

11235



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

2
2eq

"QUIMIOTERAPIA NECADYUVANTE EN CANCER
DE MAMA ESTADIO CLINICO II-A Y II-B.
EXPERIENCIA EN 6 AÑOS"

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:
LA SUBESPECIALIDAD DE
ONCOLOGIA MEDICA:
P R E S E N T A :
DR. ALFONSO GENARO GUEVARA TORRES

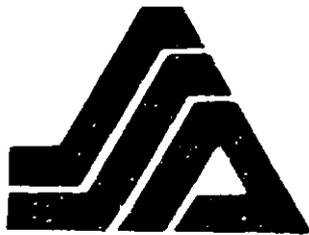
ASESOR: DR. FERNANDO U. LARA MEDINA.

MEXICO, D. F.

1998

258897

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN.**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA



DR. ANTONIO ALFEIRAN RUIZ
JEFE DE ENSEÑANZA



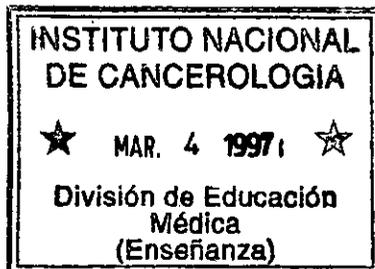
DR. ALEJANDRO MOHAR B.
JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION



DR. FERNANDO LARA M.
ASESOR DE TESIS



DR. JUAN W. ZINSER S.
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA



AGRADECIMIENTOS

**A MI ESPOSA GLORIA POR SU PACIENCIA
Y AYUDA ENTUSIASTA DURANTE MI FORMACION,**

**A MI HIJO JOSUE ELIAS POR LA ALEGRIA
DE SU NACIMIENTO**

**A MIS PADRES POS SU APOYO CONSTANTE
E INCONDICIONAL**

**GRACIAS
DR. GUEVARA T.**

INDICE

1. INTRODUCCION	3-7
2. MATERIAL Y METODOS.....	7-9
3.RESULTADOS.....	9-12
4.DISCUSION.....	13-15
5.CONCLUSIONES.....	15-16
6.RESUMEN.....	16-17
7.BIBLIOGRAFIA.....	18-19
8.ANEXO GRAFICO.....	19-41

"QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CANCER DE MAMA ESTADIO CLINICO II-A Y II-B. EXPERIENCIA EN 202 PACIENTES"

1. INTRODUCCION:

Hace más de 20 años, se iniciaron los primeros ensayos con quimioterapia (Qt) adyuvante en cáncer de mama con ganglios positivos estadio clínico II(EC-II). Aun permanece vigente el beneficio de esta modalidad de tratamiento que ofrece un mayor periodo libre de enfermedad (PLE)y supervivencia global (SG) cuando se compara al grupo control tratado exclusivamente con cirugía. Así lo demuestra el estudio del Dr. Bonadonna en 386 pacientes reclutadas a partir de 1973, con Qt. a base de ciclofosfamida (C), fluorouracilo (F), methotrexate (M)por 12 ciclos (1). De la misma manera el metanálisis reportado por el Grupo Colaborativo de los Ensayistas (2) en 11000 enfermas con cáncer de mama temprano y ganglios positivos, confirman una reducción significativa en las recurrencias y la mortalidad en aquellas pacientes que recibieron este tratamiento versus (Vs) el grupo control de cirugía (Qx).

Desde el consenso de 1985 la Qt. adyuvante se recomienda para el cáncer de mama ECII en pacientes premenopáusicas.(3)

En el modelo biológico de Skipper (4) se menciona en su teoría que la ablación del tumor primario, altera la cinética de crecimiento de la enfermedad residual, incrementando la rapidez del tiempo de doblaje; por este motivo varios grupos de investigadores usaron qt. neoadyuvante tratando de obtener con esto, una mayor destrucción de células tumorales,

optimizando con ello el control local de las pacientes de pobre pronóstico (cáncer localmente avanzado e inflamatorio de la mama). Es por esto que en el estadio clínico III (ECIII), se utiliza qt. primaria o neoadyuvante, esto es previo a la cirugía, y con ello ha cambiado la historia natural de las pacientes en esta etapa clínica, mejorando el control local y la supervivencia a 5 y 10 años (5).

Hortobagyi y col (6) reportaron 174 pacientes con cáncer de mama E.C III-A y III-B tratadas con FAC+Qx+Qt+RT. PLE y SG a 5 años de 84% y 84% respectivamente para el primer grupo, y de 33% y 44% para el segundo grupo, estos resultados son mejores que los obtenidos con cirugía y radiación en grupos históricos (7).

Jacquillat y col (8) obtuvieron resultados semejantes en 98 pacientes con los mismos estadios tratados con (VTMFAP) ± hormonoterapia (HT) y radioterapia (RT), con PLE y SG a 3 años de un 62 y 77%.

Hemos mencionado el beneficio de la Qt. adyuvante en el ECII y de la Qt. neoadyuvante en el ECIII. De acuerdo a los buenos resultados con Qt. neoadyuvante en enfermedad localmente avanzada, la pregunta actual es, si esta estrategia de tratamiento se aplica a tumores más pequeños en EC II. ¿Representa la modalidad neoadyuvante alguna mejoría en periodo libre y supervivencia comparada con los resultados maduros alcanzados en forma adyuvante?. Por lo tanto la Qt. neoadyuvante en ECII plantea 2 objetivos: 1) Ofrecer a un mayor número de pacientes cirugía conservadora. 2) ¿Si esta alternativa terapéutica de Qt. primaria es capaz de mejorar la supervivencia de las pacientes?.

Uno de los primeros estudios aleatorizados fue el de Ragaz(9) que incluyó enfermas en EC I y II tratadas con CFM 1 ciclo → cirugía → CFM x 8 Vs. Qx. → CFM x 9 ciclos, este estudio no mostró reducción significativa del tamaño tumoral ni del estatus nodal. De ahí el planteamiento de administrar 3-4 ciclos de Qt. neoadyuvante antes del control local.

