

SESIONES CIENTÍFICAS  
TRABAJO ORIGINAL

# Quimioterapia Neoadyuvante en Tumores Luminales

## Experiencia del Hospital Oncológico Marie Curie

M. Laura Santoro\*,  
V. Sanchotena\*<sup>2</sup>, M. Sarria\*<sup>3</sup>,  
D. Flaks\*<sup>4</sup>, D. Maltagliatti\*<sup>5</sup>,  
C. Gon\*<sup>6</sup>, M. Poledri\*<sup>7</sup>, F. Costa\*<sup>8</sup>,  
M. Carrasco\*<sup>9</sup>, C. Temple\*<sup>10</sup>,  
C. Arias\*<sup>11</sup>

### RESUMEN

#### Introducción

La quimioterapia neoadyuvante (QTn) es una herramienta de uso cada vez más frecuente en el tratamiento del cáncer de mama. su repercusión es objetivada a partir de parámetros clínicos (examen físico y estudios por imagen) y parámetros anatomo-patológicos sobre la pieza quirúrgica. Existe variabilidad en el impacto de la Qt según el subtipo molecular. Este estudio evalúa el grado de respuesta (clínica y patológica) a la QTn de las pacientes con cáncer de mama subtipo luminal y la tasa de cirugías conservadoras en este subgrupo.

#### Objetivo

Describir la tasa de respuesta clínica y patológica obtenida en el subgrupo de pacientes luminales y evaluar la tasa de conversión a cirugía conservadora luego del tratamiento neoadyuvante.

#### Material y método

Se analizaron 220 historias clínicas pertenecientes a pacientes que realizaron neoadyuvancia en el periodo 2014-2017 en el Servicio de

\* Médica Toco-ginecóloga. Concurrente en el servicio de patología mamaria del hospital Marie Curie santoromarialaura12@gmail.com

\*<sup>2</sup> Cirujana General con certificación en Mastología. Médica de planta del hospital Marie Curie metacrom@hotmail.com

\*<sup>3</sup> Médica Toco-ginecóloga en ámbito privado marielsarria84@gmail.com

\*<sup>4</sup> Médico Toco-ginecólogo con certificación en Mastología. Médico de planta del hospital Marie Curie flaksd@hotmail.com

\*<sup>5</sup> Médica Toco-ginecóloga, especialista universitaria en Mastología. Médica de planta en el hospital Marie Curie danielamaltagliatti@hotmail.com

\*<sup>6</sup> Médica toco-ginecóloga con acreditación en Mastología. Médica de planta del hospital Marie Curie gon\_carina@hotmail.com

\*<sup>7</sup> Médico toco-ginecólogo planta del hospital aeronáutico. mpoledri@hotmail.com

\*<sup>8</sup> Médica cirujana residente de mastología del hospital marie curie costa.mflores@gmail.com

\*<sup>9</sup> Médica toco-ginecóloga. Instructora de residentes de mastología del hospital Marie Curie girasoles3004@yahoo.com.ar

\*<sup>10</sup> Médica toco-ginecóloga. Residente de posbasica de mastología del hospital Marie Curie cecitemple@gmail.com

\*<sup>11</sup> Médica toco-ginecóloga acreditada en mastología, coordinadora del servicio de patología mamaria del hospital Marie Curie. patriarias@hotmail.com

Patología Mamaria del Hospital Oncológico Marie Curie. Se incluyeron 78 pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor subtipo luminal A y B, Her 2 negativas. Se evaluó la tasa de respuesta clínica, patológica y la tasa de cirugía conservadora.

## Resultados

Se clasificaron como Luminal A el 26.9% (n=21) de las 78 pacientes, y Luminal B el 73.1% (n=57). La distribución por tamaño tumoral fue: T1 en el 1.25% (n= 1); T2 en 46.1% (n= 36); T3 en 37.2% (n=29) y T4 en el 15.4% (n=12) de los casos. No presentaban compromiso axilar (N0) el 24.3% de las pacientes (n=19), y se vio afectación ganglionar el 75.5 % (n= 59). El Estadio clínico más frecuente fue el III A (32% = 25 pacientes). El 60.3% (47 pacientes) de los casos tenía indicación de mastectomía de inicio y el 39.7% (41 pacientes) eran candidatas a cirugía conservadora. Posterior a la quimioterapia, se indicaron cirugías conservadoras en el 52.6 % (n=41) y mastectomía en el 47.4% (n= 37), con una tasa de conversión a cirugía conservadora del 24.4%. La respuesta clínica completa fue del 28.2% (n=22) y la respuesta patológica completa del 16.6%.

## Conclusión

Se observó una respuesta clínica y patológica acorde a la experiencia de otros centros, sobre todo en el subtipo luminal B, con una alta tasa de conversión a cirugía conservadora del 24.4%. Esto nos permite considerar la quimioterapia neoadyuvante como una opción de tratamiento válida para aquellas pacientes con cáncer de mama subtipo luminal B- Her 2 negativa.

## Palabras Claves

Cáncer de mama, quimioterapia neoadyuvante, tumor luminal, cirugía conservadora.

## ABSTRACT

### Introduction

Neoadjuvant chemotherapy (QTn) is a tool that is increasingly used in the treatment of breast cancer. its repercussion is objectified based on clinical parameters (physical examination and imaging studies) and anatomic-pathological parameters on the surgical specimen. There is variability in the impact of Qt according to the molecular subtype. This study evaluates the degree of response (clinical and pathological) to the QTn of patients with luminal subtype breast cancer and the rate of conservative surgeries in this subgroup.

### Objective

To describe the clinical and pathological response rate in the subgroup of luminous patients and to evaluate the conversion rate in a conservative surgery after neoadjuvant treatment.

### Material and method

We will analyze 220 clinical records belonging to patients that developed during the 2014-2017 period in the Breast Pathology Service of the Marie Curie Oncology Hospital. We included 78 patients with a diagnosis of invasive carcinoma luminal subtype A and B, their 2 negative. The clinical and pathological response rate and the rate of conservative surgery in each group were evaluated.

