

Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer de Mama en Estadio Clínico III: Quimioterapia, Cirugía y Radioterapia

CARLOS EUGENIO CHÁVEZ DE PAZ VILLANUEVA
ASESOR: DR. CARLOS VIGIL ROJAS

Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos

RESUMEN

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se realizó un estudio prospectivo con el fin de brindar un tratamiento multidisciplinario a pacientes con cáncer de mama en estadio clínico III, utilizando quimioterapia (QTX) primaria o neoadyuvante, y luego sometiendo a las pacientes, aleatoriamente, a una terapia loco-regional, pudiendo ser ésta cirugía (mastectomía radical) o radioterapia, con el posterior uso de QTX coadyuvante en ambos grupos. Este es un trabajo piloto de investigación clínica, aleatorizado, prospectivo, de intervención, descriptivo y analítico. La respuesta clínica a la QTX primaria fue positiva en el 80,23% de casos, siendo ésta completa en el 18,60%, parcial en el 61,63% y negativa en el 19,77% de casos. Anatomopatológicamente, no se encontró neoplasia residual en el 8,33% de los casos quirúrgicos. Se demostró que la QTX primaria a altas dosis, con sólo 2 drogas (ciclofosfamida y 5-fluoruracilo), usada en nuestro medio por su bajo costo, ha dado resultados similares a los de regímenes con 3 o más drogas (que incluyen antracíclicos). Las recurrencias fueron similares en ambos grupos y no tuvieron diferencias estadísticas significativas. La sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida total (SVT), fueron similares en ambos grupos. En las pacientes sometidas a cirugía, se demostró que el compromiso de los ganglios axilares homolaterales sigue siendo el factor pronóstico más importante. A su vez, a menor número de ganglios homolaterales metastásicos comprometidos, mayor es el tiempo de SVT. Las pacientes en estadio clínico III, A y B, respondieron clínicamente de manera similar a la QTX neoadyuvante, y tuvieron similares recurrencias, SLE y SVT al ser tratadas con mastectomía radical o radioterapia.

Palabras Claves: Neoplasmas de la mama; quimioterapia; radioterapia; mastectomía.

MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF STAGE III BREAST CANCER: CHEMOTHERAPY, SURGERY AND RADIATION THERAPY SUMMARY

A prospective study, in which women with clinically stage III breast cancer underwent multidisciplinary therapy by using primary (neoadjuvant) chemotherapy, followed randomly by loco-regionally therapy, either with surgery or radiotherapy; and postoperative systemic chemotherapy (coadyvant), in both groups of treatment, was conducted at the Peruvian Institute of Neoplastic Diseases. This is a randomized, prospective, descriptive, interventionist and analytical clinical study. Clinical response to primary chemotherapy was positive in 80,23% of cases, complete resolution was observed in 18,60% of cases, partial resolution in 61,63% of cases and there was absolutely no response in 19,77% of cases. No residual neoplasm, pathologically proven, was observed in 8,33% of surgical cases. We demonstrated that high-dose primary chemotherapy, using only 2 drugs (cyclophosphamide and 5-fluorouracil), used here because of its lower price, brought similar results compared to anthracycline-containing regimens. Recurrence rates were similar and showed no significant differences in both groups of treatment. Both, the disease-free survival (DFS) and overall survival (OS), were similar in both groups of treatment. We also demonstrated that in patients who underwent surgery, the lower the number of homoaxillary lymph node metastases, the higher the overall survival (OS) time. Patients with clinically stage III (A or B) breast cancer, showed similar clinical responses to neoadjuvant chemotherapy, they also showed similar recurrence rates, DFS and OS, when treated with radical mastectomy or radiotherapy.

Key Words: Breast neoplasms; drug therapy; chemotherapy, adjuvant; radiotherapy; mastectomy.

*Trabajo presentado como Tesis para optar el Título de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina-UNMSM.

Correspondencia:

*Carlos E. Chávez De Paz Villanueva
Facultad de Medicina UNMSM
Av. Grau 755 Lima 1 - Perú.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en el Perú ocupa el segundo lugar de incidencia luego del cáncer de cuello uterino. También se observa que entre los años 1968 a 1991 existe un incremento en la incidencia del mismo, y que la mortalidad por esta enfermedad ocupa el primer lugar en mujeres (1,2).

El cáncer de mama se considera una enfermedad operable de inicio en estadios clínicos I y II, una enfermedad loco-regional inoperable en estadio clínico III; y una enfermedad diseminada (metastásica) en estadio clínico IV. Cada una de estas entidades es candidata a tratamientos específicos.

Una vez que se ha completado el estadiaje clínico de acuerdo con la clasificación TNM para un determinado paciente (ver Anexo), se toma la decisión de si la lesión puede ser reseccable o no (3). Los pacientes con una enfermedad en estadio clínico III no deberían ser considerados como candidatos para una cirugía curativa primaria, desde que el riesgo de metástasis es muy alto y el potencial de un inadecuado control de la enfermedad en la pared torácica es muy grande para justificar este tipo de manejo quirúrgico (4-10).

En las mujeres con tan avanzada enfermedad local, la recidiva y el desarrollo de enfermedad metastásica tienen lugar de modo precoz, por lo que actualmente su tratamiento se inicia con ciclos de quimioterapia primaria y posteriormente se realiza el tratamiento local con radioterapia y/o cirugía. Se complementa el tratamiento sistémico con quimioterapia coadyuvante con el objeto de controlar la enfermedad micrometastásica (11). En los tumores con receptores positivos se añade tratamiento hormonal.

Las pacientes en estadio clínico III no son elegibles para cirugía primaria por los factores expuestos. La quimioterapia neoadyuvante, o primaria, antes de cualquier otro tratamiento, ha demostrado efecto beneficioso al brindar una terapia sistémica de inicio temprano, al reducir el volumen tumoral con respuestas completas y parciales, y al evaluar *in vivo* la eficacia de la terapia sistémica, permitiendo (en el caso que respondan) que un número mayor de pacientes puedan ser elegibles para tener otras alternativas de tratamiento, ya que puede volver a un tumor inoperable en operable, o que se instituya otra alternativa de tratamiento sistémico en caso que su respuesta no sea favorable (12,13).

En la presente Tesis, que se basa en el estudio INEN 89-01, conjuntamente con los datos puntuales antes señalados, vamos a exponer la experiencia de haber enfrentado, utilizando una estrategia multidisciplinaria y con una metodología prospectiva y aleatoria, dos regímenes de tratamiento después de dar quimioterapia primaria, para lo cual se ha diseñado dos brazos de tratamiento loco-regional para una terapia de mejor control: **mastectomía radical vs radioterapia**.

He trabajado activamente con el grupo de médicos del INEN en el desarrollo de este protocolo, para así poder presentar los resultados finales del mismo. Para el manejo Multidisciplinario del cáncer de mama en estadio clínico III, se contó con la participación de los Departamentos de Medicina Oncológica (quimioterapia), Senos, Huesos y Tumores Mixtos (cirugía) y radioterapia. Se contó además con la participación de los Departamentos de Patología, Radio-diagnóstico y Estadística.

PROBLEMA

Planteamiento

¿Existe asociación entre el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama, en estadio clínico III, con una mayor sobrevida y un mejor control loco-regional de la enfermedad?

Justificación

Desde etapas iniciales, el cáncer de mama en estadio clínico III (Localmente Avanzado), fue tratado con cirugía radical y/o radioterapia.

Al inicio de la década del '70, conociendo la alta propensión del cáncer de mama en Estadios Clínicos iniciales de producir micrometástasis, algunos grupos de trabajo instituyeron el uso de la quimioterapia primaria (neoadyuvante) (inicialmente como monoterapia, luego combinando 2 o más drogas) (14) como una terapia estratégica y sistémica contra el cáncer de mama.

Este tratamiento fue preferido porque el mayor problema del cáncer de mama en estadio clínico III son las metástasis, más que la enfermedad loco-regional.

Actualmente el manejo Multidisciplinario del cáncer de mama en estadio clínico III incluye quimioterapia primaria, tratamiento loco-regional (cirugía y/o ra-

dioterapia), quimioterapia coadyuvante y/u hormonoterapia.

Las metástasis del cáncer de mama ocurren independientemente de la diseminación linfática, asimismo, siendo mayor el volumen del tumor primario, mayor será la frecuencia de la recurrencia loco-regional, como de metástasis (15). El tratamiento del cáncer de mama debe, por lo tanto, tomar estos factores en cuenta.

El propósito de la cirugía en el manejo del cáncer de mama es la remoción de la enfermedad loco-regional. Si aún no ha habido diseminación del tumor a sitios distantes, la cirugía debe ser curativa.

