

Quimioterapia en Cáncer de mama

Jorge Gallardo⁽¹⁾, Betzabé Rubio⁽²⁾, Olga Barajas⁽³⁾, Carolina González V, Eduardo Cunill⁽⁵⁾.

Resumen

Existe una amplia gama de drogas de quimioterapia que son activas en cáncer de mama, estas son útiles en adyuvancia, inducción y tratamiento de enfermedad diseminada. La quimioterapia adyuvante se aplica a pacientes que tenían enfermedad localizada en mama con o sin ganglios comprometidos, en que se ha resecado toda la enfermedad con el objetivo de prevenir el crecimiento de células neoplásicas latentes en el sitio primario de la enfermedad o a distancia. La indicación terapéutica debe hacerse de acuerdo a una evaluación de múltiples factores.

La quimioterapia neoadyuvante ha permitido cambiar el panorama pronóstico del cáncer de mama localmente avanzado, permitiendo la iniciación precoz de una terapia sistémica; disminuyendo la extensión de los bordes de la resección qui-

rúrgica y permitiendo identificar la respuesta a la terapia "in vivo". Con la quimioterapia neoadyuvante, cerca del 80% de las pacientes logran una reducción superior al 50% del volumen de la enfermedad mamaria y axilar

El objetivo principal del tratamiento del cáncer de mama metastásico es paliar los síntomas de la enfermedad y prolongar la sobrevida, y aunque la enfermedad no es curable con tratamiento convencional, un porcentaje de enfermas (2 a 10%) puede obtener remisiones completas mantenidas en el tiempo.

Summary

Many chemotherapy drugs are active in breast cancer, they are useful in adjuvant, neoadjuvant setting and for treatment of advanced, metastatic disease. Adjuvant chemotherapy is indicated for patients with breast-localized disease, with or without axillary compromise, which has been fully resected. The purpose is to prevent the re-growth of latent malignant cells in primary location or in distant organs. Therapeutical indication must be based on a multiple factor decision.

Neoadjuvant chemotherapy has changed prognostic for locally advanced breast cancer. It allow early beginning of a systemic therapy, to decrease border extension of surgical resection and allow assessing response to therapy as "in vivo" test. In neoadjuvant setting, around 80% of patients get a reduction bigger than 50% of breast tumor and, or axillary tumor size. The therapy goal in metastatic disease is palliation of disease symptoms and prolongs survival, and even disease is not curable with conventional therapy, a small percentage of

⁽¹⁾Servicio de Oncología,
Departamento de
Medicina Hospital
Clínico Universidad de
Chile

⁽²⁾Q.F. Depto de Cs y
Tecnología
Farmacéuticas Fac. Cs.
Quím. y Farm.
Universidad de Chile

⁽³⁾ Instituto Radio-
Oncológico Santiago

⁽⁴⁾ Alumna Fac. Medicina
Universidad de Chile

⁽⁵⁾ Unidad de Mastología
Hospital Clínico
Universidad de Chile

patients 2 to 10% can obtain a complete response that is maintained along the time.

I ¿Qué drogas de quimioterapia son útiles en cáncer de mama?

Existe una amplia gama de drogas de quimioterapia (QTx) que son activas en cáncer de mama (tabla 1). Para el tratamiento de primera línea se utiliza siempre las más potentes y seguras. Las drogas que mejor cumplen estos requisitos son los antraciclínicos (adriamicina, epirubicina) y los taxanos (paclitaxel y docetaxel). En general se obtiene mejores resultados con el uso combinado de los distintos agentes, sin

Tabla 1

Drogas activas en cáncer de mama

Adriamicina
Epirubicina
Ciclofosfamida
Metotrexato
Mitoxantrona
5-Fluorouracilo
Leucovorina
Docetaxel
Paclitaxel
Navelbina
Gemcitabina

embargo actualmente también existen indicaciones de uso para la monoterapia.

II ¿Cuándo está indicado el uso de quimioterapia en cáncer de mama?

Actualmente existen tres indicaciones: 1. QTx adyuvante (o complementaria), 2. terapia de inducción (o QTx neoadyuvante) y 3. tratamiento de enfermedad diseminada.

1, Quimioterapia adyuvante en cáncer de mama

La QTx adyuvante consiste en la aplicación de QTx en aquellas pacientes que tenían enfermedad localizada en mama con o sin ganglios comprometidos y que

han sido sometidas a una cirugía que ha resecado toda la enfermedad. A pesar de una cirugía exitosa, estas pacientes tienen riesgo de recaída. Una vez que la recidiva se hizo presente, salvo excepciones, ya no existe terapia curativa. El objetivo del tratamiento adyuvante es prevenir el crecimiento de las células neoplásicas que pueden haber diseminado desde el tumor primario o permanecer como residuos microscópicos en la mama operada.

La eficacia de la QTx adyuvante se evalúa en los ensayos clínicos con dos parámetros: supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). Estos tiempos se miden al momento de la cirugía.

