

TRATAMIENTO CONSERVADOR EN CÁNCER DE MAMA

lc
raw
ill

Gerardo Hernández Muñoz
Edgardo T. L. Bernardello
José Aristodemo Pinotti
Alfredo Carlos S. D. Barros

TRATAMIENTO CONSERVADOR TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Dr. Carlos Vázquez Albaladejo

La consolidación del tratamiento conservador del cáncer de mama en sus estadios iniciales, combinando una cirugía limitada y radioterapia, ha llevado a trasladar los mismos planteamientos a lesiones de mayor tamaño, pero reduciéndolas mediante un tratamiento previo. El objetivo de este tratamiento es posibilitar la conservación mamaria, atacar las posibles células tumorales metastásicas antes de la manipulación del tumor principal y con base en algunos resultados mejorar la supervivencia de las pacientes tras quimioterapia prequirúrgica, tanto en estadios iniciales como en algunos avanzados (1).

Este esquema operativo, llamado neoadyuvante (NA), o sea la aplicación de fármacos antes del tratamiento quirúrgico inicial, es un paso obligado en los carcinomas de mama localmente avanzados (CLAM) de tipo inflamatorio. Esta variedad clínica que histológicamente se traduce una infiltración de los linfáticos dérmicos, constituye una contraindicación de la cirugía de inicio. Pero también lesiones CLAM no inflamatorias, por su gran tamaño, son susceptibles de la citorreducción para lograr un mejor control local y facilitar su resecabilidad (10).

Existen evidencias de que la extirpación del tumor primario puede aumentar la fracción de crecimiento de las micrometástasis, porque el tumor primario secreta un potente inhibidor de la angiogénesis (angiostatina) y otros factores de crecimiento, con lo que

tras su exéresis se facilita el crecimiento de las mismas. Fisher y colaboradores pudieron comprobar que a las 24 horas de extirpar el tumor primario se producía un incremento de la actividad proliferativa en los focos metastásicos a distancia y que ésta se mantenía entre 7 y 10 días. Este acontecimiento posiblemente represente el paso de células en G0 a una fase proliferativa del ciclo celular. Este hecho se neutraliza con la quimioterapia adyuvante administrada de forma precoz, antes de los 30 días de la cirugía o bien de forma previa al tratamiento quirúrgico (8, 9).

Todo ello y la evidencia de las frecuentes y llamativas respuestas locales que se obtienen con quimioterapia primaria en tumores localmente avanzados e inflamatorios, en los que la cirugía como tratamiento inicial está proscrita, impulsó a un buen número de cirujanos a adoptar esta modalidad de tratamiento para este tipo de tumores (10).

La quimioterapia administrada de esta segunda forma, o NA, permite la creación de un modelo que ayuda a evaluar de forma precoz el tumor primario con base en la respuesta, y a su vez mide la evolución de las posibles metástasis subclínicas valorando el intervalo libre de enfermedad. En definitiva, la NA posibilita el ataque local del tumor, más próximo al llamado horizonte clínico, que es el momento en que se hace clínicamente detectable, con una carga tumoral de células malignas de 10×9 , frente al habitual, aun en estadios iniciales de 10×12 . Por tanto, en términos generales, la NA permite definir un modelo asistencial, al realizar un test *in vivo* de quimiosensibilidad con una evidente connotación pronóstica (2-7).

Es el estadio III (tabla 1), el susceptible, en términos generales, de ser tratado médicamente antes de la cirugía. Es un grupo muy heterogéneo de tumores porque abarca desde lesiones mayores de 5 cm con escasa afectación axilar, hasta tumores de menor tamaño pero con infiltración ganglionar regional significativa. Una excepción a esta alternativa prequirúrgica la constituyen los tumores grandes en mujeres ancianas, y en las que por las características biológicas de los mismos, crecimiento lento y escasa afectación axilar, la cirugía pueda aportar una exéresis completa, en poco tiempo y con escasas secuelas.

Tabla 1

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
Estadio IIIB	T3	N1, N2	M0
	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: UICC, TNM 3th Ed, 2 nd rev, 1992.

El tratamiento conservador (TC) asumido habitualmente es el que se aplica a tumores mamarios de hasta 3 o 4 cm, y la contraindicación del mismo radica, no tanto por su tamaño como en la deficiencia estética que su extirpación conllevaría en una mama de dimensiones habituales. Una reducción tras la tumorectomía de 20 a 25% es razonable para que se mantenga una buena cosmética al final de la misma, basada en cirugía y radioterapia. Es una estrategia terapéutica bien conocida porque existen multitud de ensayos controlados que han indicado cuáles son los límites de la cirugía, el valor de los márgenes peritumorales y las técnicas, campos y dosis de radiación (33, 34).

Así mismo, también son conocidos los factores de riesgo de las recaídas locales tras este TC; en qué momento son más frecuentes, qué impacto tienen en la supervivencia y cuál es el perfil de las pacientes que tienen más posibilidades de recaída local (35).

