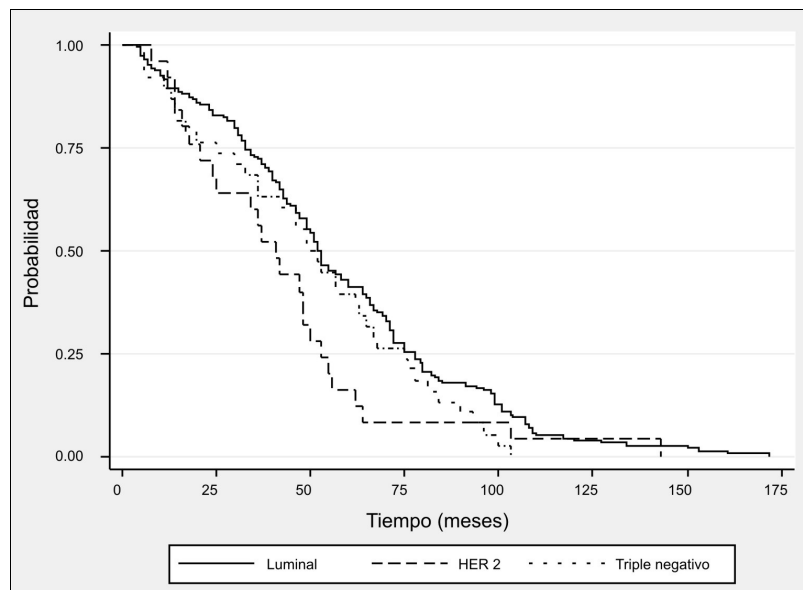


Figura 6. SG según clasificación molecular.

Las respuestas patológicas completas fueron del 8% en luminal, 20% en HER2 y 10% en el grupo de TN.

La totalidad de las respuestas clínicas obtenidas de acuerdo al perfil molecular se muestran en la Tabla III. Las respuestas patológicas se ven

en la Tabla IV.

En su evolución, los grupos HER2 y TN tuvieron mayor número de recidivas locales (20,0% y 15,0%) en comparación al luminal (10,5%). Diferencias similares se observaron en el número de metástasis a distancia (Tabla V).

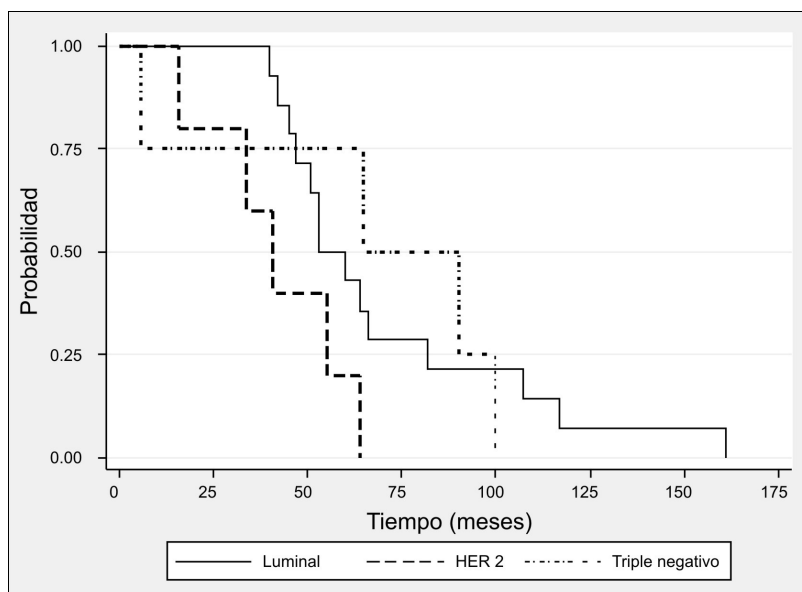


Figura 7. SG en pacientes con respuesta patológica completa.

