



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto pronóstico de la respuesta patológica completa y del estado ganglionar en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirrubicina neoadyuvante[☆]



Nicolás Ramírez-Torres^{a,*}, Ancizar Pérez-Puentes^b, Rodolfo Rivas-Ruiz^c,
Juan O. Talavera^c y Horacio Astudillo-de la Vega^d

^a Servicio de Ginecología Oncológica, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia n.º 3, Centro Médico Nacional (CMN) La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

^b Servicio de Oncología Médica, UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia n.º 3, CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México, México

^c Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica, Coordinación de Investigación en Salud, CMN SXXI, IMSS, Ciudad de México, México

^d Laboratorio de Investigación Traslacional y Terapia Celular, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS, Ciudad de México, México

Recibido el 11 de marzo de 2016; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 7 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia
neoadyuvante;
Respuesta patológica
completa;
Cáncer de mama
avanzado

Resumen

Objetivo: El objetivo primario fue evaluar la respuesta patológica completa (RPC) y del objetivo secundario, la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirrubicina neoadyuvante y periodos diferentes.

Pacientes y métodos: Las pacientes recibieron FE₁₀₀C (5-fluorouracilo 500 mg/m², epirrubicina 100 mg/m², ciclofosfamida 600 mg/m²) ya sea de 4 o 6 ciclos. El análisis de regresión logística de la predicción de la RPC se ajustó con factores predictores. Las curvas de Kaplan-Meier y riesgo proporcional de Cox fueron realizados.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes por grupo. Tras recibir 6 FE₁₀₀C se observó un incremento no significativo en la tasa de RPC (16.7%; $p = 0.283$). El análisis de regresión logística reveló que solo la etapa clínica IIIA (OR, 11; $p = 0.023$) fue factor predictivo de lograr una RPC. El análisis univariado reveló una diferencia estadísticamente significativa a favor de tumores IIIA (82%; $p = 0.042$) y ganglios axilares negativos (96%; $p = 0.000$) en la supervivencia libre de enfermedad.

[☆] Este trabajo se presentó dentro del marco del XXXIII Congreso Nacional de Oncología llevado a cabo del 21 al 24 de octubre de 2015 en Cancún, Q. Roo, México. (Abstract: folio 122).

* Autor para correspondencia. Calzada Vallejo Esq. con Antonio Valeriano S/N, Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco, CP 02990, Ciudad de México, México. Tel.: +(525) 55 5724 5900 ext. 23 615.

Correo electrónico: nicolasestudio14@yahoo.com.mx (N. Ramírez-Torres).

En el análisis multivariado, el grupo 4 ganglios positivos o más (razón de riesgos [HR], 19.6; $p = 0.003$) tuvo el peor pronóstico. El efecto del tratamiento no fue significativo para la RPC (HR, 3.9; $p = 0.184$) y número de ciclos administrados (HR, 1.3; $p = 0.412$) en la SLE.

Conclusión: Los datos muestran un incremento ligero en la efectividad (RPC) con 6 FE₁₀₀C, sin embargo no hubo posibilidad de mejorar las tasas de SLE y de ganglios negativos posquimioterapia comparado con un periodo de tratamiento más corto.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Neoadjuvant chemotherapy;
Pathological complete response;
Advanced breast cancer

Prognostic impact of complete pathological response and lymph node status in patients with advanced breast cancer treated with high-dose neoadjuvant epirubicin

Abstract

Objective: The primary endpoint was to assess the pathological complete response (pCR) rate, and the secondary endpoint was to determine the survival of the patients with advanced breast cancer treated with high doses of neoadjuvant epirubicin, and for different treatment periods.

Patients and methods: The patients received FE₁₀₀C (5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m²) in either 4 or 6 cycles.

A logistic regression analysis was performed to identify the relationship of pCR with predictive factors. Kaplan-Meier plots and Cox proportional hazard were performed. The groups were compared using log-rank test.

Results: The study included 60 patients per group. A non-significant increase in the pCR rate (16.7%; $p = .283$) was observed after receiving 6 FE₁₀₀C. The logistic regression analysis revealed that only clinical stage IIIA (OR, 11; $p = .023$) was more likely to achieve a pCR. The univariate analysis showed a statistically significant difference in favour of IIIA tumours (82%; $p = .042$), and negative axillary lymph nodes (96%; $p = .000$) in disease-free survival. In the multivariate analysis, the group with more than 4 positive lymph nodes (hazard ratio [HR], 19.6; $p = .003$) had the worst prognosis. The treatment effect was not significant for the pCR (HR, 3.9; $p = .184$), or the number of cycles given (HR, 1.3; $p = .412$) on disease free survival.

Conclusion: The results show a slight increase in the effectiveness (pCR) with 6 FE₁₀₀C, however there was no chance of improving the disease-free survival and the post-chemotherapy negative lymph node rates compared with a shorter treatment period.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La eficacia de las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina) han sido probadas como tratamiento de primera línea en el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) y en el cáncer de mama operable¹⁻³. Hoy en día, la quimioterapia neoadyuvante (QN) es parte del manejo multidisciplinario seguido de cirugía y radioterapia. La QN ha demostrado varios beneficios al permitir la erradicación de micrometástasis, la reducción de volumen del tumor primario lo que permite la resección quirúrgica total o parcial en algunas pacientes⁴⁻⁶ y su eficacia ha demostrado un incremento más prolongado en la supervivencia libre de enfermedad^{2,3}.