Por el contrario, el TC tras tratamiento neoadyuvante es una técnica peor conocida con una disminución tumoral de márgenes indefinidos, con posible enfermedad microscópica por multicentricidad o restos microscópicos fuera del tumor principal, que es mayor de 3 cm y además ha retrogradado con la quimioterapia. Es una modalidad quirúrgica con un pronóstico personalizado y una cosmética imprevisible. Pero aun manteniéndose dentro de una cosmesis aceptable en inicio, sobre un planteamiento teórico, se espera un mayor número de recaídas locales, cuyo significado y repercusión se desconocen.

Aunque los ensayos existentes son numerosos y las tasas de respuesta a la quimioterapia de inicio son de 80%, comprendiendo las parciales y las completas, pocos tienen más de diez años de seguimiento, con lo que uno de los dos objetivos, mejorar la supervivencia, todavía no ha podido ser comprobado. Algún subgrupo de pacientes con excelente respuesta inicial parece que tendrían mejor pronóstico (36).

Por el contrario, la mastectomía radical en cualquiera de sus variantes es una técnica conocida que elimina totalmente la enfermedad local y cuyo índice de recaídas locales, sobre todo si se dio radioterapia, es mucho menor y, desde luego, menor de 10% esperables en el TC tras neoadyuvancia. A esto hay que añadir que en todos los casos puede realizarse una reconstrucción posmastectomía con buen resultado cosmético aplicando cualquier técnica de las llamadas oncoplasticas, basadas en plastias miocutáneas, ya que todas las pacientes han sido irradiadas tras la cirugía.

Si la NA es de aplicación en tumores de estadio III, con características de inoperabilidad, con la misma filosofía y con intencionalidad conservadora puede aplicarse en tumores en estadio II que no sean por su tamaño subsidiarios de TC. Por tanto, la NA, conservando la misma eficacia que la quimioterapia adyuvante clásica, reduce lo suficiente el tamaño tumoral como para permitir una cirugía conservadora de la mama tan eficaz como una cirugía radical.

Pero en la aplicación quirúrgica se plantean algunos problemas que se deben considerar:

- 1.Cuál es la indicación quirúrgica.
- 2.Cuál ha sido el método diagnóstico.
- 3.Valorar la secuencia terapéutica y el control local.
- 4.Conocer los marcadores de respuesta.
- 5.Qué cirugía debe efectuarse y cuándo.

INDICACIÓN QUIRÚRGICA. SELECCIÓN DE PACIENTES

El estadio II del cáncer de mama incluye una gran diversidad de tumores. El estadio IIa comprende tumores T0 y T1 con afectación axilar -N1- y tumores entre 2 y 5 cm -T2- con axila negativa. El estadio IIb incluye tumores T2 con axila positiva y tumores mayores de 5 cm -T3- sin invasión axilar -N0-. Como puede verse, se trata de un grupo muy heterogéneo de pacientes de planteamiento terapéutico bien diferente.

Los tumores T0 y T1 con axila poco comprometida y los T2 de hasta 3 cm, con o sin ganglios positivos, son tratados de forma conservadora en la mayoría de instituciones, igual que los que constituyen el estadio I, mediante una tumorectomía más o menos amplia, linfadenectomía axilar, radioterapia sobre el volumen mamario, en alguna ocasión ampliada a las cadenas ganglionares y tratamiento sistémico: quimioterapia, hormonoterapia o ambas. En el caso del carcinoma oculto -T0- no se efectúa ninguna cirugía sobre la mama o, como suele ser frecuente, se extirpa la porción del cuadrante superoexterno de la glándula más próxima a la axila, en el curso del vaciamiento axilar, o se irradia el volumen mamario.

El resto de pacientes incluidos en el estadio II lo constituyen los T2 mayores de 3 cm, con o sin axila positiva, y los T3 con axila negativa. Estos tumores han venido siendo tratados con cirugía primaria y, por su tamaño, casi siempre con mastectomía. Este subgrupo será el que podría beneficiarse de una reducción tumoral, mediante NA, y acceder al tratamiento conservador (tabla 2).