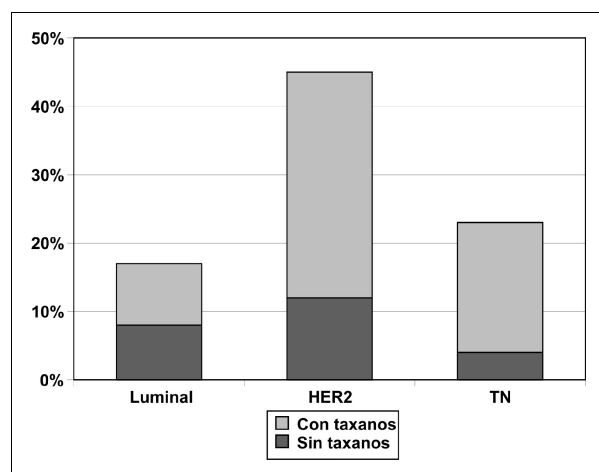


Figura 8. Respuestas patológicas completas con y sin taxanos de acuerdo al perfil molecular.

Las diferencias en SLE y SG de acuerdo a los subtipos moleculares mostraron diferencias significativas con valores de $p=0,0448$ y $p=0,0413$, respectivamente (Figuras 5 y 6).

La SG en pacientes con pRC no tuvo diferencias con nivel de significación ($p=0,1081$) (Figura 7).

El subtipo HER2 y triple negativo obtuvieron mayor beneficio con la incorporación de ta-

Subgrupo	Tratamiento	n	pRC
Luminal	Sin taxano	84	7 (9%)
	Con taxano	77	7 (8%)
HER2	Sin taxano	16	2 (12%)
	Con taxano	9	3 (33%)
Triple negativo	Sin taxano	24	1 (4%)
	Con taxano	16	3 (19%)

Tabla VI.

xanos en las respuestas patológicas completas (Figura 8 y Tabla VI).

DISCUSIÓN

El tratamiento neoadyuvante es actualmente uno de los pilares de la terapia multidisciplinaria del carcinoma de mama localmente avanzado.

La misma cuenta con algunas hipótesis que justifican su utilización como ser: 1) la iniciación rápida del tratamiento sistémico; 2) el testeo in vivo de la sensibilidad a las drogas; 3) la posibilidad de realizar cirugías menos extensas; 4) la disminución de la diseminación quirúrgica tumoral microscópica; 5) la prevención del crecimiento tumoral acelerado de metástasis subclínicas

Autor	Año	Número	BCT (%)	RL (%)
Calais	1994	158	49	8,0
Schwartz	1994	189	36	1,0
Toodbord	1997	147	65	20,0
Mareynat	1997	89	28	14,0
Danforth	1998	126	33	19,0
Kueres	1999	372	29	6,0
Htal. Fernández		72		23,0
IOAR	2010	274	13	8,3

Tabla VII. Recidivas locales en cirugías conservadoras postratamiento neoadyuvante.

luego de la resección del tumor primario; 6) la oportunidad de llegada de agentes citotóxicos con vascularización intacta.

Así también cuenta con desventajas teóricas, como son: 1) el retraso del tratamiento quirúrgico con la posibilidad de progresión; 2) la pérdida de información axilar para estadificación; 3) la posibilidad de que el tumor primario y las metástasis no respondan al mismo esquema de quimioterapia; 4) una mayor carga tumoral contra la cual debe actuar el tratamiento sistémico.⁹

Más allá de las opiniones encontradas y a pesar de no haber demostrado in vivo una mejoría en la sobrevida global en comparación al tratamiento adyuvante, la quimioterapia preoperatoria conlleva el beneficio de transformar tumores inicialmente inoperables en operables e incluso la posibilidad de realizar cirugías conservadoras en casos seleccionados.

Tratamiento quirúrgico

En nuestra serie, el número de cirugías conservadoras (CC) fue escaso (36/274 pacientes, 13%) debido a los estrictos criterios de inclusión. Esto es coincidente con trabajos internacionales como el NSABP B-18 donde sólo el 20% de los tumores inicialmente mayores a 5 cm fueron candidatos a cirugía conservadora.^{10,11} En nuestro trabajo más del 97% de los tumores fueron mayores a 5 cm. El 70% tenía tumores iniciales entre 5 y 8 cm y el 27% tumores mayores a 8 cm.

El mayor riesgo en la indicación de CC postratamiento neoadyuvante reside en los altos índices de recidivas locales (RL) publicados en algunas series nacionales¹² e internacionales,¹³ que pueden llegar a valores tan altos como el 23% (Tabla VII).

En nuestra serie el número de RL se mantuvo dentro de un rango aceptable para el procedimiento (8,3%) y las metástasis a distancia fueron similares entre ambos grupos quirúrgicos.