### Results

Luminal A was classified as 26.9% (n = 21) of the 78 patients, and Luminal B was 73.1% (n = 57). The distribution by tumor size was: T1 at 1.25% (n = 1); T2 at 46.1% (n = 36); T3 in 37.2% (n = 29) and T4 in 15.4% (n = 12) of the cases. There is no axillary involvement (N0) in 24.3% of the patients (n = 19), and the ganglion was affected 75.5% (n = 59). The most frequent clinical stage was III A (32% = 25 patients). Sixty-three percent (47 patients) of the cases had an initial mastectomy indication and 39.7% (41 patients) were candidates for conservative surgery. After chemotherapy, conservative surgeries were indicated in 52.6% (n = 41) and mastectomy in 47.4% (n = 37), with a conversion rate to conservative surgery of 24.4%. The complete clinical respon-

se was 28.2% (n = 22) and the complete pathological response was 16.6%.

## Conclusion

A clinical and pathological response was observed according to the experience of other centers, especially in luminal subtype B, with a high conversion rate to conservative surgery of 24.4%. This allows us to consider neoadjuvant chemotherapy as a valid treatment option for those patients with luminal B-Her 2 negative breast cancer.

## Key words

Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, luminal tumor, breast conserving surgery.

## INTRODUCCION

La quimioterapia neoadyuvante (QTn) es una herramienta de uso cada vez más frecuente en el tratamiento del cáncer de mama. Su indicación era exclusiva para el cáncer inflamatorio y el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA). Hoy en día estos criterios han cambiado y su aplicación no es solo para estos casos, ya que muchos centros incluyen también cáncer de mama en estadios iniciales.

Diversos ensayos clínicos<sup>1,2,3</sup> han estudiado la utilización de quimioterapia en estadios tempranos, demostrando que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global eran equivalentes ya sea antes o después de la cirugía primaria. La ventaja de realizar la neoadyuvancia radica en: volver operables aquellos pacientes que eran inoperables de inicio, poder evaluar la eficacia temprana del tratamiento sistémico empleado, valorando in vivo la respuesta tumoral<sup>4</sup>, conseguir un control temprano de la enfermedad micrometástasica y evaluar posibles tratamientos dirigidos según la enfermedad residual obtenida.

La cirugía conservadora pos-neoadyuvancia está asociada a mejores resultados cosméticos y mejoría en la calidad de vida, com-

parada con la mastectomía. Los dos objetivos principales del cirujano al realizar una cirugía conservadora son obtener márgenes libres del tumor (factor más importante implicado en la recidiva local)<sup>5</sup>, y lograr un buen resultado cosmético. Asimismo, se ha trasladado el concepto conservador al manejo de la axila luego de la QTn, el cual actualmente es un tema en evaluación.

Dentro de todos los cánceres de mama, el subtipo luminal representa el 75-80%. Se caracteriza por presentar positividad de los receptores hormonales (mayor al 1%). El subtipo luminal A presenta elevada hormono sensibilidad, alta expresión tanto del receptor de estrógeno como de progesterona, baja tasa de duplicación e índice mitótico y grado tumoral bajos. El subtipo luminal B, es un subgrupo muy heterogéneo de tumores, con mayor tasa de duplicación, alto índice mitótico y alto grado tumoral, menor hormono sensibilidad y variada respuesta a la quimioterapia.

La positividad de los receptores hormonales es un factor predictivo de respuesta a la hormonoterapia y al mismo tiempo es considerada un probable factor de baja respuesta a la quimioterapia<sup>6,7,8</sup>.

La respuesta al tratamiento neoadyuvante se evalúa en forma clínica y anatomopatológica. La respuesta clínica considera el examen físico y los métodos por imágenes, mientras que la respuesta patológica se basa en el estudio de la pieza quirúrgica. Se define como respuesta patológica completa (pCR) a la ausencia del componente infiltrante tanto en la mama como en la axila.

La pCR es considerada un subrogante de supervivencia libre de enfermedad (DFS), y un marcador indirecto de supervivencia global (OS).

Existe una gran variabilidad en la pCR entre los diferentes subtipos moleculares; los tumores luminales se describen como el subtipo tumoral con menor respuesta a la inducción quimioterápica con tasas de pCR entre el 2- y el 10% de acuerdo a la literatura<sup>9</sup>.

En este estudio se describen las características clínicas de las pacientes con cánceres de mamas subtipo luminal sometidas a la QTn, se evalúa su respuesta clínica y patológica, así como la tasa de cirugías conservadoras que se pudieron lograr luego del tratamiento quimioterápico inicial.

## OBJETIVOS

1. Describir las características clínicas y anatómo-patológicas de la población con cáncer de mama luminal, diagnosticado por inmunohistoquímica, que realizaron quimioterapia neoadyuvante.
2. Evaluar la tasa de conversión a cirugía conservadora luego del tratamiento.
3. Describir la tasa de respuesta clínica y patológica obtenida según el subtipo molecular luminal A y luminal B.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Se revisaron un total de 220 historias clínicas de pacientes asistidas en el hospital Oncológico Marie Curie (Buenos Aires, Argentina) en el periodo enero de 2014 y diciembre de 2017, con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama que realizaron quimioterapia antes del tratamiento quirúrgico.

De éstas, se analizaron 78 pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión.

### Criterios de inclusión de las pacientes

- Pacientes con tumores de mama con diagnóstico anatómo-patológico de carcinoma infiltrante que hayan realizado quimioterapia neoadyuvante.
- Subtipo molecular luminal por inmunohistoquímica en la biopsia por punción.

La expresión de receptores hormonales se consideró positiva con tinción mayor al 1% de los núcleos de las células tumorales.

Los subtipos moleculares fueron analizados por IHQ de acuerdo a recomendación de St. Gallen 2013.<sup>10</sup> (Tabla 1). Se definió dentro de los luminales a dos grupos:

**Tabla 1. Clasificación de los subtipos intrínsecos determinados por IHQ**

Subtipo molecular	Definición clinicopatológica propuesta
Luminal A	Luminal A - Contar con los siguientes criterios: • RE+*, RP ≥ 20%, HER2-, Ki67 <14%
Luminal B	Luminal B HER2- - RE+, HER2- y al menos uno de los siguientes: Ki67 ≥ 14%, RP < 20% Luminal B HER2+ - HER2+, RE+, cualquier RP, cualquier Ki67
ERB-B2 sobreexpresado	HER2 (no luminal) - HER2+, RE y RP ausentes, cualquier Ki67
Tipo basal (basal-like)	Triple negativo - RE- y RP-, HER2-

\*RE+ se considera ≥ 1%

(Adaptado de St. Gallen 2013)<sup>11</sup>

- Luminales A: RE+, HER2 negativo. Ki67 bajo (< 14%) o RP >=20%.