MÉTODO DIAGNÓSTICO

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es un método rápido, de fácil ejecución y de bajo costo, y presenta la ventaja de producir una alteración cinética mínima sobre el tumor, pero tiene 4% de falsos positivos (37). La biopsia con *trucut* o incisional descarta la posibilidad de un falso positivo y permite un estudio histológico e inmunológico más completo y al alcance de la disposición tecnológica de cualquier hospital. Hammond y colaboradores (11), en un estudio sobre 4.943 tumores diagnosticados con PAAF, comu-

Tabla 2

ESTADIO II TRATAMIENTO CONSERVADOR		
T0	N1	MO
T1	N1	MO
T2 < 3 cm	NO	MO
ESTADIO II TRATAMIENTO NEOADYUVANTE		
T2 > 3 cm	NO, N1	MO
T3	NO	MO

Tabla 3

QUIMIOTERAPIA PRIMARIA PARA ESTADIOS OPERABLES			
Ensayo	Año	No. de pacientes diagnóstico	Método
Ragaz y cols. (12)	1986	212	PAAF
Jacquillat y cols. (13)	1990	250	PAAF
Smith y cols. (14)	1993	84	Trucut
Bonadonna y cols. (15)			
I	1992	227	PAAF 49%
II	1994	210	Trucut 11%
			Incisión 40%
Mauriac y cols. (16)	1991	272	Trucut
Scholl y cols. (17)	1994	390	Trucut
NSABP (18)	1997	747	PAAF
Semigazov y cols. (19)	1994	271	PAAF
Powles y cols. (20)	1995	212	PAAF
Total		3.441	PAAF 72%
			Trucut 23%
			Incisión 5%

nican para este método 94% de sensibilidad y 98% de especificidad. De las 3.441 pacientes, 72% que incluyen los diez principales ensayos de la literatura (12-21) sobre neoadyuvancia, han empleado este método diagnóstico. En 23% de los casos se utilizó el *trucut* y solamente se recurrió a la biopsia incisional en el 5% restante (tabla 3).

Mediante estudio citológico con citometría de flujo puede determinarse no sólo la malignidad de la lesión sino también el estado de los receptores de estrógenos y de progesterona, la ploidia del ADN tumoral, la fracción de "fase S" y algunos marcadores moleculares como el c-erbB2 y la p53; pero hay que reconocer que tal posibilidad no está al alcance de todos los hospitales.

SECUENCIA TERAPÉUTICA Y CONTROL LOCAL

En el tratamiento conservador existen algunos estudios que pretenden relacionar el fallo de control local con la demora en la administración de la radioterapia; sin embargo, la mayoría de ellos son de difícil interpretación, incluyen escaso número de pacientes y

son retrospectivos. Pero como no existe ningún estudio de control local en pacientes que primero recibieron quimioterapia, debemos guiarnos, por el momento, por la experiencia adquirida en tratamiento conservador.

Recht y su grupo del Joint Center for Radiation Therapy de Boston (26), presentan un fallo de control local de 5% en un estudio sobre 252 pacientes que recibieron radioterapia dentro de las 16 semanas siguientes a finalizar la cirugía, en comparación con 28% cuando la radioterapia se demoró más allá de las 16 semanas. No hubo, no obstante, diferencia cuando se comparó menos de 8 frente a 8 a 16 semanas. Buchholz y su equipo (27) en Washington, y Hartsell y colaboradores (28) en Chicago, publicaron resultados similares. Sin embargo, Mc Cormick y colaboradores (29) del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York observan solamente 9% de recaída local en 33 mujeres en las que "se retrasó" la irradiación posoperatoria. En el segundo estudio de Milán (15), en el grupo de pacientes al que se retrasa la radioterapia al añadir adriamicina en la neoadyuvancia, no se ha observado por el momento aumento significativo de las recaídas locales, si bien el tiempo de seguimiento aún es escaso. Con todo, creemos que la radioterapia debe efectuarse lo antes posible después de finalizar la cirugía, sobre todo en pacientes que ya no se encuentran bajo el efecto de la quimioterapia, pero deben emprenderse ensayos adicionales que aclaren este aspecto.

Un estudio cooperativo en curso (European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer), en el que actualmente participa nuestra institución, clasifica al azar en tres brazos los tumores mayores de 2 cm; incluyendo además de la doxorubicina y el CMF el paclitaxel está proporcionando respuestas histológicas completas no observadas hasta el momento. La radioterapia en los casos en que está indicada se realiza al finalizar la quimioterapia. Falta incluir 1.200 pacientes y los resultados podrán conocerse en breve. Otras combinaciones que también emplean taxanos están siendo comunicadas recientemente (38-40).

Se dispone ya de datos a corto plazo en relación con el control local que se consigue con quimioterapia primaria para el estadio II del cáncer de mama; falta por ver si éste se mantiene a 5 y 10 años (tabla 4).

Tabla 4

QUIMIOTERAPIA PRIMARIA PARA ESTADIOS OPERABLES		
Ensayo	Control local %	Seguimiento
Jacquillat y cols. (13)	87	5 años
Smith y cols. (14)	73-100	3 años (actuarial)
Bonadonna y cols. (15)	94,8	—
Mauriac y cols. (16)	92-95	34 meses
Scholl y cols. (17)	73-81	5 años (actuarial)
Powles y cols. (20)	97-99,1	—
NSABP	80%	10 años

En términos generales, la respuesta a la NA es superior a 90%, con una tasa de progresión menor de 5%. La metodología usada para ese control va desde la simple exploración clínica como Powles y el NSABP, hasta la asociación de la clínica con la mamografía y la ecografía realizada por Semigazov y Segel. En otras ocasiones se ha combinado con tomografía axial computarizada o resonancia magnética, que proporcionan buenas imágenes independientemente de la estructura y densidad del parénquima (19, 20, 25, 30, 32).