El análisis de SG y SLE entre los dos tratamientos quirúrgicos no se realizó debido al sesgo inicial de selección en el cual sólo las pacientes con respuestas clínicas completas o gran reducción del tamaño tumoral, fueron elegidas para cirugía conservadora.

Tratamiento sistémico

En nuestra serie el rango de respuestas patológicas globales fue del 85% (82% sin taxanos y 88% con taxanos). Valores similares se ven en la literatura, con rangos de respuesta global del 70% al 90% y pRC del 3,5% al 30,0%.^{9,14} Nuestro rango de pRC fue del 10,5%. No obstante, la gran variabilidad en los esquemas utilizados, así como la diversidad de tamaños tumorales incluidos en los diferentes trabajos, hace difícil la comparación.

Las respuestas patológicas completas aumentaron de un 8% a un 13% con la incorporación de taxanos, si bien dicha diferencia no alcanzó niveles de significación. No hubo bene-

ficio en la SG y SLE entre ambos grupos

En coincidencia con los trabajos internacionales,^{15,16} la obtención de pRC marcó una mejor evolución en comparación a las pacientes con enfermedad residual.

Clasificación molecular

Como hemos dicho el CMLA es una enfermedad muy heterogénea que incluye múltiples formas y combinaciones en su presentación. Dentro de este gran grupo de tumores hay dos extremos diferentes: un grupo de mujeres añosas con tumores indolentes de larga evolución y otro grupo de pacientes jóvenes con tumores rápidamente evolutivos y agresivos. Gran parte de esas diferencias residen en el perfil molecular intrínseco de esos tumores.¹⁷

Sabemos que la mejor manera de identificar dicho perfil es mediante el uso de *microarrays*. Lamentablemente su utilización en la práctica clínica es poco factible, por lo cual y en base a los datos presentados por Nielsen,¹⁸ es posible utilizar marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP y HER2) para correlacionarlos con un 94% al 100 % de certeza con los subtipos moleculares.

En base a estos datos subdividimos a las pacientes en luminal, HER2 y triple negativo.

No se consideró la diferenciación entre luminal A y B por ser este último un subgrupo muy pequeño para el análisis.

Muchos trabajos han explorado el efecto de la clasificación molecular en cuanto a la respuesta al tratamiento y sobrevida,¹⁹ llegando consistentemente a la conclusión de que el rango de pRC difiere considerablemente entre los subtipos moleculares.

En nuestra serie el rango de respuestas patológicas completas fue mayor en el grupo HER2 y TN (20% y 10%) *versus* al luminal (8%); sin embargo, no alcanzaron a las respuestas publicadas por series internacionales.^{20,21}

Por otro lado, los mayores porcentajes de

pRC alcanzada por los grupos HER2 y TN contrastan con las recidivas locales y metástasis a distancia, que fueron más numerosas en estos dos subgrupos más agresivos en comparación al luminal. Esto llevó a diferencias significativas en SG y SLE ($p=0,0448$ y $p=0,0413$).

Cuando analizamos las curvas de sobrevida, el grupo HER2 fue el que mostró peor evolución. Es importante considerar que esta serie de pacientes no fue tratada con trastuzumab, por lo cual es esperable que el agregado de terapéutica *target* pueda desplazar dicha curva hacia la derecha.

Por otro lado, las diferencias entre triple negativo y luminal no fueron tan marcadas como se ven en otros trabajos publicados. Esto puede deberse a la heterogeneidad que incluye el grupo TN, ya que en ellos no se determinó citoqueratina 5-6 y EGFR para identificar verdaderos *basal like*.

Los pacientes que alcanzaron pRC, independientemente del perfil inmunohistoquímico, se comportaron de manera similar con mejor evolución ($p= 0,1081$).²⁰

Los subtipos moleculares que impresionaron obtener un mayor beneficio de la incorporación de taxanos al tratamiento neoadyuvante fue el grupo de HER2 y triple negativo. No obstante, el número de pacientes fue escaso como para confirmar con mayor énfasis esta hipótesis.

CONCLUSIONES

La disminución del tumor primario permitió, con un estricto criterio de selección, la implementación de un tratamiento quirúrgico conservador con un resultado aceptable (8%) de recidivas locales.