- Luminales B: RE +, Her2 negativo, Ki67 bajo o RP - o bajo (<20%) o ki67 alto (>14%).

• Sin sobreexpresión del Her 2.

### Criterios de exclusión

• Pacientes con cirugía primaria.

• Pacientes que no se contaba con la inmunohistoquímica de la biopsia inicial.

• Pacientes con tumores con sobreexpresión del Her 2 neu.

• Pacientes con tumores con Receptores hormonales negativos.

• Paciente con Metástasis de inicio.

Las variables analizadas fueron:

- edad en el momento del diagnóstico
- tamaño tumoral de inicio(T)
- estado axilar (N)
- estadio clínico (TNM)
- tipo histológico
- tratamiento neoadyuvante recibido
- respuesta clínica y patológica obtenida
- cirugía realizada
- tratamiento adyuvante posterior

Las biopsias se realizaron con aguja gruesa (Tru-Cut) en la institución y fueron analizadas por el servicio de anatomía patológica del hospital, las pacientes que acudían al servicio con el diagnóstico establecido, ya sea en otra institución o en otro país, se les pedía los tacos de revisión de las muestras y se analizaban en anatomía patológica del hospital.

Previo al inicio de la quimioterapia, de no ser posible la colocación de un clip en la lesión, se realizó un tatuaje cutáneo con tinta china en la proyección del centro de la lesión.

La medición de la respuesta imagenológica se realizó con mamografía y/o ecografía mamaria.

El estudio histológico de la pieza quirúrgica es el que determina enfermedad residual y respuesta patológica a la terapéutica neoadyuvante. Se utiliza el sistema RCB (Residual Cancer Burden)<sup>11</sup> para clasificar esta respuesta.

Para el estudio estadístico se utilizó el test de Chi cuadrado tanto para los gráficos descriptivos como para comparar proporciones, el test de Mann Whitney para comparar medias y el uso de un análisis factorial de correspondencias para describir agrupamientos de pacientes.

**Tabla 2. Características de las pacientes.**

	N	%
T1	1	1.3
T2	36	46.1
T3	29	37.2
T4	12	15.4
NO	19	24.3
N1	45	57.5
N2	8	10.3
N3	6	7.7
MO	77	98.7
M1	1	1.3
Estadio Ila	13	16.7
E IIb	23	29.5
E IIIa	25	32.1
E IIIb	10	12.8
E IIIc	6	7.7
E IV	1	1.3
Ductal	74	84.4
Lobulillar	3	3.8
Ductolobulillar	1	1.3
luminal A	21	26.9
luminal B	57	73.1

## RESULTADOS

Se evaluaron en este trabajo 78 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión. Analizando las características clínicas de la población en estudio, nuestras pacientes eran en su mayor parte posmenopáusicas, con un promedio de edad de 52 años (con un desvío standard de 14.6 años), de bajo nivel socioeconómico, que no realizaban controles mamarios de rutina (tabla 2)

La forma de presentación más frecuente fue el nódulo palpable de más de 2 cm con axila positiva al momento del examen. El 52% (n=41) de las pacientes presentaban cáncer de mama localmente avanzado de inicio.

La distribución por tamaño tumoral fue: T1 en el 1.25% (n= 1); T2 en 46.1% (n= 36); T3 en 37.2% (n=29) y T4 en el 15.4% (n=12) de los casos. No presentaban compromiso axilar (N0) el 24.3% de las pacientes

(n=19), y se vio afectación ganglionar el 75.5% (n= 59). El Estadio clínico más frecuente fue el III A 32% (n= 25 pacientes) seguido por el IIB 29.5% (n= 23 pacientes).

Los subtipos histológicos predominantes fueron el carcinoma ductal infiltrante 84.4% (n= 74) y el lobulillar infiltrante 3.9% (n=3). (Grafico 1)

Los tumores fueron clasificados con el subtipo Luminal A 27% (n= 21) y Luminal B 73% (n=57) (Gráfico 2)

En cuanto al tratamiento quimioterápico, el 94,4% (n= 74) de las pacientes utilizó un esquema basado en Antraciclinas y Taxanos. En todos los casos se utilizaron 4 ciclos de Adriamicina y Ciclofosfamida y una media de 11 ciclos de Taxanos semanales (DS 3.37).

La respuesta clínica fue completa en el 28.2% de las pacientes (n=22) y parcial en el 71,8% de los casos (n= 56). Al analizarlos según el subtipo tumoral, el 80.9% (n=17) de las lesiones luminales A presentaron una respuesta clínica parcial y el 19.1% (n=4) una respuesta clínica completa. El subtipo luminal B; 68.4% (n= 39) tuvieron una respuesta clínica parcial y 31.6% (n=18) obtuvieron una respuesta clínica completa. (Gráfico 3)