El reporte de la respuesta clínica es común y la subtipificación clínica después de la QN no siempre proporciona evidencia definitiva de que el tamaño del tumor se ha reducido por completo^{2,3}. La expresión de los biomarcadores del tumor deben ser incorporados a las características clínicas para establecer un mejor tratamiento⁷⁻¹⁰.

Los resultados de varios ensayos han considerado como factores predictivos o de pronóstico de la QN a los ganglios linfáticos metastásicos^{5,6,11,12}, tamaño del tumor^{5,6,11}, el estado del receptor de estrógeno (RE)^{6,11}, y la expresión de varios marcadores biológicos (p53^{7-9,13}, Ki-67^{14,15}, c-erbB2^{9,16}). Los hallazgos a menudo son variables, contradictorios y no concluyentes, se puede atribuir a varios factores como al diseño de los ensayos, la población heterogénea de pacientes, y a los diferentes regímenes quimioterapéuticos⁶⁻¹².

La epirubicina neoadyuvante ha demostrado su eficacia al incrementar la dosis de 100 a 150 mg/m² para obtener mejores resultados¹⁷⁻¹⁹. Todas estas observaciones pueden justificar un incremento escalonado de dosis altas de epirubicina durante los primeros meses de la QN.

El propósito de este estudio fue evaluar el impacto pronóstico de las pacientes con respuesta patológica completa (RPC) y con afección ganglionar persistente posterior al uso de epirubicina neoadyuvante con dosis alta (100 mg/m²) ya sea de 4 ciclos o 6 ciclos.

Pacientes y métodos

Selección de las pacientes

Este estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo registró un total de 120 pacientes consecutivas de febrero de 2003 a diciembre de 2010. Las pacientes fueron tratadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia n.º. 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, al término de la QN se programó cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante para las pacientes con tumor residual.

Se eligieron pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama en estadio IIIA, IIIB y IIIC sin evidencia de metástasis a distancia de acuerdo a las normas del American Joint Committee on Cancer (AJCC 2002)²⁰.

Los criterios de inclusión, de exclusión, metodología de estudios de laboratorio y de gabinete además del tipo de cirugía, radioterapia y hormonoterapia se describen en estudio previo²¹.

Quimioterapia neoadyuvante

Las pacientes fueron tratadas con 5-fluorouracilo 500 mg/m², epirrubicina 100 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² (FE₁₀₀C) el día 1, cada 21-28 días sin apoyo de factores de crecimiento hematopoyético, los fármacos fueron aplicados por vía intravenosa. La primera cohorte (n = 60) recibió 4 ciclos (4 FE₁₀₀C) que inició de febrero de 2003 hasta diciembre de 2004 y a partir de enero de 2005 en adelante, la segunda cohorte (n = 60) recibió 6 ciclos (6 FE₁₀₀C) de acuerdo con la práctica habitual de la época.

Criterios de respuesta

La respuesta clínica de acuerdo a la OMS²² y la respuesta patológica de acuerdo al criterio de Chevallier²³ se describen en estudio previo²¹. Los resultados parciales de estos parámetros fueron tomados en cuenta para este estudio para establecer diferencias en la supervivencia en ambas cohortes.

Seguimiento

Al término de la quimioterapia adyuvante, las pacientes fueron evaluadas cada 3 meses durante los primeros 2 años de seguimiento con examen físico y pruebas de función hepática, estos estudios se realizaron cada 6 meses durante los siguientes 3 años. Los siguientes estudios fueron realizados cada 12 meses durante 5 años: radiografía de tórax, radiografía ósea completa, ultrasonido abdominal y una mastografía. Si la paciente mostró pruebas elevadas de la función hepática o un ultrasonido abdominal anormal se realizó una tomografía abdominal computada.

Método estadístico

Los principales criterios de valoración fueron la tasa de efectividad (RPc, sin evidencia de células tumorales en la mama y en los ganglios linfáticos). Los criterios

secundarios de valoración fueron la tasa de respuesta objetiva (RO: RC + RP), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG).

Las variables categóricas basales muestran las frecuencias de la población de estudio. La prueba de chi cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher fueron usadas según tendencia para comparar variables categóricas y las tasas de respuesta clínica y patológica de ambas cohortes.

La SLE se midió a partir de la fecha de cirugía hasta la primera fecha de recaída de la enfermedad, fallecimiento o último seguimiento. La SG se midió a partir de la fecha del diagnóstico histológico hasta la fecha del fallecimiento o último seguimiento. El tiempo fue medido en meses. Los siguientes eventos fueron considerados en la SLE: recidiva (locorregional, a distancia o ambos) y muerte por cualquier causa. Las pacientes vivas y abandonos fueron censurados.

Se utilizó el modelo de regresión logística para determinar la probabilidad de lograr una RPc y los factores predictivos incluidos en el análisis fueron: edad, estadio clínico, estado menopáusico, RE, RPg, HER2, grado histológico y número de ciclos administrados. Los resultados fueron expresados como razón de momios (por sus siglas en inglés OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y valores de *p* correspondientes.

Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier²⁴ y se empleó la prueba de rangos logarítmicos para comparar diferencias en ambas cohortes; el modelo de riesgo proporcional de Cox²⁵ se llevó a cabo para evaluar la influencia relativa de los factores predictivos y la prueba de rangos logarítmicos se realizó para comparar grupos. En ambos métodos se estimó la razón de riesgos (por sus siglas en inglés HR) con IC 95% y valores de *p* correspondientes. En el modelo de Cox las siguientes covariables fueron predefinidas: edad (< 50 años vs. > 50 años), estadio clínico (IIIB-C vs. IIIA), RE (negativo vs. positivo), HER2 (positivo vs. negativo, RPc (no vs. sí), número de ganglios positivos posquimioterapia (> 4 vs. 1-3 vs. 0) y número de ciclos (4 vs. 6). Además, se evaluó el impacto del estado del RE de acuerdo a la RPc en la SLE.

Todos los valores fueron de dos colas con un nivel de significación de 5% y un poder de 80%. Los análisis estadísticos fueron realizados en un software estadístico denominado SPSS versión 15 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

Las características clinicopatológicas de ambas cohortes se comportaron de manera similar como se muestra en la [tabla 1](#). Para el grupo entero, la mediana de edad fue de 51 años (límites: 28 a 74). De acuerdo con la enfermedad avanzada, 76 pacientes (63.3%) correspondieron a EC IIIA, 41 (34.1%) a EC IIIB y solo 3 (2.5%) a EC IIIC. El promedio del tamaño del tumor fue de 7.1 ± 2.3 cm debido al diagnóstico del cáncer en etapa avanzada. La mayoría de los tumores independientemente del tamaño del tumor correspondieron a RE positivo (66.6%) y HER2 negativo (73.3%).

Respuesta clínica

La [tabla 2](#) muestra un incremento significativo en la tasa de RO a favor de la cohorte 6 FE₁₀₀C en comparación con la

Tabla 1 Características de las pacientes y del tumor

Característica	4 FE ₁₀₀ C n = 60 (%)	6 FE ₁₀₀ C n = 60 (%)	P*
<i>Edad, años</i>			
≤ 50	32 (53.3)	23 (38.3)	0.099
> 50	28 (46.7)	37 (61.7)	
<i>Tamaño del tumor ç</i>			
T2	4 (6.7)	7 (11.7)	0.381
T3	38 (63.3)	31 (51.6)	
T4	18 (30.0)	22 (36.7)	
<i>Estado ganglionar ç</i>			
N1	18 (30.0)	19 (31.7)	0.835
N2	40 (66.7)	40 (66.7)	
N3	2 (3.3)	1 (1.6)	
<i>Etapa clínica ç</i>			
IIIA	40 (66.7)	36 (60.0)	0.561
IIIB	18 (30.0)	23 (38.3)	
IIIC	2 (3.3)	1 (1.7)	
<i>Grado histológico + SBR</i>			
BD	4 (6.7)	4 (6.7)	0.824
MD	38 (63.3)	41 (68.3)	
PD	18 (30.0)	15 (25.0)	
<i>Tipo histológico</i>			
Ductal invasivo	38 (63.3)	40 (66.7)	Ref.*
Lobular invasivo	18 (30.0)	14 (23.3)	0.472
Mixto invasivo	4 (6.7)	6 (10.0)	0.603
<i>Invasión linfovascular</i>			
Ausente	46 (76.6)	50 (83.3)	0.361
Presente	14 (23.4)	10 (16.7)	
<i>Receptor de estrógeno</i>			
Negativo	17 (28.3)	23 (38.3)	0.245
Positivo	43 (71.7)	37 (61.7)	
<i>Receptor progesterona</i>			
Negativo	21 (35.0)	31 (51.7)	0.065
Positivo	39 (65.0)	29 (48.3)	
<i>Estado del HER2</i>			
Negativo	42 (70.0)	47 (78.3)	0.409
Positivo	18 (30.0)	13 (21.7)	
<i>Triple negativo</i>			
No	49 (81.7)	46 (76.7)	0.500
Sí	11 (18.3)	14 (23.3)	

F: 5-fluorouracilo; E: epirrubicina; C: ciclofosfamida; Ç: 6.^a edición de la clasificación de TNM del AJCC; +SBR: escala Scarff-Bloom-Richardson.

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

cohorte 4 FE₁₀₀C (85 vs. 65%, respectivamente; $p = 0.011$), esto incluye la respuesta clínica completa (RCc) del 33.3% (IC 95%, 21.2 a 45.5) con 6 FE₁₀₀C frente al 8.3% (IC 95%, 1.2 a 15.5; $p = 0.005$) con 4 FE₁₀₀C. Para el grupo entero, se observó por evaluación clínica una reducción del tumor $\geq 50\%$ posquimioterapia en 90 casos (75%). De este grupo se obtuvo una RCc en 26 pacientes (28.8%) con tumores T2-3 y en solo 3 casos (3.3%) con tumores T4. Ninguna paciente

tuvo progresión de la enfermedad durante el tratamiento previo a la cirugía.