En estudio de Jacquillat y colaboradores (13), que incluyó pacientes con cualquier tamaño tumoral de T y empleó radioterapia después de la quimioterapia fue de 87% a los 5 años. Smith y equipo (14), en el grupo de pacientes en los que utilizó antraciclina obtuvo 100% de control local, precisando mastectomía sólo 14% de las pacientes. Cuando no las usó el control fue de 73%, pero en estos casos la recaída local incontrolable sólo ocurrió en 3% de los casos. En todas las pacientes se administró radioterapia después de la quimioterapia.

Bonadonna y su grupo (15) comunican 94,8% de control local con quimioterapia primaria; en este ensayo la radioterapia se administró después de la cirugía. Mauriac y colaboradores (16), 92% con cirugía de entrada y 95% con quimioterapia primaria. En este trabajo las pacientes que alcanzaron una respuesta completa fueron tratadas con radioterapia, sin cirugía posterior, cuando los tumores se redujeron hasta los 2 cm. Se efectuó cirugía conservadora, y por encima de este tamaño se realizó mastectomía. Scholl y colaboradores (17), refieren este control local, entre 73% empleando quimioterapia y radioterapia y 81% cuando se administró inicialmente radioterapia, después de cirugía y quimioterapia posterior, en adyuvancia. Éste es uno de los pocos trabajos en los que se utiliza la radioterapia en el inicio de la secuencia terapéutica.

MARCADORES DE RESPUESTA

Hasta el momento, el mayor beneficio que se ha obtenido con la quimioterapia primaria para tumores en estadio II es la disminución de tamaño del tumor primario, que ha permitido a muchas mujeres escapar de la mastectomía y, en ocasiones, incluso de cualquier tipo de cirugía. En algunos estudios con seguimiento suficiente se ha comprobado que la respuesta a la quimioterapia es el mejor marcador respecto a la supervivencia libre de enfermedad, sobre todo si la respuesta patológica es completa o casi completa.

El problema que se plantea es poder conocer en qué pacientes puede esperarse esa respuesta, para evitar a otras una demora innecesaria de una terapia de eficacia probada como es la cirugía. En el ensayo de Jacquillat y su equipo (13), fue el grado histológico, la edad, el empleo de tamoxifeno y el tamaño inicial del tumor. Posteriormente, este último concepto se matizó en el sentido de que la mejor respuesta se logró en tumores menores de 4 cm, pero con marcadores de proliferación > de 40%. Otro estudio francés con tumores mayores de 3 cm y ganglios negativos, hizo una prueba aleatoria tras la NA a TC contra mastectomía, informando tras 124 meses de seguimiento que los factores predictivos de respuesta a la quimioterapia fueron también aquellos tumores menores de 4 cm y con un Mib-1 mayor de 40% (41).

En un trabajo de Anderson y colaboradores (21), con un reducido número de pacientes, el receptor de estrógeno se mostró como el más importante marcador de respuesta,

con 0 de 15 respuestas en tumores con menos de 20 fmol/mg de proteína, frente a 24 de 46 (52%) en tumores receptor positivos.

En el ensayo de Powles y su grupo (20) pudo comprobarse una interacción tóxica y negativa en relación con la respuesta, entre la mitomicina y el tamoxifeno administrados preoperatoriamente.

Los marcadores genéticos, como las oncoproteínas p53 y c-erB2, han sido analizados en algunos estudios que incluyen escaso número de pacientes, sin resultados concluyentes en cuanto a su eficacia como predictores de respuesta, aunque la sobreexpresión de ambas se correlaciona con resistencia a la quimioterapia (22-23). Respuestas con regresión del tumor mayores de 50% han sido comunicadas en tumores c-erb-2 negativos (42). Degeorges y colaboradores en 282 pacientes con ganglios negativos clínicamente, randomizados a NA con CMF o cirugía radical de inicio, concluyen que la p53 es un marcador de riesgo de recidiva local tras NA (RR: 4'4. $P < 0'0005$), así como de radiorresistencia, sugiriendo un papel de la oncoproteína en la modulación de la apoptosis (43).

Más interesante parece el estudio de Briffod y grupo (24), donde se utilizó citometría de flujo con PAAF. Estos autores estudiaron la eficacia de adriamicina, vincristina, ciclofosfamida, mehotrexato y 5-fluorouracilo en 27 cánceres en estadio T2 y T3. Doce pacientes presentaron una respuesta objetiva después de tres ciclos de quimioterapia primaria. El análisis del ciclo celular de estas pacientes permitió dividirlos en tres grupos: el grupo 1 no experimentó cambios en el contenido de células en fase G2-M; el grupo 2 presentó ligeros cambios, y el grupo 3 manifestó un notable incremento del porcentaje de células en "fase S" y en G2-M. Se observó una correlación con la respuesta a la terapia con 10% de respuestas en el grupo 1, 33% en el grupo 2 y 100% en el grupo 3. Para estos investigadores, las pacientes con una fracción baja de "fase S" antes del tratamiento serían candidatas a cirugía primaria.

