

Caso 3

Dr. Luis Capote Armas
Dr. Fernando Gonzalez-Palacios

Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Se envían dos preparaciones histológicas correspondientes a sendos carcinomas ductales de mama tratados con neoadyuvancia. El caso A es una paciente de 83 años con tumor localmente avanzado, tratado tres meses con Anastrozol, que en la biopsia previa era RR HH positivo, Her 2 neu negativo, con índice de proliferación menor del 15%, y con carcinoma intralinfático.

El caso B es de una paciente de 75 años con carcinoma ductal bilateral, ambos tumores de grado histológico III, RR HH negativo, con índice de proliferación medio(15 a 25%) . Fue tratada con cuatro ciclos de quimioterapia y mastectomía radical bilateral.

Patología del Carcinoma de Mama y tratamiento neoadyuvante

Hace más de 40 años que existen tratamientos de quimioterapia primaria en carcinoma de mama, primero solamente en tumores localmente avanzados y luego también en cánceres operables para permitir el tratamiento conservador. Se ha comprobado que no hay diferencias en cuanto a la supervivencia con el tratamiento adyuvante, y que, en el caso de cirugía conservadora, hay un aumento no significativo de las recidivas locales. Pero es evidente que ha complicado el estudio morfológico de las piezas de resección. En la biopsia previa, para valorar los datos que permitan predecir mejor o peor respuesta, y en la pieza para valorar el grado de eficacia del primer tratamiento. Pero además hemos de buscar en la enfermedad residual los datos que permitan esperar mayor o menor incidencia de recidiva loco-regional, estableciendo una nomenclatura de las lesiones que se pueda correlacionar con la evolución clínica.

Los factores predictivos de respuesta, comprobados reiteradamente, son los que traducen una alta actividad de crecimiento del tumor: Índice de proliferación alto, mitosis, necrosis ; y una diferenciación pobre: grado nuclear e histológico alto, Receptores Hormonales positivos y Her 2 Neu positivo. Este perfil es poco frecuente en el carcinoma lobulillar, lo que podría explicar su peor respuesta y la mayor eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma ductal. (1, 5)

En cuanto a la determinación de BCL-2, también se ha repetido la conclusión de que su expresión está en relación inversa al grado de respuesta. (1, 2, 4).

La introducción progresiva de la técnica del ganglio centinela ha promovido también su implantación en los tumores tratados con quimioterapia, cuando los ganglios son clínicamente negativos. La serie más amplia publicada (3) recoge 325 casos y registra un número más alto de falsos negativos (11%) que el que se admite en los casos convencionales. La desviación de esta cifra en otras series (2) va del 0 al 33%, lo que probablemente significa diferencias de método. La técnica de localización del ganglio centinela parte del concepto teórico de que hay un orden de afectación que sigue el drenaje linfático de la axila, pero es difícil aceptar que la desaparición del tumor sigue el orden inverso. Algunas axilas postquimioterapia muestran neoplasia extranodal con ganglios depleccionados negativos .

La medida de la respuesta patológica está estandarizada con el sistema de gradación de Miller y Payne que es un sistema cuantitativo. Valora la disminución de la celularidad tumoral, comparando la biopsia previa y la neoplasia residual. Tiene la ventaja de que cuando se describió ya estaba testada clínicamente, pero es difícil de aplicar en los grados intermedios, donde hay una destrucción de masa tumoral entre el 30 y el 90% .El sistema no valora las alteraciones cualitativas de las células en orden a conocer su viabilidad. La axila se clasifica de forma independiente. El concepto de respuesta se refiere siempre al tumor invasivo y no al carcinoma intraductal, cuya presencia no impide alcanzar la categoría de Respuesta Patológica Completa (RPC). Con este sistema de estudio, en la mayor parte de las series publicadas, la RPC está ente el 11 y el 18%, y la axila es negativa en un tercio de los casos.

En el estudio de las piezas quirúrgicas que, obviamente, debe ser exhaustivo, se han valorado, en una serie de 340 casos con cirugía conservadora (6), los hechos morfológicos que se correlacionan con recurrencia del tumor en la mama o en la axila: tumor residual mayor de 2 cm., patrón multifocal conservando el volumen original, y carcinoma intralinfático.

Nos parece que debemos añadir a los criterios cuantitativos de respuesta, al menos datos sobre la configuración residual del tumor, y un estudio de las alteraciones cualitativas de las células. Finalmente nos queda el problema del Carcinoma Intraductal. Si se ha hecho cirugía conservadora, aun con RPC debemos gradarlo como si se tratara de un CID inicial, que va a radiarse, pero que si es extenso y de alto grado en mujeres jóvenes, este tratamiento puede que no garantice el control local.

En la terapia neoadyuvante se han administrado distintos fármacos quimioterápicos y con distintas pautas, y es posible que relacionando el tipo de fármaco con la forma de respuesta, podamos ir conociendo el tratamiento óptimo ajustado a las características del tumor.

Pero no solo se ha utilizado quimioterapia sino también hormonoterapia. Los resultados con tamoxifeno son inferiores, pero la introducción de los inhibidores de la aromatasasa (IA), está ofreciendo respuestas similares a las de la quimioterapia, en pacientes seleccionadas con RE positivos. Estos fármacos han mostrado eficacia en protocolos de adyuvancia, y están probándose en ensayos de quimioprevención. (Hay en la actualidad uno promovido por el GEICAM con exemestano. Sobre su papel en neoadyuvancia hay ya aportaciones grandes, (Smith y Dowset, San Antonio, 2003), con 330 pacientes postmenopáusicas RE positivos, donde el tratamiento con Anastrozol durante tres meses permitió convertirlas en candidatas a tratamiento conservador cuando inicialmente no lo eran.

Los casos remitidos corresponden a un tratamiento neoadyuvante con Anastrozol (Arimidex), y a otro con quimioterapia convencional. El propósito es comparar el tipo de respuesta, ver la evolución de los perfiles inmunohistoquímicos tras los tratamientos, y revisar algunos criterios sobre el estadiaje y los datos morfológicos pronósticos.

Bibliografía

- 1.- Peiró, G. , Aranda, FI, Adrover, E., Alenda, C. ,y Peiró FM. Cáncer de mama y tratamiento neoadyuvante. Valor predictivo de Bcl 2, p53 y Ki-67 en la respuesta clínico-patológica. XVIII Reunión anual de la SEAP. Madrid, enero 2005.
- 2.- Buchholz,TA, Hunt,KK el al. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma. Cancer, 98, 1150-60, 2003.
- 3.- Mamounas, E., Brown A. et al. Sentinel node biopsy following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: result from NSABP B27. Proc. Soc. Surg. Oncol. 21,2001
- 4.-Wang, J, Buchholz TA el al. Assessment of histologic features and expresión of biomarkers in predicting pathology response to anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Cancer, 94, 3107-3114, 2002.
- 5.- Pu, RT, Schott AF, et al. Pathologic features of breast cancer associated with complete response to neoadjuvant chemotherapy. Am. J. Surg. Pathol. 29, 354-358,2005.
- 6.-Chen AM, Meric-Bernstam F, el al. Breast Conservation after Neoadjuvant Chemotherapy: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. Journal of Clinical Oncology,22, 2303-2312, 2004.
- 7.-FJ Andreu y A. Sáez. Valoración de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado Boletín de GEICAM, nº 10 , 10-13, 2004.