Respuesta patológica

Aunque los datos mostraron un ligero incremento en la tasa de RPc a favor de 6 FE₁₀₀C en comparación con 4 FE₁₀₀C (16.7 vs. 10%, respectivamente; $p = 0.283$), en la

Tabla 2 Tasa de la respuesta clínica y respuesta patológica posquimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado

Tipo de respuesta	4 FE ₁₀₀ C		6 FE ₁₀₀ C		P*
	n = 60 (%)	RO	n = 60 (%)	RO	
<i>Respuesta clínica</i>					
RCc	5 (8.3)		20 (33.3)		0.011
RCp	34 (56.7)	65.0%	31 (51.7)	85.0%	
EE	21 (35.0)		9 (15.0)		
<i>Respuesta patológica completa (RPC)</i>					
Sí	6 (10.0)		10 (16.7)		0.283
No	54 (90.0)		50 (83.3)		

C: ciclofosfamida; E: epirrubina; EEc: enfermedad estable; F: 5-fluorouracilo; RCc: respuesta clínica completa; RCp: respuesta clínica parcial; EE: enfermedad estable; RO: respuesta objetiva (RCc + RCp).

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

Tabla 3 Correlación entre el estado ganglionar axilar patológico y número de ciclos

Número de ciclos:	Número de ganglios axilares involucrados posquimioterapia				P*
	0 ganglios n (%)	1-3 ganglios n (%)	4-9 ganglios n (%)	>10 ganglios n (%)	
4 ciclos	20 (33.3)	19 (31.7)	17 (28.3)	4 (6.7)	.847
6 ciclos	21 (35.0)	17 (28.3)	20 (33.3)	2 (3.3)	

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

interacción del tratamiento la diferencia no alcanzó la significación estadística (tabla 2).

La ocurrencia de ganglios linfáticos axilares negativos posquimioterapia fue similar para 4 FE₁₀₀C y 6 FE₁₀₀C (33.3 y 35%, respectivamente; $p = 0.847$) (tabla 3).

Del grupo entero, 17 de las 37 pacientes (45.9%) con ganglio clínico N1 tuvieron ganglios patológicos positivos (pN+). Con enfermedad N2, 58 de 79 pacientes (73.4%) tuvieron pN+, y solo 6 pacientes (5%) tuvieron más de 10 pN+.

El grupo de pacientes con RPC tuvieron menor tasa de recidivas a distancia en comparación con aquellas que tenían una respuesta tumoral incompleta (6.2 vs. 24%, respectivamente; $p = 0.107$), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística.

Las pacientes del grupo con respuesta tumoral primaria incompleta tenían más probabilidad de presentar recidiva a distancia en los primeros 24 meses después de cirugía en comparación con las pacientes que tuvieron recidiva a distancia después de 24 meses (57.6% [n = 15] v 42.3% [n = 11], respectivamente; $p = 0.530$), independientemente del número de ciclos.

La aparición de las recidivas de acuerdo con la condición del tumor con RE, los datos mostraron una mayor ocurrencia de recidiva a distancia en el grupo de pacientes con tumores RE positivo en 74% (n = 20) y estas ocurrieron en los primeros 24 meses en el 50% (n = 10), independientemente del tamaño del tumor.

Predicción de la RPC

En el análisis univariado y multivariado del modelo de regresión logística solo un factor tuvo mayor probabilidad

de lograr una RPC, el estadio clínico con OR de 11 ($p = 0.023$) y OR de 11.6 ($p = 0.020$), respectivamente. En cambio, el análisis multivariado de la regresión logística no mostró diferencias con respecto al RE positivo (OR, 1; $p = 0.902$) y 6 ciclos administrados (OR, 2; $p = 0.217$) (tabla 4).

Análisis univariado

La tabla 5 muestra la supervivencia de acuerdo a los factores pronósticos posquimioterapia. El análisis univariado reveló que la etapa clínica y número de pN+ fueron los factores independientes de la SLE y de la SG.

Los tumores etapa IIIA en comparación con tumores etapa IIIB-C fue un factor significativo para la SLE (82 vs. 61%, respectivamente; $p = 0.042$) y para la SG (80 vs. 58%, respectivamente; $p = 0.049$) (tabla 5 y fig. 1).

El número de pN+ también fue un factor pronóstico independiente, las pacientes con pN0 y con menor número de pN+ (1-3) comparado con aquellas que tenían más de 4 pN+ tuvieron una mejor SLE (97, 63, 59%, respectivamente; $p = 0.000$) y una SG (96, 61, 57%, respectivamente; $p = 0.000$) (tabla 5 y fig. 2). De las 79 pacientes con pN+ posquimioterapia, 25 (31.6%) desarrollaron metástasis a distancia y del grupo con pN0 solo un caso tuvo una recidiva sistémica (6.2%).

Las pacientes con una RPC (92%; $p = 0.061$) y aquellas que recibieron un número mayor de ciclos administrados (76%; $p = 0.210$) tuvieron un impacto favorable en la SG, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística como lo muestra la tabla 5.