Durante las primeras 6 a 7 décadas del presente siglo, se creía que la diseminación del tumor se realizaba en orden progresivo: del sitio primario a los nódulos regionales y luego a sitios distantes. Este concepto inspira la mastectomía radical de Halstead, por la cual la mama, los Músculos Pectorales y los ganglios linfáticos regionales eran removidos *en bloque*. Sin embargo, con el hallazgo de que pacientes con ganglios axilares linfáticos negativos morían luego del tratamiento Radical Local, se postuló que las metástasis podían ocurrir independientemente del compromiso de los ganglios linfáticos. Este cambio en el criterio contribuye a sostener que es posible utilizar una terapia local menos agresiva.

Cuando el cáncer de mama se presenta en el estadio en el que la cirugía ya no puede erradicar la enfermedad, la terapia combinada se utiliza para el control loco-regional.

Debido al alto riesgo de diseminación de la enfermedad en este estadio, la terapia sistémica es usualmente el paso inicial (16), pero la radioterapia ha sido empleada para el control de la enfermedad localmente avanzada (estadio clínico III), evitando los difíciles problemas que traen las recurrencias loco-regionales. Si se obtiene una buena respuesta, la consolidación posterior al tratamiento se puede alcanzar con cirugía. La secuencia del tratamiento depende de muchos factores, siendo el tratamiento individualizado según el caso.

La meta que se propone al utilizar radioterapia, es el control loco-regional, por ende la parte cosmética es sacrificada porque se utilizan dosis completas de irradiación. Dosis mayores de 6000 cGys son dadas a la mama con rayos externos, muchas veces con suplementos de implantes intersticiales.

Los ganglios axilares linfáticos regionales, también son tratados de manera enérgica, pero deben usarse dosis menores de 5000 cGys, por el riesgo de daño al plexo braquial.

El rol de la radioterapia en el manejo del cáncer de mama en estadio clínico III, como alternativa a la mastectomía radical es una cuestión importante que debe ser respondida en la siguiente década (16-18).

Desde la década pasada, se han alcanzado progresos significativos en el tratamiento adyuvante sistémico del cáncer de mama. El propósito de la terapia adyuvante, es tratar la enfermedad Metastásica antes de que sea clínicamente detectable, con la esperanza de que la erradicación del tumor ayude a su eliminación. Las pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad Metastásica deben ser tratadas antes y después del tratamiento loco-regional del tumor.

Las combinaciones de regímenes de quimioterapia utilizadas en el cáncer de mama, se dividen en dos grupos primordialmente: aquellas que contienen antraciclínicos (p. ej.: doxorubicina), y aquellas que no contienen antraciclínicos.

Algunos estudios prospectivos y aleatorizados han propuesto consistentemente que el Tiempo Libre de Enfermedad (SLE), en mujeres con cáncer de mama puede ser prolongado con el uso de quimioterapia adyuvante. En algunos de estos estudios se comprobó que también la sobrevida total (SVT) se prolongó.

La terapia adyuvante para el cáncer de mama en estadio clínico III, ha demostrado que mejora el SLE. Actualmente, los estudios recomiendan la modificación de la combinación de drogas utilizadas en el tratamiento y la adición de agentes hormonales o el uso de ellos solamente, particularmente en mujeres mayores.

Luego de décadas en que se han presentado altos porcentajes de fallas en la terapéutica de pacientes con cáncer de mama en estadio clínico III, se ha evidenciado que los tratamientos locales, tales como cirugía sola, radioterapia sola, o una combinación de ambas, son terapias inadecuadas en el tratamiento de tales pacientes. Hemos aprendido que se debe usar la estrategia del tratamiento Multidisciplinario (19).

El cáncer de mama en estadio clínico III (Avanzado Local), involucra un tipo de neoplasia heterogénea de la mama con características clínicas y biológicas dife-

rentes. De allí que la estrategia multidisciplinaria ha surgido como el tratamiento de mejor elección en estas pacientes (11). Dicha estrategia provee un control local adecuado, la posibilidad de nuevas terapias antes no realizadas en este estadio clínico (p. ej.: cirugía de conservación de la mama), y un incremento en la SLE y en la SVT.

HIPÓTESIS

“El tratamiento Multidisciplinario del cáncer de mama contribuye a un aumento de la sobrevida y brinda un mejor control loco-regional en las pacientes en estadio clínico III de la enfermedad.”

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el efecto de la cirugía y la radioterapia en pacientes con cáncer de mama, en estadio clínico III, que han recibido quimioterapia.

Objetivos Específicos

- Estudiar en forma comparativa ambos tipos de tratamiento y su influencia en el control loco-regional de la enfermedad.
- Evaluar la respuesta del tumor a la quimioterapia primaria (neoadyuvante) desde el punto de vista clínico, Radiológico, Patológico y Biológico.
- Estudiar en forma comparativa ambos tipos de tratamiento y evaluar el Tiempo Libre de Enfermedad (SLE) y la sobrevida total (SVT), a los 2 y 5 años, de las pacientes con cáncer de mama en estadio clínico III, que hayan recibido mastectomía radical y radioterapia.
- Evaluar la frecuencia y el tipo de recurrencia después de recibidos ambos tipos de tratamiento.
- Evaluar la toxicidad del régimen de quimioterapia en los aspectos hematológico y clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Prospectivo, aleatorio, de intervención, descriptivo y analítico.

POBLACIÓN

Pacientes mujeres con cáncer de mama en estadio clínico III, atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en el período 1990 - 1996.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó la distribución Normal Standard como prueba de comparación entre proporciones de la variable dicotómica: control local de la enfermedad (12), de forma tal que:

P_1 = Proporción de control local en el grupo de cirugía = 59%
= Proporción menor = 0,59

Q_1 = 0,5

P_2 = Proporción de control local en el grupo de radioterapia
= 87% = 0,87

Q_2 = 0,5

$Q_1 + Q_2 = 1$

Diferencia entre ambas proporciones = 28% = 0,28

$P = Q_1 \times P_1 + Q_2 \times P_2 = 0,5(0,59) + 0,5(0,87) = 0,73$

Nivel de Significación: $\alpha = 5\%$ (a dos colas) = 0,05; $Z_{\alpha} = 1,96$

Poder de la muestra: $1 - \beta = 80\%$, $\beta = 0,20$; $Z_{\beta} = 0,84$

$$N = \frac{[Z_{\alpha}(P(1-P)(1/Q_1+1/Q_2))^{\alpha/2} + Z_{\beta}(P_1(1-P_1)(1/Q_2)+P_2(1-P_2)(1/Q_1))^{\alpha/2}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Numerador:

$$= [1,96(0,73(0,27)(2+2))^{\alpha/2} + 0,84(0,59(0,41)(2)+0,87(0,13)(2))^{\alpha/2}]^2$$

$$= [1,7403232 + 0,7077966]^2$$

$$= 5,993291$$

Denominador:

$$= [0,59 - 0,87]^2$$

$$= 0,0784$$

Finalmente:

$$N = \frac{5,993291}{0,0784}$$

$N = 76,445 \cong 76 = n_1 + n_2$

Por lo tanto $n_1 = n_2 = 38$ por grupo, para asegurar la detección de una diferencia de a lo más 28%.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico exploratorio de las variables socio-demográficas y las asociadas al tratamiento, estimándose prevalencias con intervalos de confianza del 95%, éstas se compararon dentro de los gru-

pos y entre los grupos. Se utilizó la prueba Z, Normal Standard, para comparar proporciones de respuesta y control loco-regional del tratamiento aplicado a cada grupo. Se evaluó la respuesta a la quimioterapia, estimándose las frecuencias de respuesta completa, respuesta parcial y No respuesta, con sus respectivos intervalos de confianza (95%). Se evaluó el SLE y la SVT, utilizando la prueba *t*-Student, para comparación de medias. Se utilizó una prueba de Chi-cuadrado para determinar si existe relación entre las recurrencias (frecuencia y tipo) por grupo de tratamiento aplicado.

VARIABLES

| Variable | Tipo | Escala de Medición |
|--|------------|--------------------|
| Edad | num.cont. | de razón |
| Sexo | categorica | nominal |
| Edad de menarquia | num.cont. | de razón |
| Tamaño del tumor | num.cont. | de razón |
| Tamaño de la tumor axilar | num.cont. | de razón |
| Mama con tumoración | categorica | nominal |
| Ubic.del tumor en la mama | categorica | nominal |
| Estado menopáusico al inicio del tratamiento | categorica | ordinal |
| Numero de gestaciones | discreta | de razón |
| Infiltración de la piel* | categorica | nominal |
| Piel de naranja* | categorica | nominal |
| Úlcera* | categorica | nominal |
| Nódulos cutaneos* | categorica | nominal |
| Retracción del pezón* | categorica | nominal |
| Fijeza parcial* | categorica | nominal |

* *Clinicamente evidente.*

CRITERIOS DE ELECCIÓN

Fueron elegibles para el estudio todas las pacientes con cáncer de mama en estadio clínico III, diagnosticado histológicamente; que después de la información del

estudio acepten el tratamiento, firmando la hoja de consentimiento, y que puedan ser seguidas en su evolución de acuerdo a la disciplina establecida.

