

ABORDAJE CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA. RESULTADOS EN SALUD EN LA ERA DE LA TERAPIA DIRIGIDA.

Quílez A¹, Civantos Jiménez L², Arroyo Álvarez C², Rodríguez Pérez L¹, Martínez Bautista MJ³, Rodríguez Mateos ME³, Gámez S¹, Estalella S¹, Arriola E¹, Baena Cañada JM¹
¹Servicio de Oncología Médica (SOM). Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz
²Estudiante de Trabajo Fin de Grado. UCA
³Unidad de Farmacia. HUPM, Cádiz

4º CONGRESO de Oncología Médica y Farmacia Oncológica

Toledo 24-26 noviembre 2016

tendiendo puentes

Abstract

Introducción y objetivos: La quimioterapia neoadyuvante es práctica clínica habitual como parte del tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama localmente avanzado y operable. Hemos analizado su empleo y los resultados en salud.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de los cánceres de mama estadios II y III tratados con quimioterapia neoadyuvante desde 2006 a 2015 en el HUPM.

Resultados: 92 mujeres evaluables para respuesta y supervivencia tenían mediana de edad de 52 años (31-81), tamaño tumoral de 4 cm (2-25), 28 (30,4%) N0, 47 (51,1%) N1, 12 (13%) N2 y 5 (5,4%) N3. Los subtipos fueron RH+ HER-2- 46 (50%), RH + HER-2 + 19 (20,7%), RH - HER-2 + 9 (9,8%) y RH - HER-2 - 17 (18,5%). 82 (89,1%) fueron tratadas con doxorubicina y ciclofosfamida seguido de docetaxel y 28 (30,4%) con trastuzumab.

En 30% pudo realizarse cirugía conservadora. Hubo respuesta patológica completa (RPC) en 15 casos (16,3%). En 6 más (6,5%) había RC solo en mama. 21 pacientes (22,8%) tuvieron estadio ypN0. La mediana ganglios con metástasis fue 2 (rango: 0-11). La mediana de seguimiento fue 57 meses (5-116). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue 113 meses (87-139), con 72% y 38% a los 5 y 10 años. La mediana de supervivencia global (SG) no ha sido alcanzada, con 87% y 83% a los 5 y 10 años.

Fueron predictivos de RPC, el RP (OR 0,29; IC 95% 0,08-1,00. P=0,05), HER-2 (OR 4,50; IC 95% 1,41-14,29. P=0,013) y Ki67 (P=0,035) y en el multivariante solo HER-2 (OR 4,50; IC 95% 1,41-14,29. P=0,011).

Edad (HR 4,27; IC 95% 1,17-15,56. P=0,028), estado ganglionar clínico (EGC) (HR 0,17; IC 95% 0,05-0,51. P=0,002), RE (HR 0,33; IC 95% 0,10-1,04. P=0,05), RP (HR 0,26; IC 95% 0,07-0,98. P=0,047) y subtipo triple negativo (HR 0,22; IC 95% 0,06-0,85. P=0,029) eran predictivos de la SG. En modelos multivariantes, edad, EGC, RP y subtipo tumoral se mantienen predictivos independientes.

Conclusiones: Las mujeres tratadas con quimioterapia neoadyuvante pueden conservar la mama en el 30% de los casos, con desaparición del tumor en un porcentaje razonable y supervivencia alta. Estos resultados pueden mejorarse seleccionando las pacientes por factores predictivos.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

- El cáncer de mama constituye un reto sanitario y social a nivel mundial.
- El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante durante 4-6 meses es considerado el estándar en el contexto de enfermedad localmente avanzada.
- Aunque se pueden utilizar diferentes esquemas terapéuticos, la combinación de antraciclinas y taxanos, además de terapia antiHER-2 (trastuzumab) en la enfermedad HER2 positiva, es la que proporciona mayor número de respuestas patológicas completas.

Objetivos: 1. Analizar los resultados del tratamiento quimioterápico neoadyuvante en el cáncer de mama, en términos de tasa de respuesta, supervivencia y seguridad. 2. Conocer la tasa de respuesta patológica completa obtenida en el momento de la cirugía, como resultado óptimo del tratamiento. 3. Conocer la tasa de cirugía conservadora de la mama en las pacientes que iban a ser sometidas a cirugía mutilante.

MÉTODOS

Criterios de inclusión:

- Mujeres y hombres con carcinoma de mama estadio II y III, confinado a la mama y/o axila (T2,3,4 N0,1,2,3 M0), confirmado con biopsia.
- Tumores que midan 3 cm o más.
- ECOG 0, 1 o 2.
- Análítica y funciones cardíaca y pulmonar que permitan la aplicación de tratamiento quimioterápico.
- Incluidos en el protocolo de quimioterapia (QT) neoadyuvante o preoperatoria, vigente en la Unidad de Mama del HUPM e Cádiz.
- Que hayan recibido al menos un ciclo de QT.
- Tratados entre el 1/1/2006 y el 31/12/2014.