A: factores pronósticos y adyuvancia

La probabilidad de recurrencia sistémica varía ampliamente pero se identifican factores que permiten conocer el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama invasor, lo cual ayuda a identificar pacientes con pronóstico bueno, intermedio o malo. Esto a su vez nos facilita reconocer a qué pacientes debemos agregar o no alguna forma de tratamiento sistémico. La probabilidad de recurrencia sistémica varía ampliamente en función del tamaño tumoral y la presencia o ausencia de compromiso linfático axilar⁽¹⁾; de acuerdo al compromiso de los linfonodos, se separan en forma convencional en 4 subgrupos: N-, N+ 1-3, N+ 4-9 y N+ \geq 10. Una paciente con un carcinoma ductal infiltrante (<1 cm de diámetro) y sin compromiso axilar, tiene alrededor del 90% de probabilidad de encontrarse libre de enfermedad 20 años después. Mientras que una paciente con 10 ó más ganglios axilares afectados tiene del 15 al 20% de probabilidad de estar libre de enfermedad 10 años después.

Otros factores pronósticos bien establecidos son: subtipo histológico, grado histológico de diferenciación, grado nuclear, invasión vascular venosa o linfática y presencia de receptores hormonales en las células tumorales. Existen factores pronósticos cuyo valor práctico está menos precisado: oncogen Her-

2Neu, mutación de gen supresor p53, microinvasión de médula ósea, etc.

HER-2NEU

En alrededor del 30% de los cánceres de mama la proteína HER 2 está sobreexpresada en la superficie de las células tumorales, por amplificación del proto oncogen HER 2. La presencia de esta proteína receptora para factor de crecimiento ha sido asociada con ausencia de receptores estrogénicos (RE), estado ganglionar positivo, p53 mutado, alto grado nuclear, alto grado de proliferación tumoral, mal pronóstico y menor tiempo de recurrencia ^(2,3,4).

Se ha estudiado también su utilidad como factor predictivo de respuesta a QTx ^(5,6), especialmente a adriamicina y sus derivados, a la combinación ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF) y a taxanos. En un estudio en 992 pacientes se observó que el efecto de las dosis óptimas de la combinación fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida (FAC) se obtenía esencialmente en las pacientes HER 2+. Otros estudios también han arrojado resultados similares. Lo anterior debe ser interpretado con cautela, estableciéndose un valor predictivo de relativa sensibilidad a antraciclínicos, pero no de resistencia. Como contrapartida en un estudio de 746 pacientes N+ HER2- la SLE a 6 años fue de 52% vs 36% para las tratadas con CMF x 6 ciclos x 1 vez; y de 38% vs 29% (diferencia no significativa) en HER2+, sugiriendo que el subgrupo HER2+ es resistente a CMF. Otros datos sugieren que la sobreexpresión de HER2 no determina resistencia intrínseca o aumento de sensibilidad a determinados citostáticos, sino que actuaría a través de una mayor velocidad de crecimiento de las células tumorales luego de la respuesta inicial, favoreciendo la adquisición de resistencia secundaria.

B: Ensayos clínicos y quimioterapia adyuvante

1. Compromiso axilar

En 1971 el Instituto del Tumor de Milán inició el primer ensayo randomizado de QTx en pacientes con

ganglios positivos, por ser estas pacientes las que tienen mayor riesgo de recaída. Se usó la combinación de CMF. Esta investigación demostró que la quimioterapia aumenta la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global de las pacientes. El mayor beneficio se obtuvo en el subgrupo de pacientes premenopáusicas, con compromiso axilar demostrado, y con esto se convirtió en terapia estándar en ese grupo de pacientes. A 20 años de seguimiento, este ensayo clínico continúa mostrando beneficio en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad ^(7, 8).

Posteriormente, han sido innumerables los ensayos publicados que corroboran estos resultados comparando grupos tratados con distintos regímenes de quimioterapia frente a grupos controles. Estos estudios prospectivos aleatorios han puesto en evidencia que la poliquimioterapia (CMF o variantes) es superior a la monoterapia, pero que ningún protocolo de tipo CMF es superior a otro.

En los años ochenta, sendas publicaciones demostraron que el beneficio se obtenía también en pacientes sin compromiso axilar ("axila negativa" o N-). Este grupo de pacientes tiene, a los 5 años, un pronóstico de sobrevida libre de recaída de aproximadamente 75%, el cual es mejorado con QTx adyuvante.

Para demostrar definitivamente este efecto fue necesario realizar "meta-análisis". El meta-análisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (*EBCTCG*) publicado en 1992 ⁽⁹⁾ (tabla 2), en el que los resultados se analizaron a los 5 y a los 10 años de seguimiento, estableció definitivamente el beneficio de la QTx adyuvante en las pacientes con o sin compromiso de los ganglios de la axila. Aunque estas diferencias absolutas son independientes de la edad y del estado menopáusico, el mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante se obtiene en el subgrupo de pacientes premenopáusicas y con afectación ganglionar, pudiendo evitar o retrasar uno de cada tres fallecimientos (36%) que se producirían de no administrarse dicho tratamiento.

Tabla 2

Resultados del tratamiento adyuvante con quimioterapia hormonoterapia en ensayos randomizados EBCTCG

Tratamiento	Grupo Pacientes	Reducción % en posibilidades anuales de:	
		Recurrencia	Muerte
TAM	Todas	25 + 2	16 + 2
	< 50 años	12 + 4	6 + 5
Ablación avárica QTx	> 50 años	29 + 2	20 + 2
	Todas	21 + 2	11 + 2
QTx	< 50 años	28 + 4	17 + 4
	> 50 años	17 + 6	9 + 3
QTx	Ganglios -	26 + 7	18 + 8
	Ganglios +	30 + 7	18 + 3
QTx + TAM vs QTx	< 50 años	28 + 3	20 + 4
	> 50 años	7 + 4	3 + 5
TAM+QTx vs TAM	< 50 años	26 + 5	10 + 7
	> 50 años	32 + 6	-6 + 23
QTx+ ablación ovárica	< 50 años	29 + 9	19 + 11

TAM = tamoxifeno; QTx= quimioterapia

Tabla 3

Tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios negativos.

