

CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO: EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (1997 - 2003)

CARMEN C. GARRIDO NAVAS, ANGELO GARÓFALO, INGRID NASS DE LEDO, CARMEN UMBRÍA,
LUIS RODRÍGUEZ, LISBETH LÓPEZ

DEPARTAMENTO DE TERAPÉUTICA ONCOLÓGICA, HOSPITAL MILITAR DR. CARLOS ARVELO, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En este trabajo se recopiló la información y evaluó la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama con esquemas utilizados en los últimos seis años en nuestro Departamento.

MÉTODOS: Se seleccionaron 21 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante entre 1997 - 2003 con: FAC, CMF, AC, AT. **RESULTADOS:** En 21 pacientes evaluadas la edad promedio fue 53 años, 20 pacientes eran femeninos (90,4 %) 1 paciente masculino (9,5 %). 2 pacientes tenían estadio II-B (9,5 %), 10 estadio III-A (47,6 %), 9 pacientes estadio III-B (42,8 %). 8 pacientes recibieron esquema de FAC (38,0 %), 7 AC (33,3 %), 4 esquema AT (19,0 %) y 2 pacientes recibieron CMF (9,5 %). Sólo 2 pacientes tuvieron respuesta completa (9,5 %), 10 respuesta parcial (47,6 %), 7 pacientes estabilización de la enfermedad (33,3 %) y en 2 pacientes progresión de enfermedad (9,5 %). A 17 pacientes se les pudo realizar mastectomía radical, en 1 paciente tratamiento preservador y 3 pacientes no se operaron (1 se negó a la cirugía y en 2 por progresión de la enfermedad). Recibieron radioterapia posoperatoria 18 pacientes (85,71 %) 3 no recibieron radioterapia (14,28 %).

CONCLUSIONES: La quimioterapia neoadyuvante provee una valoración del efecto antitumoral *in vivo*, mejora la estadificación descendente del tumor (de inoperable a operable y de radical a conservadora), además nos da una oportunidad para evaluar objetivos biológicos sustitutivos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, quimioterapia neoadyuvante, cirugía, radioterapia.

SUMMARY

INTRODUCTION: In this work we were recompiled and evaluated the information and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer disease with the schemes we used in the last six years in our Department.

METHODS: 21 patients with breast advanced localized cancer received neoadjuvant chemotherapy between 1997-2003 with FAC, CMF, AC, AT. **RESULTS:** In 21 patients evaluated the average age was 53 years. 20 patients was female (90.4 %) 1 patient was male (9.5 %). 2 patients have stage II-B (9.5 %) 10 patients has stage III-A (47.6 %) 9 patients has stage III-B (42.8 %). 8 patients received scheme of FAC (38.0 %) 7 AC (33.3 %) 4 scheme AT (19.0 %) and 2 patients received CMF (9.5 %). Only 2 patients has complete response (9.5 %) 10 patients has partial response (47.6 %) 7 patients stabilized of the disease (33.3 %) and in two patients the disease was progression (9.5 %). In 17 patients we can realized radical mastectomy and in 1 patients we realized preserve treatment 3 patients does not operated on (one denied the surgery and 2 for progression of the disease). 18 patients received post operative radiation therapy (5.71 %) 3 patients does not receive radiation. (14.28 %). **CONCLUSIONS:** Neoadjuvant chemotherapy provides a valuation of the antitumoral effect *in vivo* improve the descendent stadification of the tumor (no operable to operable and radical to preserve treatment) and let us an opportunity to evaluate objective biologic substitutes.

KEY WORDS: Cancer, breast, neoadjuvant chemotherapy, surgery, radiation therapy.