Jacquillat (10) en 250 pac. con tumores de T1-4 administró tres ciclos de Velbe, thiotepa, methotrexate, 5 fluorouracilo, prednisona ± doxorubicina, obteniendo 30% de respuestas clínicas completas (RCC) y en todas las pacientes posterior a la aplicación de la RT no se requirió mastectomía.

Mauriac y col (11) aleatorizaron 272 pacientes con tumores mayores de 3 cm. para mastectomía y disección axilar seguida por Qt. adyuvante a base de epirrubicina, vincristina, methotrexate (EVM)+ mitomicina, thiotepa y vinblastina (MTV): grupo A, ó Qt. neoadyuvante, mismo esquema, seguida por cirugía conservadora: grupo B, este estudio demostró que la cirugía conservadora fue posible en la mayoría de las pacientes y que la mastectomía no fue necesaria para alcanzar el control local, sin embargo lo más importante fue la demostración de la mejoría en la supervivencia global del grupo B.

El estudio de Scholl y col (12) con tumores T1-3, NO-1b con Qt. primaria + RT Vs RT sola, las tasas de respuestas objetivas a la Qt. primaria fue de 82% y respuestas clínicas completas de 61%. Los datos sugieren ventaja en la sobrevida a 5 años con el empleo de la Qt. primaria.

En el estudio de Powles (13) 212 pacientes con tumores de T1-3 recibieron 2 esquemas de Qt. que incluyeron 3 drogas, a base de mitomicina, methotrexate, mitoxantrona (3M,2M) y tamoxifén. Se aleatorizaron en 2 grupos: 105 para el grupo de adyuvante y 107 pacientes para el grupo de neoadyuvante. Para este último se logró la cirugía conservadora en el 87%.

De 1986 a 1992, Ian E. Smith y col. (14) empleando 6-8 ciclos de Qt. neoadyuvante, con tres diferentes esquemas de CMF, MMM (Mitoxantrona, methotrexate, mitomicina) y FEC(fluorouracilo, epirrubicina, cisplatino),lograron el 17%,17%,58%, de respuestas clínicas completas respectivamente, únicamente el 14% requirió mastectomía con el esquema CMF y MMM, y se evitó con el esquema FEC.

En enero de 1988 el grupo de Milán encabezado por Bonadonna (15), inició el primero de 2 estudios prospectivos de Qt. neoadyuvante en 227 pac. con Ca. de mama con $T > 3$ cm., usando 5 diferentes regímenes de qt. CMF, CNF, FEC, FAC y A, a dosis completas por 3 - 4 ciclos. En el segundo estudio se incluyeron 210 pac. con $T > 2.5$ cm. tratadas con doxorubicina (A) por 3 ciclos. Las respuestas globales (RG) fueron de 78 y 74%, las RC de 21 y 12% respectivamente. La cirugía conservadora fue posible en el 91 y 83% para cada grupo.

En 1988 el ensayo NSABP-18 (16), en un estudio fase III con 1523 pacientes con tumores operables (T1-T-3) aleatorizados en dos grupos: A) Tratamiento local - Qt adyuvante

(ADR/CFA X 4) y gpo B) Qt - neoadyuvante (ADR/CFA X 4)- tratamiento local ; obtuvieron RCC en 36% y RG de 80% para el grupo B con un 25% de respuestas patológicas completas (RPC).

A la fecha la quimioterapia neoadyuvante en el estadio clínico II puede lograr conservar la mama en más de dos terceras partes de las pacientes y está por definirse su papel en cuanto a un mayor beneficio en la supervivencia de estas pacientes.

En el presente estudio se analiza en forma prospectiva la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), con Qt. neoadyuvante en cáncer de mama en el ECII (II-A y II-B) valorando las respuestas patológicas en el tumor primario y el estatus ganglionar postquimioterapia y su implicación en el PLE y SG.

2.- MATERIAL Y METODOS:

De mayo de 1989 a diciembre de 1995 en forma prospectiva, no aleatorizada, transversal y no comparativa se trataron 202 pacientes con Ca. de mama: EC II-A :59, EC II-B:143, distribuidas en 2 grupos de acuerdo a los siguientes criterios:

(ADR/CFA X 4) y gpo B) Qt - neoadyuvante (ADR/CFA X 4)- tratamiento local ; obtuvieron RCC en 36% y RG de 80% para el grupo B con un 25% de respuestas patológicas completas (RPC).

A la fecha la quimioterapia neoadyuvante en el estadio clínico II puede lograr conservar la mama en más de dos terceras partes de las pacientes y está por definirse su papel en cuanto a un mayor beneficio en la supervivencia de estas pacientes.

En el presente estudio se analiza en forma prospectiva la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), con Qt. neoadyuvante en cáncer de mama en el ECII (II-A y II-B) valorando las respuestas patológicas en el tumor primario y el estatus ganglionar postquimioterapia y su implicación en el PLE y SG.

2.- MATERIAL Y METODOS:

De mayo de 1989 a diciembre de 1995 en forma prospectiva, no aleatorizada, transversal y no comparativa se trataron 202 pacientes con Ca. de mama: EC II-A :59, EC II-B:143, distribuidas en 2 grupos de acuerdo a los siguientes criterios:

Grupo I: Aquellas en quienes el diagnóstico se estableció mediante biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) ó biopsia por TRU-CUT en el INCAN para evaluar la respuesta a la Qt. en el tumor primario y estatus ganglionar en la pieza quirúrgica (142 pacientes).

Grupo II. Aquellas en quienes el diagnóstico se hizo mediante biopsia excisional, incisional y/o con márgenes quirúrgicos positivos fuera del INCAN, por lo que únicamente se valora el impacto de la quimioterapia en el estatus ganglionar (60 pacientes) .

En ambos grupos se evaluó el PLE y la SG.

Posterior a la cirugía, las respuestas patológicas se reportan en 4 grupos: Respuestas Completas (RC), Respuestas parciales (RP), Enfermedad estable (EE) y Progresión (PRO).

RC: Sin evidencia de enfermedad residual microscópica tanto en el tumor primario como en el grupo ganglionar.