Los criterios de elección (inclusión y exclusión) fueron los siguientes:

- I.- Fueron elegibles, para el estudio, las pacientes con cáncer de mama en estadio clínico III, cuya edad no sea mayor de 70 años.
- II.- El estadio clínico de la enfermedad fue evaluado y anotado por dos miembros del staff, como mínimo.
- III.- Las pacientes debieron estar disponibles para el seguimiento a largo plazo, vivir en Lima o en alguna ciudad de fácil acceso.
- IV.- Las pacientes con desórdenes neuro-psiquiátricos fueron excluidas del estudio.
- V.- Fueron admitidas pacientes sin antecedentes previos de otro cáncer.
- VI.- No fueron elegibles para el estudio las pacientes que hayan tenido extirpación de la tumoración.
- VII.- Todas las pacientes debieron aceptar el tratamiento, firmando un consentimiento ante la presencia de un testigo.

ESTUDIO PREVIO Y DE SEGUIMIENTO

Las pacientes que participaron en el presente estudio fueron 86, que acudieron al Servicio de Detección y Diagnóstico y de Emergencia del Instituto Nacional de Neoplásicas (INEN), siendo diagnosticadas de cáncer de mama en estadio clínico III, y que luego pasaron a los Departamentos de Oncología Médica, Senos, Huesos y Tumores Mixtos y radioterapia. Todas fueron incluidas dentro de la clasificación TNM⁽¹⁾ (ver Anexo).

Todas las pacientes tuvieron Historia y Examen clínico completo y delimitación del contorno del tumor; biopsia quirúrgica realizada por un miembro del Staff, evaluación hematológica completa, perfil bioquímico, hepático y renal, y radiografía de tórax.

Finalizado el tratamiento, las pacientes tuvieron un control clínico mensual durante los dos primeros años del tratamiento y cada 4 meses durante los tres años siguientes.

Aún actualmente, una vez al año, tienen estudios mamográficos bilaterales, radiografía de tórax, ecografía hepática y gammagrafía ósea.

ESTUDIOS REALIZADOS

| Estudios Realizados | Inicio y c/3sem | c/6 meses | c/12 meses |
|-------------------------|--------------------|--------------|---------------|
| Historia | + | | |
| Examen clínico* | | + | + |
| Hematológicos completos | | + | + |
| Creatinina | | + | + |
| Proteínas séricas | + | | + |
| Calcio sérico | + | | + |
| Examen de orina | + | | + |
| Rx. pulmonar | + | | + |
| Biopsia del tumor | + | | + |
| Mamografía bilateral | + | | + |
| Gammagrafía ósea | + | | + |
| Ecografía Hepática | + | | + |

* Examen clínico después de cada ciclo de quimioterapia. Después de finalizada la quimioterapia, el control clínico se da de acuerdo a lo establecido.

PLAN DE PROCEDIMIENTOS

TRATAMIENTOS

Una vez admitidas al estudio, a las pacientes se les adjudicó aleatoriamente a uno de los dos métodos siguientes de tratamiento, independientemente de su edad y estado menopáusico:

Brazo I: Quimioterapia primaria (4 cursos) + Mastectomía radical + Quimioterapia coadyuvante (8 cursos).

Brazo II: Quimioterapia primaria (4 cursos) + Radioterapia + Quimioterapia coadyuvante (8 cursos).

La quimioterapia consistió en cursos de:

- Ciclofosfamida 1000 mg EV x m² de Superficie Corporal en bolo el día 1, y c/3 semanas +

- 5-Fluorouracilo 1000 mg EV x m² de Superficie Corporal a pasar en 2 horas los días 1, 2 y 3 c/3 semanas.

La radioterapia se aplicó a la mama y axila en campos tangenciales-oblicuos y antero-posteriores (con protección al ápice pulmonar), respectivamente, con una dosis de 6000 cGy rads y 1000 cGy rads adicionales.

CRITERIOS DE RESPUESTA

Se consideró los criterios estándar (explicados luego), para el tumor primario: respuesta completa, respuesta parcial y no respuesta.

Todas las pacientes tuvieron un control clínico, al finalizar la quimioterapia, por un médico designado por el Departamento de Senos, Huesos y Tumores Mixtos; este examen se continuó en forma indefinida según cronograma. Este seguimiento sirve para cuantificar la sobrevida Libre de Enfermedad (sin recurrencia loco-regional o metástasis) y la sobrevida total.

Cada mes se evaluó el estado de todas las pacientes en forma multidisciplinaria con relación al control de la enfermedad loco-regional o metástasis, para realizar los cambios terapéuticos oportunamente.

CALIFICACIÓN DE LA RESPUESTA AL FINAL DE LA QUIMIOTERAPIA PRIMARIA (NEOADYUVANTE)

1.- Respuesta completa, es la desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad, con una duración de más de cuatro semanas. En lo posible deberá ser corroborada con estudios mamográficos.

2.- Respuesta parcial, es la disminución de la superficie tumoral en más del 50% (cm²), y con una duración de más de cuatro semanas.

3.- No respuesta, si no ocurre respuesta completa ni parcial.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN

Son los siguientes:

a) **Recurrencia:** Es la evidencia de falla del tratamiento.

Recurrencia loco-regional: Es la evidencia de tumor en la mama operada, y/o que ha recibido radioterapia, y/o evidencia de tumor en los ganglios homolaterales de la axila, así como en los tejidos blandos de la axila del lado de tratamiento efectuado.

Metástasis: Es la evidencia de tumor en cualquier localización, excepto en las señaladas como recurrencia loco-regional.

(Nota: Todas las recurrencias y metástasis serán documentadas histológicamente).

b) **Tiempo Libre de Enfermedad:** Se evaluó desde la fecha de inicio del tratamiento efectuado hasta la fecha de la primera recurrencia.

c) **Sobrevida:** Se evaluó desde la fecha de inicio del tratamiento, hasta la fecha de realizado el último control (o fallecimiento), con o sin enfermedad; que debe estar dentro de los últimos tres meses de la fecha del fin del trabajo. (Fecha del fin del trabajo: 15/02/97. Por ende la fecha del último control válido fue el 15/11/96).

TABULACIÓN DE DATOS

Se realizó revisando todas las historias clínicas que ingresaron al protocolo, y luego se evaluó a todas las pacientes (sin excepción), obteniendo de ellas datos referentes al presente estudio.

RESULTADOS

RESULTADOS GENERALES Y DE LA QUIMIOTERAPIA PRIMARIA (NEOADYUVANTE)

En el presente estudio fueron admitidas inicialmente 86 pacientes, que se distribuyeron de manera aleatoria en dos brazos:

Brazo I: QTX primaria + Cirugía + QTX coadyuvante (43 pacientes).

Brazo II: QTX primaria + Radioterapia + QTX coadyuvante (43 pacientes).

Todas las pacientes recibieron quimioterapia primaria; 69 pacientes (80,23%) obtuvieron respuesta clínica positiva. 53 pacientes (61,63%) obtuvieron respuesta parcial. 16 pacientes (18,60%) obtuvieron respuesta completa. No obtuvieron respuesta 17 pacientes (19,77%) (Tabla N° 1).

Tabla N° 1.- Cáncer de mama estadio clínico III. Respuesta clínica a la quimioterapia primaria (neoadyuvante).

| Tipo de Rpta. Clínica a QTX Primaria | Brazo I Cirugía | | Brazo II Radioterapia | | Total | | Valor p |
|--------------------------------------|-----------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------|--------------|-----------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Rpta. positiva | 34 | 79,07 | 35 | 81,40 | 69 | 80,23 | >0,05 |
| completa | 7 | 16,28 | 09 | 20,93 | 16 | 18,60 | >0,05 |
| parcial | 27 | 62,79 | 26 | 60,47 | 53 | 61,63 | >0,05 |
| No respuesta | 09 | 20,93 | 08 | 18,60 | 17 | 19,77 | >0,05 |
| Total | 43 | | 43 | | 86 | 100 | |

Del total de pacientes, 8 fueron excluidas por no cumplir con el tratamiento loco-regional asignado (cirugía o radioterapia), por diversas razones. Fueron 7 pacientes en el Brazo I (cirugía), y 1 paciente en el Brazo II (radioterapia).

Las pacientes que completaron el estudio quedaron distribuidas finalmente de la siguiente manera:

- Brazo I : Cirugía - 36 pacientes.
- Brazo II : Radioterapia - 42 pacientes.