Recibido: 20/11/2003 Revisado: 11/12/2003
Aprobado para Publicación: 30/12/2003

Correspondencia: Dra. Carmen Garrido Navas
Departamento de Terapéutica Oncológica
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Av. José Ángel
Lamas, San Martín. Caracas, Venezuela
E-mail: leonardoruizlo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa en Venezuela la segunda causa en incidencia y mortalidad en nuestra población femenina, superado por el cáncer de cuello uterino que ocupa el primer lugar tanto en incidencia como en mortalidad ⁽¹⁾. En los países subdesarrollados continúa siendo la modalidad más frecuente de presentación clínica por la consulta tardía que hacen nuestras pacientes. En nuestro Departamento ocupa el primer lugar en incidencia ⁽²⁾. El pronóstico de esta enfermedad en estadios avanzados es sombrío, el tratamiento multimodal con quimioterapia, radioterapia y cirugía ha mejorado el control locorregional y la sobrevida de estas pacientes. La quimioterapia neoadyuvante juega un rol importante en este tipo de estadios siendo actualmente considerada como de primera línea en estos casos. El uso de quimioterapia neoadyuvante ha permitido mejorar la resecabilidad del tumor y al mismo tiempo el control sistémico de la enfermedad ^(3,4). Aún no existen estudios comparativos que indiquen cuál es la combinación y el número de ciclos más apropiado a utilizar. En este estudio se recopiló toda la información de los esquemas de drogas antineoplásicas usadas y de las respuestas de la quimioterapia neoadyuvante obtenidas en nuestros pacientes durante los últimos 6 años en el Departamento de Terapéutica Oncológica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, donde se seleccionaron todos los pacientes con el diagnóstico histológico de carcinoma de mama localmente avanzado, tratados en el Departamento de Terapéutica Oncológica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo desde 1997 al 2003,

de los cuales, se recopilaron 42 pacientes en estadios avanzados (IIB - IIIA - IIIB) según los criterios de la *American Joint Committee on Cancer* de 2002 (TNM) ⁽⁵⁾, de estos se seleccionaron 21 pacientes que cumplían los requisitos necesarios para la realización de este trabajo. Se revisó la historia clínica completa y la recolección de los datos se asentó en un formato previamente para tal fin. La respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante fue clasificada según los siguientes criterios: Respuesta completa (RC): resolución total del tumor primario y de las adenopatías axilares. Respuesta parcial (RP): 50 % o más de la reducción del producto de las dos dimensiones perpendiculares mayores del tumor primario y de las adenopatías axilares. Estabilización de enfermedad (EF): respuesta menor del 50 % de la reducción del producto de las dos dimensiones perpendiculares mayores del tumor mamario y de las adenopatías axilares. Progresión de enfermedad (PE) en todo caso que el tumor primario o las adenopatías aumentaran de tamaño o aparición de enfermedad metastásica. Se agruparon los pacientes según el esquema de quimioterapia recibido cada 21 ó 28 días: AC: Doxorubicina: 60 mg/m² d1, Ciclofosfamida: 600 mg/m² d1; FAC: 5-fluoracilo: 500 mg/m² d1,d8, doxorubicina: 50mg/m² y ciclofosfamida: 500 mg/m² d1; CMF: Ciclofosfamida: 600 mg/m² d1,d8, metotrexato: 40 mg/m² d1,d8 5-fluoracilo: 600 mg/m² d1,d8; AT: doxorubicina: 60 mg/m² d1, docetaxel: 75 mg/m² d1 ⁽⁷⁻¹⁰⁾. De las 21 pacientes, 18 recibieron radioterapia posoperatoria a pared costal y la áreas de drenaje ganglionar con energía proveniente de un acelerador lineal de 6 Mev y un Theratron 80[®], en el año 2000 con una Unidad Phoenix[®], utilizamos fraccionamiento convencional (180-200 cGys) dosis de 5000-6000 cGys, en cinco a seis semanas de tratamiento, las complicaciones y la sobrevida global se midieron según el manual de estadificación del cáncer ⁽⁶⁻⁸⁾.

RESULTADOS

De los 21 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante durante período comprendido julio de 1997 y marzo de 2003. Las características relevantes consistieron en: edad promedio 49 años, con un rango de 27 - 74 años, predominando el sexo femenino 20 pacientes lo que representa 95,3 % y 1 paciente masculino representa 4,7 %. El estado hormonal fue: 17 pacientes posmenopáusicas (80,9 %) y, 3 pacientes premenopáusicas (14,2 %). De igual forma se determinó el tipo histológico, siendo el más frecuente, el adenocarcinoma ductal en 19 pacientes (90,5 %) y, adenocarcinoma lobulillar en 2 pacientes (9,5 %). El estadio clínico fue II-B en 2 pacientes (9,5 %), III-A en 10 pacientes (47,6 %) y III-B en 9 pacientes (42,8 %).