RP: Con evidencia de enfermedad micro ó macroscópica en cualquiera de los 2 sitios, (primario y/o axila) con un residual menor del 50% a su estadio clínico inicial.

EE: Sin modificación del tumor primario o ganglionar cuando se compara a su estadio clínico inicial (respuesta < 50%).

PRO: Enfermedad mayor del 25% a la inicial.

Se comparan 3 diferentes esquemas de quimioterapia que incluyeron las siguientes drogas :Ciclofosfamida (C), fluorouracilo (F), methotrexate (M), adriamicina (A), cisplatino (CIS): esquemas CFM, FAC Y CISCA (17) por 2 a 4 ciclos (ver tabla 1)

seguidas de cirugía y de acuerdo a la respuesta. En pacientes con RC y RP ; Qt. Adyuvante \pm RT \pm (HT) en pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos ó desconocidos.(ver tabla 2). Si la respuesta post-cirugía fue : EE ó PRO; RT \pm HT en pacientes postmenopáusicas con receptores positivos o desconocidos.

Se incluyeron como premenopáusicas ó postmenopáusicas si eran menores de 50 años ó mayores de 50 respectivamente. El estado de los receptores estrogénicos o progestágenos, se definió como positivo a los valores mayores o iguales a 10 fm /ng.

El PLE, se determinó a partir de la fecha de la cirugía hasta la primera recaída y la SG desde el inicio de la Qt. hasta la ultima consulta o defunción., las curvas de supervivencia fueron estimadas de acuerdo al método de Kaplan y Meier (18) y las diferencias de acuerdo al de Log-Rank. Las recurrencias se clasificaron de acuerdo a su presentación en :locales, sistémicas y mixtas , además su relacion con el residual tumoral, el número de ganglios positivos y el esquema de Qt.

3. RESULTADOS:

seguidas de cirugía y de acuerdo a la respuesta. En pacientes con RC y RP ; Qt. Adyuvante \pm RT \pm (HT) en pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos ó desconocidos.(ver tabla 2). Si la respuesta post-cirugía fue : EE ó PRO; RT \pm HT en pacientes postmenopáusicas con receptores positivos o desconocidos.

Se incluyeron como premenopáusicas ó postmenopáusicas si eran menores de 50 años ó mayores de 50 respectivamente. El estado de los receptores estrogénicos o progestágenos, se definió como positivo a los valores mayores o iguales a 10 fm /ng.

El PLE, se determinó a partir de la fecha de la cirugía hasta la primera recaída y la SG desde el inicio de la Qt. hasta la ultima consulta o defunción., las curvas de supervivencia fueron estimadas de acuerdo al método de Kaplan y Meier (18) y las diferencias de acuerdo al de Log-Rank. Las recurrencias se clasificaron de acuerdo a su presentación en :locales, sistémicas y mixtas , además su relacion con el residual tumoral, el número de ganglios positivos y el esquema de Qt.

3. RESULTADOS:

Se evaluaron 202 pacientes con una mediana de edad de 45 años; media (M) 46.5 (rango 22-80), con un nivel de actividad de 0-I.

Se estatificaron de acuerdo a la clasificación TNM en EC II-A (59 pacientes) y II-B (143 pacientes), 131 pacientes premenopáusicas y 71 postmenopáusicas (tabla 3). De acuerdo a los grupos de tratamiento neoadyuvante por esquema de Qt. se distribuyeron de la siguientes manera: FAC 144 pacientes (grupo I=95, grupo II=49), CFM 29 pacientes (grupoI=22, grupoII=7), CISCA 29 pacientes (grupoI=25, grupoII=4).

Posterior a Qt. neoadyuvante 165 (81%) pacientes fueron sometidas a mastectomía radical modificada, 28 (14%) a cirugía conservadora, 7 (4%) a mastectomía Halsted, en 2 casos (1%) no se hizo cirugía por respuesta clínica y mastográfica completa (tabla 4). Recibieron RT postoperatoria 176 pacientes, 46 por respuesta menor a la parcial y 130 post-Qt. adyuvante por respuesta parcial, en 26 (13%) casos no se indicó RT por considerarse pacientes de bajo riesgo para recurrencia local (tabla 5).

De las 71 postmenopáusicas, recibieron tamoxifén 45 (63%), de las cuales 12 (16%) tuvieron receptores hormonales positivos y 33 (46%) desconocido.

El impacto de la Qt. neoadyuvante se evaluó por la respuesta patológica obtenida en la pieza quirúrgica de 200 pacientes (en 2 no se efectuó cirugía), las cuales fueron divididas en: Grupo I) 140 pacientes (se valoró respuesta en el primario y estatus ganglionar) Grupo II) 60 pacientes (se valoró únicamente estatus ganglionar).

En el grupo I se redujo el estadio clínico en 83 (59%), encontrándose 30 (21%) RPC de las cuales fueron 23 con FAC, 6 con CISCA, 1 con CMF. Un total de 74 (53%) pacientes

presentaron ganglios negativos y 36 (25%) pacientes tuvieron de 1 a 3 ganglios positivos (tabla 6). La reducción del tamaño tumoral se señala en la tabla No. 7. No encontramos diferencias en las respuestas patológicas entre pre y postmenopáusicas (tabla 8 a la 15).

Para el grupo II, presentaron ganglios negativos 31 (52%) y 13 (22%) tuvieron de 1 a 3 ganglios positivos (tabla 16).

De las 202 pacientes; 171 (85%) se encuentran vivas sin evidencia de enfermedad con una mediana de 25 meses y con SG de 31 meses (tabla 17).

En cuanto a la espectancia del periodo libre de enfermedad (PLE), se mostró una correlación favorable en el grupo que obtuvo RPC comparado con el grupo de más de 4 ganglios positivos con significado estadístico: 0 ganglios positivos Vs. 4 ó más ganglios positivos. $P=0.01$ (ver tabla 18). El tamaño del residual post-Qt correlacionó con una mayor sobrevida: 0 Vs. 2-5 cm ($P=0.002$). (ver tabla 19).

Durante el seguimiento han ocurrido 34 (17%) recaídas con una mediana de 13 meses (4-63) locales 4 (2%), a distancia 21 (11%) y mixtas 9 (5%), de las cuales 4 se rescataron y se mantienen sin evidencia de enfermedad.