Se compararon también las variables: Edad, Estado Menopáusico, Hallazgos Clínicos (Piel de Naranja, Ulceración, Nódulos Cutáneos, Retracción del Pezón, Infiltración de la Piel y Fijeza a Planos Profundos), Tamaño del Tumor (cm²), y Tamaño de la Tumoración axilar (cm²); quedando demostrado que ambos grupos de tratamiento eran semejantes (Tabla N° 2).

Tabla N° 2.- Cáncer de mama estadio clínico III
Características de las pacientes por Brazo de Tratamiento.

| Variable | Brazo I | Brazo II | Valor p |
|-------------------------------|---------|----------|---------|
| N° de pacientes | 36 | 42 | >0,05 |
| Edad Media | 47,92 | 45,40 | >0,05 |
| Menopausia | | | |
| - Pre-menopausia | 13 | 21 | >0,05 |
| - Post-menopausia | 23 | 21 | >0,05 |
| Estadio IIIA | | | >0,05 |
| - T2N2M0 | 02 | 00 | |
| - T3N1M0 | 02 | 03 | |
| - T3N2M0 | 02 | 03 | |
| Estadio IIIB | | | >0,05 |
| - T4N0M0 | 07 | 04 | |
| - T4N1M0 | 12 | 14 | |
| - T4N2M0 | 11 | 18 | |
| Tumor Primario | | | |
| - Menos de 10 cm ² | 03 | 05 | >0,05 |
| - Más de 4 cm ² | 33 | 37 | >0,05 |
| Gang. axilares | | | |
| - Ninguno | 05 | 04 | >0,05 |
| - Menos de 4 cm ² | 13 | 15 | >0,05 |
| - Más de 4 cm ² | 18 | 23 | >0,05 |
| Caract. Clínicas | | | |
| - Piel de Naranja | 12 | 12 | |
| - Ulceración | 00 | 03 | |
| - Nódulos Cutáneos | 01 | 02 | |
| - Retracción del pezón | 15 | 09 | |
| - Infiltración de la piel | 29 | 34 | |
| - Fijeza a planos prof. | 01 | 04 | |

La edad promedio de las pacientes fue 46,66 años, de ellas 34 pacientes eran pre-menopáusicas y 44 eran post-menopáusicas. Una superficie tumoral mayor de 10 cm² fue encontrada en 70 pacientes, mientras que fue menor de 10 cm² en 8 pacientes. Una Superficie de ganglios linfáticos mayor de 4 cm² fue encontrada en 41 pacientes, mientras que fue menor de 4 cm² en 28 pacientes. En 9 pacientes no fue hallada enfermedad ganglionar clínicamente evidente: 5 se encontraban en el Brazo I (13,89%) y 4 en el Brazo II (9,52%).

Todas las pacientes tuvieron un análisis anatomopatológico inicial de la muestra tumoral. Se comprobó que el tipo de cáncer de los conductos predominó en ambos Brazos (91,03%), mientras que el tipo de cáncer de los lobulillos obtuvo menor porcentaje (7,69%) (Tabla N° 3).

Tabla N° 3.- Cáncer de mama estadio clínico III.
Hallazgo anatomopatológico previo al tratamiento loco-regional.

| Tipo Histológico | Brazo I | | Brazo II | | Total | | Valor p |
|--------------------------------------|---------|-------|--------------|-------|-------|-------|---------|
| | Cirugía | | Radioterapia | | | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Cáncer Infiltrante de Los Conductos | 32 | 88,89 | 39 | 92,86 | 71 | 91,03 | >0,05 |
| Cáncer Infiltrante de Los Lobulillos | 03 | 8,33 | 03 | 7,14 | 06 | 7,69 | >0,05 |
| Patrón Mixto | 01 | 2,78 | 00 | 0,00 | 01 | 1,28 | >0,05 |
| Total | 36 | 100 | 42 | 100 | 78 | 100 | |

La fecha de último control fue el 12/02/97, de tal manera que el seguimiento mínimo para todas las pacientes es de dos años y medio, y el máximo es de seis años y medio.

RESULTADOS DEL BRAZO I (CIRUGÍA)

En el Brazo I fueron admitidas 32 pacientes, las cuales luego de la quimioterapia neoadyuvante fueron mastectomizadas. De ellas, 31 pacientes tuvieron mastectomía radical Modificada tipo Patey (86,11%), mientras que 5 pacientes (13,89%) tuvieron mastectomía radical clásica.

El diagnóstico anatomopatológico posterior a la cirugía nos reveló que 31 pacientes tenían el tipo de cáncer Infiltrante de los Conductos (86,11%), 2 pacientes tenían el tipo de cáncer Infiltrante de los Lobulillos (5,56%), y 3 pacientes (8,33%) no presentaron neoplasia residual (Tabla N° 4).

Tabla N° 4.- Cáncer de mama estadio clínico III Brazo I (cirugía). Tipo histológico posterior al tratamiento loco-regional (cirugía).

| Tipo Histológico | Brazo I-Cirugía | |
|--------------------------------------|-----------------|-------------|
| | n | % |
| Cáncer Infiltrante de los Conductos | 31 | 86,11% |
| Cáncer Infiltrante de los Lobulillos | 02 | 5,56% |
| No Neoplasia Residual | 03 | 8,33% |
| Total | 36 | 100% |

La mayoría de casos de cáncer Infiltrante de los Conductos no tenían diferenciación para alguno de los Sub-tipos histológicos (61,11%). Los sub-tipos histológicos que presentaron las muestras anátomo-patológicas de las pacientes fueron: Apocrino (8,33%), Medular (8,33%), Coloide (8,33%), Tubular (5,56%), Comedocarcinoma (5,56%) y Cribiforme (2,78%).

De las 36 pacientes del Brazo I (cirugía), 29 tuvieron metástasis axilar positiva (80,56%), mientras que en 7 pacientes no hubo metástasis axilar (19,44%). De las 29 pacientes con ganglios axilares Positivos, en 6 se encontró de 1 a 3 ganglios comprometidos (16,67%), y en 22 se encontró más de 4 ganglios comprometidos (61,11%) (Tabla N° 5).

Tabla N° 5.- Cáncer de mama estadio clínico III, Brazo I. Patrones histopatológicos.

| Tipo Histológico | Brazo I-Cirugía | |
|--|-----------------|-------|
| | n | % |
| Metástasis axilar | | |
| - Metástasis positiva | 29 | 80,56 |
| 1-3 ganglios | 06 | 16,67 |
| más de 4 ganglios | 23 | 63,89 |
| - Metástasis negativa | 07 | 19,44 |
| Grado de Diferenciación Histológica | | |
| - G1 | 11 | 30,56 |
| - G2 | 09 | 25,00 |
| - G3 | 03 | 8,33 |
| - G4 | 11 | 30,56 |
| - Sin Datos | 02 | 5,55 |
| Infiltración Tumoral | | |
| - Expansiva | 16 | 44,44 |
| - Difusa | 14 | 38,89 |
| - Mixta | 01 | 2,78 |
| - Sin datos | 05 | 13,89 |

Se evaluó también el Grado de Diferenciación Histológica. Tuvieron un Grado Bien Diferenciado (G1) 11 pacientes (30,56%); un Grado Moderadamente Diferenciado (G2) 9 pacientes (25%); un Grado Pobremente Diferenciado (G3) 3 pacientes (8,33%); y por último, un Grado Indiferenciado (G4) 11 pacientes (30,56%) (Tabla N° 5).

El tipo de Infiltración Tumoral fue evaluado en las 36 piezas quirúrgicas de las pacientes mastectomizadas, resultando un tipo Expansivo en un 44,44%, un tipo Difuso en un 38,89% y una mixtura de ambos en un 2,78% (Tabla N° 5).

El tipo de Embolia Linfática también fue evaluada, predominando la Intra-Tumoral (43,52%), seguido de la Embolia Intra-Mamaria (35,18%), y por último la Embolia Peritumoral (7,41%).

Al evaluar la pieza quirúrgica se encontró que tenían Infiltración del Pezón 7 pacientes (19,44%); Infiltración de la Piel 4 pacientes (11,11%); Invasión Perineural 10 pacientes (27,78%) y se describió Necrosis Tumoral en 3 pacientes (8,33%).

RESULTADOS DEL BRAZO II (RADIOTERAPIA)

En el Brazo II fueron admitidas 42 pacientes, las cuales luego de la quimioterapia neoadyuvante recibieron radioterapia. Recordemos que las pacientes que ingresaron a este Brazo de tratamiento habían tenido una respuesta clínica positiva a la quimioterapia neoadyuvante (completa o parcial) en el 81,40% de los casos (Tabla N° 1).

