



Supervivencia global en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante

» Javier Cuello López¹
» Ana Fidalgo Zapata²
» Laura López Agudelo³
» Néstor Llinás Quintero¹

¹ Clínica Vida
² Hemato-Oncólogos SA
³ IPS Universitaria

Introducción: la respuesta patológica completa posterior a la quimioterapia neoadyuvante constituye un objetivo importante dado que se ha demostrado ser un subrogado de supervivencia global, en especial en pacientes con variantes de alto riesgo como subtipos Her2 positivos y triples negativos.

En Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration) ha recomendado la respuesta patológica completa (pCR) como un objetivo primario para la aprobación acelerada de nuevos medicamentos en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama estadio temprano de alto riesgo. Sin embargo, la probabilidad de lograr una pCR después de la quimioterapia neoadyuvante se correlaciona con diversos factores patológicos y biológicos como el grado histológico, estado de receptores hormonales, Her2, Ki67, etc. De acuerdo a la clasificación molecular actual del cáncer de mama, se ha

documentado que los tumores luminal A son los menos probables de lograr una pCR después de la neoadyuvancia, los luminal B tiene una respuesta intermedia, mientras que los tumores Her2 y triple negativo presentan las tasas más altas de pCR.

Objetivos: 1) Evaluar la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante, 2) Validar la escala RDBN (residual disease breast and node) como herramienta pronóstica.

Pacientes y métodos: estudio observacional con intención analítica en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante en la Fundación Colombiana de Cancerología-Clínica Vida entre los años 2013-2016. Se describen características demográficas, clínicas y patológicas y se comparan las variables relacionadas con respuesta patológica completa.

Autor para correspondencia: Javier Cuello López

Correo electrónico: jamacl@hotmail.com

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Se realizó un análisis de supervivencia y se presentaron resultados por medio de una curva de Kaplan-Meier para estimar DFS y OS de acuerdo a la respuesta patológica completa. Se calculó en cada paciente la carga de enfermedad residual evaluada a través del puntaje RDBN, teniendo en cuenta el tamaño tumoral residual, la enfermedad residual en la axila y el grado histológico al debut. Se clasificó la enfermedad residual en cuatro grupos (RDBN 0-3), teniendo en cuenta el RDBN-0 como respuesta patológica completa. Se presentaron resultados por medio de una curva de Kaplan-Meier para estimar DFS y OS de acuerdo a la magnitud de la enfermedad residual (RDBN score) en el grupo global y por subgrupos biológicos. La prueba de Log-Rank fue usada para evaluar diferencias intergrupos. Se calculó el HR e IC95 % por medio del modelo de Cox. Se realizó un modelo de regresión de Cox para identificar las variables clínico-patológicas relacionadas con la supervivencia en el grupo global y por subgrupos biológicos.

Resultados: se incluyeron 288 pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina y/o taxanos. Todos los casos Her2 positivos recibieron trastuzumab neoadyuvante (103 casos, 35.8 %). Los casos de cáncer de mama triple negativa con enfermedad residual (42 casos, 14.5 % del total de la población), no recibieron capecitabina adyuvante debido a que no era estándar en el tiempo del tratamiento. Las pacientes con tumores T2, grado 3, receptores hormonales negativos y tratadas con esquema basado en antraciclina y taxanos secuencial tuvieron mayor tasa de

respuesta patológica completa. Los subtipos Her2 positivos (independiente del estado de receptores hormonales), se asociaron con mayores tasas de respuesta patológica completa (OR: 4.72, IC95 % 2.7-8.05, $p < 0.001$).

Con una mediana de seguimiento de 82 meses, se demostró que la OS y DFS es superior en aquellas pacientes con respuesta patológica completa (HR: 0.42, IC 95 % 0.23-0.75, $p = 0.002$ y HR 0.38, IC95 % 0.22-0.63, $p < 0.001$, respectivamente). Este beneficio en términos de análisis dicotómico (pCR vs. no pCR), fue exclusivo para el subgrupo luminal/Her2 positivo. Se calculó la enfermedad residual por medio del RDBN score (RDBN-0: 31.6 %, RDBN-1: 20.9 %, RDBN-2: 34.7 % y RDBN-3: 12.8 %), lo cual permitió validar la escala en nuestra población, demostrando por un modelo de regresión de Cox, que la enfermedad residual RDBN 1-3, se relacionó con aumento de la mortalidad global, independiente del subtipo biológico (HR 1.99 (1.57-2.52)).

Conclusiones: la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante constituye uno de los principales objetivos en el manejo del cáncer de mama. La evaluación dicotómica (pCR vs. no pCR) es insuficiente como variable pronóstica por subtipos biológicos y clasificar la magnitud de la enfermedad residual por RDBN, aporta una mayor información pronóstica en pacientes con quimioterapia neoadyuvante, independiente del subtipo biológico.

Palabras clave:

Cáncer de mama; quimioterapia neoadyuvante; enfermedad residual.