También midiendo los cambios en el índice de marcado (*labelling index*) con timiolina tritjada, Gardin y colaboradores, del Instituto de Tumores de Génova, concluyen que los tumores con mayor índice de marcado experimentan respuestas más favorables al tratamiento NA y también a los posquirúrgicos (44). Otros marcadores de proliferación, como el Ki-67, también muestran su utilidad al respecto (45).

En este sentido están también los estudios con sesta mibi, que reflejan la expresión del gen de multirresistencia a fármacos (MDR), o bien de la glicoproteína 170, determinada inicialmente tras la NA y previa a la cirugía.

Los tumores que responden experimentan una pérdida de expresión, en las respuestas parciales, de 58%, de la respuesta completa, de 18%, pero los que no responden la amplifican 19% (46). Tras el tratamiento con FAC de un grupo de 31 casos de CLAM, Chung y su grupo determina que la expresión de la GP-170 cuando es positiva traduce un menor efecto de la QT (47).

Otro marcador de respuesta es la enfermedad residual tras la NA. Aunque la respuesta completa clínica haya sido de 36%, sólo en 9% desaparece totalmente el tumor, quedando en 4% restos no invasivos, y en 23% tumor invasivo (48). Otros autores han correlacionado esta respuesta patológica con mejores supervivencias a intervalo libre de enfermedad (39% vs 64%). Kuerer en M. D. Anderson, tras tratar 165 pacientes con FAC prequirúrgico, además de confirmar que el grado de respuesta del tumor primario

se correlaciona con la supervivencia, también encuentran la misma correlación con el número de ganglios axilares afectos ($p = 0,006$), sugiriendo una posible randomización cuando clínicamente no son evidentes a linfadenectomía axilar o radioterapia (49).

TIPO DE CIRUGÍA

El papel de la cirugía en esta modalidad de tratamiento combinado va a depender de la respuesta a la quimioterapia de inducción. En primer lugar, debe decidirse cuándo es el momento de emprender el tratamiento quirúrgico. La progresión de la enfermedad es muy poco frecuente: 3% de los casos en la reciente revisión del protocolo B-18 del NSABP (18). Cuando ésta ocurre, o cuando la respuesta es insatisfactoria después de 3 o 4 ciclos de quimioterapia de inducción, tanto en relación con el tumor como con los ganglios axilares, debe efectuarse sin más demora una mastectomía, intervención que sigue teniendo indicaciones precisas. Posteriormente, estas pacientes deberán ser sometidas a otro tipo de quimioterapia, con radioterapia ulterior, a fin de mejorar el control locorregional.

El aspecto más positivo de la quimioterapia primaria es que el alto porcentaje de respuestas objetivas locorregionales que se alcanza permite conservar la mama en un gran número de casos (tabla 5). Si existe una buena respuesta a la quimioterapia primaria, y es adecuada la relación entre el tamaño tumoral restante y el volumen mamario, se deberá intentar preservar la mama que es, al fin y al cabo, la intención de este tipo de tratamientos: conservación de la mama sin aumentar el porcentaje de recaídas locales y sin afectar negativamente la supervivencia. La amplitud de la demolición quirúrgica va a estar en relación con la magnitud de la respuesta, pero es preciso destacar que no

Tabla 5

QUIMIOTERAPIA PRIMARA PARA ESTADIOS OPERABLES		
Ensayo	Respuestas objetivas %	Conservación mamaria %
Jacquilat y cols. (13)	75	100
Smith y cols. (14)		
I	69	86
II	84	100
Bonadonna y cols. (15)		
II	74	83
Mauriac y cols. (16)	—	63
Scholl y cols. (17)		
I	82	82
II	85	77
NSABP (18)	80	67
Powles y cols.	85	87

existen estudios que indiquen cuál es la intervención ideal y, en este sentido, hay que guiarse por la experiencia adquirida en el manejo de tumores de tamaño reducido con cirugía primaria, en los que se efectúa la exéresis del tumor con una porción de 0,5 a 1 cm de tejido sano circundante. El abordaje de la axila, con una linfadenectomía completa, proporcionará un mejor control regional y evitará su irradiación.