Grupos:	Mínimo riesgo	Riesgo Intermedio	Alto riesgo
Premenopáusica			
RE + No Ttx	Vs TAM	TAM+/- QTx Ovariectomía LHRH*	QTx + TAM Ovariectomía LHRH*
RE - -	-	QTx	
Postmenopáusica			
RE+	No Ttx	TAM +/- QTx	Tam +QTx
Vs TAM			
RE -	No Ttx	-	QTx

* Opciones pendientes de valorar en ensayos clínicos.

RE = receptores de estrógenos; QTx = Quimioterapia; TAM = tamoxifeno

Fuente: St Gallen 1998

Tabla 4

Tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios positivos.

Grupo pacientes	tratamiento
Premenopáusica	
RE (+)	QTx + TAM Ovariectomía + TAM* LHRH*
	QT+ LHRH + TAM
RE (-)	QTx
Postmenopáusica	
RE (+)	TAM + QTx
RE (-)	QTx

* Opciones pendientes de valorar en ensayos clínicos.

RE = receptores de estrógeno; QTx = Tamoxifeno; QTx= quimioterapia

Fuente: St Gallen 1998

Si se analizan los resultados en función de los distintos subgrupos de pacientes y de su riesgo de recaída en el momento del diagnóstico, se comprueba que para el grupo de pacientes de bajo riesgo (ganglios negativos) el beneficio absoluto, obtenido con el tratamiento adyuvante es sólo del 10,4%, en pacientes < de 50 años y del 5,7% en pacientes entre 50-69 años en cuanto a la SLE, lo que se juzga, a veces, insuficiente para justificar el uso del tratamiento considerando su toxicidad. No obstante, la curación del cáncer de mama en este subgrupo de pacientes de bajo riesgo es difícil de predecir, ya que seguimientos a largo plazo de pacientes con ganglios negativos tratadas quirúrgicamente mostraron que tras 5 años, la cirugía no controló la enfermedad en el 25% de las mismas, se desarrolló enfermedad metastásica en el 20%, y el 20% falleció. Tras 10 años, la recurrencia se produjo en el 43% y las muertes en el 32%. Por tanto, aunque la reducción del riesgo de recaída con el tratamiento es modesta, dada la incidencia del cáncer de mama en los países desarrollados, podría

suponer un número significativo de pacientes beneficiadas por el tratamiento.

Los resultados de varios ensayos clínicos randomizados y controlados desarrollados en los últimos años están demostrando que existe un beneficio, tanto en la SLE como en la SG, en el grupo de pacientes con ganglios negativos tratadas de forma adyuvante. Sólo en aquel subgrupo de mujeres con factores pronósticos de muy bajo riesgo de recaída no estarían justificados los tratamientos de QTx adyuvantes actuales (tabla 3) ⁽¹¹⁾.

Globalmente, considerando a las pacientes con afectación axilar y sin ella, la QTx adyuvante consigue una reducción significativa de la recaída y muerte a los 10 años de seguimiento (Tabla 2) ⁽⁹⁾.

Por su parte, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos realizó en 1990 una conferencia de consenso, en que adoptó la QTx como parte del tratamiento de todas las pacientes con axila+ y en axila, con riesgo demostrado de recidiva ⁽¹⁰⁾.

Es claro que un alto porcentaje de pacientes con N(-), nunca necesitarán de QTx adyuvante, pues tiene enfermedad de buen pronóstico. La Conferencia de

Figura 1

Cáncer de mama temprana. Factores de riesgo recaída

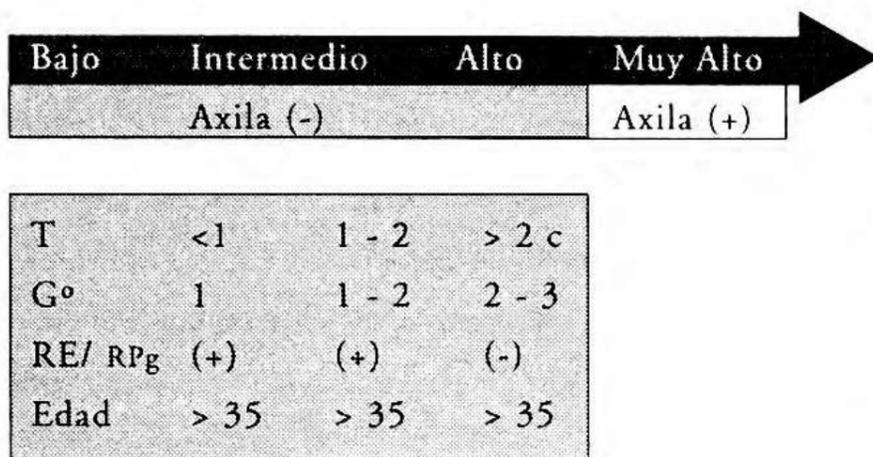


Figura 2

Nuevas terapias en cáncer

Terapia Antiangiogénica

- **Ac anti factor crecimiento epitelial**
- **Inhibidores factor crecimiento epitelial**
- **Angioestatina**
- **Endoestatina**
- **Talidomida**
- **Genestein**
- **Etc**

Consenso llevada a cabo en Saint Gallen, en 1998⁽¹¹⁾, sobre tratamiento adyuvante en cáncer de mama, estableció la existencia de 3 grupos de riesgo diferentes para recaída (figura 1) y estableció también las recomendaciones reflejadas en las Tablas 3 y 4, para cada subgrupo de pacientes a tratar en función de factores de valor pronóstico establecido.