Según el esquema recibido, 8 pacientes recibieron el esquema FAC (38 %), 7 pacientes el esquema de AC (33,3 %), 4 pacientes el esquema de AT (19,0 %) y, 2 pacientes recibieron el esquema de CMF (9,5 %). En cuanto a las tasas de respuestas clínicas: 2 pacientes con RC (9,5 %), 10 pacientes con RP (47,6 %), 7 pacientes con EF (33,3 %) y, 2 pacientes con PE (9,5 %). Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron hematológicos grado I-II (anemia y neutropenia) y, gastrointestinales grado I (náusea y vómitos), en los esquemas que contenían antraciclinas. No hubo muertes relacionadas con ninguno de los esquemas de tratamiento. No todas las reacciones adversas fueron reportadas, en la gran mayoría de las historias. A 17 pacientes se les pudo realizar mastectomía radical modificada con márgenes libres de tumor (80,9 %), a 1 paciente se le realizó mastectomía conservadora (4,7 %) y, 3 pacientes (14,2 %), no se les realizó cirugía. De las 21 pacientes 18 (85,71 %), recibieron radioterapia posterior a la

cirugía, de acuerdo a esquema ya mencionado antes. La complicación más frecuente producida por la radioterapia fue la dermatitis actínica, que fue de leve a moderada y la cual, mejoró con tratamiento sintomático habitual. En 3 pacientes no se administró radioterapia de acuerdo a nuestro esquema terapéutico: una paciente se negó a todo tipo de tratamiento, otra de las pacientes, sin respuesta a la quimioterapia recibió radioterapia y pudo someterse a cirugía, la otra paciente no fue posible rescatarla.

Sólo se observó una paciente con respuesta completa patológica (4,7 %); 8 pacientes con respuesta parcial patológica (38,1 %), 7 pacientes con estabilización de la enfermedad (33,3 %) y 2 pacientes con progresión de la enfermedad (9,5 %). La paciente que presentó respuesta completa patológica recibió el régimen que contenía antraciclinas y, fue una de las que presentó respuesta completa. La curva de sobrevida global de nuestros pacientes es similar a otras estadísticas mundiales ⁽⁹⁻²⁵⁾. (Figura 1).

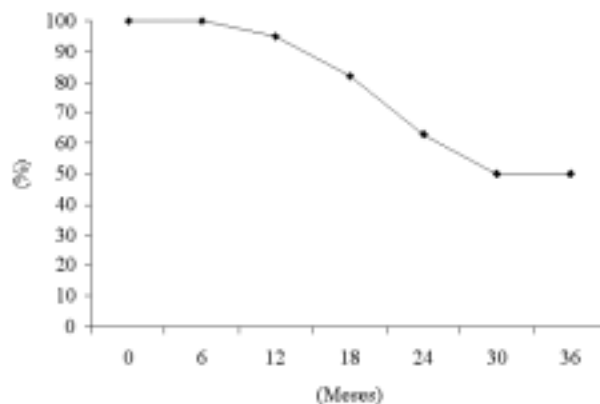


Figura 1. Tasa de sobrevida global.

DISCUSIÓN

La quimioterapia neoadyuvante constituye el tratamiento de elección para los pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado, alcanzando un alto índice de respuestas clínicas y patológicas, permitiéndole al cirujano un abordaje y resección de tumor con técnicas menos mutilantes, a su vez los oncólogos médicos podemos evaluar la efectividad de la quimioterapia primaria ante el tumor y decidir la terapia adyuvante luego de la cirugía. La literatura reporta respuestas clínicas completas de 20 % - 50 % y respuestas parciales 40 % - 60 % para un total de 80 % - 90 % respuestas globales. En nuestro estudio se observó 57,1 % de respuestas globales clínicas (RC: 9,5 % y RP: 47,6 %), que podrían explicarse por un mayor número de pacientes en estadios avanzados III-A y III-B (90,4 %). En el 100 % de nuestros pacientes programados para la cirugía se logró con éxito resecar totalmente el tumor, de los cuales, solamente a uno de los pacientes se logró realizar cirugía conservadora, por las mismas razones anteriormente expuestas. No se realizó comparaciones entre los esquemas

de quimioterapia dado que eran grupos muy heterogéneos ⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

La quimioterapia neoadyuvante produjo un alto índice de respuesta mayor de 50 % en el cáncer de mama localmente avanzado, fue bien tolerado, permitió posteriormente la resección completa del tumor en todas las pacientes. Hasta la actualidad, no se conoce a ciencia cierta, cual es el mejor esquema a utilizar, ni el número de ciclos que se deben administrar, pero si se ha demostrado que con esta modalidad el cirujano puede realizar un mejor abordaje y resección con técnicas menos mutilantes. Además, nos permite evaluar la efectividad de la quimioterapia primaria ante el tumor y decidir el esquema de quimioterapia a seguir. Esta modalidad de tratamiento provee una valoración del efecto antitumoral *in vivo*. Mejora la estadificación descendente del tumor: de inoperable a operable, y de realizar una mastectomía conservadora en vez de una mastectomía radical, mejorando la tasa de cirugías conservadoras. Y por último provee una oportunidad para evaluar objetivos biológicos sustitutivos ⁽¹⁶⁻²⁸⁾.

