QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA:

EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE MEDICINA ONCOLÓGICA DEL INSTITUTO ONCOLÓGICO "LUIS RAZETTI"

FRANCISCO AFONSO-AFONSO, NEUMAN FUENTES, LORENA LION.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI", CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En el presente estudio, hemos recopilado la información de los dos últimos años del uso de quimioterapia neoadyuvante, utilizando distintos esquemas de tratamiento, en nuestro servicio. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se evaluaron 47 pacientes tratadas entre enero de 2000 y julio de 2001 con diagnóstico de carcinoma de mama. **RESULTADOS:** La edad media fue de 46 años. El tamaño promedio del tumor fue de 6 cm y, la mayoría tenía enfermedad ganglionar axilar N1 (51 %). El 91,42 % tenían enfermedad T3 o T4. Un total de 18 pacientes (38,30 %) recibieron el esquema AC; 23 (48,93 %) recibieron FAC; 4 (8,52 %) se trataron con CMF; 1 paciente (2,13 %) fue tratada con doxorubicina y otra con letrozole (2,13 %). Ninguna de las pacientes sin antraciclina presentó RC. Treinta y seis (76,59 %) pacientes presentaron RP: 14 (29,78 %) con AC, 17 (36,17 %) con FAC, tres (6,38 %) con CMF. Una paciente progresó bajo el esquema AC, otra bajo FAC y otra bajo CMF. Los eventos adversos más frecuentes fueron los no hematológicos grado 2 y 3, (alopecia, náuseas, vómitos, dermatológicos y diarrea). No hubo muertes relacionadas con ninguno de los tratamientos ni complicaciones que motivaran el retiro o cambio de esquema. **CONCLUSIONES:** Aún no conocemos cuál es el mejor esquema para esta modalidad terapéutica, ni de la cantidad de ciclos a administrar; ignoramos si existe un papel más amplio para la hormonoterapia y la inmunoterapia.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia neoadyuvante, cáncer, mama.

SUMMARY

INTRODUCTION: In the present study, we have compiled the information of both last years of the use of neoadjuvant chemotherapy, using different schemes from treatment, in our Service. **MATERIALS AND METHODS:** 47 patients with diagnosis of breast carcinoma were evaluated between January of 2000 and July of 2001. **RESULTS:** The average age was 46 years. The size average of the tumor was 6 cm and, the majority had axillary's node disease N1 (51 %). 91.42 % had disease T3 or T4. A total of 18 patients (38.30 %) received scheme AC; 23 (48.93 %) received FAC; 4 (8.52 %) were treated with CMF; 1 patient (2.13 %) was treated with doxorubicin and another one with letrozole (2.13 %). None of the patients without antracilin had RC. Thirty and six (76.59 %) patients had RP: 14 (29.78 %) with AC, 17 (36.17 %) with FAC, three (6.38 %) with CMF. A patient progressed under scheme AC, another one under FAC and another one under CMF. The more frequent non hematological adverse events, in 2 and 3 degree, were alopecia, nausea, vomits, dermatological and diarrhea. There weren't deaths related to the treatments neither complications that motivated the retirement or change of scheme. **CONCLUSIONS:** We don't know yet witch is the best scheme for this therapeutic modality, nor of the amount of cycles to administer; we ignored if exists an ampler space for the hormonotherapy and the immunotherapy.

KEY WORDS: Neoadjuvant chemotherapy, cancer, breast.

Recibido: 15/08/2001 Revisado: 10/02/2002
Aceptado para publicación: 25/03/2002

Correspondencia: Dr. Francisco Afonso-Afonso
Servicio de Medicina Oncológica, Instituto Oncológico
"Dr. Luis Razetti". Cotiza, Caracas, Venezuela,
Mail: afonsera@cantv.net

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante representa el estándar de tratamiento, como primera línea, en cáncer de mama localmente avanzado ⁽¹⁾ y, rápidamente ha ganado terreno en la enfermedad temprana ⁽²⁾. No obstante, aún existen aspectos no completamente elucidados como es el número de ciclos necesarios, combinación de drogas apropiada, respuesta esperada según la variedad histológica, etc.