La incorporación de los taxanos al esquema neoadyuvante aumentó el número de respuestas patológicas completas (13% *vs.* 8%) aunque sin alcanzar niveles de significación.

La clasificación molecular del cáncer de mama identifica subgrupos con diferente respuesta

al tratamiento sistémico.

Los más proliferantes como los HER2 y triple negativo, presentan mayores rangos de respuestas patológicas completas (20% y 10%) versus al luminal (8%).

Los HER2 y triple negativo con enfermedad residual presentan mayor número de RL y metástasis a distancia que el luminal, condicionando su peor evolución.

REFERENCIAS

1. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th ed. 2010.
2. Cresta Morgado C, Noblía C, González E, Armanasco E, Azar E, Sánchez P, Gallo A. Cáncer de mama. Estudio prospectivo de las condiciones socioculturales de las pacientes que modifican su diagnóstico y tratamiento en el IOAHR. Póster presentado en jornadas del IOAHR 5-6/10 del 2000.
3. Fisher B, Bryant J, Wolkmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-85.
4. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019-2027.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-752.
6. Bonadona G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1539-1545.
7. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
8. Husband JE, Schuartz LH, Spencer J. Evaluation of the response to treatment of solid tumors—a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. *Br J Cancer* 2004; 90: 2256.
9. Liu S, Melstrom L, Yao K, Russell C, Sener S. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101: 283-291.
10. Fisher B, 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; 15: 2483.
11. Rastogi P, Anderson S, Bear H, Gerer CH, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 778-785.
12. Allemand D, Núñez De Pierro A. Cáncer de mama localmente avanzado. Experiencia del grupo de trabajo del Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(79): 1-14.
13. Hunt K. Quimioterapia pre operatoria en cáncer de mama. Factores que pueden predecir la conservación mamaria. *Rev Arg Mastol* 2003; 22(77): 288-296.
14. Merajver SD, Weber BL, Cody R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2873.
15. Feldman LD, et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46: 2578.
16. Van der Hage JA, van der Velde C, Julián JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European organization for research and treatment of cancer. Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19(22): 4224-4237.
17. Huber K, Carey L, Wazen D. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence and response to therapy. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19(4): 204-10.
18. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-74.
19. Rouzier R, Perou Ch, Symmans W, Ibrahim N, Fan Ch, Ross J, Hortobagyi G, Pusztai L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 15: 5678-5685.
20. Carey L, Dees C, Sawyer L, Moore D, Gram M, Perou Ch. Triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13(8): 2329-2334.
21. Liedke C, Mazouni CH, Hess K, González Angulo AM, Hortobagyi G, Pusztai L, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1275-1281.

DEBATE

Dr. Dávalos: El trabajo es muy interesante, pero creo que no refleja el título, porque hablan del impacto pronóstico de acuerdo al perfil molecular y es un pseudoperfil molecular. Porque, como usted lo dijo, el perfil molecular se hace

por el *microarray*. No sé si por inmunohistoquímica se puede establecer un perfil molecular y en el perfil molecular tampoco existe el triple negativo, existe el basal. Entonces, creo que tendrían que haber puesto "el impacto pronóstico de acuerdo a los estudios inmunohistoquímicos", porque si no se crea una confusión y partir de mañana todos vamos a empezar a hacer perfiles moleculares en nuestros lugares de estudio. Entonces, creo que tenemos que ser más estrictos en aquello que queremos expresar y ver que estamos comparando resultados con microscopio convencional y con estudios inmunohistoquímicos y no estamos analizando verdaderos perfiles moleculares.

Dra. Montoya: En realidad por eso puntualicé que sabemos que hablar del perfil molecular en sí, implica mucho más que los marcadores inmunohistoquímicos; los marcadores inmunohistoquímicos son sólo una parte o reflejan una parte de ese perfil genético. Lo cierto es que en la mayoría de los trabajos lo que se utiliza son los perfiles inmunohistoquímicos, porque realmente la tecnología de *microarray* no es algo aplicable. Coincido con usted en cuanto a que lo ideal sería la subdivisión por *microarray*; realmente no es algo aplicable en nuestro medio. Por eso también tuve la puntualidad de no hablar de *basal like*, hablamos de triple negativo y considero que puede adolecer de toda la heterogeneidad de la población, porque no subdividí ni hablé específicamente de *basal like*, hablé de tumores negativos para los receptores HER2, que es lo que actualmente trabajamos. Me parece igual que es valorativa la intención que tuvimos de empezar a ver cómo se comportan nuestros tumores, por lo menos de acuerdo a esta subdivisión que tiene estrecha relación con el perfil molecular. Fue un poco ésa la intención, pero es cierto que si quisiéramos específicamente hablar de los perfiles moleculares lo ideal sería hacerlo por *microarray*.