En esta conferencia se estableció un primer subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo, con tumores < 1 cm, grado nuclear I y RE+, en que se sugiere no tratar, siendo electivo el uso de tamoxifeno (TAM). Otro grupo de pacientes requiere sin duda de terapia (ver tabla).

En pacientes sin compromiso axilar se establecieron 3 categorías de riesgo de recaída, acordándose considerar a las pacientes con riesgo de recaída menor a 10% como no candidatas a terapia adyuvante de rutina.

Quimioterapia adyuvante es útil en pacientes con RE(+) Y RE(-).

Aunque el beneficio protector de la QTx adyuvante se confirmó inicialmente sólo en pacientes premenopáusicas, RE(-), posteriormente estudios mejor diseñados permitieron demostrar el beneficio de ésta en pacientes con RE+ ⁽¹²⁾.

El grupo de estudios NSABP, en el ensayo B-16, incluyó 1124 pacientes ≥ 50 años, N(+)RE(+). Se comparó tamoxifeno (TAM) solo, versus QTx +TAM, de-

Figura 3

Evaluación de Quimioterapia según intensidad de Respuesta y Calidad de Vida

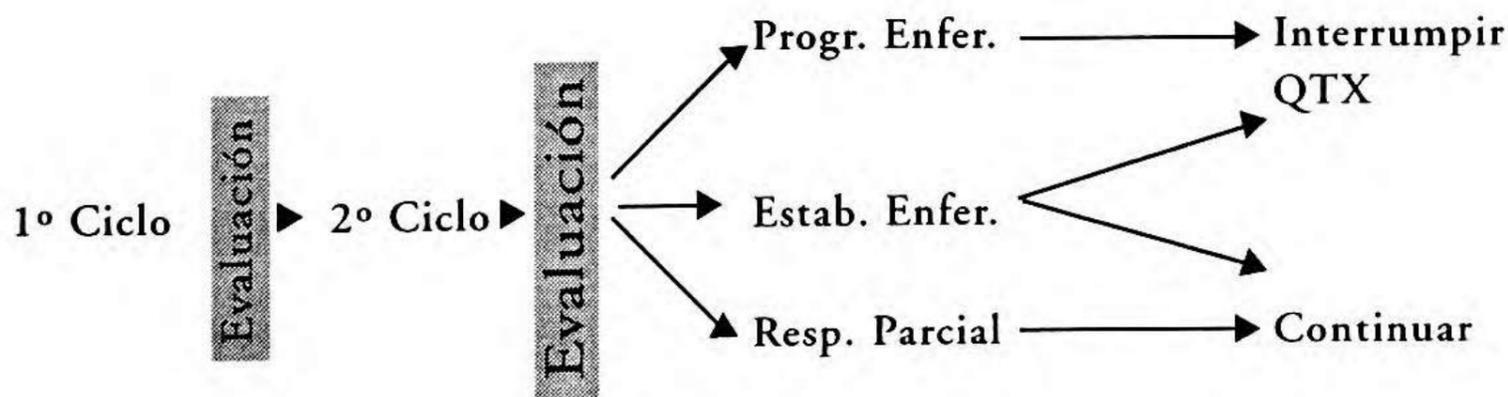


Tabla 5

Regímenes estándar de quimioterapia

FAC	IV C/21 días x 6 ciclos
5 - FU	500 mg/m ²
Adriamicina	50 mg/m ²
Ciclosfosfamida	500 mg/m ²
FEC	IV C/21 días x 6 ciclos
5 - FU	500 mg/m ²
Epirubicina	75 mg/m ²
Ciclosfosfamida	500 mg/m ²
AC	IV C/21 días x 6 ciclos
Adriamicina	60 mg/m ²
Ciclosfosfamida	600 mg/m ²
CMF	EV CI 21 días x 6 ciclos
Ciclosfosfamida	100 mg/m ² po d 1-14
Metotrexato	40 mg/m ² EV día 1 y 8
CMF	EV CI 21 días x 6 ciclos
Ciclosfosfamida	600 mg/m ²
Metotrexato	40 mg/m ²
5-FU	600 mg/m ²
MFL	EV CI 21 días
Mitoxantrona	12 mg/m ² , día 1
5-FU	350 mg/m ² días 1-3
Leucovorina	300 mg días 1-3

mostrándose SG a 3 años de 84% y 93% respectivamente. La diferencia fue significativa para QTx+TAM⁽¹²⁾. Un estudio del grupo SWOG en 1558 pacientes reportó SLE a 4 años de 72% vs 79% en favor de la terapia combinada FAC+TAM vs TAM en postmenopáusicas. El estudio NSABP B-20 reveló en mujeres de ≥ 50 años ganancia en SLE de 10% para MF+TAM y 26% para CMF+TAM; el riesgo relativo de muerte se redujo en tasas de 20% y 43%, respectivamente⁽¹³⁾.