De las 202 pacientes 167 permanecen libres de AT y 4 pacientes que recayeron se mantienen sin evidencia de enfermedad, al corte del estudio del estudio con un seguimiento de 31 meses, 171 (85%) pacientes se encuentran vivas y 31 (15%) han fallecido. (tabla 20).

Se aplicaron 801 ciclos de Qt preoperatoria con una mediana de 4 (1-4), en 3 casos se aplicó un mayor número de ciclos programados por retardo en el control local. El 85% de las pacientes recibieron el 100% de la dosis planeada.

En relación a la toxicidad de la Qt. en 173 (86%) pacientes se presentó alopecia. Mostramos la toxicidad hematológica y gastrointestinal G3 y G4 para cada uno de los 3 esquemas; siendo mayor para el grupo tratado con CISCA (tabla 21), no se presentó toxicidad renal, la ototoxicidad no fue evaluada, no hubo muertes por toxicidad secundaria a Qt.

4.- DISCUSION:

El tratamiento óptimo en cáncer de mama aun no ha sido determinado en el EC II. Por muchos años se discutió la extensión de la cirugía (radical Vs. conservadora), la necesidad de la radioterapia en la consolidación local de la cirugía, así como el empleo de la Qt. adyuvante. En el estado del arte actual, se tienen respuestas a las interrogantes ya referidas, sin embargo, son muchas las preguntas aun sin respuestas. Por ejemplo, la comparación de cirugía conservadora Vs. reconstrucción inmediata, cual es el esquema de Qt. más efectivo y el tiempo idóneo de su empleo, cual debe ser la secuencia terapéutica posterior a la cirugía conservadora (RT→QT, QT→RT, QT→RT→QT), el beneficio de las altas dosis con soporte de células hematopoyéticas, en pacientes de alto riesgo con más de 10 ganglios positivos, entre otras.

En este momento el objetivo más importante de la Qt. neoadyuvante es definir su impacto en el incremento de la SG al compararlo con lo alcanzado en el ECII con Qt. adyuvante.

Desde principios de la década de los 80's se iniciaron los primeros estudios con Qt. preoperatoria con la finalidad de lograr una reducción en el tamaño tumoral y por

consiguiente someter a estas enfermas a cirugías menos radicales (9,10,11,12). Todos estos estudios reportaron altas tasas de procedimientos conservadores y bajos índices de efectos colaterales con los esquemas de Qt. usados. Nuestro trabajo no fue enfocado a ofrecer en un mayor número de pacientes la cirugía conservadora, siendo la razón motivos económicos-sociales. Su enfoque está encaminado básicamente a valorar la respuesta patológica en la pieza quirúrgica posterior a la Qt. neoadyuvante y si esto, tiene implicaciones en el PLE y SG. En el cáncer de mama localmente avanzado la respuesta patológica a la Qt. de inducción tiene implicaciones pronosticas, mejorando su supervivencia en aquellos casos en los que se alcanza RPC como en los que persiste enfermedad residual menor de tres ganglios positivos (6,15, 19).

Los datos confirman que las RPC en el presente trabajo son similares o incluso mejores que las reportadas por otras series, así tenemos que ésta representa el 21 % comparadas al 25% obtenidas en el estudio de Fisher en el NSABP-18 (16), 4% en el ensayo de Bonadonna (15) y de un 10% en el de Powles (13).

Al comparar nuestros resultados en cuanto al estatus nodal negativo post-Qt. son semejantes a los de otros estudios: Bonadonna en sus dos ensayos tiene 59 y 40% de ganglios negativos, el NSABP-18, obtuvo 59% y el nuestro 61%.

Hay una correlación en cuanto al periodo libre y supervivencia de acuerdo al número de ganglios positivos, de la misma manera que lo reportado en el estudio del Dr. Bonadonna: a 36 meses con 0 ganglios 81%, INCAN a 31 meses con 0 ganglios 92%, de 1 a 3 ganglios (+) 67% y 82%, de 4 a 9 ganglios (+) 53% y 57%, 10 ó más ganglios (+) 33 y 43% respectivamente.

También es importante mencionar que en el 59% se redujo el estadio clínico y el 78% de nuestras pacientes quedaron con menos de 3 ganglios positivos. lo cual las hace un grupo de pronóstico favorable.

Hasta el momento no se ha podido determinar el impacto de la Qt. neoadyuvante en la S.G. en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, seguramente debido a la falta de un mayor seguimiento y de que probablemente si existe diferencia, para identificarse, se requiera un mayor número de pacientes. Por lo que esta modalidad terapéutica solo está indicada bajo protocolos de investigación y no representa en el momento actual una recomendación convencional para el cáncer de mama en ECII.

5.-CONCLUSIONES:

De acuerdo a nuestros hallazgos en el presente trabajo concluimos que la Qt. neoadyuvante en cáncer de mama en ECII es un buen indicador de medición de la respuesta tumoral in vivo a nivel del tumor primario y de axila. Hasta ahora las respuestas patológicas han sido satisfactorias, sin embargo, por el tiempo en el seguimiento de las pacientes no se ha determinado su impacto en el PLE y SG.

No se encontraron diferencias significativas en el PLE en las pacientes tratadas en el Insituto con aquellas que se detumorizaron fuera del Instituto.

También es importante mencionar que en el 59% se redujo el estadio clínico y el 78% de nuestras pacientes quedaron con menos de 3 ganglios positivos. lo cual las hace un grupo de pronóstico favorable.

Hasta el momento no se ha podido determinar el impacto de la Qt. neoadyuvante en la S.G. en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, seguramente debido a la falta de un mayor seguimiento y de que probablemente si existe diferencia, para identificarse, se requiera un mayor número de pacientes. Por lo que esta modalidad terapéutica solo está indicada bajo protocolos de investigación y no representa en el momento actual una recomendación convencional para el cáncer de mama en ECII.

