



## Terapia Adyuvante en el Cáncer Mamario

C. CASTRO, MD.

El análisis cuidadoso de la historia natural del cáncer del seno señala que esta enfermedad puede ser sistémica desde el inicio de la misma cuando aún no se puede detectar clínicamente.

Las mujeres con cáncer temprano del seno pueden tener un período libre de enfermedad a los 5 años de seguimiento, entre un 75-90% en el estadio clínico I, y del 40-60% en el estadio II, cuando son tratadas exclusivamente con cirugía y radioterapia. Estos porcentajes disminuyen aún más si se observan las estadísticas a 10 años (1, 2).

Antes de la aparición de la quimioterapia, las únicas herramientas terapéuticas que existían eran la cirugía y la radioterapia que como sabemos suelen ser muy efectivas en el control locoregional de esta enfermedad, pero que por obvias razones no pueden contribuir al control de la enfermedad diseminada.

La quimioterapia es la única modalidad terapéutica que puede contribuir a modificar estos resultados. Tímidamente, los primeros estudios clínicos fueron llevados a cabo en EUA por el grupo del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) en 1958, cuando utilizaron un alquilante (Thiotepa) como monoagente en un grupo de pacientes que habían sido operadas y lo compararon con un grupo control, dando así inicio a lo que se conoce con el nombre de quimioterapia adyuvante o complementaria. Este estudio dio resultados positivos al demostrar un discreto beneficio en el grupo de mujeres premenopáusicas con menos de cuatro ganglios comprometidos (3).

Posteriormente, el mismo grupo llevó a cabo otra serie de estudios clínicos durante la década de los años 60's y 70's, los cuales sembraron la inquietud de que el uso de dos o más agentes antineoplásicos podían ser más efectivos que el uso de una sola droga.

Fue en 1973 que el Instituto Nacional para el estudio de los tumores de Milán, Italia, presentó un trabajo que comparaba un grupo control (cirugía exclusivamente) con otro que recibió poliquimioterapia (ciclofosfamida, metotrexate y SFU). Esta combinación conocida como CMF se repetía cada 28 días por un total de 12 ciclos. Los resultados seña-

laban que el grupo tratado con quimioterapia tenía un período libre de enfermedad mayor que el grupo control (4). En 1983, Tancini y col, publicaron un estudio que demostraba que 6 ciclos de CMF eran igualmente efectivos que 12 ciclos (5).

La aparición de una nueva droga (Adriamicina) en el escenario de la oncología médica, llevó a varios investigadores a incorporar esta medicación en diversos protocolos.

El grupo del M.D. Anderson al igual que el NSABP, publicaron resultados en los que demostraron la efectividad del uso de antraciclínicos como adyuvantes en el cáncer de seno temprano, e incluso dijeron que las combinaciones que contenían adriamicina eran más efectivas que el tradicional CMF (6, 7). Sin embargo, esto último no es aceptado de manera unánime y ciertamente el costo y la toxicidad son mayores con el uso de CAF (Ciclofosfamida, Adriamicina y 5-FU).

En un seguimiento del primer estudio del Instituto de Milán, después de 14 años de practicada la cirugía, es importante resaltar que en el grupo de mujeres premenopáusicas, el promedio del período libre de enfermedad se aumentó en más de 100 meses con respecto al control (8).

La IV Conferencia Internacional en Terapia Adyuvante en cáncer del seno se reunió en febrero de 1992 en la ciudad suiza de St. Gallen e hizo las recomendaciones que se ven en la Tabla 1. Como se puede apreciar, la cantidad de signos +/- reflejan la controversia que existe al respecto. La "Conferencia de Consenso" reunida bajo el auspicio del Instituto Nacional de Salud de EUA (*NIH Consensus Conference*) hizo recomendaciones similares después de analizar más de 40 estudios de terapia adyuvante en cáncer del seno (9).

**Tabla 1.** Recomendaciones de la IV Conferencia Internacional en cáncer mamario.

Ganglios axil. posit.	Tratamiento
Premenopáusica	
Receptores estrogénicos (+)	QMT ± Tamoxifén
Receptores estrogénicos (-)	QMT
Postmenopáusica	
R.E. (+)	Tamoxifén ± QMT
R.E. (-)	QMT ± Tamoxifén

Doctor Carlos Castro Espinosa, Hemato-oncólogo de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Instituto de Oncología, Carlos Ardila Lulle, Bogotá, D.C., Colombia.

El más grande análisis recopilado hasta la fecha acerca del tratamiento adyuvante del cáncer temprano de seno fue publicado recientemente; analizó 133 trabajos que cobijaban más de 70.000 mujeres (*Early Breast Trialists Collaborative Group*). De este estudio se desprende una conclusión que en resumen es: La terapia adyuvante beneficia tan sólo un 10% de las pacientes tratadas (10).

Es muy interesante el estudio dirigido por el doctor Michael Baun (*NATO: Nolvade Adjuvant Trial Organization*) el cual demostró que el uso de Tamoxifen disminuyó la mortalidad de manera significativa en el grupo tratado independientemente del estado menopáusico y de los receptores estrogénicos (11).

El tratamiento de las pacientes que tienen axila negativa es motivo de interés y acaloradas discusiones entre los cirujanos, radioterapeutas y oncólogos clínicos.

El uso de algún tipo de terapia adyuvante en este grupo de pacientes se empezó a popularizar a partir de una comunicación del entonces director del Instituto Nacional de Cancerología de EUA, Dr. V. de Vita, quien mediante una comunicación (*Clinical Alert*) distribuida en todo el mundo, sugería basado en el análisis de tres estudios (NSABP B-13, *Intergroup* y el Grupo de Ludwig), el uso de quimioterapia en mujeres con axila negativa. Esta comunicación fue severamente criticada por varios oncólogos que la cosideraron prematura.