Gráfico 1. Estadio tumoral inicial

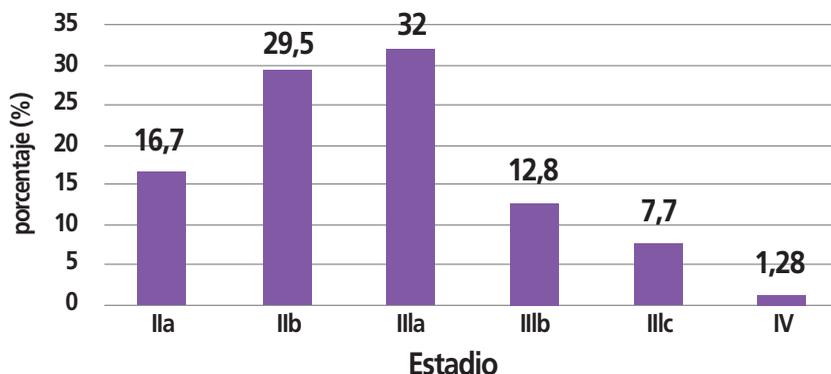


Gráfico 2. Distribución según subtipo molecular

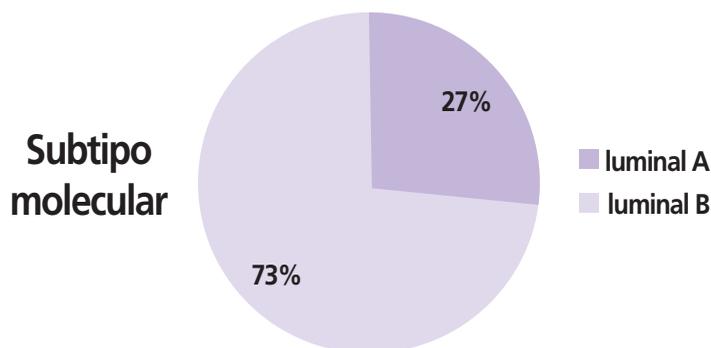


Gráfico 3. Respuesta clínica

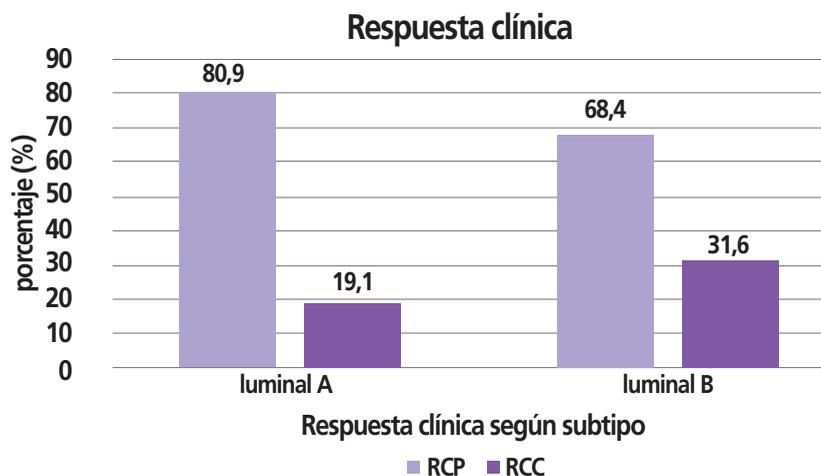
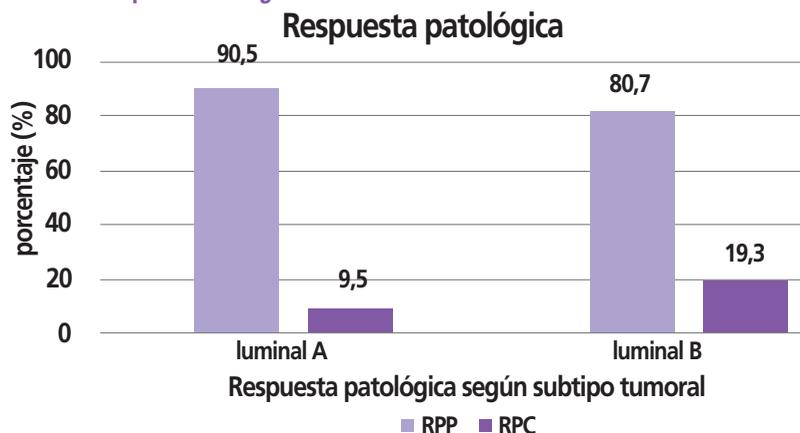


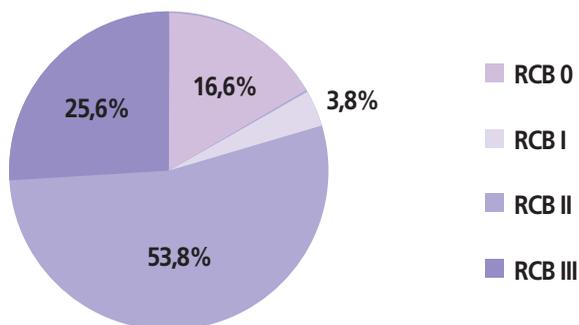
Gráfico 4. Respuesta Patológica



La respuesta patológica completa fue del 16.6% (n=13) y la respuesta patológica parcial fue del 83.4% (n=65). Al analizar según el subtipo tumoral, 90.5% (n=19) de las pacientes luminales A tuvieron una respuesta parcial y el 9.5% (n=2) una respuesta completa, mientras que en el subgrupo de luminales B el 80.7% (n=46) de las pacientes tuvieron una respuesta patológica parcial y el 19.3% (n=11) la respuesta fue completa. (Gráfico 4)

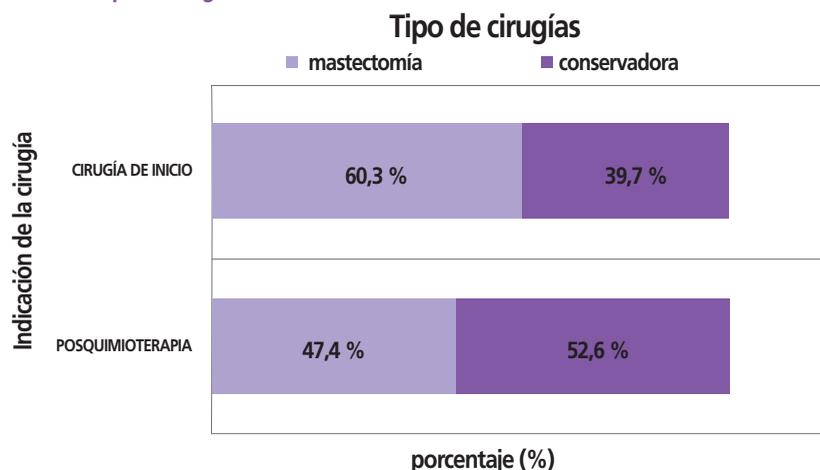
Gráfico 5: Distribución del RCB

**Estudio anatomopatológico**



Según la clasificación del Residual Cancer Burden (RCB) al estudiar la pieza anatomopatológica el 16.6% (n=13) presentaban un RCB 0, el 3.8% (n=3) RCB I, el 53.8% (n=42) RCB II y el 25.6% (n=20) RCB III. (Gráfico 5)

Gráfico 6. Tipo de cirugías realizadas



Del total de pacientes, el 60.3% (n= 47) tenían indicación de mastectomía de inicio, ya sea por multicentricidad, tamaño tumoral o por relación entre el tamaño tumoral y el volumen mamario. Y el 39.7% (n=31) eran candidatas a una cirugía conservadora, independientemente de la respuesta a la quimioterapia de inducción.