5.-CONCLUSIONES:

De acuerdo a nuestros hallazgos en el presente trabajo concluimos que la Qt. neoadyuvante en cáncer de mama en ECII es un buen indicador de medición de la respuesta tumoral in vivo a nivel del tumor primario y de axila. Hasta ahora las respuestas patológicas han sido satisfactorias, sin embargo, por el tiempo en el seguimiento de las pacientes no se ha determinado su impacto en el PLE y SG.

No se encontraron diferencias significativas en el PLE en las pacientes tratadas en el Insituto con aquellas que se detumorizaron fuera del Instituto.

Encontramos diferencias estadísticas en la respuesta patológica (FAC Vs. CMF) a favor del esquema que contiene antraciclicos, sin repercusiones en el PLE.(ver tabla 22)

De acuerdo al estatus menopáusico no hubo diferencia en la respuesta patológica , PLE y SG entre pre y postmenopáusicas.

6.-RESUMEN:

De Mayo del 89 a Dic. del 95, se trataron 202 pacientes con cáncer de mama, ECII con Qt. neoadyuvante, 2 a 4 ciclos previos a cirugía. ECII-A 59 (29%) y ECII-B143 (71%), Premenopáusicas 131 pacientes y 71 postmenopáusicas. Nivel de actividad de 0-1, con una mediana de edad de 45 años(22-80). Se aplicaron 3 esquemas de Qt. diferente: FAC 144 pacientes, CMF 29 pacientes, CISCA 29 pacientes. De acuerdo a su presentación se

Encontramos diferencias estadísticas en la respuesta patológica (FAC Vs. CMF) a favor del esquema que contiene antraciclicos, sin repercusiones en el PLE.(ver tabla 22)

De acuerdo al estatus menopáusico no hubo diferencia en la respuesta patológica , PLE y SG entre pre y postmenopáusicas.

6.-RESUMEN:

De Mayo del 89 a Dic. del 95, se trataron 202 pacientes con cáncer de mama, ECII con Qt. neoadyuvante, 2 a 4 ciclos previos a cirugía. ECII-A 59 (29%) y ECII-B143 (71%), Premenopáusicas 131 pacientes y 71 postmenopáusicas. Nivel de actividad de 0-1, con una mediana de edad de 45 años(22-80). Se aplicaron 3 esquemas de Qt. diferente: FAC 144 pacientes, CMF 29 pacientes, CISCA 29 pacientes. De acuerdo a su presentación se

estratificaron dos grupos: I (primario y axila evaluables) 142 pacientes, grupo II (evaluable axila únicamente) 60 pacientes.

Se redujo el estadio clínico en el grupo I en el 59 %, en 30 (21%) casos se alcanzó RPC, de acuerdo al esquema de Qt. recibido: FAC 23(24%), CMF 1(4%), Cisca 6(24%) y la axila con menos de 3 ganglios positivos 110 (78 %)pacientes.

En el grupo II con menos de 3 ganglios positivos post-Qt. neoadyuvante 44 (73%) pacientes. La reducción de la carga tumoral se correlacionó con el periodo libre: en el grupo I residual tumoral 0 Vs -2 cm ($P=0.02$), 0 Vs. 2-5 cm ($P=0.02$), en relación a estatus nodal 0 positivos Vs 4 ó más positivos ($P=0.01$). En el grupo II el estatus nodal 0 ganglios positivos Vs. 4 ó mas positivos ($P= 0.006$). (tabla 23). Se han presentado 34 recaídas con una mediana de 13 meses: locales 2%, distancia 11%, mixtas 5%, de las cuales 4 se rescataron y se mantienen sin evidencia de actividad tumoral (AT). Con una mediana de seguimiento de 31 meses para el grupo global 167 pacientes no han recaído y 4 pacientes se han rescatado para un total de 172 pacientes al corte del estudio libres de AT.

Conclusión: La Qt neoadyuvante es efectiva en reducir el tamaño tumoral y en un 78 % obtener un buen pronóstico en el estatus ganglionar (menos de 3 ganglios positivos) sin embargo se necesita un seguimiento a largo plazo y un mayor número de pacientes para evaluar el impacto en la SG. que justifiquen su empleo de manera convencional.

7.-BIBLIOGRAFIA

1. Bonadonna G., Valagussa P., Molieren A., et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive Breast cancer. *N.engl. J.med.* 332:901-6;1995.
2. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 339: 71-85: 1992.
3. Consensus Conference Adjuvant Chemotherapy for breast cancer: *JAMA* 254: 3461, 1985.
4. Skipper HE: Dose response and tumor cell repopulation rate in chemotherapeutic trials, in Rosowsky A(ed): *Advances in Cancer Chemotherapy*. New York, NY. Marcell Dekker 205-253., 1978.
5. Hortobagyi et. Al.: *Proc. ASCO*. 1989, Vol. 8, 114.
6. Hortobagyi G., Ames F.C., Buzdar A.U., et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and, radiation therapy. *Cancer* 62: 2507-16, 1988.
7. Fracchia AA, Evans JF, Einsenberg BL. Stage III carcinoma of the breast: A detailed analysis. *Ann. Surg.* 1980; 192: 705-710.
8. Jacquillat CL., Baillet F., et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial Irradiation in 98 patients with locally advanced Breast Cancer (III-A, III-B) *Cancer* 61: 1977-1982, 1988.
9. Ragaz J: Preoperative (Neoadjuvant) Chemotherapy for breast cancer: Outline of the British Columbia Trial. *Cancer Res.* 103: 85-94, 1986.
10. Jacquillat C., Weil M., Baillet F, et al. Results of Neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 66: 119-129, 1990.

11. Mauriac L, Durand M, Avril A, et al: Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. *Ann Oncol* 2:347-354, 1991.
12. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al: Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomized trial: S6. *Eur J. Cancer* 30 A:645-652, 1994.
13. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, et al: Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 13: 547-552, 1995.
14. Smith IE, Jones AL, O'Brien ME, et al: Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *CA Cancer J Clin* 45: 227-243, 1995.
15. Veronesi U., Bonadonna G, Zurrada Stefano et al. Conservation Surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast cancer. *Annals of surgery*. Vol. 222, No. 5. 612-618 1995.
16. Fisher B., Rockette H., Robidoux A, et al: Effect of preoperative therapy for breast cancer in local-regional disease: First report of NSABP-18, *Proc Am Soc Clin Oncol*. 13: 64, 1994 (abst).
17. Lara F.U., Zinser J.W. y col. Neoadjuvant(CT) with cisplatin(P), doxorubicin(A) and cyclophosphamide(C) (PAC) In stage II - III Breast Cancer. *Proc. ASCO* 1995: 14: 120.
18. Kaplan E. and Meir P.: Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 53: 457-468: 1958.
19. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, et al: Management and survival of female breast cancer. *Cancer* 45: 2917-2924, 1980.