La dosis promedio de Radiación a la que se sometió a las 42 pacientes (tanto para el tumor como para la axila), fue de 65,52 Gy.

El Tiempo Promedio de duración de aplicación de la Dosis de radioterapia, para todas las pacientes, fue de 69,3 días.

En la evaluación clínica posterior a la aplicación de radioterapia, se pudo notar que obtuvieron respuesta completa 22 pacientes (52,38%), respuesta parcial 13 pacientes (30,95%), y no obtuvieron respuesta 7 pacientes (16,67%).

La complicación más frecuente que se evidenció durante la administración de radioterapia, fue Radioepitelitis severa, que se presentó en 9 pacientes (21,43%), razón por la cual algunas pacientes no cumplieron la Dosis total de radioterapia establecida.

Una paciente presentó recurrencia a distancia (metástasis cerebral), al culminar la aplicación de la Dosis de radioterapia (2,38%).

RESULTADOS DE LA QUIMIOTERAPIA COADYUVANTE

Para el Brazo I (cirugía), 21 pacientes completaron los 8 cursos de quimioterapia coadyuvante establecidos (58,33%), mientras que para el Brazo II lo hicieron 22 pacientes (52,38%). Las causas por las que no se completó los 8 cursos de quimioterapia coadyuvante establecidos fueron de diversa índole.

En general, para el Brazo I, 26 pacientes cumplieron con al menos el 50% de los cursos de quimioterapia coadyuvante asignados (72,22), mientras que para el Brazo II cumplieron con esta condición 33 pacientes (78,57%).

Se presentó Leucopenia Severa en 4 pacientes del Brazo I (11,11%) y en 6 pacientes del Brazo II (14,29%), razón por la cual tuvo que suspenderse los cursos de quimioterapia coadyuvante, siendo luego esta complicación reversible a mediano plazo en todos los casos.

A su vez, se presentó en ambos Brazos de tratamiento, esporádicos casos de plaquetopenia leve posterior a la quimioterapia coadyuvante, que a su vez fueron reversibles en todas las pacientes.

RESULTADOS DE LAS RECURRENCIAS

De las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante + cirugía (Brazo I), se comprobó que tuvieron recurrencia loco-regional o metástasis el 58,33% (21 de 36 pacientes), mientras que en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante + radioterapia (Brazo II), tuvieron recurrencia loco-regional o metástasis el 50 % de los casos (21 de 42 pacientes) (Tabla N° 6).

Tabla N° 6.- Cáncer de mama estadio clínico III.
Recurrencias.

| Tipo de Recurrencia | Brazo I | | Brazo II | | Valor p |
|---------------------------|--------------|-------|-------------------|-------|---------|
| | Cirugía n | % | Radioterapia n | % | |
| Recurrencia Loco-regional | 06 | 16,67 | 08 | 19,05 | >0,05 |
| Metástasis | 15 | 41,67 | 13 | 30,95 | >0,05 |
| Total | 21 | 58,34 | 21 | 50,00 | ---- |

Considerando las recurrencias loco-regionales, se puede apreciar que con cirugía hay un ligero mejor control loco-regional de la enfermedad (16,67% de recurrencias loco-regionales), comparado con el Brazo de radioterapia (19,05% de recurrencias loco-regionales), pero todo esto sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Tabla 6).

Por su parte, con relación a las metástasis, se comprobó que para el Brazo de radioterapia (Brazo II), hubo un 30,95% de metástasis, mientras que el Brazo de cirugía (Brazo I) tuvo un 41,67% de metástasis, también sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Tabla Nº 6).

Cabe mencionar que para las metástasis, podemos apreciar que no existen mayores diferencias entre uno y otro Brazo comparando los lugares donde éstas se situaron: ganglios Supraclaviculares, Cerebro, Huesos e Hígado.

Podemos añadir que actualmente para el Brazo I (cirugía), viven 8 pacientes con enfermedad (22,22%), de las cuales 5 han presentado recurrencia loco-regional y 3 han presentado metástasis. Por su parte para el Brazo II (radioterapia), viven 7 pacientes con enfermedad (16,67%), de las cuales 3 han presentado recurrencia loco-regional y 4 han presentado metástasis. Las pacientes que viven sin enfermedad se consignan en la SLE.

RESULTADOS DE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

De las 78 pacientes, en la actualidad están vivas sin enfermedad 32 (41,03%). De las tratadas en el Brazo I, están vivas sin Enfermedad 14 (38,89%), mientras que de las tratadas en el Brazo II se encuentran vivas sin Enfermedad 18 (42,86%) (Tabla Nº 7). El seguimiento mínimo es de 2 años y medio, mientras que el máximo es de 6 años y medio.

**Tabla Nº 7.- Cáncer de mama estadio clínico III
Sobrevida Libre de Enfermedad (SVL).**

| | Sobrevida Libre de Enfermedad | | |
|--------------------------|-------------------------------|-------|-------|
| | n/total | % | p |
| Brazo I Cirugía | 14/36 | 38,89 | >0,05 |
| Brazo II Radioterapia | 18/42 | 42,86 | >0,05 |
| Total | 32/78 | 41,03 | --- |

RESULTADOS DE LA SOBREVIDA TOTAL

Del total de 78 pacientes, en la actualidad están vivas 47 pacientes (60,26%): de las tratadas en el Brazo I están vivas 22 pacientes (61,11%), mientras que de las tratadas en Brazo II están vivas 25 pacientes (59,52%) (Tabla Nº 8).

**Tabla Nº 8.- Cáncer de mama estadio clínico III
Sobrevida total (SVL).**

| Brazo | Número de pacientes vivos | | |
|--------------------|---------------------------|-------------------|------------|
| | Con Enfermedad | Sin Enfermedad | Total (%) |
| Brazo I Cirugía | 08 | 14 | 22 (61.11) |
| Brazo II | 07 | 18 | 25 (59.52) |
| Total | 15 | 32 | 47 (60,26) |

Es importante señalar que 4 pacientes fallecieron de causas no directamente relacionadas con el cáncer de mama:

En el Brazo I, una paciente falleció de causa no determinada (sin Enfermedad).

En el Brazo II, 3 pacientes fallecieron:

- Una de causa no determinada (con enfermedad).
- Dos por causas no relacionadas con la enfermedad (una con enfermedad y otra sin enfermedad).

DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó de manera prospectiva y aleatoria para el tratamiento del cáncer de mama en estadio clínico III, empleando la modalidad de terapia multidisciplinaria que se viene utilizando desde los inicios de la década del '70 (20,21).

Luego de ser reconocida la alta propensión del cáncer de mama que genera micrometástasis desde sus Estadios iniciales, muchos grupos de especialistas establecieron el uso de la terapia adyuvante sistémica como estrategia curativa contra el cáncer de mama (14,23). Basándose en estas consideraciones teóricas y el pobre pronóstico de las pacientes en estadio clínico III (cáncer de mama localmente avanzado), la combinación sistémica de quimioterápicos fué introducida como la terapia primaria en este tipo de pacientes (23-25). Esta terapia sistémica estratégica se conoce como quimioterapia neoadyuvante, o quimioterapia primaria, la misma que se emplea en el cáncer de mama localmente avanzado, porque su mayor problema son las metástasis, más que la enfermedad loco-regional.

Luego que la quimioterapia primaria es administrada por tres o más ciclos, el tratamiento loco-regional se realiza en la forma de cirugía, radioterapia o ambas y es seguido por quimioterapia coadyuvante, y aún más, en algunos casos seguido por radioterapia y/u hormonoterapia (en mayores de 50 años con Receptores Estrogénicos Positivos) (26,27). Las ventajas incluyen la iniciación temprana de la terapia sistémica antes que la vasculatura del tumor sea alterada por los tratamientos loco-regionales (cirugía o radioterapia), y antes que muchos clones resistentes tengan la posibilidad de expresarse (28).

Desde el inicio de la década del '80, se incluye en los esquemas de tratamiento de quimioterapia primaria (neoadyuvante), los regímenes conteniendo antraciclínicos (29,30). En el presente trabajo se ha evaluado como quimioterapia neoadyuvante el efecto de la ciclofosfamida y el 5-fluorouracilo en dosis altas (1 gr endovenoso por m² de superficie corporal c/3 semanas) con un esquema que antes ya ha sido realizado con ventajas (una de ellas es su considerable menor costo, que le brinda un mayor acceso a pacientes de nuestro medio) (31); habría luego que ensayar nuevos esquemas de tratamiento con otras drogas (que incluyan también antraciclínicos) para comparar resultados y estipular beneficios.

Las características clínicas de las pacientes, comparadas por Brazo de tratamiento (cirugía y radioterapia), no arrojaron diferencias estadísticamente significativas en ningún aspecto ($p > 0,05$), confirmando que ambos grupos de tratamiento eran similares y comparables desde este punto de vista.