En la mayoría de los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha, la cirugía ha formado parte del tratamiento para completar el control local una vez finalizada la quimioterapia primaria. Sin embargo, en los ensayos de Jacquillat y colaboradores (13) y Scholl y colaboradores (17), se prescindió de la cirugía en todos los pacientes, independientemente de la respuesta, y en el de Mauriac y grupo (16) tampoco se efectuó cirugía en los casos en los que se observó respuesta clínica completa. La crítica a esta forma de actuación estriba en que la valoración de la respuesta al tratamiento es muy imprecisa, como se puede observar en las cifras que comunican los estudios de la literatura que ofrecen datos de respuesta clínica y patológica completa. Este mismo grupo en otra lectura de 272 pacientes con tumores mayores de 3 cm, destinados aleatoriamente a cirugía radical o conservadora tras NA, aunque registran iguales supervivencias, admiten 22% de recidivas locales tras TC, con un seguimiento de 124 meses (55) (tabla 6). De nuevo el número de pacientes que incluyen las series publicadas es escaso y también lo es la concordancia entre la desaparición clínica de la tumoración y la desaparición histológica. NSABP, tras seis años de seguimiento comunica una respuesta clínica completa de 36% y parcial de 44%, pero en los casos de respuesta completa clínica existía realmente la desaparición del tumor en 9% de las pacientes, con restos intraductales no invasivos en 4% y tumor invasivo en 23% (48). Además, tampoco es muy conocido el mecanismo de regresión del tumor y el significado de las lesiones residuales tanto *in situ* como invasivas (50).

Tabla 6

QUIMIOTERAPIA PRIMARIA PARA ESTADIOS OPERABLES		
Ensayo	Respuesta clínica completa %	Respuesta patológica completa %
Bonadonna y cols. I (15)	21	4
Smith y cols. (14)	66	27
Bonadonna y cols. II (15)	12	1,5
Powler y cols. (20)	19	10
NSABP (18)	36	9
Anderson	28	17
Chollet	49	23
Jara	46	15

Otro aspecto es que existen muy pocos ensayos aleatorizados, prospectivos, y que la mayor parte de la información actual proviene de ensayos no randomizados y con un número de pacientes que raramente llega al centenar. También los criterios de inclusión y los regímenes de quimioterapia son variables (tabla 7). Básicamente todos contienen antraciclinas, pero en combinación con otros fármacos y casi siempre partiendo de un tamaño mayor de 3 cm. No obstante, otros protocolos en los que el CMF fue la combinación usada, lograron evitar la mastectomía en 60% de los casos. Con un seguimiento de tres años, no hubo diferencias entre la recidiva local, el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia en comparación con las pacientes que rechazaron la inclusión y prefirieron la cirugía de inicio (51, 56, 58, 59).

Por otra parte, la cosmética residual es más deficitaria cuando se usa sólo radioterapia, que cuando se emplearon secuencialmente los dos tratamientos locales, cirugía y radioterapia. La necesidad de eliminar totalmente el tumor obliga a implementar las dosis con el lógico aumento de la fibrosis local y ocasionalmente daños en la piel, lo que conlleva un evidente deterioro estético (52).

Quienes defienden el control local con radioterapia, sin cirugía, aducen que la radioterapia es tan capaz como la cirugía de controlar la posible enfermedad locorregional y evita mutilaciones innecesarias. Le Boudec y colaboradores, de Clermont-Ferrand, tras tratar con NA 433 pacientes, con tumores iguales o mayores de 3 cm, subsidiarios de mastectomía inicial, informan que de las 112 pacientes con respuesta clínica completa, fueron enviadas aleatoriamente a cirugía 82, y a radioterapia 30, como único tratamiento local. Un seguimiento de 112 meses proporcionó una tasa de recaídas locales de 12% en el grupo tratado con cirugía y 27% en el grupo sometido a radioterapia exclusiva, por lo que concluyen que la cirugía es necesaria, dado que, además de eliminar totalmente el tumor residual que está presente en tres de cada cuatro casos, proporciona una buena información pronóstica (53). Otros estudios informan que la radioterapia prequirúrgica asociada a la NA no aumenta el número de respuestas patológicas completas (54).

Será preciso esperar un seguimiento más largo de estas pacientes para conocer el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, antes de poder determinar cuál es la mejor opción.

CONCLUSIONES

La observación experimental de que existe una aceleración de la cinética de crecimiento de las micrometástasis cuando se efectúa la escisión quirúrgica del tumor primario, representa una evidencia biológica de suma importancia para justificar la quimioterapia primaria.

Los datos de que se dispone no permiten otorgar, por el momento, una clara superioridad de la quimioterapia primaria respecto de la quimioterapia adyuvante, en cifras de supervivencia libre de enfermedad o de supervivencia global. Sin embargo, en el aspecto de mejoría en la calidad de vida, es incuestionable que la quimioterapia primaria disminuye la necesidad de mastectomía en mujeres cuyos tumores inicialmente no permitirían una conservación mamaria.

Es preciso llevar a cabo un seguimiento estricto para poder diagnosticar a tiempo una recaída local que, siendo más frecuente en esta modalidad de tratamiento, tratada de forma correcta no debe influir en la supervivencia.