Quimioterapia adyuvante es útil en pacientes N(-), RE(+).

Las pacientes con tumores RE(+) se benefician del uso de TAM e inicialmente se consideró que no obtenían beneficio con QTx y, como mencionamos antes,

Tabla 6

Nuevos Regímenes de quimioterapia

Nuevos regímenes	
Paclitaxel	175 mg/m² EV cada 21 días o 90 mg/m² EV semanal
Docetaxel	100 mg/m² EV cada 21 días o 40 mg² EV semanal
Xeloda	2500 mg/m² oral días 1-14, cada 21 días

Tabla 7

Recomendaciones de Terapia de Ministerio de salud

El Ministerio de Salud recomienda los siguientes protocolos:	
Grupo 1:	Premenopáusicas < 50 años, estadios I y II con diámetro patológico tumoral ≥ 2 cms. N - ó N1-3: ac 60/600 x ciclos.
Grupo 2:	Premenopáusicas < 50 años estadios I y II con N4+: AC 60/600 x 4 seguido de CMF 600/60/600, días 1 y 8 x 4.
Grupo 3:	Postmenopáusicas ≥ 50 años estadios I y II con diámetro patológico tumoral ≥ 2 cms. N- ó N1-3: AC 60/600x 4.
Grupo 4:	Postmenopáusicas ≥ 50 años estadios I y II N4+: AC 60/600x 4 seguido de CMF 600/40/600, días 1 y 8 x4 ciclos.

sólo recientemente se logró demostrar que la QTx beneficia a las pacientes con N(-).

Los datos del NSABP B-20⁽¹³⁾ apoyan también el uso de QTx en N(-) RE(+). En este ensayo clínico se le administró a 772 pacientes N(-) RE(+) solamente TAM: en 767 se asoció metrotrexato-5-fluorouracilo (MF)+TAM y en otros 768 pacientes, CMF+TAM. A 5 años, la SLE fue de 84%, 89% y 90% respectivamente, diferencia significativa en favor de la asociación CMF y MF+TAM; asimismo, la diferencia en SG es también sugerente de beneficio (94%, 96% y 97%) en favor de la asociación de CMF y MF+TAM. Si bien las ganancias absolutas y relativas son estadísticamente significativas, su valor real se presta para controversia.

2. Postmenopausia

El uso de QTx adyuvante en las pacientes postmenopáusicas es aún un hecho no resuelto completamente. El meta-análisis demostró la utilidad de la QTx en mujeres de 50 a 69 años; pero el problema es el grupo de pacientes con 70 años o más. En estos pacientes no se ha confirmado que la QTx adyuvante sea de beneficio, lo cual se puede explicar porque la comorbilidad induce a un serio detrimento en la capacidad de soportar dosis completas de citostáticos. En estos casos la decisión deberá ser adoptada en forma individual y discutida con la propia paciente.

Alternativas de quimioterapia Adyuvante

Aún existen divergencias en cuanto al régimen de terapia que se debe indicar. La inclusión de adriamicina en los esquemas de tratamiento (FAC) puede tener ventajas adicionales en pacientes con enfermedad ganglionar importante (con más de tres ganglios comprometidos). La revisión de 1998 del meta-análisis, analiza los estudios que utilizan adriamicina, demostrando un beneficio de los mismos sobre regímenes que no incluyen esta droga^(14, 19).

Recientemente se ha incorporado a los taxanos en la terapia adyuvante de cáncer de mama. El primer re-

porte publicado es el CALGB 9344 en N(+) en el cual se demostró que la adición de 4 ciclos de paclitaxel a la terapia convencional mejoraba el pronóstico significativamente. Con mediana de seguimiento de 18 meses para las 3.170 pacientes, la SLE fue de 86% vs 90% y la SG de 86% vs 97% en favor de la adición de paclitaxel. Aunque en valores absolutos el beneficio de este estudio no parece importante, en términos relativos la ganancia es cercana a 50% y se debería mantener a 5 años, conduciendo a una ganancia absoluta mucho mayor que la observada a los 18 meses, especialmente en pacientes con múltiples ganglios axilares comprometidos⁽²⁰⁾.

Existe mucha esperanza de que ambos taxanos tengan un gran impacto en reducir la tasa de recidiva. Hospital Clínico Universidad de Chile y Clínica Alemana toman parte de un estudio internacional denominado "estudio BIG-2", en el cual se busca demostrar el efecto de docetaxel (Taxotere), en adyuvancia, en mujeres con axila positiva.

QTX Adyuvante: Resumen

La mayor parte de las pacientes tratadas con QTX adyuvante tienen incrementos absolutos de sobrevida entre 1% y 10%, incluyendo pre y postmenopáusicas RE(+) y RE(-), N(-) y N(+). La adición de TAM resulta útil en todas las pacientes RE(+).

La QTx no está indicada en los tumores de muy buen pronóstico < de 1 cm.

La elección debe hacerse por el momento entre ACx4, FAC ó CMF clásico x 6 en las pacientes N(-) y N(+) 1-3; en las pacientes N(+) ≥ 10 la indicación es A+CMF. Otra posibilidad es indicar a todos los pacientes N(+) ACx4 +Taxol x4.