Luego de recibir quimioterapia primaria (neoadyuvante), 69 pacientes (80,23%), obtuvieron respuesta clínica positiva: 16 pacientes (18,60%), obtuvieron respuesta clínica completa y 53 pacientes (61,63%), obtuvieron respuesta clínica parcial. No obtuvieron respuesta clínica 17 pacientes (19,77%). Estos resultados son comparables con los obtenidos en trabajos similares (24,32). Para cada uno de estos tipos de respuesta clínica a la quimioterapia primaria, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando cada Brazo de Tratamiento ($p > 0,05$) (Tabla 1).

Por su parte, un número considerable de Centros de Investigación han desarrollado estrategias similares con el uso común de quimioterapia primaria, seguida del tratamiento loco-regional respectivo y continuada con quimioterapia coadyuvante, haciendo un intervalo entre los tratamientos sistémicos primario y coadyuvante.

Como consecuencia de la alta y objetiva respuesta clínica a la quimioterapia primaria, aproximadamente el 70% de pacientes en estadio clínico III, sufren un retroceso en el estadiaje.

Debemos tomar en cuenta que una respuesta clínica completa a la quimioterapia primaria, no necesariamente representa una respuesta completa patológicamente comprobada. En nuestro estudio, el hallazgo anatomopatológico mostró a 3 pacientes (8,33%), sin neoplasia resi-

dual (Tabla 4), que representan aproximadamente la mitad de los casos que tuvieron respuesta clínica completa. Al comparar estos resultados con los de otras series, un aproximado de 2/3 de los pacientes con respuesta clínica completa a la quimioterapia primaria tienen comprobación patológica de la misma, que no está tan alejado de nuestros resultados (23,29,34). Por supuesto que las pacientes tratadas con quimioterapia primaria + radioterapia (Brazo II) no tienen remisión patológica demostrable.

Muchos estudios aleatorizados que incluyen pacientes con cáncer de mama en estadio clínico III, demuestran que la quimioterapia coadyuvante incrementa el SVL y la SVT (34,35). Lo que se desconoce con certeza es si la alternancia de los tratamientos Quimioterápicos sistémicos (quimioterapia primaria y quimioterapia coadyuvante), altera la probabilidad del beneficio. Existen actualmente algunos trabajos que sugieren un beneficio en la sobrevida en favor de la quimioterapia primaria (neoadyuvante) (36). Sin embargo, no hubo beneficios en la sobrevida libre de enfermedad. Se necesitarán aún mayores estudios y series más largas, en pacientes con enfermedad Localmente Avanzada, para determinar los beneficios relativos de las Quimioterapias Sistémicas primaria (neoadyuvante) vs coadyuvante.

Luego de la quimioterapia primaria, algunos esquemas de tratamiento loco-regionales utilizan cirugía sola, radioterapia sola o una combinación de ambas. Algunos trabajos aleatorizados y prospectivos han sido reportados en los cuales se comparó cirugía vs. radioterapia, luego de quimioterapia primaria. En ambos, la cirugía fue equivalente a la radioterapia para el control loco-regional de la enfermedad y la sobrevida total (37,38).

En lo concerniente a las **recurrencias**, se encontró que la recurrencia loco-regional tuvo una ligera menor incidencia para el Brazo I (cirugía) (Tabla 6), pero esto sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). En lo que respecta a las metástasis, éstas fueron menores en el Brazo II de radioterapia (30,95%) con respecto al Brazo I de cirugía (41,67%) (Tabla 6), pero a su vez sin diferencias estadísticamente significativas comprobadas ($p > 0,05$). Podemos por lo tanto señalar que ambos Brazos de tratamiento tuvieron similares tipos de recurrencias, e incluso conjuntamente las pacientes que no presentaron recurrencias tuvieron similares Curvas de sobrevida al ser comparadas por Brazo de tratamiento (Figuras 1, 2 y 3) ($p > 0,05$).

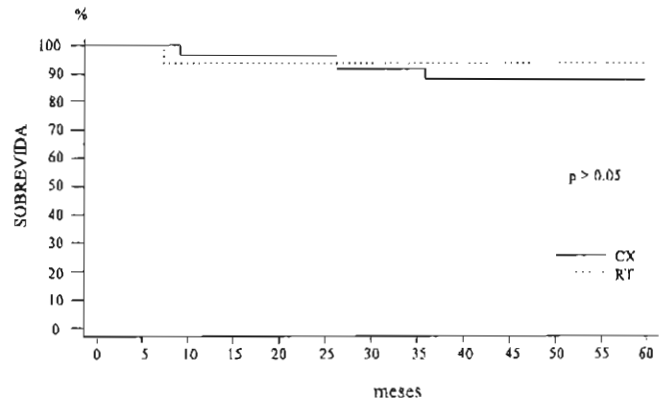


Figura N1.- Cáncer de mama estadio clínico III
Sobrevida de pacientes sin recurrencia
Cirugía vs. Radioterapia

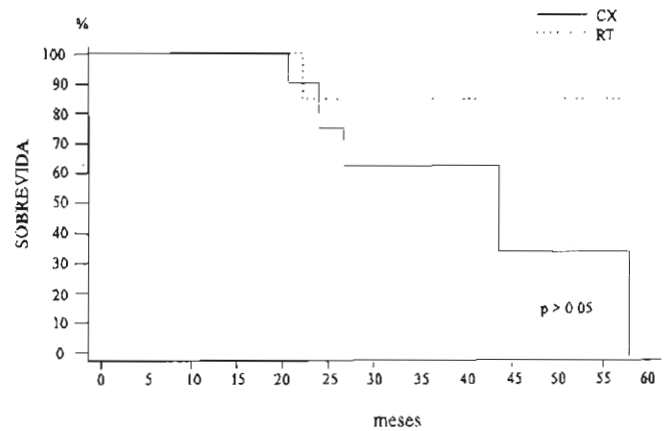


Figura N° 2.- Cáncer de mama estadio clínico III
Sobrevida total de pacientes con recurrencia
loco-regional. Cirugía vs. Radioterapia

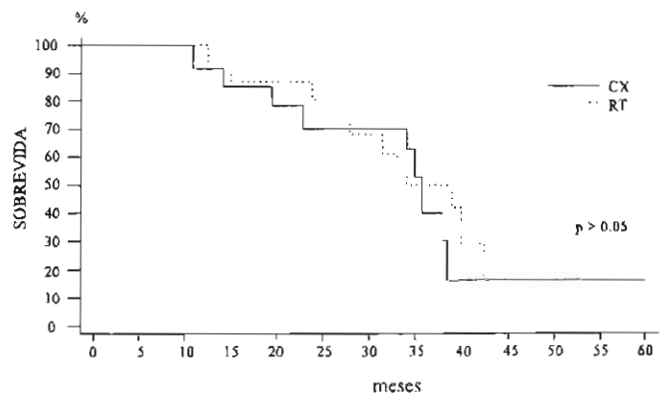


Figura N° 3.- Cáncer de mama estadio clínico III
Sobrevida total de pacientes con metástasis
Cirugía vs. Radioterapia

La SLE, en nuestro trabajo (con un seguimiento mínimo de dos años y medio y un máximo de seis años y medio) fue de 41,03%, siendo esta cifra discretamente menor al ser comparada con otros trabajos con igual tiempo de seguimiento (49), pero esto debido a que la mayoría de nuestras pacientes pertenecen al estadio clínico IIIB.

La SLE, fue comparativamente similar en ambos Brazos de tratamiento y no tuvo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Tabla N° 7), siendo estos datos demostrables al evaluar el Tiempo Libre de Enfermedad en la Curva de sobrevivida de Kaplan-Meyer (Figura N° 4).

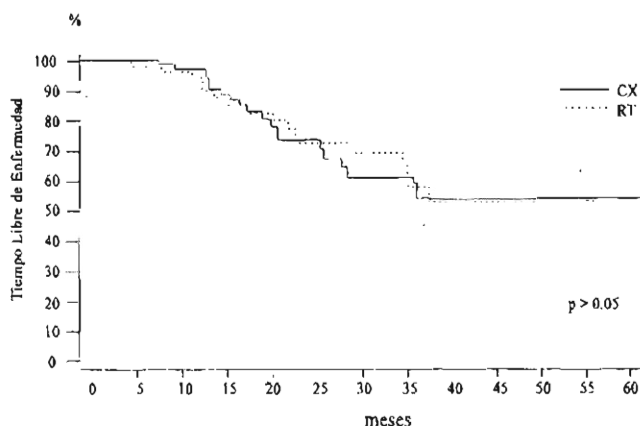


Figura N° 4.- Cáncer de mama estadio clínico III
Tiempo Libre de Enfermedad
Cirugía vs. Radioterapia

Por su parte al evaluar la sobrevivida total (SVT), hay que destacar que con un seguimiento mínimo de dos años y medio, y máximo de seis años y medio, existen resultados de sobrevivida total de 61,11% para el Brazo I (cirugía) y de 59,52% para el Brazo II (radioterapia), con un promedio de sobrevivida de 60,32%; a comparación de trabajos similares que tienen cifras de más del 80% (43), pero, siendo en nuestro trabajo en su mayoría pacientes con estadio clínico IIIB (Tabla N° 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, al comparar ambos Brazos de tratamiento en este rubro ($p > 0,05$) (Tabla 8); siendo incluso sus curvas de sobrevivida de Kaplan-Meyer similares (Figura N° 5).