Tabla 7

ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN EL CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I Y II			
NO ALEATORIZADOS			
Autor	No. pacientes	Inclusión	Régimen
Jacquillat	250	1-IIIb	VTMF-A
Calais	158	≥3 cm	MVCF/EVCF
Chollet	148	≥3 cm	AVCF
Bonadonna	227	≥3 cm	CMF/FAC/FEC/FNC/A
	210	≥2,5 cm	CMF
Van Praagh	69	1-IIIb	VEM
ALEATORIZADOS			
Autor	No. pacientes	Inclusión	Régimen
Scholl	414	I-II-IIIa	FAC
Mauriac	272	≥3 cms	EVM/MTV
Fisher	1523	I-II-IIIa	AC
Powles	271	I-II	MM(M)T
Semiglazow	271	IIb-IIIa	TMF

El considerable porcentaje de tumores entre 2 y 3 cm de tamaño que presenta micro-metástasis debería hacerlos candidatos a formar parte de ensayos clínicos de quimioterapia primaria.

Es primordial seguir investigando marcadores de respuesta que hagan posible conocer *a priori* qué pacientes son las mejores candidatas para esta modalidad de tratamiento y evitar su utilización en otras en las que el tratamiento locorregional sea inicialmente la opción más aconsejable.

REFERENCIAS

1. TNM Atlas Illustrated Guide to the TNM/pTnM Classification of Malignant Tumors. Third Edition 2nd Revisión 1992. Berlin: Springer-Verlag; 173-183.
2. De Wys WD. Studies correlating the growth rate of a tumor and its metastases and providing evidence for tumor-related systemic growth-retarding factors. *Cancer Res* 1972; 32:374-379.
3. Godman GF. Effects of one tumor upon the growth of another. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1957; 2:207 (abstract).
4. Ketcham A, Kinsey DL, Wexler H, Mantel N. The Development of spontaneous metastases after the removal of a primary tumor: II Standardización protocol of five animal tumors. *Cancer* 1961; 14:875-882.

5. Ketcham AS, Wexler H, Mantel N. The effect of removal of a "primary" tumor on the development of spontaneous metastases: I Development of a standardized experimental technique. *Cancer Res* 1959; 19:940-944.
6. Sheldon PW, Fowler JF. The effect of irradiating a transplanted murine lymphosarcoma on subsequent development of metastases. *Br J Cancer* 1973; 28:508-514.
7. Van den Brenk HA, Sharpington C. Effect of local x-irradiation of a primary sarcoma in the rat on dissemination and growth of metastases. Dose-reponse characteristics. *Br J Cancer* 1973; 25:812-830.
8. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983; 43:1488-1492.
9. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39:3861-3865.
10. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast; criteria of operability. *Ann Surg* 1943; 118:859-870 y 1032-1051.
11. Hammond S, Keyhani-Rofagha S, O'Toole RV. Statistical analysis of fine needle aspiration cytology of the breast: A review of 678 cases plus 4.265 cases from the literature. *Acta Cytol* 1987; 31:276-280.
12. Ragaz J. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for breast cancer. Outline of the British Columbia Trial. *Cancer Res* 1986; 103:85-94.
13. Jacquillat C, Weil M, Baillet F y cols. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990; 66:119-129.
14. Smith IE, Jones AL, O'Brien ME y cols. Primary medical (neo-adjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1796-1799.
15. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R y col. Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1995; 45:227-243.
16. Mauriac L, Durand M, Avril A y cols. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. *Ann Oncol* 1991; 2:347-354.
17. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B y cols. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994; 30 A:645-652.
18. Fisher B, Brown A, Mamounas E y cols. Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women With Operable Breast Cancer: Findings From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15:2483-2493.
19. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL y cols. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIb breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5:591-595.
20. Powles TJ, Hicki TF, Makris A y cols. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 13: 547-552.
21. Anderson DE, Forrest AP, Hawkins RA y cols. Primary systemic therapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 63:561-566.
22. Rasbridge SA, Guillet CE, Seymour AM y cols. The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression in primary breast carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 70:335-341.
23. McDermott J, Mehta RR, Das Gupta TK. Plasma c-erbB2 levels and response to chemotherapy in breast cancer patients. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1995; 36:212 (abstract).
24. Briffod M, Spyrtos F, Hacene K y cols. Evaluation of breast carcinoma chemosensitivity by flow cytometric DNA analysis and computer assisted image analysis. *Cytometry* 1992; 13:250-258.
25. Degani H, Furman E, Margalit R y cols. Assessment of breast cancer response to therapy by contrast enhanced MRI and high spatial and temporal resolution. *Breast Prostate Cancer* 1994; 1:252-(abstract Y 506).