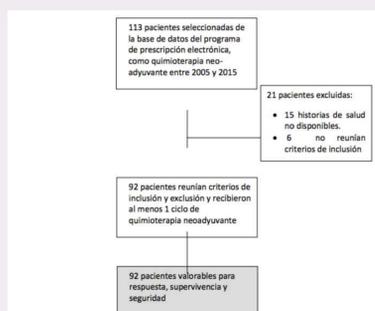
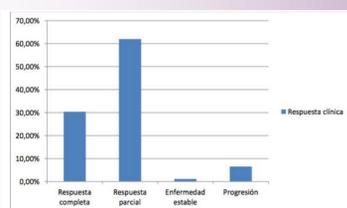
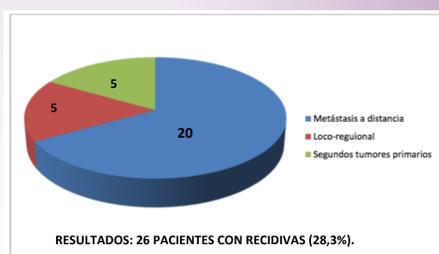
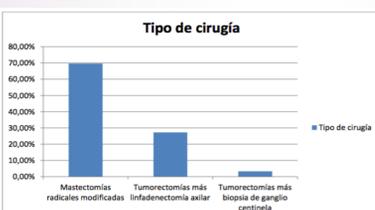


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio



- Hubo respuesta patológica completa (RPC) en 15 casos (16,3%).
- En 6 más (6,5%) había RC solo en mama.
- 21 pacientes (22,8%) tuvieron estadio ypN0.
- La mediana ganglios con metástasis fue 2 (rango: 0-11).

RPC en HER-2+ 32,1%, en HER-2- 9,5%
 RPC en subtipo HER-2 + RH + 36,8%
 HER-2 + RH - 22,2%
 TN 17,6%
 HER-2 - RH + 6,5%
 RPC en Ki67 <50 0% y en >50 20,8%

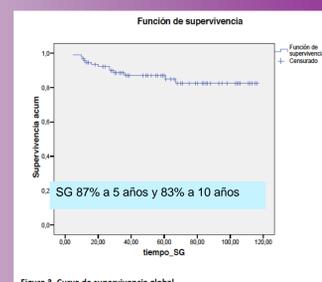


Figura 3. Curva de supervivencia global

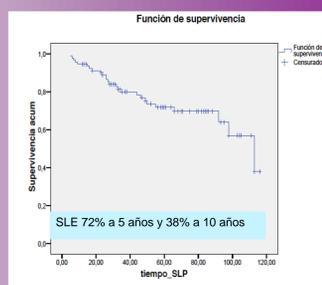


Figura 2. Curva de supervivencia libre de enfermedad

RESULTADOS

Características	N (%)
Edad (mediana y rango)	52 (31-81)
Comorbilidad	
2	81 (88%)
3	10 (10,9%)
5	1 (1,1%)
Capacidad funcional	
0	86 (93,5%)
1	5 (5,4%)
2	1 (1,1%)
Estado menopáusico	
Premenopáusica	42 (45,7%)
Postmenopáusica	48 (52,2%)
Desconocido	2 (2,2%)
Tamaño tumoral en cm (mediana y rango)	4 (2-25)
T2	43 (46,7%)
T3	13 (14,1%)
T4	36 (39,1%)
Estado ganglionar	
N0	28 (30,4%)
N1	47 (51,1%)
N2	12 (13%)
N3	5 (5,4%)
Estado clínico	
II	38 (41,3%)
IIA	15 (16,3%)
IIIB	34 (37%)
IIIC	5 (5,4%)
Histopatología	
Carcinoma ductal infiltrante	85 (92,4%)