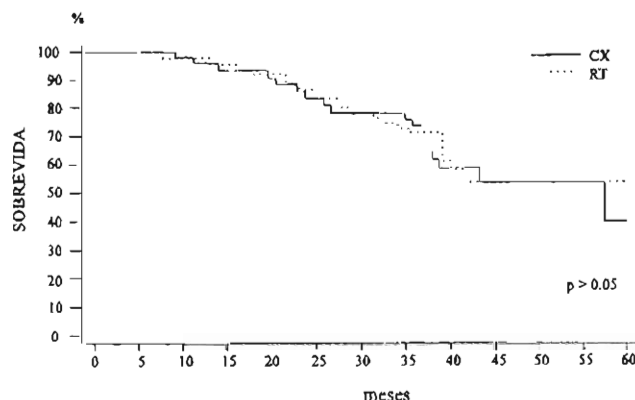


Figura N° 5.- Cáncer de mama estadio clínico III
Sobrevivida total. Cirugía vs. Radioterapia

Al evaluar en el Brazo I (cirugía) la sobrevivida total (SVT), según el número de ganglios axilares homolaterales comprometidos en el examen patológico de la pieza quirúrgica, se evidenció que al comparar rubros, hubo diferencias estadísticamente significativas. Por lo tanto podemos señalar que cuanto menor es el número de ganglios axilares homolaterales comprometidos, mayor será el tiempo de sobrevivida total ($p < 0,05$), (Tabla N° 9).

Tabla N° 9.- Cáncer de mama estadio clínico III
Sobrevivida total de pacientes con estadio clínico IIIA. Cirugía vs. Radioterapia

| Ganglios Comprometidos por Anatomopat | Brazo n | SVI.† | SVT†‡ | Tipo de Recurrencia: Local (L.) Distancia (D) | Rpta. QTX: Completa (C) Parcial (P) No Rpta (N) |
|---------------------------------------|---------|-------|-------|---|---|
| Ningún Ganglio Comprometido | 07 | 06 | 07 | L. = 01 D = 00 N = 01 | C = 03 P = 03 |
| 1-3 ganglios Comprometidos | 06 | 02 | 05 | L. = 04 D = 00 N = 01 | C = 00 P = 05 |
| 4 ganglios Comprometidos | 23 | 06 | 10 | L. = 01 D = 15 N = 03 | C = 04 P = 16 |
| Total | 36 | 14 | 22 | 21 | 36 |

* Sobrevivida Libre de Enfermedad.

† Sobrevivida total.

‡ La comparación entre los grupos de N° de ganglios Comprometidos fue significativa para la SVT ($p < 0,05$).

Señalaremos, a su vez, que la sobrevida total, comparando los Estadios Clínicos IIIA y IIIB, no tuvo diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio ($p > 0,05$), correspondiendo la mayoría de pacientes a la categoría IIIB (84,62%), tanto para el Brazo de cirugía como de radioterapia. Esto se puede comprobar al evaluar las respectivas Curvas de sobrevida (Figura N° 6 y 7).

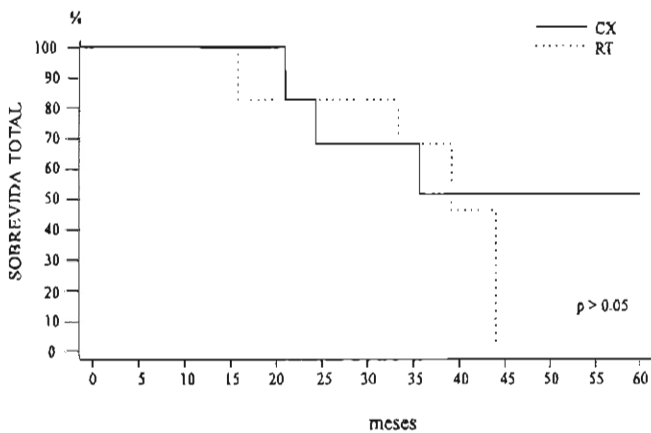


Figura N° 6.- Cáncer de mama estadio clínico IIIA
Sobrevida total de pacientes con estadio clínico IIIA
Cirugía vs. Radioterapia

La evaluación clínica y patológica de los efectos de la quimioterapia neoadyuvante puede servir como importante guía para su posterior empleo, en caso que su efecto fuera positivo, o también para el empleo de otra alternativa de tratamiento, en caso sea una respuesta no satisfactoria.

En lo que respecta a la quimioterapia primaria (neoadyuvante) (para los Brazos I y II) y a la radioterapia (para el Brazo II), éstas han causado efectos deletéreos (tóxicos) leves a moderados y tolerables que remitieron totalmente a corto plazo.

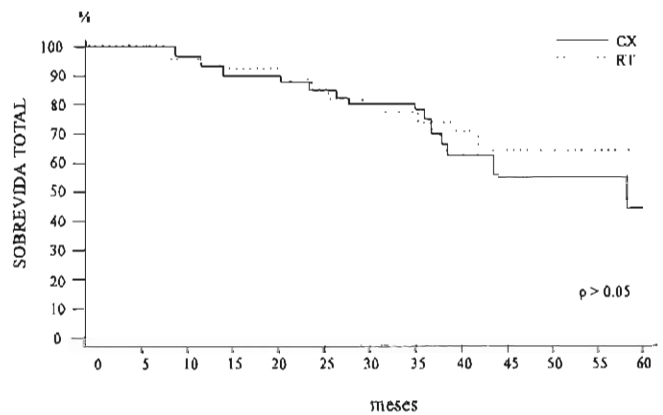


Figura N° 7.- Cáncer de mama estadio clínico IIIB
Sobrevida total de pacientes con estadio clínico IIIB
Cirugía vs. Radioterapia

CONCLUSIONES

- 1) La quimioterapia primaria (neoadyuvante) con 5-fluorouracilo dado por tres días consecutivos, en dos horas, a dosis de 1 gramo endovenoso por metro cuadrado de superficie corporal y ciclofosfamida dada el primer día a dosis de 1 gramo endovenoso por metro cuadrado de superficie corporal, dadas cada tres semanas y por cuatro veces, en pacientes portadoras de cáncer de mama en estadio clínico III, fue efectiva, produciendo 80,23% de respuestas clínicas positivas, de las cuales 18,60% fueron respuestas completas y 61,63% respuestas parciales, sobre 86 pacientes.
- 2) La quimioterapia primaria con las dos drogas usadas dió resultados similares a los regímenes con tres o más drogas en los que se incluyen antraciclínicos. Estos últimos, además, tienen mayor costo económico.
- 3) En las pacientes sometidas a mastectomía radical se demostró que el compromiso de los ganglios axilares homolaterales por metástasis es el indicador pronóstico más importante. Y así mismo, a mayor número de ganglios axilares homolaterales comprometidos, menor el tiempo de sobrevida.
- 4) En nuestro estudio, el tratamiento loco-regional, comparando mastectomía radical vs. radioterapia, fué similar, ya que las recurrencias no tuvieron diferencias estadísticamente significativas con ambos Brazos de tratamiento.