En el presente estudio, hemos recopilado la información de los dos últimos años en nuestro Servicio, con el uso de quimioterapia neoadyuvante, utilizando distintos esquemas de tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron las historias clínicas de 64 pacientes, tratadas en nuestro servicio, entre enero de 2000 y julio de 2001. Todas las pacientes incluidas tenían el diagnóstico histológico de carcinoma primario de mama. Las mismas habían sido evaluadas previamente por el Servicio de Patología Mamaria de nuestro Instituto y se les estadió según los criterios de la *American Joint Committee on Cancer* de 1998 (TNM) ⁽³⁾. La visita inicial a nuestra consulta incluyó la realización de historia clínica, solicitud de Rx. de tórax, ultrasonido abdominopélvico, hemograma y perfil bioquímico. Se solicitó gammagrama óseo a aquellas pacientes con elevación de la fosfatasa alcalina o síntomas sugestivos de enfermedad ósea metastásica. Además, las pacientes candidatas a recibir un esquema con antraciclinas, se les solicitó ecocardiograma bidimensional transtorácico.

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 reducción del producto de las dos dimensiones perpendiculares mayores del tumor mamario y de las adenopatías axilares. Respuesta menor (RM) menos de 50 % de reducción del producto de las dos dimensiones perpendiculares mayores del tumor mamario y de las adenopatías axilares. Se consideró progresión de la enfermedad (P) en todo caso que el tumor primario o las adenopatías aumentaran sus diámetros o aparición de enfermedad metastásica. Se consideraron los criterios de la Organización Mundial de la Salud ⁽⁴⁾ para evaluar los eventos adversos.

La quimioterapia fue administrada en intervalos de 21 ó 28 días, según el régimen elegido: a. AC: doxorubicina: 60 mg/m² D1 y ciclofosfamida: 600 mg/m² D1, ciclos cada 21 días. b. FAC: 5-fluoruracilo: 500 mg/m² D1 y D8, doxorubicina: 50 mg/m² D1 y ciclofosfamida: 500 mg/m² D1, ciclos cada 21 días. c. CMF: ciclofosfamida: 600 mg/m² D1 y D8, metotrexate: 40 mg/m² D1 y D8, 5-fluoruracilo: 600 mg/m² D1 y D8. d. doxorubicina (monodroga) 75 mg/m² D1, ciclos cada 21 días. e. Inhibidores de aromatasas: administración diaria.

Los valores cuantitativos los resumimos con la media aritmética y la desviación estándar, los cualitativos mediante porcentajes. Utilizamos la prueba exacta de Fisher para averiguar la asociación entre las variables. El nivel de significancia estadística fue del 5 % ($P \leq 0,05$).

RESULTADOS

Se evaluaron las historias clínicas de 64 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico, programadas a quimioterapia neoadyuvante por el Servicio de Medicina Oncológica del Instituto Oncológico "Luis Razetti", entre enero de 2000 y julio de 2001

(Cuadro 1) . De estas se excluyeron 17 por no disponer de la información completa a la hora de recopilar los datos. La edad media fue de 46 años (25 – 70). El tamaño promedio del tumor mamario fue de 6 cm y, la mayoría tenía enfermedad ganglionar axilar catalogada como N1 (51 %). Sólo dos pacientes tenían axila clínicamente negativa al inicio del tratamiento.

Cuadro 1. Características de las pacientes pre-tratamiento.