Tabla 4 Factores predictores para alcanzar una RPC de acuerdo con el análisis de regresión logística, (n = 120)

Modelo de regresión logística:		Univariado			Multivariado		
Variable	n	OR	IC 95%	P*	OR	IC 95%	P*
<i>Etapa clínica:</i>							
IIIB-C	44	1			1		
IIIBA	76	11.0	1.40 - 86.4	0.023	11.6	1.47 - 92.4	0.020
<i>Estado del RE:</i>							
Negativo	40	1			1		
Positivo	80	1.1	0.36 - 3.46	0.849	1.0	0.32 - 3.54	0.902
<i>Estado HER2:</i>							
Positivo	32	1			1		
Negativo	88	1.1	0.32 - 3.71	0.871	1.1	0.31 - 4.00	0.857
<i>Número ciclos:</i>							
4 ciclos	60	1			1		
6 ciclos	60	1.8	0.61 - 5.31	0.287	2.0	0.66 - 6.24	0.217

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RE: receptor de estrógeno; RPC: respuesta patológica completa.

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

Tabla 5 Análisis univariado de la SLE y SG para factores predictores, (n = 120)

Variable	n	Eventos	SLE 5 años (%)	P*	muerres	SG 5 años (%)	P*
<i>Etapa clínica</i>							
IIIA	76	13	82	0.042	13	80	0.049
IIIB-C	44	14	61		14	58	
<i>Ganglios axilares</i>							
0	41	1	97	0.000	1	96	0.000
1-3	36	10	63		10	61	
> 4	43	16	59		16	57	
<i>RPC</i>							
Sí	16	1	93	0.071	1	92	0.061
No	104	26	71		26	68	
<i>Receptor estrógeno</i>							
Negativo	40	6	83	0.198	6	82	0.222
Positivo	80	21	70		21	68	
<i>Número de ciclos</i>							
Seis	60	11	77	0.293	11	76	0.210
Cuatro	60	16	71		16	69	

RPC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

Análisis multivariado

Los factores predictivos fueron previamente predefinidos. De los cuales, solo un factor parece ser independiente para la SLE y SG, el estado ganglionar.

El análisis multivariado de Cox afirmó que el número de pN+ es un factor pronóstico independiente de la SG, particularmente el subgrupo de 4 pN+ o más tuvo el peor pronóstico con HR de 19.3 (IC 95%, 2.5-147; $p = 0.004$). En cambio, no hubo diferencia significativa para el mayor número de ciclos

administrados (HR, 1.4; $p = 0.331$) y para la RPC (HR, 4.1; $p = 0.170$) en la SG (tabla 6 y fig. 3).

Para el grupo entero, durante el seguimiento con una mediana de 53 meses (límites, 12- 85 meses) del grupo RPC, solo un caso presentó recidiva a distancia. En cambio, el grupo de pacientes con tumor residual presentaron recidiva a distancia en 15 pacientes de la cohorte 4 FE₁₀₀C y en 11 pacientes de la cohorte 6 FE₁₀₀C. Además, en la cohorte 4 FE₁₀₀C hubo una recidiva local asociada con enfermedad sistémica, y una muerte debido a complicaciones por

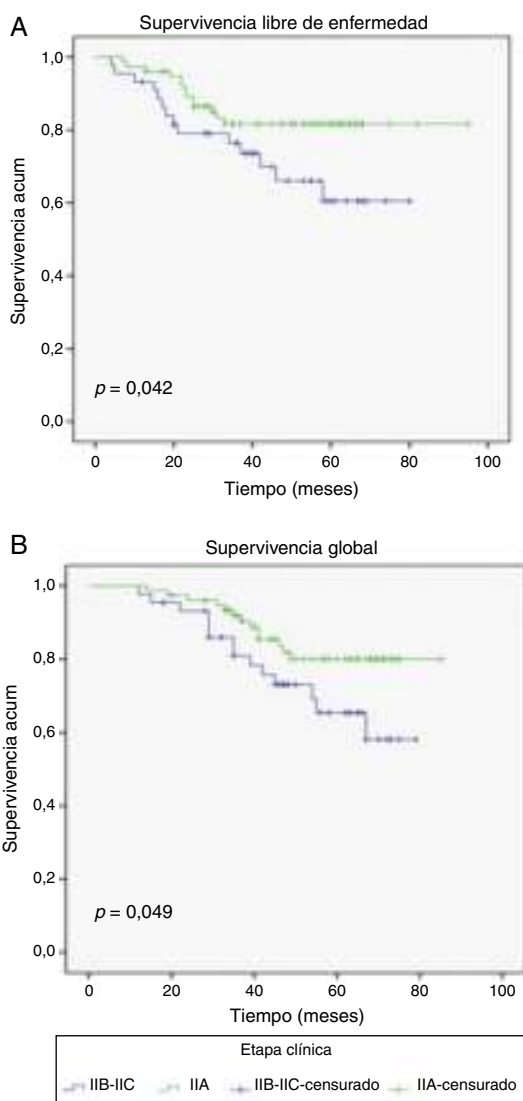


Figura 1 Diferencias en las curvas Kaplan-Meier de acuerdo a la etapa clínica de las pacientes con cáncer de mama avanzado. Las pacientes con tumores EIIIA tuvieron una mejora significativa en la A) supervivencia libre de enfermedad y B) supervivencia global.

insuficiencia renal avanzada sin enfermedad neoplásica. En ambas cohortes, todas las pacientes con tumor residual que tuvieron una recidiva a distancia posterior a la QN han muerto.