El estudio NSABP-B-13 utilizó metotrexate, 5 FU y leucovorina en pacientes con axila negativa y receptores estrogénicos negativos. El grupo que recibió quimioterapia durante 12 meses tuvo un período libre de enfermedad mayor, comparado con el grupo control (12). Se obtuvieron resultados similares en el estudio europeo que utilizó tan sólo un ciclo de CMF posoperatorio (13).

Como todo lo concerniente al tratamiento del cáncer del seno, la controversia es y seguirá siendo grande. Es importante continuar buscando los factores de riesgo que podrían señalar a las mujeres que verdaderamente se beneficiarían de la terapia adyuvante cuando la axila es negativa.

Estos factores de riesgo o pronósticos se están descubriendo día a día. Algunos requieren de un complejo desarrollo tecnológico que no está disponible en la mayoría de los países (Tabla 2).

En una excelente revisión acerca de cómo anticipar un posible beneficio de la terapia adyuvante en pacientes con axila negativa, William Mc Guire estableció una sencilla fórmula que permite hacerse una idea de la reducción del riesgo de recaída que ofrece un tratamiento sistémico: Período libre de enfermedad a 5 años (tratados-observados), dividido por la rata de recurrencia en el grupo observado a 5 años.

Para el caso del Tamoxifén, este valor es  $83-77/23=26\%$  (14).

**Tabla 2.** Factores pronósticos en cáncer del seno con axila negativa.

Buen pronóstico	Mal pronóstico
Posmenopausia	Premenopausia
Tumor < 1 cm.	Tumor > 1 cm.
Grado nuclear bajo	Grado nuclear alto
Tipo histológico (tubular, medular)	Indiferenciados
Receptores estrógeno (+)	Receptores estrógeno (-)
Diploidia	Aneploidia
Índice mitótico bajo	Índice mitótico alto
Pocas células en Fase S	Muchas células en Fase S
Niveles de catepsina D bajos	Niveles de catepsina D altos
Excreción normal de oncogenes	Amplificación HER-2 nev.

Si hacemos el mismo ejercicio con CMFP, su valor es:  $81-60/40$  lo que daría una reducción del riesgo de recaída de un 52% (15).

En Colombia, la situación real para decidir el uso o el abuso de la terapia adyuvante en cáncer temprano del seno, depende de muchos factores, algunos de ellos no cuantificables y muchos no publicables. No existen en nuestro país estudios clínicos (*Clinical Trials*) que nos ayudaran a decidir una determinada terapia, como sí sucede en EUA donde hay estudios para todos los gustos y situaciones. Pero aun en Norteamérica, tan sólo un 5% de las pacientes ingresan a estos famosos estudios clínicos. El 95% de las pacientes son tratadas por los oncólogos de la comunidad según su propio criterio.

**Tabla 3.** Cáncer temprano del seno.

	Axila (+)	Axila (-) Tum. > 1cm.	Axila (-) Tum. < 1cm.
Recurrencia a 5 años	75.0%	35.0%	10.0%
Reducción de la recurrencia atribuida a la terapia adyuvante. (Diferencia entre el grupo tratado/control).	22.5%	10.5%	3.0%

No debemos olvidar que la terapia adyuvante en el cáncer del seno está en continuo desarrollo y que son más las preguntas que las respuestas que tenemos en este capítulo de la medicina y aunque no hay dudas de que algunas pacientes se benefician del tratamiento adyuvante, sea éste manipulación endocrina o quimioterápica (Tabla 3), la gran mayoría de ellas sólo obtienen toxicidad.

La decisión de utilizar terapia adyuvante debe hacerse cuidadosamente, discutiendo con la paciente y los colegas involucrados en su cuidado, las ventajas y desventajas y teniendo la mente dispuesta a aceptar que lo que hoy recomendamos no necesariamente será nuestra recomendación mañana.

## REFERENCIAS

1. Fisher B et al: Ten year follow up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 528
2. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi V: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 1978; 41: 1170
3. Fisher B, Fisher E R, Redmond C: Ten year results from The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Clinical Trial Evaluating the use of L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 929-41
4. Bonadonna G, Valagussa P, Ross A et al: Ten year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy on resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 95-115
5. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P et al: Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5 years results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol* 1983; 1: 2-10
6. Buzdar A U, Hortobagay N et al: Results of adjuvant chemotherapy trials in breast cancer at M. D. Anderson Hospital. *NCI Monogr* 1986; 1: 81-86
7. Fisher B, Redmon J D et al: Doxorubicin containing regimens for the treatment of stage II breast cancer: The NSABP experience. *J Clin Oncol* 1989; 7: 572-82
8. Bonadonna G: Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *Karnofsky Memorial Lecture. J Clin Oncol* 1989; 7: 1380-97
9. NIH Consensus Conference: Treatment of early breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391-5
10. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 1-15
11. Baum M B, Brinkley D M, Dossat J A et al: Control New trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. Analysis at eight years by the Nolvadex adjuvant trial organization. *Br J Cancer* 1988; 57: 608-11
12. Fisher B, Redmond C, Dimitrow N V et al: A randomized Clinical Trial evaluating sequential methotrexate and fluoracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have ER negative tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 473-8
13. The Ludwig Breast Cancer Study Group: Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node negative breast cancer patients. *N Engl J Med* 1989; 320: 491-6
14. McGuire W L et al: How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82: 1006-13
15. Fisher B, Constantino J, Redmond C 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: 479-84
16. Mansour E G, Gray R, Shatila A H et al: Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 485-90