Características	N (%)
Grado histológico	
Bien diferenciado	4 (4,3%)
Moderadamente diferenciado	43 (46,7%)
Indiferenciado	26 (28,3%)
Desconocido	19 (20,7%)
Índice proliferativo (Ki67) (mediana y rango)	45 (5-95)
Receptores de estrógenos	
Positivos	64 (69,6%)
Negativos	27 (29,3%)
Desconocido	1 (1,1%)
Receptores de progesterona	
Positivos	46 (50%)
Negativos	45 (48,9%)
Desconocido	1 (1,1%)
HER-2	
Positivo	28 (30,4%)
Negativo	67 (72,2%)
Desconocido	1 (1,1%)
Subtipo inmunohistoquímico	
RH + HER-2 -	46 (50%)
RH + HER-2 +	19 (20,7%)
RH - HER-2 +	9 (9,8%)
RH - HER-2 -	17 (18,5%)
Desconocido	1 (1,1%)
Tipo de tratamiento neoadyuvante	
ACD	83 (90,2%)
ACP	3 (3,3%)
TAC	1 (1,1%)
Fluorouracilo	3 (3,3%)
Trastuzumab	28 (30,4%)
Intensidad de dosis	
Doxorubicina	99,6%
Ciclofosfamida	99,6%
Docetaxel	92,5%
Paclitaxel	100%

Tabla 1. Características de 92 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante

El estado de los receptores de progesterona fue predictivo de respuesta (Odds Ratio 0R- 0,29; intervalo de confianza -IC- para el 95% 0,08-1,00. P=0,05), así como la sobreexpresión de HER-2 (OR 4,50; IC 95% 1,41-14,29. P=0,013) y el índice proliferativo Ki67 (no se ha podido calcular la OR porque el subgrupo con valor menor de 50 tenía un valor de 0. P=0,035).

Variables	HR	IC 95%	Valor de P
Estado ganglionar clínico			
N2-N3	1		
N0-N1	0,26	0,11-0,57	0,001
Estado ganglionar patológico			
N0	1		
N1a (1-3)	5,13	1,05-25,01	0,43
N2a (4-9)	4,67	1,02-21,38	0,47
N3a (>10)	21,63	2,96-158,17	0,002
Estadaje clínico			
III	1		
II	0,37	0,14-0,92	0,034

Tabla 3. Análisis univariante de las variables que influyen en la supervivencia libre de enfermedad

Variable	HR	IC 95%	Valor de P
Subtipo inmunohistoquímico			
RH- HER-2 -	1		
RH+ HER-2 +	0,16	0,03-0,79	0,025
RH- HER-2 +	0,47	0,09-2,47	0,37
RH+ HER-2-	0,29	0,10-0,79	0,016

Tabla 4. Análisis multivariante de las variables que influyen en la supervivencia libre de enfermedad

Variables	HR	IC 95%	Valor de P
Edad			
> 50 años	1		
≤ 50 años	6,21	1,32-29,02	0,02
Estado ganglionar			
N2-N3	1		
N0-N1	0,14	0,04-0,45	0,001
Receptores de progesterona			
Negativos	1		
Positivos	0,13	0,03-0,54	0,05
Subtipo inmunohistoquímico			
RH- HER-2 -	1		
RH+ HER-2 +	0,27	0,05-1,49	0,13
RH- HER-2 +	0,91	0,09-8,89	0,94
RH+ HER-2-	0,13	0,03-0,54	0,005

Tabla 3. Análisis multivariante de las variables que influyen en la supervivencia global

CONCLUSIONES

Las mujeres tratadas con quimioterapia neoadyuvante pueden conservar la mama en el 30% de los casos, con desaparición del tumor en un porcentaje razonable y supervivencia alta. Estos resultados pueden mejorarse seleccionando las pacientes por factores predictivos.

REFERENCIAS:
 1. Fisher B, Bryant J, Welnicka N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16:2772-2800.
 2. Hossain M, Muzaffar P, et al. Multicenter study of the effectiveness of breast cancer surgery and pathology response to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer 2012; 48: 334-34.
 3. Smith CE, Dawood M, Ellis SP, et al. Neoadjuvant Treatment of Preoperative Breast Cancer (NCT): Anatomic, Toxicity, and Pathologic Response. The International Breast Cancer Trialists' Group. J Clin Oncol 2010; 28: 3189-3196.
 4. Sparano AD, Gray R, Costantino J, et al. Preoperative treatment of 21-gene expression index in breast cancer. N Engl J Med 2015; 373: 2024-2035.
 5. Finn R, Goss D, Finn R, et al. Preoperative Treatment of Breast Cancer with Trastuzumab, Docetaxel, and Cyclophosphamide Using Core Needle Biopsy Samples with the Preoperative Assay. Clin Cancer Res 2015; 21: 300-308.
 6. Roussot P, Finn R, Goss D, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. Clin Cancer Res 2015; 21: 1610-1619.
 7. Goss D, Finn R, Goss D, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. Clin Cancer Res 2015; 21: 1610-1619.
 8. Finn R, Goss D, Finn R, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. Clin Cancer Res 2015; 21: 1610-1619.
 9. Finn R, Goss D, Finn R, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. Clin Cancer Res 2015; 21: 1610-1619.