Figuras y Tablas:

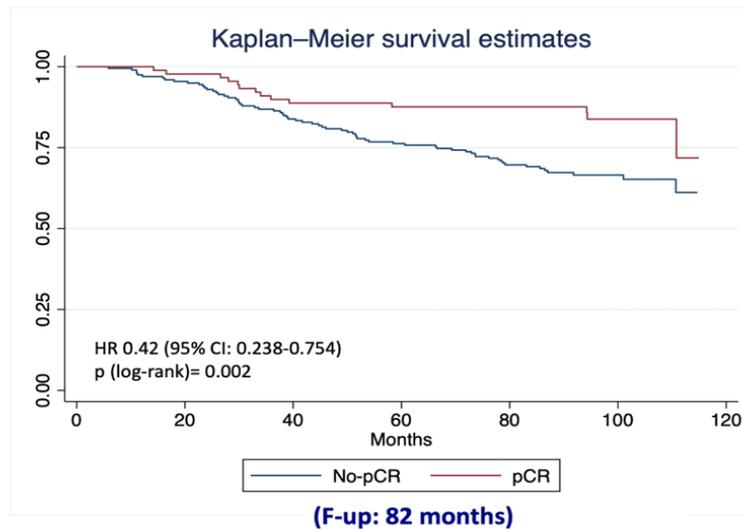
Figura 1.
OS

Tabla 1.

Characteristics	pCR (n=89, 30.9%)	No-pCR (n=199, 69.8%)	Value-p
Median Age (ys)	51.7 (49.4- 54)	51.2 (49.6- 52.8)	0.717
Menopausal status, n (%)			0.952
Premenopausal	54 (60.7)	120 (60.3)	
Menopausal	35 (39.3)	79 (39.7)	
Histologic grade, n (%)			0.008
Grade 1	0 (0)	21 (10.6)	
Grade 2	39 (43.8)	92 (46.2)	
Grade 3	42 (47.2)	74 (37.2)	
Ukn	8 (9)	12 (6)	
T at diagnosis, n (%)			0.017
T1	3 (3.4)	4 (2)	
T2	41 (46.1)	69 (34.7)	
T3	23 (25.8)	48 (24.1)	
T4	22 (24.7)	78 (39.2)	
N at diagnosis, n (%)			0.195
N0	23 (25.8)	38 (19.1)	
N1-3	66 (74.2)	161 (80.9)	
Estrogen receptor, n (%)			<0.001
RE positive	38 (42.7)	140 (70.4)	
RE negative	51 (57.3)	59 (29.6)	
Progesterone receptor, n (%)			<0.001
RE positive	28 (31.5)	114 (57.3)	
RE negative	61 (68.5)	85 (42.7)	
Ki67 median (IQR)	0.386 (0.35-0.47)	0.37 (0.28-0.39)	0.629
Neoadjuvant chemo regimen, n (%)			0.01
Anthracycline-based only	2 (2.2)	4 (2)	
Anthracycline and taxane based	71 (79.8)	182 (91.5)	
Taxane-based only	16 (18)	13 (6.5)	
Type surgery, n (%)			0.001
BCT	51 (57.3)	73 (36.7)	
Mastectomy	38 (42.7)	126 (63.3)	

(n=288)

Figura 2.

pCR by biologic subtype

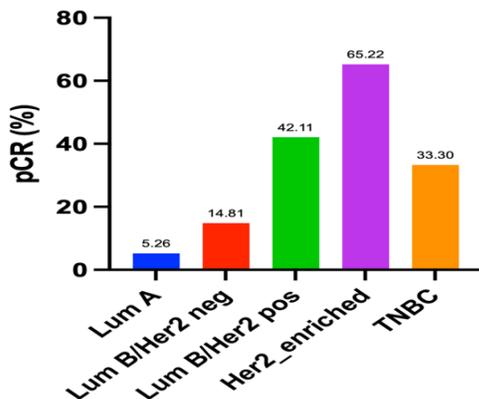


Figura 3.

OS by RDBN_score (biologic subtype)

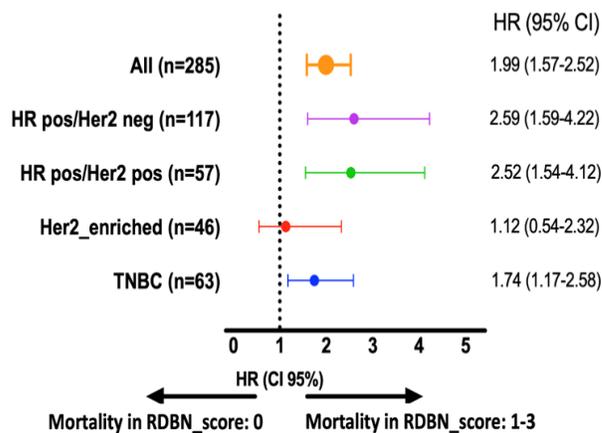


Tabla 2.

Prognostic factors (OS)

	All	TNBC	Her2_enriched	HR+/Her2 pos	HR+/Her2 neg
RDBN_index	1.99 (1.57-2.52)	1.74 (1.17-2.58)	1.12 (0.54-2.32)	2.52 (1.54-4.12)	2.59 (1.59-4.22)
Edad	1.01 (0.99-1.03)	1.0 (0.97-1.03)	1.0 (0.94-1.07)	1.02 (0.98-1.06)	1.03 (0.99-1.07)
cT category					
T1-2	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
T3-4	2.62 (1.57-4.39)	1.42 (0.6 – 3.4)	1.16 (0.3 – 4.7)	13 (1.7 – 98.6)	2.93 (1.3 - 6.6)
cN status (Ref: N-)					
N+	3.03 (1.39-6.58)	1.77 (0.6-5.1)	NR	3.14 (0.41-23.6)	4.29 (1.02-18)
Grado (Ref: Grado I/II)					
III	1.37 (0.88-2.14)	0.35 (0.28 – 1.54)	0.97 (0.26 – 3.61)	0.98 (0.37 – 2.57)	2.2 (1.0 - 4.6)