2. QTx de inducción (Neoadyuvante) en el tratamiento del cáncer a la mama localmente avanzado.

El cáncer de mama localmente avanzado es aquél que presenta una enfermedad voluminosa locorregional, sea o no resecable quirúrgicamente (estadios III). El pronóstico del cáncer de mama localmente avanzado

con tratamientos locorregionales aislados (cirugía +/- radioterapia) es muy desfavorable. Un tipo de pronóstico particularmente ominoso lo constituye el carcinoma inflamatorio de mama.

La introducción, en la década de los 70, de la QTx neoadyuvante (previa a la cirugía) ha cambiado el panorama pronóstico del cáncer de mama localmente avanzado. Con QTx neoadyuvante convencional (usualmente una pauta que incluye adriamicina o epiadriamicina), cerca del 80% de las enfermas logran una reducción superior al 50% del volumen de la enfermedad mamaria y axilar. Tras 3-5 ciclos de QTx neoadyuvante, cuando se considera que las enfermas han logrado la máxima respuesta, las pacientes son sometidas a cirugía. En el 70 % de los casos se comprueba una disminución del estadio patológico en relación al observado clínicamente antes de la QTx, y cerca del 15% de las enfermas no presentan tumor residual en la pieza con los protocolos más activos^(21, 22). Tras la cirugía, usualmente el tratamiento se completa con 3-6 ciclos de QTx posquirúrgica y radioterapia. Con este manejo multimodal, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años ha aumentado hasta el 30-40% en la mayoría de las series de la literatura.

La QTx preoperatoria tiene tres ventajas:

1. El inicio precoz de una terapia sistémica en una enfermedad con alta tasa de recidiva sistémica.
2. La disminución de la extensión de los bordes de la resección quirúrgica para obtener bordes libres de enfermedad.
3. Permite identificar la respuesta a la terapia "in vivo".

El carcinoma inflamatorio es un subgrupo de carcinoma de mama localmente avanzado con peor pronóstico y mayor agresividad en su curso clínico. Es un tumor infrecuente (1-6% de todos los tumores mamarios). El carcinoma inflamatorio es una entidad clínico patológica caracterizado por la induración difusa de la piel de la mama comprometida, con borde

erisipeloides, generalmente sin masa palpable subyacente. El dato anatomopatológico es la infiltración de los linfáticos dérmicos (que no es requisito indispensable para el diagnóstico de carcinoma inflamatorio). Con la introducción de los tratamientos combinados en la última década, el pronóstico de este tipo de carcinoma ha cambiado favorablemente con una SLE y una SG a los 5 años del 30% y 50% respectivamente.

3. QTx en el tratamiento del cáncer de mama metastático.

En la actualidad poco más de un 10% de pacientes con cáncer de mama son diagnosticadas con metástasis. No obstante, una elevada proporción de pacientes en estadio II y III, así como un porcentaje en estadio I, (40 a 50% de ellos) presentará a lo largo de su evolución una diseminación a distancia.

El cáncer de mama diseminado se considera una enfermedad crónica, con una historia natural muy heterogénea. Mientras algunas pacientes presentan una rápida evolución con una extensa diseminación y muerte en pocos meses, otras padecen una enfermedad de lento crecimiento con etapas prolongadas de estabilización o de lenta progresión. Las metástasis pueden ser precoces o tardías tras el tratamiento inicial del tumor primario, afectar a uno o a varios órganos, ser o no sintomáticas y comprometer la función de estructuras vitales. Todo ello va a condicionar la decisión terapéutica a adoptar.

El cáncer de mama avanzado no es curable con tratamiento convencional, por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento en esta situación es la paliación de los síntomas. Aunque el tratamiento tiene un propósito curativo cuando el cáncer de mama se limita a la mama y a la axila, la aparición de metástasis cambia la intención terapéutica de curativa a paliativa. Por lo tanto, su tratamiento se considera más crónico que agudo. La toxicidad del tratamiento es de gran importancia cuando su objetivo es reducir los síntomas y mejorar el estado funcional. Es necesario equi-

librar la toxicidad relacionada con el tratamiento y la tasa de respuesta para alcanzar la paliación. El tratamiento del cáncer de mama metastásico ha sufrido muchos cambios, tanto cuantitativos como cualitativos, con diferentes grados de éxito e índices de respuesta.

El cáncer de mama metastásico es, esencialmente, una enfermedad incurable, aunque un mínimo porcentaje de enfermas (2 a 5%) puede obtener remisiones completas mantenidas en el tiempo, compatible con curación de la enfermedad. La QTx aumenta la supervivencia de las enfermas con metástasis, y puede mejorar de forma notable la calidad de vida al eliminar los síntomas durante la evolución de la enfermedad.

Las modalidades terapéuticas más utilizadas en el cáncer de mama metastásico son la QTx y hormonoterapia, sin olvidar la radioterapia, que puede ser de gran utilidad para el control sintomático en un área limitada de la enfermedad (por ejemplo, metástasis osteolíticas dolorosas, compresión medular o metástasis cerebrales).

Cerca de una tercera parte de la totalidad de los cánceres de mama son hormonosensibles, esto es, responden al tratamiento hormonal con antiestrógenos, progestágenos o inhibidores de la aromatasas. La duración media de la respuesta al primer tratamiento hormonal es de 8-12 meses, las pacientes que responden a la primera línea de hormonoterapia pueden responder a una segunda o tercera líneas, y aún a la quimioterapia, por lo que su supervivencia media se acerca a los 3 años y medio⁽²³⁾. Las enfermas no hormonosensibles tienen un peor pronóstico y deben ser tratadas con quimioterapia de entrada.