ANEXO GRAFICO

ESQUEMA DE TX.

N (%)

FAC	144	70
CFM	29	15
CISCA	29	15

NUMERO DE CICLOS PRE-QX: 801 (X 4 CICLOS)

Tabla 1

Paciente y Métodos

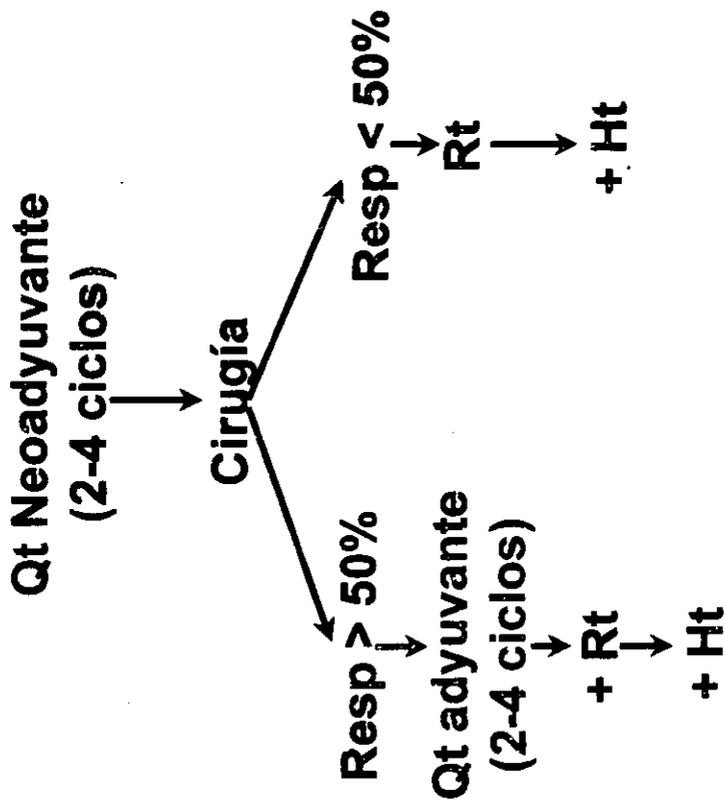


Tabla 2

RESULTADOS

	GRUPO I N (%)	GRUPO II N (%)
T		
T0	3 (2)	
< 2 cm	4 (3)	3 (5)
2-5	121 (85)	55 (92)
> 5 cm	14 (10)	2 (3)
N		
N0	54 (38)	13 (22)
N1	88 (62)	47 (78)
E.CLINICO		
2-A	45 (32)	14 (23)
2-B	97 (68)	46 (77)
PREMENO P.	88 (62)	43 (72)
POSTMENO P.	54 (38)	17 (28)

Tabla 3

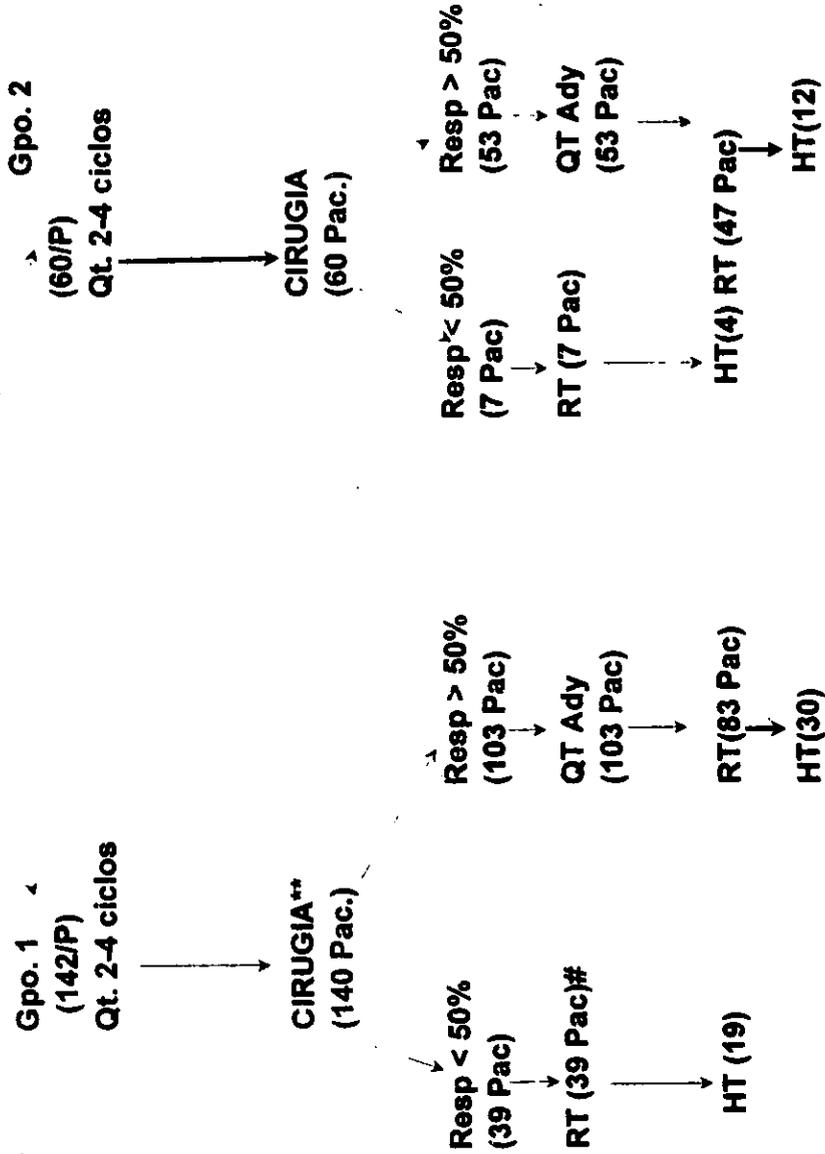
RESULTADOS

	N (%)
CIRUGIA	
MRM	165 (81)
CONSERVADORA	28 (14)
HALSTED	7 (4)
NO	2* 1)
TOTAL	202

* R.CLINICA Y MASTOGRAFICA COMPLETA

Tabla 4

202 Pac



** 2/p RCC -> RT

Tabla 5

GANGLIOS GRUPO I

POST -QT

0 1-3 4-9 10 y +

PRE-QT TOTAL

N0 53 32(60) 10(18) 7(13) 4(8)