La mediana de seguimiento de la SLE fue de 42 meses (límites, 7 a 95) para 4 FE₁₀₀C y de 46 meses (límites, 4 a 69) para 6 FE₁₀₀C. La mediana de seguimiento de la SG fue de 49 meses (límites, 14 a 85) para 4 FE₁₀₀C y de 56 meses (límites, 12 a 75) para 6 FE₁₀₀C. La ventaja de supervivencia total observada en las pacientes tratadas con 4 FE₁₀₀C se relaciona con el periodo inicial de selección de las pacientes.

Discusión

Nuestro estudio reveló un ligero incremento de la tasa de RPC de las pacientes que recibieron 6 ciclos de epirrubina en esta población de estudio. Sin embargo, el CMLA se asocia

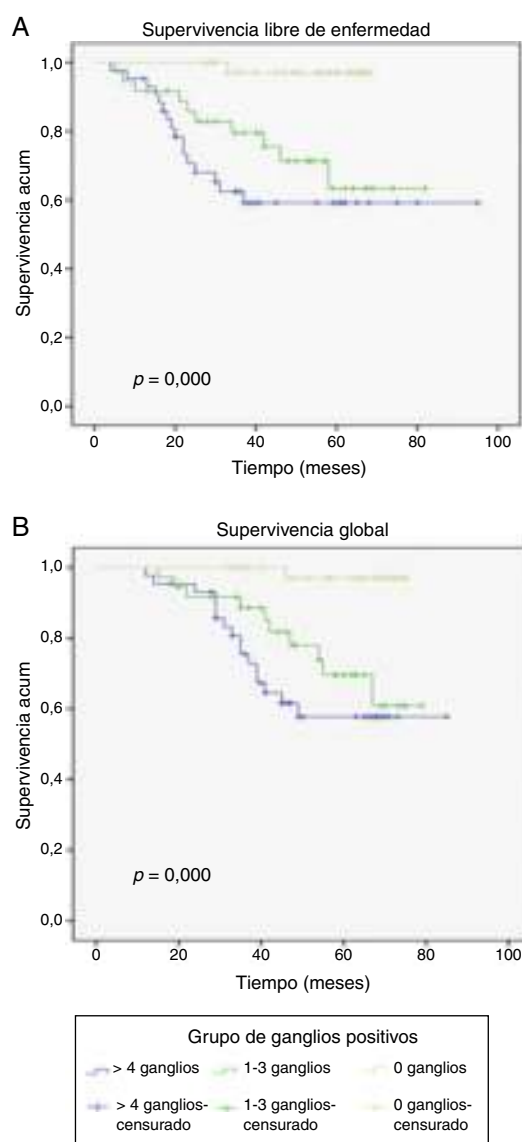


Figura 2 Diferencias en las curvas Kaplan-Meier ajustado con 0, 1 a 3 y 4 o más ganglios positivos de las pacientes con cáncer de mama avanzado. Las pacientes con 4 ganglios positivos o más tuvieron el peor pronóstico en la A) supervivencia libre de enfermedad y B) supervivencia global.

con un mal pronóstico, y es difícil predecir el curso clínico incluso aún cuando los tumores tienen una RPC, debido a que las respuestas tienen diversos resultados a la quimioterapia. La mayoría de los casos son tratados satisfactoriamente con un tratamiento multidisciplinario, pero la tasa de mortalidad aún no ha disminuido para este grupo de pacientes^{2,3,6,7,26}.

Actualmente, la RPC se considera como el factor pronóstico más poderoso y se asocia con un incremento de la SLE a largo plazo. Un gran número de estudios han mostrado que las pacientes que han obtenido una RPC tienen una mejor SLE a 5 años (aproximadamente del 90%) en comparación con aquellas pacientes con tumor residual (menor del 60%)^{2,3,8}. La tasa de RPC también incluye el estado de los ganglios linfáticos patológicos^{6-12,27,28}.

Las tasas de recidiva local y sistémica varían de acuerdo con diferentes series, pero en general, las recidivas a

Tabla 6 Análisis multivariado de acuerdo con el modelo de Cox, (n = 120)

Variable	n	SLE			SG		
		HR	IC 95%	P*	HR	IC 95%	P*
Ganglios:							
0	41	1			1		
1-3	36	19.6	2.5-149	0.003	19.3	2.5-147	0.004
> 4	43	12.4	1.5-97	0.017	12.1	1.7-95	0.016
Etapa clínica:							
IIIA	76	1			1		
IIIB-C	44	1.8	0.8-3.9	0.126	1.7	0.8-3.7	0.149
Estado del RE:							
Positivo	80	1			1		
Negativo	40	0.5	0.2-1.4	0.219	0.5	0.2-1.4	0.259
RPC:							
Sí	16	1			1		
No	104	3.9	0.5-30	0.184	4.1	0.5-31	0.170
Núm. de ciclos:							
6 FEC	60	1			1		
4 FEC	60	1.3	0.6-2.9	0.412	1.4	0.6-3.1	0.331

HR: razón de riesgos; IC: intervalo de confianza; RE: receptor de estrógeno; RPC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

* Un valor de < 0.05 indica significación estadística.

distancia son dominantes. Un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer de mama avanzado con RPC, aún experimentan recidiva sistémica (13-25%)^{6,10,28}.

El estado de los ganglios axilares posquimioterapia es otro factor pronóstico importante, varios estudios han evaluado que la QN reduce la incidencia de pN+^{12,29-34}, y el pronóstico es inversamente proporcional al número de pN+^{6,12,30,31}.