Los fármacos activos más usualmente utilizados en el cáncer de mama metastásico se recoge en la Tabla 1. En monoterapia, inducen tasas de respuesta del 30-45%, pero con pocas respuestas completas.

Habitualmente, se utilizan combinaciones de 2 a 3 de estos fármacos, con lo que la tasa de respuestas

objetivas sube al 50-80%, con cerca del 15% de respuestas completas. Los regímenes más usualmente utilizadas son CMF y FAC. Las pacientes que responden a la primera línea de QTx aún pueden responder a una segunda y a una tercera línea al producirse la progresión. Pese a todo, la mediana de supervivencia de las pacientes no hormonosensibles tratadas con QTx es de 14-16 meses. Tan solo las pacientes que logran una remisión completa de la enfermedad con QTx logran una mejor supervivencia (mediana de 3 años), aunque la inmensa mayoría sufren finalmente progresión de la enfermedad metastásica, y fallecen a causa de la enfermedad.

Cuando se compara con los resultados de la monquimioterapia, la frecuencia de respuestas objetivas y la duración de la respuesta a la poliquimioterapia son superiores.

La poliquimioterapia basadas en antraciclina tiene un índice de respuesta superior que las combinaciones que carecen de estos fármacos. Existen innumerables combinaciones y programas de agentes quimioterápicos que se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama metastásico (Tabla 5). Se han establecido una serie de regímenes como tratamientos de elección inicial: FAC, CMF, NFL (mitoxantrona, 5-FU, leucovorina). Estos regímenes convencionales se consideran como los más activos y alcanzan una respuesta objetiva de entre un 50 y un 70%, y una respuesta completa de entre 10 y 15%, con una duración media de respuesta de 9-12 meses.

Aunque existe mayor tendencia a utilizar poliquimioterapia, existe un ensayo que demostró que la combinación de adriamicina mas taxol produce mayor tasa de respuesta que monoterapias con adriamicina o taxol, sin embargo a largo plazo las pacientes tratadas con monoterapia vivieron más largo tiempo, pues al momento de producirse el fracaso con una droga, las pacientes fueron tratadas con la otra monoterapia, maniobra que no puede realizarse al usar ambas drogas simultáneamente.

Cuando la enfermedad progresa después o durante un tratamiento inicial se pueden ensayar otros agentes sin resistencia cruzada con los primeros. Estas segundas líneas de tratamiento presentan un índice de respuestas objetivas de un 30% y la duración de la respuesta es inferior a 6 meses.

En los últimos años se ha determinado la actividad antitumoral frente al cáncer de mama de nuevos fármacos, eficaces incluso en enfermedades resistentes a las antraciclinas. Tal es el caso de los taxanos (paclitaxel, docetaxel), y de la vinorelbina. Las combinaciones de QTx con taxanos han mostrado una actividad antitumoral muy elevada. El nivel de actividad detectado en distintos estudios fase II en combinación con antraciclinas hace pensar en su posicionamiento como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico.

La Herceptina es un anticuerpo monoclonal capaz de fijarse a la superficie de las células que expresan el receptor de crecimiento Her2 Neu. Ensayos clínicos recientes han demostrado la actividad de Herceptina en cáncer de mama avanzado HER2+ como agente individual (tasa de respuesta (RR) del 21%) o agregado a AC o paclitaxel (RR 36 vs 62%)^(25, 26). Esto ha motivado diversos ensayos clínicos como terapia adyuvante.

Las terapias farmacológicas del cáncer de mama están lejos aún de haber logrado un nivel óptimo, por ello se busca nuevas formas de terapia. Especialmente útil resulta el uso de bifosfonatos, y altamente prometedoras las terapias antiangiogénicas. (Tabla 6).

III. ¿Cuánta quimioterapia se debe usar?

Como se mencionó anteriormente en adyuvancia, en enfermedad de buen pronóstico bastan 4 ciclos AC. En aquellas pacientes que tienen N(+) se recomienda actualmente 4 ciclos AC seguidos de 4 ciclos de taxol. Otros grupos usan uniformemente 6 ciclos FAC.

En terapia de inducción se indica 3 a 4 ciclos previos a la cirugía y posteriormente debe continuar con un número de ciclos que completan lo que habitualmen-

te se indica en adyuvancia, en caso de FAC si recibió 3 ciclos previos debe recibir otros 3 ciclos después de la cirugía.

En terapia de enfermedad diseminada la duración del tratamiento está muy discutida, algunos autores defienden su continuidad hasta detectarse una progresión, mientras que otros arguyen que los beneficios terapéuticos no aumentan si el tratamiento se prolonga más allá de los seis meses en aquellas pacientes en las que se detecta una respuesta parcial.

En el raciocinio habitual de los tratamientos quimioterápicos se evalúa a lo menos dos elementos importantes: efectividad antitumoral y toxicidad provocada por el medicamento. La efectividad antitumoral es evaluada con TAC cada dos ciclos, y en caso de disminución significativa del tamaño tumoral y toxicidad aceptable, continua la terapia por dos ciclos más realizando una nueva evaluación de la respuesta tumoral. Si en las evaluaciones se encuentra estabilización de la enfermedad, se considera más la calidad de vida y estadio funcional del paciente, si éstos han mejorado, entonces el tratamiento continúa por dos ciclos más, pero si la calidad de vida empeora, la QTx se interrumpe. Asimismo, si se detecta progresión de enfermedad, la conducta adecuada es cambio o la interrupción definitiva de la terapia (Figura 3).