78% \

78% \

N1 87 42(48) 26(30) 12(14) 7(8)

140

TAMAÑO HISTOLOGICO

POST-QT

T0 T1 T2 T3

PRE-QT TOTAL

T0 3 1 (33) 2 (67) 0 0

T1 4 2 (50) 1 (25) 1 (25) 0

T2 119 27 (23) 32 (27) 56 (47) 4 (3)

T3 14 3 (22) 6 (43) 3 (22) 2 (13)

PREMENOPAUSICAS

GANGLIOS POST-QT

0 1-3 4-9 10+

PRE-QT TOTAL

N0 34 22 (65) 6 (18) 4 (11) 2 (6)

N1 52 25 (47) 15 (29) 9 (18) 3 (6)

PREMENOPAUSICAS

GANGLIOS POST-QT

0 1-3 4-9 10+

TOTAL

FAC 58 33 (57) 12 (21) 10 (17) 3 (5)

CISCA 17 10 (56) 6 (38) 1 (6) 0

CFM 11 4 (36) 3 (28) 2 (18) 2 (18)

PREMENOPAUSICAS

TAMAÑO HISTOLOGICO POST-QT

	T0	T1	T2	T3
PRE-QT				
TOTAL				
T0	2	1 (50)	0	0
T1	2	1 (50)	0	0
T2	75	18 (24)	19 (24)	35 (48)
T3	7	1 (14)	5 (72)	0
				1 (14)

Tabla 10

PREMENOPAUSICAS

TAMAÑO HISTOLOGICO POST QT

	T0	T1	T2	T3	
TOTAL					
FAC	58	14 (24)	19 (33)	23 (39)	2 (4)
CISCA	17	5 (31)	6 (31)	6 (38)	0
CFM	11	2 (18)	1 (9)	6 (54)	2 (20)

POSTMENOPAUSICAS

GANGLIOS POST-QT

0 1-3 4-9 10+

PRE-QT TOTAL

N0 19 10 (52) 4 (21) 3 (16) 2 (11)

N1 35 17 (49) 11 (31) 3 (9) 4 (11)

Tabla 12

POST MENOPAUSICAS

GANGLIOS POST-QT

0 1-3 4-9 10+

PRE-QT TOTAL

FAC 35 16 (45) 10 (29) 4 (12) 5 (14)

CISCA 8 4 (50) 2 (25) 2 (25) 0

CFM 11 7 (64) 3 (27) 0 1 (9)

POST-MENOPAUSICAS

TAMAÑO HISTOLOGICO-POST-QT

	T0	T1	T2	T3
PRE-QT				
TOTAL				
T0	1	0	1 (100)	0
T1	2	1 (50)	0	1 (50)
T2	44	9 (20)	13 (30)	21 (48)
T3	7	2 (28)	1 (14)	3 (43)
				1 (15)

POSTMENOPAUSICAS

TAMAÑO HISTOLOGICO-POST-QT

T0 T1 T2 T3

PRE-QT TOTAL

FAC 35 10 (28) 8 (23) 16 (46) 1 (3)

CISCA 8 2 (25) 4 (50) 2 (25) 0

CFM 11 0 3 (27) 7 (64) 1 (9)

GANGLIOS GRUPO II

POST - QT

	PRE-QT	TOTAL	0	1-3	4-9	10 y +
N0	13	8(62)	3(23)	2(15)	0	0
		85%				
N1	47	23(49)	10(21)	11(23)	3(7)	0
		70%				
60						

SEGUIMIENTO

PERIODO LIBRE DE ENF.	SOBREVIDA GLOBAL
Rango (1-80) meses	Rango (7-83) meses
X 26.2 m	X 31.5 m.
Mediana 25.0 m	Mediana 31.0 m.

