

Educación Médica Continua

QUIMIOTERAPIA EN CARCINOMA DE MAMA CON GANGLIOS NEGATIVOS

LORENA LION, JOSÉ RICARDO PÉREZ

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA ONCOLÓGICA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "LUIS RAZETTI"

CORRESPONDENCIA: jose.perez@pharma.novartis.com

El cáncer de mama (CM) se conoce desde tiempos antes de Cristo, ya en el año 1600 AC, un papiro egipcio hizo la primera descripción de este mal; en el año 400 AC, Hipócrates en Grecia descubre y reporta casos de CM. En el año 200 DC Galeno en Roma describe vasos sanguíneos que rodean el tumor semejando "piernas de cangrejo" y fue a partir de ese momento cuando se comenzó a tratar esta enfermedad con métodos tipo purga, venosección, dietas especiales, etc; debido a que se consideraba producto de exceso de "bilis negra"; esta conducta se mantuvo hasta inicios del siglo XIX.

En los años 1810 y 1840 Muller y Virchow, respectivamente describieron la

naturaleza celular del cáncer y la hipótesis de que el tumor proviene de células epiteliales de la mama que invaden localmente y centrífugamente en todas direcciones. No fue hasta 1889, cuando Halsted realizó la primera mastectomía radical (MR) en la creencia de que la enfermedad se disemina por contigüidad desde el sitio primario vía los linfáticos, siendo desde entonces el tratamiento de elección en estos pacientes; hasta 1948 cuando Patey desarrolló la mastectomía radical modificada, cambiando posteriormente la conducta en cuanto al tratamiento quirúrgico.

En el año 1896, Sir George Thomas Beatson demostró que, no solo con la mastectomía radical modificada se podría controlar la enfermedad, sino que

la remoción quirúrgica de los ovarios puede llegar a producir una respuesta terapéutica en el CM metastásico, introduciendo el concepto de tratamiento hormonal. En 1930, Sir Jeffrey Keynes introdujo la tumorectomía y agregó tratamiento radiante a través de inserción de agujas de radio obteniendo tasas de sobrevida a los 5 años similares a las obtenidas para ese entonces con la MR de Halsted ⁽¹⁾.

Posteriormente se introdujeron otros procedimientos terapéuticos, como la quimioterapia, a fin de controlar la posible diseminación de esta enfermedad conociendo su historia natural.

El CM se caracteriza por ser una enfermedad de larga duración y de una heterogeneidad entre las pacientes. Usualmente, cerca de la mitad de las mujeres luego del diagnóstico pueden vivir sin enfermedad por muchos años y otras, una tercera parte, fallecen de su enfermedad. En muchas mujeres, el CM es una enfermedad sistémica al momento del diagnóstico y ello, se debe a que ésta se disemina no solo a través de ganglios linfáticos sino, incluso por vía sanguínea.

El CM se desarrolla en células genéticamente alteradas de la unidad lobular ductal; los más importantes genes

establecidos en este proceso son el gen BRCA1 y el gen p53 ubicados en el cromosoma 17 y, el gen BRCA2 localizado en el cromosoma 13. El HER 2/neu es un receptor de factor de crecimiento clase I, de la familia de la tirosina kinasa y esta amplificado y sobre expresado en más de 30 % de todos los CM; esta anormalidad genética confiere una biología agresiva y refractariedad a la quimioterapia ⁽²⁾.

Entre los factores de riesgo se encuentran los hereditarios (historia familiar, síndrome de cáncer de mama y ovario, síndrome de Li-Fraumeni, etc.); edad avanzada; factores ambientales (dieta alta en grasas, alcohol, exposición previa radiaciones); endocrinos (menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, primer embarazo tardío). El más importante factor pronóstico para pacientes con carcinoma de mama invasivo es el estadio TNM. Factores pronósticos relacionados con el control local incluyen: estadio tumoral y sus características (multicentricidad, extenso componente intraductal, invasión vascular y/o linfática), número de ganglios comprometidos, siendo el porcentaje de falla al tratamiento a los 10 años de 20 % en pacientes con ganglios negativos y

duplicándose a 47 % en pacientes con más de 1 ganglio metastásico. Factores relacionados con enfermedad sistémica incluyen receptores hormonales negativos, histología pobremente diferenciada, e invasión tumoral de linfáticos, nervios, y canales vasculares; otros factores en estudio incluyen fase S elevada y aneuploidia.

Algunos de estos factores han sido utilizados para identificar pacientes con enfermedad y ganglios negativos, los cuales, son de alto riesgo para justificar el uso de quimioterapia adyuvante.

El tratamiento del carcinoma localmente invasor (específicamente T1, T2 y T3) con ganglios negativos, es eminentemente quirúrgico. En un estudio fase III (NSABP B-04) ⁽³⁾, en el cual, mujeres con ganglios negativos fueron distribuidas al azar en tres grupos: mastectomía radical, mastectomía simple + Rt. y mastectomía simple; no se observó diferencias significativas en cuanto a la tasa de sobrevida entre los tres grupos de pacientes. Esto dio la clave para entender el tratamiento conservador como modalidad terapéutica quirúrgica en estas pacientes, en quienes el tratamiento consiste en remover la enfermedad tumoral y usar la radioterapia para

erradicar cualquier célula maligna residual, ya que el mayor porcentaje de recaídas ocurren en el sitio primario o cercano a él.

Estudios modernos que comparan tratamiento conservador vs. mastectomía, seguidos de radioterapia muestran equivalencia en la sobrevida ⁽⁴⁾, siendo la recurrencia local a los 7 años ligeramente mayor en el tratamiento conservador que en el tratamiento radical; sin embargo la mastectomía radical no libera de recurrencias locales, solo que éstas ocurren luego de un período más largo de tiempo.