Al analizarlas luego del tratamiento quimioterápico, las cirugías conservadoras finamente fueron el 52.6% (41) y las mastectomías realizadas fueron del 47.4% (37). Calculando una tasa de conversión a cirugía conservadora del 24.4% (n=10). (Gráfico 6)

En cuanto a los tratamientos adyuvantes posteriores a la cirugía, la radioterapia (RT) fue aplicada en el 84.6% (n= 66) de las pacientes analizadas.

De las 41 cirugías conservadoras finalmente realizadas, el 88% (n=36) pacientes recibieron la RT como tratamiento adyuvante. Las pacientes que no recibieron la RT pos cirugía conservadora fue principalmente por problemas socioeconómicos y por la falta de adhesión al tratamiento.

De las 37 pacientes que fueron a mastectomía, el 97% (n= 30) recibieron RT pos mastectomía, este alto porcentaje se debe al tamaño tumoral de inicio y principalmente al compromiso ganglionar residual en estas pacientes.

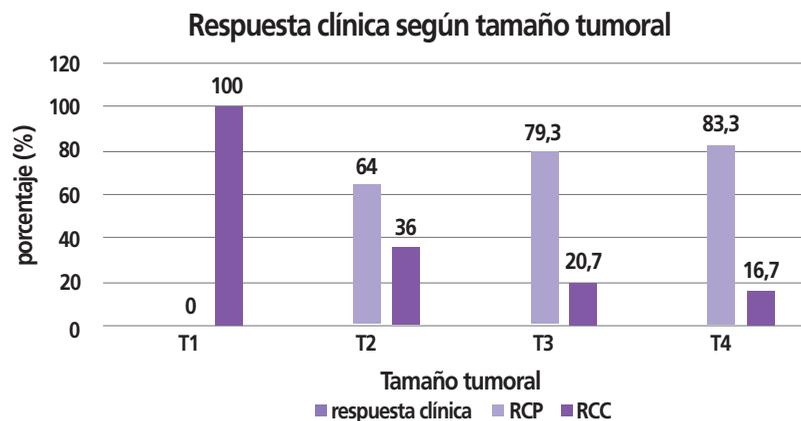
**Tabla 3. Tratamiento hormonal adyuvante posterior**

	n	%
Tamoxifeno	34	61,8
Anastrozol	14	25,4
Letrozol	1	1,82
Tmx + anastrozol	5	9,09

Recibieron como tratamiento adyuvante hormonal posterior: el 61.8% (n= 34) Tamoxifeno, el 25.4% (n= 14) Anastrozol y solo una paciente Letrozol de inicio. 5 pacientes realizaron switch entre tamoxifeno y anastrozol. (Tabla 3)

Al analizar las variables, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el subtipo molecular y la tasa de respuestas clínicas (Test de Chi cuadrado de Pearson, p valor = 0.44), ni tampoco con la respuesta patológica (Test de Chi cuadrado de Pearson, p valor = 0.50).

**Gráfico 7. Respuesta clínica y tamaño tumoral**

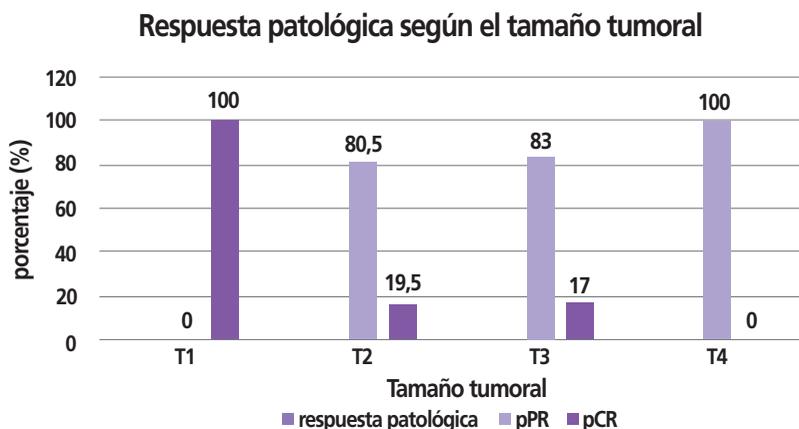


Evaluando la respuesta clínica, ya sea parcial (RCP) o completa (RCC), según el tamaño tumoral (T) de inicio, se observa una sola paciente con T1 tuvo una RCC (1.3%), T2: 36 pacientes, de ellas el 64% (n=23) tuvieron RCP y el 36% (n=13) RCC, T3: 29 pacientes, de ellas 79.3% (n=23) presentaron RCP y el 20.7% (n=6) RCC, T4: 12 pacientes, el 83.3% (n=10) tuvieron RCP y 16.7% (n=2) RCC. (Gráfico 7)

Analizando el tamaño tumoral, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral inicial y la respuesta clínica (Test de Chi cuadrado de Pearson,  $p$  valor=0.15). Si se agrupan tumores T1 / T2 y T3 / T4 tampoco se alcanza significación estadística.

Analizando el tamaño tumoral (T) con la respuesta patológica, ya sea parcial (pPR) o completa (pCR), se observa que la única paciente con T1 tuvo pCR.

**Gráfico 8. Respuesta patológica y tamaño tumoral**



De las 36 pacientes T2: el 80.5% (n=29) presentó pPR y el 19.5% (n=7) pCR. De las 29 pacientes T3: el 83% (n= 24) obtuvo pPR y el 17% (n=5) pCR. De las 12 pacientes con T4, todas tuvieron pPR (Gráfico 8)

Si bien no fue estadísticamente significativo, se vio una tendencia a la obtención de mayor respuesta patológica en aquellos tumores con menor tamaño tumoral de inicio (asociación estadística leve: Test de Chi cuadrado de Pearson con  $p$  valor=0.054).