La ausencia de ganglios afectados puede reflejar la sensibilidad de los fármacos, al menos en algunos casos¹². Pocos estudios han evaluado la razón ganglionar posquimioterapia y las pacientes con una mayor razón ganglionar (también descrito como porcentaje de ganglios afectados) tenían un pobre pronóstico en la supervivencia. Estos estudios evaluaron el porcentaje de ganglios afectados en comparación con el número absoluto de ganglios afectados, señalando que este parámetro puede ser superior como factor indicador independiente en pacientes con cáncer de mama en estadio II / III^{35,36}.

Estudios moleculares han encontrado que las diferencias genéticas observadas en las células del tumor primario y de metástasis en los ganglios linfáticos axilares podrían explicar los diferentes resultados de quimiosensibilidad, esto repercute en la SLE^{12,30}.

Para el grupo entero en este estudio, el número de ganglios linfáticos axilares metastásicos residuales en el análisis multivariado de Cox fue un predictor independiente de la SLE, con una mediana de seguimiento de 45 meses el subgrupo de 4 pN+ o más (p = 0.003) tuvo un impacto negativo en el pronóstico.

Hay información suficiente del uso de las antraciclinas (doxorubicina, epirrubina) como tratamiento de primera elección en la QN. Al emplear un mínimo de 3 a 4 ciclos se obtiene una baja tasa de RPC (3 al 16%)^{6,37-40}. Los ciclos adicionales pueden ser considerados para maximizar

la respuesta, de modo que, se han preferido 6 ciclos de antraciclinas como QN para obtener un mejor resultado en la tasa de RPC (15 al 24%)^{18,28,41,42}. Por lo tanto, 6 ciclos son mejores que 4 ciclos de FEC.

En este estudio el uso de un mayor número de ciclos de epirrubina tuvo un ligero incremento no significativo (p = 0.331) en la SG. Los ciclos adicionales parecen reflejar una mayor eficacia en comparación con un periodo de tratamiento más corto^{7,18,32-34,43}. Otro beneficio de la QN es la posibilidad de cambiar a un régimen diferente si el tumor no responde^{32-34,43}.

El análisis de varios ensayos aleatorios han informado una probabilidad de obtener una mayor tasa de RPC para las mujeres con tumores RE negativos en comparación con tumores RE positivos independientemente del régimen, del fármaco o duración de la QN^{3,6,11,29,33,37,44}. En contraste con los estudios anteriormente mencionados, en este reporte los tumores RE positivos se correlacionaron favorablemente con una RPC. En cambio, la ausencia de expresión de los RE mostraron un favorable incremento no significativo (83%; p = 0.198) en la SLE a 5 años.

Aunque la muestra de este estudio no fue lo suficientemente grande, se pudo agrupar un número determinado de pacientes de acuerdo a la etapa avanzada. El estudio tiene ciertas limitaciones como: el análisis retrospectivo, la probabilidad de sesgo de selección en pacientes con esquema completo de QN y la baja tasa de RPC, este último, quizás debido relativamente a tumores demasiado grandes que podrían contribuir a debilitar el valor pronóstico de la RPC.

No obstante, nuestros resultados pueden ser lo suficientemente consistentes dado que nuestra población es homogénea en términos del apego de un tratamiento homogéneo con quimioterapia y cirugía. La cirugía fue realizada

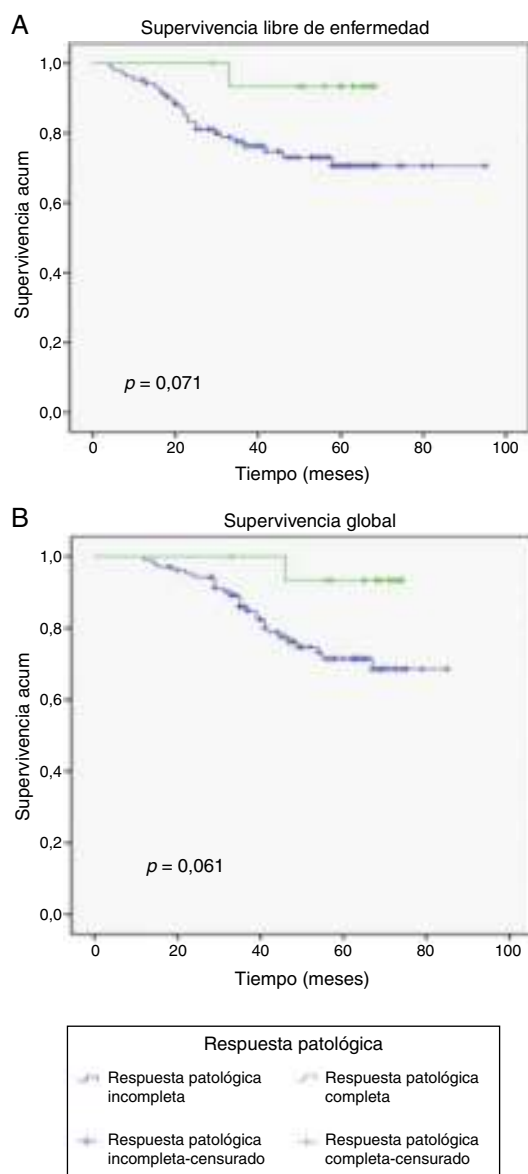


Figura 3 Diferencias en las curvas Kaplan-Meier de acuerdo a la respuesta patológica de las pacientes con cancer de mama avanzado. Las pacientes con RPC tuvieron un ligero incremento no significativo en la A) supervivencia libre de enfermedad y B) supervivencia global.

por dos cirujanos oncológicos y la quimioterapia fue aplicada por un oncólogo médico en una sola institución.