26. Recht A, Come SE, Gelman RS y cols. Integration of conservative surgery, radiotherapy and chemotherapy for the treatment of early-stage, node positive breast cancer. Sequencing, timing and outcome. *J Clin Oncol* 1991; 9:1662-1667.
27. Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE y cols. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:23-35.
28. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL y cols. Delaying the initiation of intact breast irradiation in node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Proceeding of the Radiologic Society of North America* 1992, p 172 (abstract).
29. Mc Cormick B, Begg CB, Norton L y cols. Timing of radiotherapy in the treatment of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:191-193.
30. Kling KM, Ostrezega N, Schmit P. Breast conservation after induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 1997; 63:861-864.
31. Segel MC, Paullus DD, Hortobagyi GN. Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. *Radiology* 1988; 169:49-54.
32. Junkermann H, Von Fournier D. Imaging methods for evaluating the response of breast carcinoma to preoperative chemotherapy. *Radiologe* 1997; 37:726-732.
33. Vázquez Albaladejo, Llombart Bosch. Problemática clínicopatológica en el tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev. Senología y Patol Mama*. 1989; 3:100-107.
34. Vázquez Albaladejo, Sancho Merle y cols. Tratamiento conservador del cáncer de mama. Analisis de 451 pacientes con seguimiento mínimo de 5 años. *Oncología* 2000; 23:77-84.
35. Cowen D, Jacquemier J y cols. Local and distant recurrence after conservative management of very low-risk breast cancer are dependent events: a 10 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 41:801-807.
36. Kuerer HM, Newman LA y cols. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status cancer. *J Sci Am*. 1998; 4:230-236.
37. Powles TJ, Trottt PA, Cherryman G. Fine needle cytodiagnosis as a pre-requisite for primary medical treatment of breast cancer. *Cytopathology* 1991; 2:7-12.
38. Semiglazov VF, Bojok AA y cols. Neoadjuvant chemotherapy paxlitaxel + doxorubicin in the treatment of locally advanced breast cancer: clinical, mammographic and pathological response. *The Breast* 2001; Supl 1,10:S-33.
39. Nistico C, De Matteis A y cols. Long term results of neoadjuvant treatment with epirubicin and vinorelbine in locally advanced breast cancer patients. *The Breast* 2001. Supl 1.10:S-34.
40. Limertani S, Erban J. Phase II study of doxorubicin and docetaxel as neoadjuvant therapy for women with stage IIB or III breast cancer. *The Breast* 2001; Supl 1.10:S-34.
41. Mauriac L, Mac Grogan G. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm.: a unicentre randomized trial with a 124 months median followup. *Ann Oncol* 1999; 10:47-52.
42. Giardina G, Chuini C y cols. Biological marker modifications in primary breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy and correlation with response. *The Breast* 2001. Supl 1. 10:S-36.
43. Degeorges A, De Roquancourt A y cols. Is p53 a protein predicts the response to chemotherapy in node negative breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47:47-55.
44. Gardin G, Alama A. y cols. Relationship of variations in tumor cells kinetics induced by primary chemotherapy to tumor regression and prognosis in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1994.
45. Billgren AM, Rutqvist LE y cols. Proliferating fraction during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer in relation to objective local response and relapse-free survival. *Acta Oncol* 1999; 38:597-601.
46. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow y cols. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using Tc-99 sestamibi scintimammography. *Cancer* 1999; 85:2410-2423.

47. Chung HC, Rha SY, Kim JH y cols. P-glycoprotein: the intermediate end point of drug response to induction chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 42:65-72.
48. Fisher B, Bryant J, Wolkmark N y cols. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-2685.
49. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU y cols. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176:502-509.
50. El-Didi MH, Moneer MM, Khaled HM y cols. Pathological assessment of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and implications for surgical management. *Surg Today* 2000; 30:249-254.
51. George ML, Hale PC, Gumpert JR y cols. The use of neoadjuvant CMF to avoid mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:50-53.
52. Spanos W, Montague E, Fletcher G. Late complications of radiation only for advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:1473-1476.
53. Le Boudec G, Charrier S, Cure H. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. Role of surgery in cases of complete clinical response. *Press Med* 1999; 28:2145-2148.
54. Colleoni M, Nole F, Minchella I y cols. Preoperative chemotherapy and radiotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34:641-645.
55. Avril A, Faucher A, Bussières E y cols. Results of 10 years of a randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in breast cancers larger than 3 cm. *Chirurgie* 1998; 123:247-256.
56. Chollet P, Belembaogo E y Baillet F. Four years results of neoadjuvant chemotherapy for 148 operable breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:57.
57. Calais G, Berger C, Descamps P y cols. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 1994; 74:1283-1288.
58. Bonadonna G, Valagussa P, Branbilla C y cols. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16:93-100.
59. Van Pragg I, Leduc B, Cure H y cols. Neoadjuvant VEM chemotherapy regimen for operable breast cancer: results of a cooperative study on 69 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:242.