REFERENCIAS

1. División de Sistemas Estadísticos Ministerio de Salud y Desarrollo Social. División de Oncología. Registro Central de Cáncer. 2002. Caracas, Venezuela.
2. Umbría C, Montiel S, Rodríguez L. Evaluación de las patologías tratadas durante 20 años en el Departamento de Terapéutica Oncológica del Hospital Central de la Fuerza Armada. *Salus Militiae*. 1998;23(2):5-15.
3. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with and radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1995; 333(22):1456-1461.
4. Bonnadona G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluoracil in node positive breast cancer the results of 20 years of follow up. *N Eng J Med*. 1995; 332(14):901-906.
5. International Union Against cancer. TNM classification of malignant tumors. 6ª edición. En: Sobin LH. Wittekind Ch, editores. Wiley Editors 2002.
6. Whites R. Measure of therapeutic effect. Manual for staging cancer. Filadelfia: Lippincot; 1992:451-452.

7. Early Breast Cancer Trials Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer an overview of randomized trials. *Lancet*. 1998;351(9114):1451-1467.
8. Taylor ME, Pérez CA, Levitt S. Breast. Locally advanced (T3-T4) inflammatory and recurrence tumors. En: *Principle and Practice of Radiation Oncology*. 3ª edición. Filadelfia: Lippincott Raven; 1998.p.1415-1448.
9. Frederick L Greene, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch ChM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6ª edición. Filadelfia: Lippincott. 2002:257-281.
10. Schick P, Goodstein J, Moor J, Butler J, Senter KL. Preoperative chemotherapy followed mastectomy for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol*. 1983;22(4):278-282.
11. Perloff M, Lesnich GH. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. *Arch Surg*. 1982; 117(7):879-881.
12. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maublanc MA, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990; 66(1):119-129.
13. Forrest AP, Levack PA, Chetty U, Hawkins RA, Miller WR, Smyth JF, et al. A human tumour model. *Lancet*. 1986;2(8511):840-842.
14. Forrest AP, Anderson ED. Primary Medical therapy Edinburgh experience. En: Powles TJ, Smith IE, editores. *Medical management of breast cancer*. Filadelfia PA: Lippincott; 1991.p.273-280.
15. Ragaz J, Baird R, Rebbeck P, Goldie J, Coldman A, Spinelli J. Neoadjuvant (preoperative) chemotherapy for cancer. *Cancer*. 1985;56(4):719-724.
16. Calais G, Berger C, Descamps P, Chapet S, Reynaud-Bugnoux A, Body G, et al. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy surgery and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer*. 1994;74(4):1283-1288.
17. Cameron DA, Anderson ED, Levack P, Hawkins RA, Anderson TJ, Leonard RC, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer 10 year survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer*. 1997;76(8):1099-1105.
18. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters 3 cm or more. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(19):1539-1545.
19. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997; 15(7):2483-2493.
20. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999; 17(2):460-469.
21. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, Seleznev IK, et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol*. 1994;5(7):591-595.
22. Thomas E, Buzdar A, Theriault R, Singletary S, Booser D, Valero V, et al. Role of Paclitaxel in adjuvant chemotherapy of operable breast cancer; preliminary results of prospective randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19(abstract 285):74a.
23. Hutcheon A, Ogston K, Heys S, Smith I, Whitaker T, Miller I, et al. Primary chemotherapy in the treatment of breast cancer: Significantly enhanced clinical and pathological response with docetaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19(abstract 317):83a.
24. Chang J, Powles TJ, Allred DC, Ashley SE, Clark GM, Makris A, et al. Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17(10):3058-3063.
25. Vargas- Roig LM, Gago FE, Tello O, Martin de Cibetta MT, Ciocca DR. erbB-2 (HER -2/neu) protein and drug resistance in breast cancer patients treated with induction chemotherapy. *Int J Cancer*. 1999;84(2):129-134.
26. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Tormey DC, Cooper MR, Osborne CK, et al. Survival adjuvant chemotherapy in high risk node negative breast cancer ten year analyses an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3486-3492.
27. B Fisher, J Costantino, C Redmond, R Poisson, D Bowman, J Couture, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*. 1989; 320(8):479-484.
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer an overview of randomized trials. *Lancet*. 1998;352(9132):930-942.