Por lo expuesto anteriormente y evaluados en diversos estudios fase III, es evidente que en pacientes con tratamiento conservador, la suma de la radioterapia reduce incluso las recurrencias locales en un porcentaje que oscila entre un 2 % a 13 % vs. 18 % a 35 % sin radioterapia, sin embargo no existe diferencia en cuanto a la tasa de sobrevida ⁽⁵⁾.

Existen ciertas controversias en el tratamiento de pacientes con tumores menores de 1cm y ganglios negativos. Se realizó un estudio fase III (NSABP B-21) ⁽⁶⁾, el cual, comparó tres grupos, en los cuales, posterior al tratamiento quirúrgico conservador, se les administró:

radioterapia, radioterapia más tamoxifeno y tamoxifeno solo. Se les hizo un seguimiento de 73 meses, luego de los cuales, se evidenció que la suma de tratamiento hormonal + radioterapia benefició a las pacientes en cuanto a la recurrencia ipsilateral o en otro sitio diferente (3,6 % y 6,0 %).

En 1992 se inició un meta-análisis de estudios de tratamiento adyuvante en CM localmente invasor y publicados sus resultados en 1998 como el meta-análisis de Oxford ⁽⁷⁾ en el cual se evaluaron 100 estudios clínicos (75 000 pacientes). Se evaluó el beneficio de quimioterapia vs. no quimioterapia, tratamiento prolongado vs. corto y regímenes con antraciclinas vs. CMF. Los resultados demostraron que existe un beneficio significativo en cuanto a sobrevida y recurrencias con el uso de quimioterapia tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas con ganglios positivos o negativos. Para pacientes con ganglios negativos incluso la sobrevida a los 10 años, en pacientes menores de 50 años mejoró de 71 % al 78 % y en pacientes mayores de 50 años, de 64 % al 71 %.

El esquema de tratamiento depende de la elección del médico tratante y de la paciente, ya que, no existe

esquema específico ^(8,9). En pacientes con tumores receptores hormonales (RH) negativos el uso del tamoxifeno no produce ningún beneficio ⁽¹⁰⁾ y, solo tiene indicación en tumores RH + y, en mujeres con alto riesgo de recurrencia local, con la finalidad de prevenir nuevos primarios en la mama contralateral ⁽¹¹⁾. Incluso la ablación ovárica en mujeres menores de 50 años, con tumores RH+, produce un claro beneficio en la SG y SLE, aunque la reducción del riesgo, es menor con el uso rutinario de quimioterapia ⁽¹²⁾.

La conducta ante pacientes con ganglios negativos y bajo riesgo de micrometástasis (CDIS de cualquier tamaño, tumores de tipo histológico especial (tubular, papilar, mucinoso, coloide y medular típico) y tumores menores de 2 cm; y las pacientes con tumores ductales o lobulillares invasivos con factores pronósticos favorables y tumores menores de 0,5 cm, no son candidatos a tratamiento adyuvante ya que el riesgo de enfermedad metastásica a distancia es menor del 5 %. El tratamiento con tamoxifeno puede considerarse adyuvante exclusivamente si los RH son positivos o si se desea disminuir el riesgo de enfermedad contralateral.

Pacientes con tumores invasivos entre 0,5 cm y 1 cm el tratamiento es controversial. Si son RH positivos el tratamiento es tamoxifeno, si son RH negativos lo que representa un factor pronóstico adverso, el tratamiento seria quimioterapia adyuvante en aquellas pacientes con factores adversos histológicos.

Si el tumor es del tipo usual y mayor de 1cm o del tipo especial y mayor de 2 cm, tiene un riesgo de metástasis de 15 %, el cual, se reduce con tratamiento de quimioterapia adyuvante. Si los RH son positivos se mantiene tamoxifeno por 5 años.

Pacientes con ganglios negativos y riesgo aumentado de micrometástasis (tumores entre 2 cm y 5 cm o pequeños con características desfavorables), tienen riesgo de metástasis de 30 % a 55 %, por lo que se benefician de tratamiento sistémico.

REFERENCIAS

1. Silva E., Orlando y Zurrida , Stefano. Breast Cancer. A guide for fellow.1999;13-15.
2. Haskell, C. Cancer Treatment.Fifth Edition.2000;507-513.
3. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten years results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med. 1985;312(11):674-681.
4. Breast Cancer Treatment. De Vita. 6ta. Edition. 2000.
5. Outcomes in the trials comparing conservative surgery with or without radiation therapy. Table 37. 2-13 . Breast Cancer. De Vita. 6ta. Edition 2000.
6. Wolmark N, James D, Margolese R, Wickerham D, Fisher B. The rol of radiotherapy and tamoxifen in the management of node negative invasive breast cancer –1.0 cm treated with lumpectomy: Preliminary results of NSABP Protocol B-21.Proc Am Soc Clin Oncol 2000; abs 271.
7. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 1998;351(9114):1451-1467.
8. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil.. J Clin Oncol. 1996;14:1982–1992.
9. Hutchins, S. et al: CMF vs. CAF with or without tamoxifen in high-risk node negative breast cancer patients...First results of Intergroup Trial INT 0102. Proc Am Soc Clin Oncol 1998.abstract 1.
10. Fisher B, Anderson S, 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.
11. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999; 353(9169):1993-2000.
12. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer : Overview of the randomized trials. Lancet. 1996;348(9036):1189-1196.