Características	N	%
Total de pacientes	47	100
Edad de las pacientes		
≤ 50	35	74,46
> 50	12	25,54
Tamaño inicial del tumor		
TX	1	2,13
T1	-	-
T2	03	6,38
T3	24	51
T4	19	40,42
Estado inicial de la axila		
(N)	2	4,25
N0	24	51
N1	21	44,68
N2	-	-
Estadio		
II-B	3	6,38
III-A I	15	31,91
II-B	29	61,70

El 91,42 % tenían enfermedad T3 o T4. Esta estimación fue clínica, ya que 13 pacientes (27,65 %) no tenían mamografías al inicio del tratamiento.

Un total de 18 pacientes (38,30 %) recibieron el esquema AC; 23 (48,93 %) recibieron FAC; 4 (8,52 %) se trataron con CMF; 1 paciente (2,13 %) fue tratada con doxorubicina como monodroga y otra con letrozole (2,13 %). Las características de las pacientes de cada grupo de tratamiento se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Características de las pacientes en cada grupo de tratamiento

Características	N	%
AC	18	38,30
Tamaño del tumor		
T2	2	11,10
T3	13	72,20
T4	3	16,60
Estado de la axila		
N0	1	5,50
N1	8	44,40
N2	9	50
FAC	23	48,93
Tamaño del tumor		
TX	1	4,34
T2	1	4,34
T3	6	26
T4	15	65,20
Estado de la axila		
N0	1	4,34
N1	13	56,50
N2	9	39,20
CMF	4	8,51
Tamaño del tumor		
T3	3	75
T4	1	25
Estado de la axila		
N1	2	50
N2	2	50
Doxorubicina	1	2,12
T3N1		
Letrozole	1	2,12
T3N2		

La edad media en el grupo que recibió AC fue de 43,2 años (26-64), en el grupo de FAC fue de 46,4 años, el grupo de CMF fue de 69 años (68-70). La paciente que recibió doxorubicina como monodroga tenía 37 años, en tanto que la paciente tratada con letrozole tenía 70 años. No hubo diferencia en la media de edad de las pacientes que recibieron algún esquema basado en antraciclinas (P> 0,05). La diferencia entre la media de edad de las pacientes

que recibieron antraciclinas y aquellas quienes no la recibieron fue de significancia estadística ($P= 0,038$).

Con respecto al número de ciclos, lo más frecuente fue que las pacientes recibieran cuatro aplicaciones del esquema que se les había diseñado.

Tres pacientes (16,66 %) que recibieron AC presentaron RC, dos de estas tenían enfermedad T3 y otra T2, dos de ellas habían sido clasificadas como N2 y la otra como N1. En tanto que cinco (21,74 %) del grupo de FAC presentaron este mismo tipo de respuesta: tres T3 y tres T4, una de ellas no tenía evidencia de enfermedad axilar al inicio del tratamiento, tres de ellas habían sido catalogadas como N1 la otra como N2. Si bien existe una diferencia numérica y porcentual entre ambos grupos con esta respuesta, la misma carece de significado estadístico ($P > 0,05$). Ninguna de las pacientes en los otros grupos de tratamiento presentó RC. Treinta y seis (76,59 %) pacientes presentaron RP: 14 (29,78 %) del grupo AC, 17 (36,17 %) del grupo FAC, tres (6,38 %) del grupo CMF, así como la paciente (2,12 %) tratada con doxorubicina como monodroga y la que recibió letrozole (2,12 %). Una paciente progresó bajo el esquema AC, otra bajo FAC y otra bajo CMF.

Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron los no hematológicos grado 2 y 3, particularmente alopecia, náuseas, vómitos, dermatológicos y diarrea. No hubo muertes relacionadas con ninguno de los tratamientos ni complicaciones que motivaran el retiro o cambio de esquema de la paciente. La incidencia de eventos adversos hematológicos grado 3 ó 4 fue escasa y los grados 1 ó 2 que se observaron no limitaron la continuidad del tratamiento en ningún caso. Cabe destacar, que hubo seis historias (12,77 %) en las cuales no se dejó constancia de la presencia o ausencia de eventos adversos durante la administración del tratamiento elegido para cada caso. En general, los esquemas que no contenían antraciclinas

fueron mejor tolerados por nuestras pacientes.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos, señalan que no pareciera haber diferencia, en lo que a respuesta respecta, cuando se compara un esquema como el AC con otro como el FAC. Igualmente, nuestros resultados demostraron una diferencia en términos de RC entre los esquemas que contienen antraciclinas y aquellos que no. Esto es de importancia, ya que como es sabido, la RC a la neoadyuvancia se traduce en una mejor sobrevida. Ante esto, debemos ponderar el hecho que los regímenes con antraciclinas demostraron ser más tóxicos a pesar de haber sido utilizado en enfermas con edad significativamente inferior a las que no recibieron este tipo de droga. Esto último contrasta con algunas publicaciones recientes, en las cuales se nos ha mostrado la no diferencia en respuesta entre un esquema con antraciclinas y otro sin las mismas y, con mejor tolerancia para aquellos que utilizan doxorubicina⁽⁵⁾. Por su puesto, no perdemos la objetividad, ya que nuestra muestra no fue al azar y, nuestro estudio es de tipo retrospectivo.

De importancia es destacar que a pesar de lo frecuente de los eventos adversos, estos tuvieron poca o nula expresión clínica en la paciente, ya que, en ningún caso se omitió definitivamente el tratamiento como consecuencia de alguno de los mismos. Incluso, en el caso de los pacientes en tratamiento con FAC, la incidencia de anemia fue significativamente superior a la de los otros grupos, pero sin determinación clínica alguna al momento de decidir o no continuar el tratamiento.

Vemos con mucha atención que, en algunos casos, no se hace una adecuada descripción, en la historia clínica, de los eventos adversos, lo cual genera un obvio subregistro que pudiera condicionar la tendencia a minimizar importancia a los efectos adversos cuando se analiza

un estudio de este tipo.

Más del 90 % de las pacientes evaluadas en este estudio, tenían enfermedad catalogada como III-A o III-B, lo cual, contrasta notoriamente con lo descrito por publicaciones internacionales donde el grueso de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante tienen estadios precoces, lo cual conlleva a beneficios obvios como es la realización de cirugías con posibilidades altas de preservación de la mama.

CONCLUSIONES

Muchos son los avances que, en el campo de la terapéutica oncológica hemos podido contemplar. Probablemente, es el cáncer de mama uno de los terrenos más proclives para la investigación y la creación de nuevas ideas, pero definitivamente, el área de la terapia primaria aún tiene muchas preguntas sin respuesta. En este principio de siglo veintiuno, no conocemos a ciencia cierta cual es el mejor

esquema terapéutico a utilizar, no estamos seguros de la cantidad de ciclos a administrar, ignoramos si existe un papel más amplio para la hormonoterapia e inmunoterapia, del que hasta ahora hemos podido aprender.

Es por lo antes expuesto, que se impone la realización de estudios al azar, prospectivos, con seguimiento suficiente, a efectos de establecer el perfil de la paciente que debe recibir uno u otro esquema, ponderando sabiamente los beneficios de la terapia con los riesgos de la misma y permitiendo la participación del paciente en la toma de decisiones, previa información de cada una de las circunstancias o situaciones que puedan ocurrir.

De igual forma, proponemos la creación de un registro único para la recolección de datos como respuesta y eventos adversos ciclo a ciclo, todo esto con miras a evitar situaciones como el subregistro que pudiera llevarnos a obtener falsas conclusiones.

REFERENCIAS

1. 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.
2. 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 de National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-2493.
3. OMS. Adverse Event Report. Geneve. 1998 (Reviewed).
4. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 5ª edición. Filadelfia: J.B. Lippincott Co.; 1998.
5. Fisher B, Stewart A, Tan Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node negative, estrogen receptor negative breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19(4):931-942.