Dr. Borghi: Quería hacer una pregunta acerca de la quimioterapia. ¿Los tratamientos

neoadyuvantes fueron antraciclina-ciclofosfamida, fueron ciclos iguales, fueron cuatro más cuatro de taxanos, fueron mezclados, fueron todos iguales?

Dra. Montoya: Fueron todos iguales. En el grupo que fue con antraciclina y ciclofosfamida siempre se hacen 3 ciclos, se revalúa a la paciente previo a la cirugía y 3 ciclos posteriores y se cambia de acuerdo a la respuesta obtenida. En los últimos años se hizo adriamicina con taxanos en forma concurrente, adriamicina por 3 ciclos y taxano semanal por 7 ciclos. Pero todas recibieron el mismo tipo de tratamiento. Esto fue un poco también lo que nos interesó, porque es una población homogénea de acuerdo a los tratamientos.

Dr. Borghi: En los casos en que la axila era negativa, ¿el centinela se lo hicieron antes o después de la quimioterapia?

Dra. Montoya: Esto es una recopilación hasta el 2004. Actualmente nosotros tenemos un protocolo en curso de investigación de ganglio centinela, pero todavía con vaciamiento axilar y posterior a la neoadyuvancia; no hacemos ganglio centinela antes de comenzar el tratamiento neoadyuvante.

Dra. Vico: Me parecía que era interesante que aclararan el concepto de taxanos y antraciclinas, porque hay distintos lineamientos. Los taxanos semanales son bastante más recientemente incorporados; llama un poco la atención que toda su población entró con los taxanos semanales. Además, durante muchos años dividíamos el tratamiento neoadyuvante; hacíamos una parte de tratamiento neoadyuvante, después se solía hacer la cirugía y después se completaba con el tratamiento neoadyuvante. Hacer todo el tratamiento neoadyuvante en forma completa, es un lineamiento prácticamente de los últimos años.

Dra. Montoya: No hicimos todo el tratamiento neoadyuvante en forma completa; hicimos 3 ciclos, cirugía y 3 ciclos posteriores. Actualmente, pero esto es reciente, intentamos to-

dos los ciclos de tratamiento neoadyuvante previo, a fin de obtener máxima respuesta. Pero estas pacientes fueron esquema 3 ciclos, cirugía y 3 ciclos. En taxanos, semanal.

Dra. Vico: En muchos centros incorporan otro tipo de taxanos. El grupo del Instituto Roffo usó solamente paclitaxel, pero hay líneas de tratamiento con respuestas que a lo mejor pueden mejorar el 13% que ustedes obtuvieron; son las combinaciones de antraciclina y docetaxel, que es otra forma de administrar el tratamiento neoadyuvante.

Dra. Pedernera: Usted habla de los *micro-array* y sabemos que necesita cantidad específica de masa tumoral para hacer un perfil inmunológico. Qué experiencia hay en ese trabajo que usted presentó (hecho afuera), donde si tenemos clasificación de remisión completa, es remisión histológica completa, no tiene masa tumoral. Si tiene remisión histológica con lesión residual, tiene que seleccionar el taco que no esté contaminado con necrosis. En general la mama no hace necrosis al tratamiento adyuvante. Lo único que les quedaría para hacer el perfil molecular, serían los que no tienen remisión.

Dra. Montoya: Lo que pasa es que el perfil molecular estuvo dado. Nosotros hacemos una biopsia *tru cut* previa, donde se establece el diagnóstico y ya se hace sobre esa muestra; es decir, antes de empezar el tratamiento neoadyuvante se establece el perfil molecular. Después se hace el análisis de la respuesta patológica, pero la muestra es previa al tratamiento neoadyuvante. Disculpe que no lo puntualicé.