## DISCUSION

El estadio clínico (TNMc) al momento de la detección de la enfermedad es un factor muy importante en el cáncer de mama, en relación a la respuesta a la quimioterapia; En la nueva edición (8va) del TNM se incluye un estadio pronóstico con la inclusión de plataformas genómicas. Dicha estadificación pronostica no es apropiada para todos los pacientes, dado que en muchas situaciones la determinación de biomarcadores y/o plataformas genómicas no están disponibles. Cada paciente debe ser asignado a un estadio anatómico aunque la estadificación pronostica sea posible, ya que sigue siendo un aspecto valioso del proceso de estadificación como se describe en diferentes estudios internacionales analizados.<sup>12,13,14</sup>

El 52.6% de las pacientes de este estudio, se encontraban en un Estadio III de inicio, valores comparativamente mayores a la incidencia

en EE. UU que oscila entre un 6 y un 7% y mayor a las publicadas en la literatura nacional donde el porcentaje de pacientes en estadio III oscilan entre el 30 y 40%.<sup>15,16</sup>

En cuanto al tratamiento quimioterápico utilizado en nuestro trabajo, el 94,4% (n= 74) de las pacientes utilizó un esquema con Antraciclinas y el agregado de los Taxanos, basados en el beneficio observado en el estudio del NSABP B-27.<sup>17</sup>

Al compararlo con la literatura mundial, observamos que se incluyen diferentes esquemas de tratamientos: ciclofosfamida, metotrexate y 5-Fluoruracilo(CMF) o con epirrubicina (FEC), sin que ninguno de ellos demuestre mejores resultados en neoadyucancia ni beneficios en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global.

De las 41 cirugías conservadoras realizadas pos neoadyucancia, 10 de ellas tenían indicación de mastectomía de inicio, logrando una tasa de conversión a cirugía conservadora del 24.4%, coincidiendo con la literatura mundial donde esta tasa oscila entre el 23-46%.<sup>18</sup>

El estudio histológico de la pieza quirúrgica determina el grado de enfermedad residual y, por ende, la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante. Esta respuesta se evaluó mediante un modelo matemático propuesto por W. Symmans<sup>19</sup> basado en otorgar una puntuación de acuerdo a las características del tumor residual, utilizando el sistema RCB (Residual Cancer Burden); el mismo evalúa distintos parámetros como: el diámetro del tamaño del tumor (mm), la celularidad (%) y CDIS (%) presente en la pieza. También tiene en cuenta la cantidad de ganglios positivos y el tamaño (mm) de la mayor metástasis. Todos estos elementos se reúnen en una fórmula, estableciéndose, de acuerdo al resultado, 4 categorías de respuesta patológica: pCR o RCB clase 0 (respuesta completa patológica en mama y axila), clase I, clase II y clase III. Los tumores residuales clase I presentan solo enfermedad microscópica sin afectación axilar y tienen el mismo pronóstico que los 0, considerándose buena respuesta patológica a las clases 0 y 1. La clase III indica extenso tumor residual, por lo que corresponde a enfermedad quimio refractaria y tiene muy mal pronóstico a corto y largo plazo. La clase 2 es una categoría con rango numérico de score amplio, de quimio sensibilidad y pronóstico intermedio. El hecho de que la mayoría de las pacientes 53.8% (n=42) del estudio se incluyeron dentro de esta última clase, podría demostrar la heterogeneidad de los tumores luminales y su respuesta disímil a la quimioterapia.

Al analizar la DFS y OS a 5 años según el RCB, se observa que aquellas pacientes con un RCB-clase 0 (pCR) logran un 93.6% DFS y un 97.9% OS, las pacientes con un RCB-clase I es del 84.2% y 98.2% respectiva-

mente, las pacientes con un RCB-clase II tienen un 79.1% y 89.5% y las pacientes que presentan un RCB-clase III solo logran un DFS del 38.3% y una OS del 63.6%.

Esto demuestra que la respuesta patológica completa es un predictor de una mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, como se describe en los estudios NSABP B-18<sup>1</sup> y en el EORTC<sup>2</sup>.

En el presente trabajo, la pCR en los tumores luminales fue del 16.6%, valor levemente superior al encontrado en las diferentes series mundiales (porcentajes de respuesta que oscilan entre un 2 y un 10%)<sup>20</sup>. Al analizar los diferentes subgrupos luminales, las pacientes luminales A presentaron un bajo índice de pCR (2.5%) como es lo esperado en este grupo de pacientes considerados de buen pronóstico y con mayor tasa de respuesta a la hormonoterapia. En los tumores luminales B la pCR fue del 14%

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, que impidieron una correcta comparación con la literatura, es la falta de publicaciones tanto nacionales como internacionales acerca de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes luminales, todas las series analizadas, comparan la respuesta a la quimioterapia entre los diferentes subtipos tumorales e incluyen a los luminales entre ellos, sin subdividir ni comparar entre los luminales A y los B, y los casos donde se habla de tratamiento neoadyuvante en luminales suelen referirse a la hormonoterapia y no a la quimioterapia.<sup>17,21</sup>

Otra de las limitaciones de este estudio que llevan a la no obtención de asociaciones estadísticamente significativas entre las variables analizadas, podría ser explicado a partir del bajo número de pacientes estudiadas, así como la alta frecuencia de tumores en estadios avanzados (T3 y T4) (lo que determina, además, un pobre nivel comparativo respecto a muchos de los trabajos analizados que trabajan con tamaños tumorales más pequeños). También el número de pacientes pertenecientes a cada subgrupo fue diferente, lo cual no permite establecer verdaderas conclusiones respecto a la tasa de respuesta entre ambos grupos (luminales A vs B).

## CONCLUSION

El carcinoma tipo luminal representa entre 75-80% de todos los cánceres de mama. Es más frecuente en las pacientes posmenopáusicas, caracterizándose por su hormono sensibilidad, pero por una variable respuesta frente a la quimioterapia.