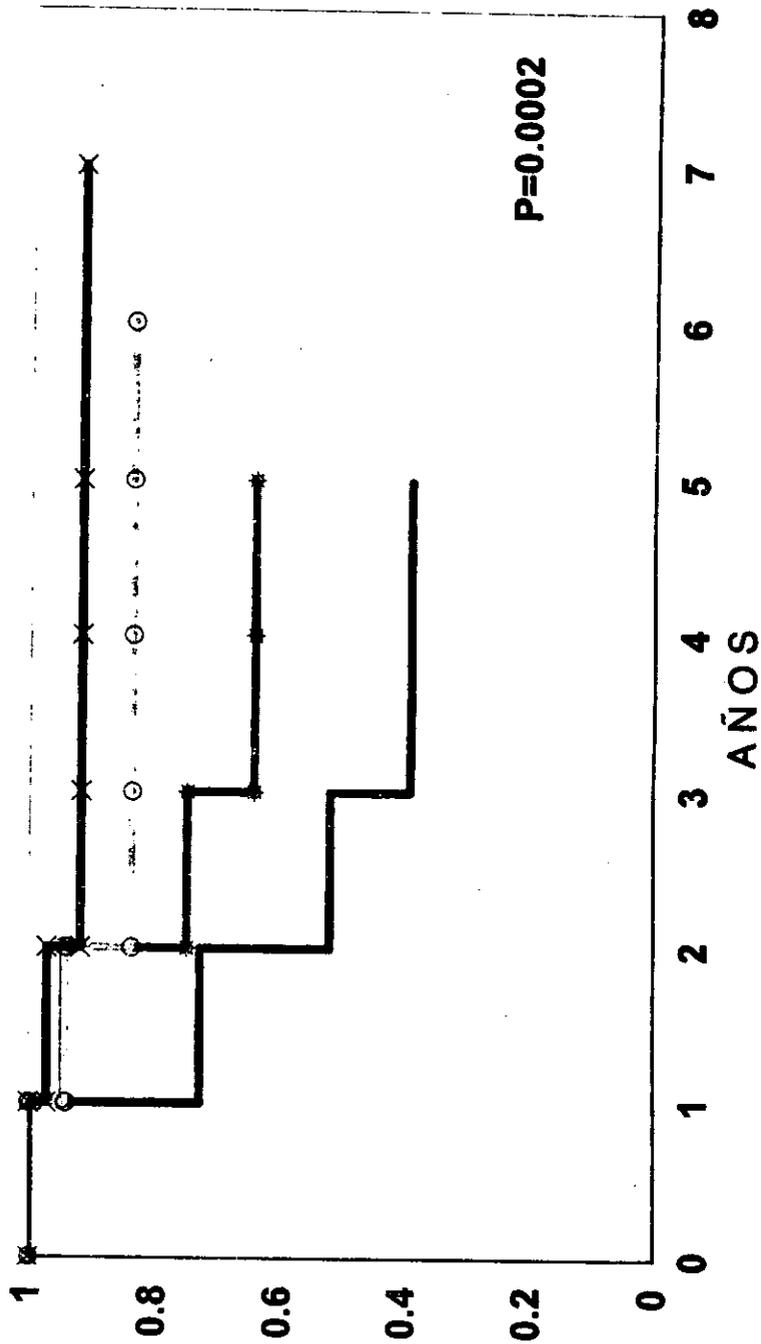
Tabla 17

VALORES DE P POR STATUS GANGLIONAR
 POST-QT P

0 N Vs 1-3	0.18
0 N Vs 4-9	0.01
0 N Vs >10	0.0000
1-3 Vs 4-9	0.30
4-9 Vs >10	0.14

Tabla 18

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD POR STATUS GANGLIONAR (GRUPO I)



* 0 ○ 1-3 ✕ 4-9 — 10+

Tabla 19

RESULTADOS

RECURRENCIAS	N	(%)
NO	168	83
L.R.	3	1.5
DIST.	21	10.5
MIXTA	9	5
EST.ULT.CON.S.		
VSAT	171	85
MCAT	31	15

TOXICIDAD G-3/4

NEUTROPENIA N/V NEUROPATIA

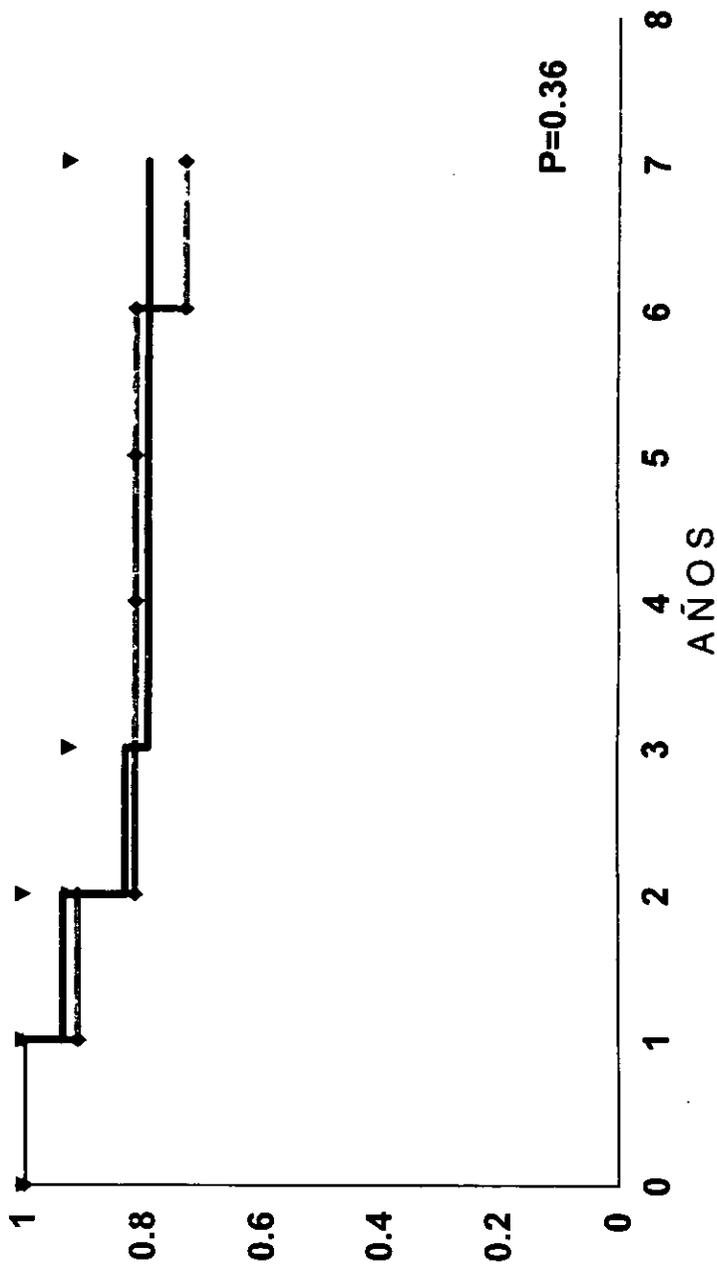
FAC 6% 1.5%

CFM 1% 0

CISCA 23% 11% 1%

Tabla 21

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD POR ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA (GRUPO I)



— FAC ▾ CISCA ◆ CFM

Tabla 22

**VALORES DE P POR STATUS
GANGLIONAR POST-QT GRUPO 2**

0N VS 1-3	0.02
0N VS 4-9	0.006
0N VS +10	0.01
1-3 N VS +10	0.57
1-3 N VS 4-9	0.84

TABLA 23