A pesar de un número limitado de eventos en cada cohorte, es posible sacar conclusiones definitivas de este estudio donde no se identificó un beneficio significativo en términos de la SLE y SG para aquellas pacientes que tenían una RPC en comparación con aquellas que tenían un tumor residual invasivo. Las pacientes del grupo con tumor residual con pN+ (>4) posquimioterapia han sido capaces de tener una buena expectativa de vida en ambas cohortes, una posible explicación es el sesgo de selección de pacientes con un número diferente de ciclos sin ser aleatorizados y al tamaño limitado de la muestra. Por lo tanto, los datos deben ser interpretados con cautela.

Conclusión

La epirrubicina es un fármaco quimioterapéutico de primera elección en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado. Aunque este estudio proporcionó información limitada para indicar un mejor régimen de quimioterapia para tratar el CMLA.

La duración de la quimioterapia es importante, en nuestro hospital, 6 ciclos de epirrubicina neoadyuvante con dosis alta de epirrubicina tuvo un incremento ligero en la tasa de efectividad (RPC), sin embargo no hubo posibilidad de mejorar las tasas de SLE y de ganglios axilares negativos en comparación con un periodo de tratamiento más corto.

Los resultados de una baja tasa de RPC en este estudio y el mal pronóstico en las pacientes con CMLA justifican el desarrollo de nuevas estrategias con fármacos citostáticos y esquemas diferentes para obtener mejores resultados.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1988;62:2507–16.
- Shenkier T, Weir L, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ*. 2004;170:983–94.
- Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *The Oncologist*. 2006;11:574–89.
- Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al. Results of the neoadjuvant chemotherapy, and external and radiation therapy in breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990;66:119–29.
- Fisher B, Brown AM, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15:2483–93.
- Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathological primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17:460–9.
- Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 1998;77:621–6.
- Wang J, Buchholz TA, Middleton LP, et al. Assessment of histologic features and expression of biomarkers in predicting pathologic response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94:3107–14.
- Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P, et al. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? *Ann Oncol*. 2003;14:406–13.

10. Gonzalez-Angulo AM, McGuire SE, Buchholz TA, et al. Factors predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:7098–104.
11. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998;16:93–100.
12. Pierga JY, Mouret E, Dieras V, et al. Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer.* 2000;83:1480–7.
13. Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C, Rudas M, et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2000;6:50–6.
14. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Walker H, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* 1984;133:1710–5.
15. Trihia H, Murray S, Price K, et al., International Breast Cancer Study Group. Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors—a surrogate marker? *Cancer.* 2003;97:1321–31.
16. Makris A, Powles TJ, Dowsett M, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 1997;3:593–600.
17. Van der Wall E, Rutgers EJT, Holtkamp MJ, et al. Efficacy of up-front 5-fluorouracil-epidoxorubicin-cyclophosphamide (FEC) chemotherapy with an increased dose of epidoxorubicin in high-risk breast cancer patients. *Br J Cancer.* 1996;73:1080–5.
18. Mouret-Reyner MA, Abrial CJ, Ferriere JP, et al. Neoadjuvant FEC100 for operable breast cancer: eight-year experience at Centre Jean Perrin. *Clin Breast Cancer.* 2004;5:303–7.
19. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide plus filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol.* 2003;21:843–50.
20. Singletary SE, Alfred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3628–36.
21. Ramírez-Torres N, Pérez-Puentes A, Astudillo-de la Vega H. Análisis de la efectividad de epirubicina neoadyuvante de alta dosis al usar 4 vs. 6 ciclos en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Mex Mastol.* 2014;4:91–9.
22. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207–14.
23. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993;16:223–8.
24. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457–81.
25. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Stat Soc B.* 1972;34:187–220.
26. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007;608:1–22.
27. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2672–85.
28. Chollet P, Amat S, Cure H, et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer.* 2002;86:1041–6.
29. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* 2004;91:2012–7.
30. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg.* 1988;176:502–9.
31. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg.* 1989;124:21–5.
32. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002;20:1456–66.
33. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003;21:4165–74.
34. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:2676–85.
35. Keam B, Im SA, Kim HJ, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:203–13.
36. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2910–6.
37. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:3412–7.
38. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment on Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19:4224–37.
39. Gajdos C, Tarter PI, Estabrook A, et al. Relation of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol.* 2002;80:4–11.
40. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:4958–65.
41. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, et al. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer.* 2006;94:358–62.
42. Luporsi E, Vanleemmens L, Coudert B, et al. 6 cycles of FEC vs. 6 cycles of epirubicin-docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients: preliminary results of a randomized phase II trial of Girec S01. (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19, 92a, 355.
43. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol.* 2003;21:2600–8.
44. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, et al. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol.* 2000;11:1057–9.