En este estudio, se obtuvo una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, tanto clínica como patológica, en el subtipo de tumores luminales A, como era esperable. Sin embargo, en el subtipo de tumores luminales B, se observó una tasa de respuesta clínica y patológica no despreciables, lo que determinó un porcentaje de conversión a cirugía conservadora del 24.4% (valor aceptado según lo evaluado tanto a nivel nacional como internacional)

Por lo expuesto, se puede considerar la quimioterapia neoadyuvante como una opción de tratamiento válida para aquellas pacientes con carcinoma de mama subtipo luminal B, con tumores no operables de inicio, o con una relación volumen tumoral-volumen mamario desfavorable, permitiendo establecer un valor pronóstico de respuesta al tratamiento y posibilitando la realización de una cirugía conservadora.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Fisher B, Brown A, Mamounas E et al Effect of preoperative chemotherapy on local regional disease in woman with operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 (NSABP B18) J Clin Oncol 1997;15: 2483-2493. ◀◀
- 2 Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: result from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol 2001; 19:4224-4237 (EORTC). ◀◀
- 3 Gianni L, Baselga L, Eiermann W et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): improve freedom from progression from adding paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). Proc Am Soc Clin Oncol 2005;37 ◀
- 4 Volders Jose, Negenborn Vera, Spronk Pauline, et al Breast conserving surgery following neoadjuvant therapy a systematic review on surgical outcomes. Breast Cancer Research and Treatment (2018) 168: 1-12 ◀
- 5 Volders Jose, Negenborn Vera, Spronk Pauline, et al Breast conserving surgery following neoadjuvant therapy a systematic review on surgical outcomes. Breast Cancer Research and Treatment (2018) 168: 1-12 ◀
- 6 Colleoni M, Viale G, Zahrieh D et al (2004) Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clin Cancer Res 10: 6622-6628. ◀
- 7 Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al (2009) Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil as adjuvant or primary systemic therapy: European cooperative trial in operable Breast cancer. J Clin Oncol 20:2474-2481 ◀
- 8 Chia YH, Ellis MJ, Macx (2010) neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer; indications and use as research tool. BR J Cancer 103:759-764 ◀
- 9 Waqar H, Vivek V, Sandra H, V. Suzanne, K. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy Breast cancer research and Treatment April 2018. Doi. org/10.1007/s10549-018-4801-3 ◀
- 10 Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013; 24(9):2206-23. ◀
- 11 MD Anderson Center. Residual Cancer Burden calculator. Disponible en <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3> ◀
- 12 A. Karakatsanis, M.K. Tasoulis, F. Wärnberg et al. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast conservation in operable breast cancer. Review of Swedish surgical society BJS, 105: 469-498, 2018 ◀
- 13 Yixuan Sun, Mingjuan Liao, MD PhD, et al. Comparison of breast conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (2017); 96:43 ◀
- 14 AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition, Ch 48 Breast cancer, Oct 2016, pp 616-624 BREAST, Chapter 48, Last update Nov 09-2017 ◀
- 15 Hortobágyi, G. N.; de la Garza Salazar, J.; Pritchard, K.; Amadori, D.; Haidinger, R.; Hudis, C. A.; Khaled, H.; Liu, M. C.; ABREAST Investigators. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. Clinical Breast Cancer 6: 391-401, 2005. ◀
- 16 Juarez, A. "Age and stage of with breast cancer. Public Hospitals. Córdoba 1998/2003". Revista de Salud Pública 12: 33-42, 2009 ◀
- 17 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 ◀◀
- 18 Bouzon A, Acea B, Garcia A, Iglesias A et al. Factores de riesgo de afectación de los márgenes quirúrgicos en la cirugía conservadora del cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante. CIR ESP.2016;94(7):379-384 ◀
- 19 Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C et al (2007). Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4414-22. Epub 2007 Sep 4 ◀
- 20 Colleoni M, Montagna E 2012. Neoadjuvant therapy for ER positive breast cancers. Ann Oncol 23 (suppl 10):243-248. ◀
- 21 Laura M. Spring, Arjun Gupta, Kerry L. Reynolds, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. JAMA oncol.2016;2(11):1477-1486 ◀

## DEBATE

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias, Dra. Santoro. Bueno, queda a consideración el trabajo de la doctora Santoro y colaboradores. Yo tenía un par de preguntas mientras vemos si aparecen alguna. En primer lugar, me gustó, me pareció muy conciso y prolijo el trabajo de la doctora. Dos preguntas te quería hacer. Tanto para la estratificación como para la evaluación preterapia neoadyuvante para la evaluación postratamiento no mencionaron la utilización de la resonancia magnética, esto es simplemente por el medio en que se han tratado estos pacientes, ¿quieres hacer alguna consideración al respecto?

**Dra. Santoro:** Sí, nosotros nos basamos más que nada en la ecografía y la mamografía. Siempre se utilizó el mismo método para compararla, pero no tenemos accesos, las pacientes no tienen acceso a resonancia. Así que la verdad que no pudimos tener resonancias en todas las pacientes.

**Dr. Uriburu:** Bien, y la otra pregunta que te quería hacer es que mencionás global sin discriminar aunque las cifras fueron bastantes parecidas cuando hablas de respuestas patológicas completas un 16% y el resto de las respuestas parciales del 83%, mi pregunta es, ¿no hubo casos sin respuestas o progresión, todas tuvieron respuesta parcial?

**Dra. Santoro:** Sí, no hubo progresión y tratamiento.

**Dr. Uriburu:** Y sin respuesta, que no modificara en absoluto tampoco, siempre respondieron.

**Dra. Santoro:** No, respondieron aunque sea en forma leve. Tuvimos algún tipo de respuesta.

**Dr. Uriburu:** Bien, lo otro para remarcar es que fue muy homogénea en cuanto a la evolución de la respuesta es que un 94% tuvieron el mismo esquema de tratamiento que es remarcable también.

**Dr. Cassab:** No, está bien, me robaste la pregunta. Yo lo que te quería preguntar justo era eso porque bueno hay que animarse a hacer este trabajo con

respecto a los luminales. Sabemos que el luminal B tiene respuesta a la neoadyuvancia y lo vemos, pero nadie se animaría a arrancar una neoadyuvancia con un luminal A. Entonces mi pregunta era esa que el Dr. Uriburu un poco se anticipó y que si tuviste progresión o no que ya lo contestaste. Porque a veces por ahí se puede perder la oportunidad quirúrgica cuando nosotros iniciamos un tratamiento en los luminales A fuertemente respondedores a terapia hormonal por ahí perdemos la oportunidad quirúrgica para realizar una mastectomía en casos avanzados o de lo que fuese. Y por otro lado, por ahí te puedo preguntar si ustedes veían que no había respuesta en algunos de estos tumores si tuvieron que cambiar de esquema.