En cuanto a la jerarquía de los beneficios en oncología, existen muchos índices de eficacia que se reportan en ensayos de QTx en pacientes con enfermedad metastásica. Ellos son sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta, (con una creciente relevancia en el reconocimiento de la utilidad de la estabilización de enfermedad), y calidad de vida. La mayor importancia se le da a la sobrevida global y esto nos conduce a la pregunta de ¿cuánto tiempo se debe prolongar la sobrevida para que este efecto sea considerado clínicamente útil?. En el Reino Unido se considera que una prolongación de al menos 3 meses o más, es relevante en el caso de pacientes con enfermedad avanzada⁽²⁸⁾.

Referencias

1. Carter CL, Allen C, Henson DE.
Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989; 36: 181-7.
2. Bianchi S, Paglierani M, Zampi G, Cataliotti L, Bonardi R, Ciatto S.
Prognostic significance of c-erb B-2 expression in node negative breast cancer. Br J Cancer 1993; 67: 625-9.
3. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, Barcos M, Cirrincione C, Edgerton S, Allred C, Norton L, Liu ET.
c-erb B-2, p.53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node positive breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1346-60
4. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu, Hyams D, Fisher ER, Lippman ME, Wickerham DL, Wolmark N.
erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node positive, hormone receptor negative breast cancer. J. Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1361-70.
5. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, Styles J, Rudenstam CM, Golouh R, Reed R, et al.
Prognostic importance of c-erb B-2 expression in breast cancer. J Clin Oncol 1992; 10: 1049-56.
6. Pegram MD, Finn RS, Arzoo K, Beryt M, Pietras RJ, Slamon DJ.
The effect of HER-2/ neu overexpression on chemotherapeutic drug sensitivity in human breast and ovarian cancer. Cells Oncogene 1997; 15: 537-7.
7. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Bruognatelli L, Brambilla De Lena M, Tancini G, Bajetta E; Musumeci R, Veronesi U.
Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976; 294: 405-10.
8. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C:
Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995; 332: 901-6.
9. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group:
Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. Lancet 1992; 339: 71-78.
10. National Institute for Health Consensus Conference.
Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 1991; 265: 391-5.
11. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ.
Meeting Highlights: Internacional Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1601-08.
12. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, Dimitrov NV, Brown AM, Wickerham DL, Wolmark N, Margolese RG, Bowman D, Glass AG, et al.
Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumor response to tamoxifen: results from the NSABP Project-B-1 6. J Clin Oncol 1990; 8: 1005-18.
13. Fisher B, Dignam J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, Emir B, Dimitrov N, Abramson N, Atkins JN, Shibaty H, and Deschenes L.
The worth of chemotherapy and tamoxifen (TAM) over TAM alone in node-negative patients with estrogen-receptor (ER) positive invasive breast cancer: first results from NSABP B-20. Proc. ASCO 1997; 16: 1.
14. Fisher B, Redmond C, Wickerham DL, Bowman D, Schipper H, Wolmark N, Sass R, Fisher ER, Jochimsen P, Legault-Poisson S, et al.
Doxorubicin-containing regimen for the treatment of stage II breast cancer. The NSABP experience. J. Clin Oncol 1989; 7: 572-82.
15. Misset JL, di Palma M, Delgado M, Plagne R, Chollet P, Fumeleau P, Le Mevel B, Belpomme D, Guerrin J, Fargeot P, Metz R, Ithzaki M, Hill C, Mathe G.
Adjuvant treatment of node positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. Final report after a 16-years median follow-up duration. J Clin Oncol 1996; 14: 1136-45.
16. Tormey DC, Gray R, Abeloff MD, Roseman DL, Gilchrist KW, Barylak EJ, Stott P, Falkson G.
Adjuvant therapy with a doxorubicin regimen and long term tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. An ECOG trial. J Clin Oncol 1992; 10: 848-56.

17. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, Morvan F, Espie M, Amadori D, Gambrosier P. et al.
Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node positive operable breast cancer. Results of a randomized trial. J Clin Oncol 1996; 14: 3545
18. Levine et al.
Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node positive breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 2651-58.
19. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, Ferrari L, Zambetti M.
Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. J Clin Oncol 1991; 9: 1124-30.
20. Henderson et al.
Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. Proc ASCO 17: 390A, 1998 (abst).
21. Piccart M, Kerger J, Tomiak E, Perrault DJ.
Systemic Treatment for locally advanced breast cancer: what we still need to learn after a decade of multimodality clinical trials. Eur J Cancer 1992; 28: 667
22. Hortobagay G, Singletary S, McNeese M.
Treatment of locally and inflammatory breast cancer. In: Harris J, Lippman, Morrow M et al, eds. Disease of the breast. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1996: 585
23. Harris JR. *Cancer of the Breast In.*
De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer, Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, Lippincott 1997: 1541-1616.
24. *Local Management of Invasive Breast Cancer, In:*
Harris JR, Hellmann S, Henderson IO, Kinne, DW, eds. Breast Diseases. Philadelphia, Lippincott 1996: 487-547.
25. McGuire WL, Clark GM.
Prognostic factors and treatment decision in axillary node-negative the breast cancer. N Engl J Med 1992; 326: 1756-61.