- 5) La sobrevida libre de enfermedad de 2 años y medio como mínimo y 6 años y medio como máximo fue de 4,03%.
- 6) La sobrevida total de 2 años y medio como mínimo y 6 años y medio como máximo fue de 60,26%.
- 7) En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida total (SVT), no hubo diferencias estadísticamente significativas comparando ambos Brazos de tratamiento (cirugía y radioterapia).
- 8) Es necesario un seguimiento mayor de las pacientes en nuestro estudio, para establecer el impacto real de esta estrategia sobre la evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Cotrina M.** Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Acta Cancerológica* 1988; 19(1): 19-22.
- 2) **Cotrina M.** Cáncer de mama. *Rev Médica*. 1995; 2(12/13): 64-66.
- 3) **Haagensen C D, Stout A P.** Carcinoma of the breast criteria of operability. *Ann Surg* 1943; 118: 859-870.
- 4) **Rubens R D, Armitage P, Winter P J.** Prognosis in inoperable stage III carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 1977; 13: 805.
- 5) **Perloff M, Lesnick G J.** Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. *Arch Surg* 1982; 117: 879.
- 6) **Sponzo R W, Gray R, Damsker J I.** Management of nonresectable (Stage III) breast cancer. *Int J Rad Onc Bio Phys* 1979; 5: 1475.
- 7) **Rubens R D, Sexton S, Tong D.** Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1980; 16: 351.
- 8) **Davila E, Vogel C L.** Management of locally advanced breast cancer (Stage III): a review. *Int Adv Surg Onc* 1984; 7: 297.
- 9) **Hortobagyi G N.** Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 1387.
- 10) **Valdivia P S.** Tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama avanzado local (estadio clínico III). Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina: 1991.
- 11) **Piccart M, De Valeriola D, Paridaens R.** Six year results of a multimodality treatment strategy of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 2501.
- 12) **Ragaz J, Baird R, Rebleck.** Neoadjuvant (preoperative) chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 719.
- 13) **Singletery S, McNeese M, Hortobagyi G N.** Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2849.
- 14) **Bonnadonna G, Brusamolino E, Valagussa P.** Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405.
- 15) **McCready D, Hortobagyi G N, Shu W.** The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989; 124: 21.
- 16) **Harris J R, Sawicka J, Gelman R.** Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Int J Rad Onc Bio Phys* 1983; 9: 345.
- 17) **Zaharia M, Cáceres E, Valdivia S.** Radiotherapy in the management of locally advanced breast cancer. *Int J Rad Onc Bio Phys* 1987; 13: 1179-1182.
- 18) **Pinillos A L.** Análisis del valor de la radioterapia no convencional en el cáncer localmente avanzado de la mama (estadio clínico III). Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina: 1990.
- 19) **International Union Against Cancer (UICC).** TNM classification of malignant tumors. New York. Springer-Verlag. 4ª Ed: 1987.
- 20) **Fraccia A A, Evans J F, Eisenberg B I.** Stage III carcinoma of the breast: a detailed analysis. *Ann Surg* 1980; 192: 705.
- 21) **Hortobagyi G N, Blumenshein G, Spanos W.** Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer* 1983; 51: 763.
- 22) **Schabel F M.** Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer* 1975; 30: 15.
- 23) **Hobar P C, Jones R C, Schouten J.** Multimodality treatment of locally advanced breast carcinoma. *Arch Surg* 1988; 123: 951.
- 24) **Perloff M, Lesnick G J, Korzun A.** Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Onc* 1988; 6: 26.
- 25) **Buzdar A U, Singletery S E, Booser D J.** Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. M.D. Anderson Cancer Centre Experience. *Surg Onc Clin N A* 1995; 4: 715.
- 26) **Schaake-Koning C, Van der Linden E H, Hart G.** Adjuvant chemo and hormonal therapy in locally advanced breast cancer: a randomized clinical study. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1985; 11: 1759.
- 27) **Coconi G, di Blasio B, Bisagni G.** Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. *Am J Clin Onc* 1990; 13(3): 226.
- 28) **Valero V, Buzdar A, Hortobagyi G N.** Locally advanced breast cancer. *The Oncologist* 1996; 1: 8-17.
- 29) **Hortobagyi G N, Ames I C, Buzdar A U.** Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62: 2507.
- 30) **Hortobagyi G N.** Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 416.
- 31) **Israel I, Breau J L, Aguilera J.** High dose cyclophosphamide and high dose 5-fluorouracil: a new first line regimen for advanced breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 1655.
- 32) **Haagensen C D.** Diseases of the breast. W.B. Saunders Company: 1986.
- 33) **Schwartz G F, Cantor R I, Biermann W A.** Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for stage III carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1987; 122: 1430.
- 34) **Knight W A, Rivkin S E, Glucksberg I I.** Adjuvant therapy of breast cancer: the southwest oncology group experience. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3(suppl 1): 27.
- 35) **Grohn P, Heinonen E, Klefstrom P.** Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer* 1984; 54: 670.

- 36) Scholl S M, Bourquet A, Seskrin B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: preliminary results on a randomized trial. *Eur J Cancer* 1994; 30 (suppl 6): 645.
- 37) DeLena M, Zucali R, Viganotti G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chem Pharm* 1978; 1: 53.
- 38) DeLena M, Varini M, Zucali R. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Results of chemotherapy+ radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 229.
- 39) Mauriac L, Durand M, Avril A. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operative tumors larger than 3 centimeters: results on a randomized trial in a single center. *Ann Onc* 1991; 2: 347.

ANEXO

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN TNM

Muchos sistemas de clasificación han sido usados por muchos años, a fin de permitirnos tener un modo adecuado de comparar una lesión en la Mama con otra, y seleccionar el tratamiento correcto, basándose en los exámenes pre-operatorios. Muchos de estos sistemas de clasificación ahora han sido dejados de lado y el sistema TNM es usado casi universalmente. Las definiciones de las siglas T, N y M usadas como categorías para el Cáncer de Mama son como siguen: **T, Tumor Primario; N, Nódulos Linfáticos Regionales; M, Metástasis**. Las definiciones de las categorías T, N y M son las siguientes:

T - TUMOR PRIMARIO

- T0** Sin evidencia de Tumor primario.
- TIS** Carcinoma In Situ: Carcinoma Intraductal, Carcinoma Lobular In Situ, o Enfermedad de Paget del pezón sin tumor.

(Nota: La Enfermedad de Paget asociada a tumor es clasificada de acuerdo al tamaño del tumor).

- T1** Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión.
- T1a** : 0,5 cm o menos en su mayor dimensión.
- T1b** : Más de 0,5 cm, pero no más de 1 cm en su mayor dimensión.
- T1c** : Más de 1 cm, pero no más de 2 cm en su mayor dimensión.
- T2** Tumor de más de 2 cm, pero no más de 5 cm en su mayor dimensión.

- T3** Tumor de más de 5 cm en su mayor dimensión.
- T4** Tumor de cualquier tamaño + extensión directa a pared torácica o piel.

Nota: Pared Torácica incluye Arcos Costales, Músculos Intercostales y Músculo Serrato Anterior pero no al Músculo Pectoral.

- T4a** Extensión a la pared torácica.
- T4b** Edema (incluyendo piel de naranja), o ulceración de la piel de la mama, o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama.
- T4c** Ambos a y b, precedentes.
- T4d** Carcinoma Inflamatorio.

Nota: Carcinoma Inflamatorio de la Mama se caracteriza por una induración difusa, firme de la piel con un borde erisipeloides, habitualmente sin masa palpable subyacente. Si la biopsia de piel es negativa y si no existe Cáncer localizado, primitivo y mensurable, la categoría T es pTX cuando se estadifica patológicamente al Carcinoma Inflamatorio Clínico (T4d).

Nota: el Capitonaje de la Piel, la Retracción del Pezón u otros cambios cutáneos, excepto aquellos de T4, pueden ocurrir en T1, T2 o T3, sin afectar la clasificación.

N - GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES

- NO** Sin Metástasis en Ganglios Linfáticos Regionales.
- N1** Metástasis en Ganglio(s) Axilar(es) Homolaterales móviles.
- N2** Metástasis en Ganglio(s) Axilar(es) Homolaterales fijados entre sí o a otras estructuras.
- N3** Metástasis en Ganglio(s) Linfático(s) Mamario(s) Interno(s) Homolateral(es).

M - METASTASIS

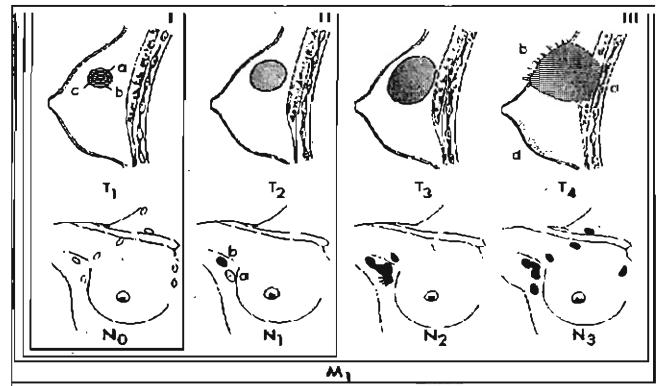
M0 Sin Metástasis.

M1 Metástasis.

ESTADIO III:

| | | | |
|---------------------|-------------|-------------|----|
| Estadio IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1,N2 | M0 |
| Estadio IIIB | T4 | Cualquier N | M0 |
| | Cualquier T | N3 | M0 |

Estadíaje Anatómico del Cáncer de Mama



Estudiantes en el patio de la Facultad de Medicina. Al fondo, el Paraminfo de San Fernando - Universidad Nacional Mayor de San Marcos. (Archivo Fotográfico Universitario - TELEDUSM)