**Dra. Santoro:** No, generalmente a las pacientes las evaluamos cuando terminaron los ciclos de la clase y después durante los taxanos se fueron evaluando, y la verdad que la mayoría de las pacientes terminaron todo no hubo necesidad de hacer un cambio en el esquema quimioterápico.

**Dr. Uriburu:** El Dr. Fuleston considera que le pareció muy alta la tasa de luminales B, le pregunta doctora si le pareció así a qué se lo adjudican.

**Dra. Santoro:** ¿Cómo la tasa de luminales B? ¿La respuesta patológica?

**Dr. Uriburu:** No, le pareció alta la incidencia, vamos a habilitar al Dr. Fuleston. Sí, la incidencia. No sé a criterio de él, ¿vos qué opinás?

**Dra. Santoro:** De las 78 pacientes que tuvimos 57 pacientes eran luminales B y de esos pacientes tuvimos 11 pacientes que tuvieron respuesta patológica completa de esas pacientes luminales B. No sé cuánto es la incidencia de hecho. Bueno, no tuvimos un N muy alto porque justamente fue difícil encontrar luminales que iban a quimioterapia neoadyuvante que cumplían con todos los criterios de inclusión, tanto A como B.

**Dr. Uriburu:** El doctor Matías Lanti te pregunta, ¿qué métodos por imágenes para evaluar la respuesta tumoral? Creo que ya lo respondiste.

**Dra. Santoro:** Sí, mamo y eco.

**Dr. Uriburu:** Con un acceso a la resonancia que sería una más para agregar más datos, así que se manejan con la clínica, la mamo y la ecografía, ¿no es cierto?

**Dra. Santoro:** Sí.

**Dr. Uriburu:** Y también te preguntan si en aquellos 11 casos de respuesta patológica completa de los luminales B, si podés comentar si detectaron alguna variable distinta. Esto te lo pregunta el Dr. Poet.

**Dra. Santoro:** No, no en realidad eran pacientes con axilas positivas, con alto grado tumoral y la idea de la quimioterapia siempre también había sido buscar una cirugía conservadora además de evaluar los otros criterios. Así que no, en realidad, dentro de las luminales B eran bastante homeogéneas dentro de todo las pacientes y lo que tenían era eso, altos volúmenes tumorales y axila positiva, que por eso fue hablado con oncología y se decidió hacer quimioterapia.

**Dr. Uriburu:** Bien. Dr. Isetta, vos querías hacer una pregunta.

**Dr. Isetta:** Sí. Te preguntaba por un lado si la radioterapia que aplicaron fue también en axila y hacia hueco supraclavicular. Y por otro lado, otra pregunta que tenía en mente, era si en los pacientes, al menos en luminal B, que tuviste una respuesta parcial no emplearon algún esquema más de quimioterapia.

**Dra. Santoro:** No. Las pacientes que respondieron en forma parcial se las operaron cuando terminamos el tratamiento. Las que podía hacer cirugía conservadora fueron y si no fueron directamente a mastectomía con vaciamiento. Y en cuanto a la radioterapia, a veces no estaba especificado bien hasta donde había hecho la radioterapia, supongo que la parte axillar seguro, el tema del hueco su-

praclavicular no estaba aclarado.

**Dr. Fuleston:** Nosotros en el Ramos, que también es un hospital público de similares características del Curie. Bueno, nuestro porcentaje de luminales, dentro de los luminales, siempre tenemos más luminal A que B. Me llamó la atención el alto número de luminal B que tienen respecto del A. Y eso también es diferente respecto de la bibliografía en general. ¿A usted no le llamó la atención eso?

**Dra. Santoro:** No, la verdad que cuando analizamos las pacientes me imaginé que iba a encontrar más B por el tema de la quimioterapia, mi problema era encontrar luminal A que iban a hacer quimioterapia porque quería comparar entre uno y otro. Y era difícil encontrar las luminales A que iban a hacer quimioterapia. Las luminales B tuve más acceso a ellas dentro de las historias que revisé eran más las B por una cuestión que iban más a quimioterapia.

**Dr. Uriburu:** Bien

**Dr. Bustos:** Primero felicitar al grupo por la prolijidad y un trabajo realmente que nos lleva a ver que los luminales son pausibles de hacer neoadyuvancia. Segundo, un poco también contestarle a Ramiro que en el Hospital Oncológico Curie tiene muchas derivaciones de tumores de mama y generalmente son avanzados lo cual es lo que justifica que haya más tumores luminales B que A. Y lo que te quería preguntar María Laura era si una vez hecho el tratamiento definitivo a la paciente, había cambiado el fenotipo.

**Dra. Santoro:** No, no eso no. En realidad, no lo evalué tampoco, pero me parece que después de haber hecho el tratamiento quimioterápico...

**Dr. Bustos:** Después de terminado el tratamiento, le hicieron la cirugía...

**Dra. Santoro:** No, el RCB no. No, a través de estudio de la pieza no tuvimos una diferencia en el fenotipo.

**Dr. Bustos:** ¿En ningún momento los receptores se vinieron negativos?

**Dra. Santoro:** No, de las pacientes que analizamos no.

**Dr. Uriburu:** Buenos, por ultimo el Dr. Chioca que no podía conectarse. Lo que te pregunta es, ¿si en los luminales de la respuesta patológica completa ha sido discutida o ha sido validada por un subrogante que pueda solidaridad global, le gustaría conocer tu opinión al respecto.

**Dra. Santoro:** Nosotros tuvimos de las pacientes que tuvimos la respuesta patologica completa fue poco el tiempo de seguimiento todavía, pero no tuvimos recaída en esas pacientes, pero sabemos que recaen después de 10 años. La verdad que por lo que vamos viendo las que tuvieron la respuesta patológica completa se pudieron realizar la cirugía acorde y no hay casos de recaída por el momento.