Dr. Ábalo: Me llamó la atención el escaso número de tratamientos conservadores que pudieron hacer en las pacientes. El rango para considerar una paciente con carcinoma de mama localmente avanzado es muy amplio, puede ir desde un T3 de 5,5 cm a un T4 con N3. Entonces, ¿hay alguna forma de que puedan discriminar en los grupos el tipo de localmente avanzado que han considerado? Porque a lo mejor si usted trata un T3, es más probable que consiga

mayores reducciones tumorales y pueda hacer tratamiento conservador, y en el otro no.

Dra. Montoya: En realidad, no lo discriminamos específicamente por estadificación. Lo cierto es que no es la intención del tratamiento neoadyuvante aumentar el número de cirugías conservadoras. La indicación de la cirugía conservadora fue casi una obligación en esas pacientes que han tenido una respuesta clínica completa con imágenes que eran coincidentes con el examen clínico. Entonces, por eso creo que es escaso, porque consideramos el alto valor de las recidivas locales. Fue más una obligación de las pacientes que una elección nuestra, el tema de las cirugías conservadoras.

Dr. Allemand: Con respecto al planteo que hizo el Dr. Dávalos Michel coincido, creo que el título debería ser con respecto al inmunofenotipo del tumor. Creo que la terminología correcta sería inmunofenotipo y no el perfil molecular. Voy a hacer una pregunta que tiene que ver con los tamaños. Nosotros tenemos experiencia institucional con respecto al uso del tratamiento neoadyuvante. Una de las cosas que hemos visto es que los tumores grandes no responden a la quimioterapia. Entonces, cuando yo leo en los trabajos, sobre todo en publicaciones norteamericanas que tienen tasa de respuestas globales del 80% o del 90%, lamentablemente lo que estamos comparando son peras y manzanas. Es decir, ellos hablan de tumores que miden 1, 2 ó 3 cm que obvio, tienen la chance de desaparecer. A lo largo de mis 37 años como médico, no he visto nunca desaparecer un tumor de 10 cm. Entonces, ¿en la tasa de respuestas completas que tuvieron ustedes, qué tamaño tenían los tumores?

Dra. Montoya: Inicialmente, la mayoría eran mayores de 5 cm, pero no de 10 cm. Coincidió plenamente que cuando uno compara los resultados, los trabajos internacionales incluyen tamaños tumorales muchísimo menores; eso limita.

Dr. Allemand: Uno tenía cierta esperanza

en pensar que los inmunofenotipos iban a colaborar más en esto. Yo personalmente creo que los inmunofenotipos podrán colaborar con tumores de 2 cm, donde tal vez uno no imagine ni la cirugía. Ahora, en los tumores de 5, 6, 7 ú 8 cm, en la experiencia personal que tengo, nunca hemos visto más que respuestas parciales menores. Creo que hoy los inmunofenotipos pueden hacernos excluir pacientes de tratamiento neoadyuvante que pueden ir a cirugía inicial; es decir, me refiero a una mastectomía, cuando son tumores luminales. Los tumores luminales tienen una tasa de respuesta pobrísima al tratamiento sistémico adyuvante. Esto también es una experiencia nuestra, ahora retrospectiva. Revisando los tacos, las pacientes con inmunofenotipos de luminales (extrapolando, para utilizar el término correcto), que sobreexpresaban receptores de estrógeno y progesterona altos y HER2 negativo, respondían muy poco al tratamiento adyuvante.

Dr. Borghi: Quizás la pregunta es para los patólogos. Algunos tumores cuando responden al tratamiento de quimioterapia y/o neoadyuvante, lo hacen achicándose en forma concéntrica, pero otros lo hacen en forma fragmentada. Para la evaluación de esa respuesta creo que las imágenes no nos ayudan. Pregunto, ¿los patólogos nos ayudan en eso para entender la respuesta?

Dra. Montoya: Las imágenes no nos ayudan. La verdad es que nosotros pedimos la mamografía tanto previo al inicio del tratamiento neoadyuvante y previo a la cirugía. Muchos trabajos priorizan la utilidad de la resonancia magnética para ver este tipo de respuesta fragmentada. No tenemos posibilidad de pedirles esto a todas las pacientes y eso también es algo que nos hace todavía recapacitar, cuando vamos a indicar una cirugía conservadora. Pero sí, hay que evaluarlo. Habría que incorporar la tecnología.