

Quimioterapia complementaria del cáncer de mama; experiencia de la Clínica Universitaria de Navarra

J. M. Vieitez* / S. Martín Algarra* / L. Muñoz* / O. Fernández Hidalgo* / P. Herranz / I. Azinovick* / G. Zornoza**

* Departamento de Oncología Médica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

** Departamento de Cirugía General. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

Desde 1982 a 1989 se han tratado 68 pacientes con carcinoma de mama. 57 han sido premenopáusicas y 11 postmenopáusicas.

El estadio tumoral más frecuente ha sido T2N1 (44,1 %) seguido de T1N1 (20,6 %). La dosis media de quimioterapia recibida ha sido de 91,2 %, 88 % y 94 % para la ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo respectivamente.

El tratamiento ha sido bien tolerado, siendo la toxicidad más frecuente la hematológica (leucopenia). Las pacientes premenopáusicas han presentado un intervalo libre de enfermedad de 89,4 % a 96 meses y las postmenopáusicas de 63,3 % a 68 meses.

No se han observado diferencias en el intervalo libre de enfermedad según el tamaño del primario o la positividad del tumor a receptores de estrógeno o progesterona.

Los factores pronósticos más importantes de esta serie han sido el número de ganglios axilares afectos y la dosis de quimioterapia recibida.

Adjuvant chemotherapy in breast cancer; experience in the Clinica Universitaria de Navarra

SUMMARY

From 1982 to 1989, 68 patients were treated with the diagnosis of breast cancer. 57 were premenopausal and 11 postmenopausal. The most frequent stage was T2N1 (44,1 %) followed by T1N1 (20,6 %). The mean dosage of chemotherapy given were 91,2 % for cyclophosphamide, 88 % for methotrexate and 94 % for 5-fluorouracil.

The treatment was well tolerated and the most frequent toxicity encountered was leukopenia. The disease free survival were 89,4 % at 96 month for premenopausal and 63,3 % at 68 month for postmenopausal. We have not seen any differences in the disease free survival in relation to the size of the tumor or the status of the hormonal receptors of the tumor. The most important prognostic factor were the number of positive axilar nodes affected and the dosage of chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia complementaria del cáncer de mama ha aumentado en 20 % la tasa de curación en la mujer premenopáusica con 1-3 ganglios metastásicos axilares (1-3 ganglios)^{1,2}.

No ha demostrado aumento en la tasa de curación, aunque sí prolonga la supervivencia libre de enfermedad cuando hay más de tres ganglios axilares metastásicos¹⁻³. El beneficio de dicho tratamiento todavía es dudoso en la mujer premenopáusica sin metástasis axilares^{4,5}, habiéndose establecido en estos últimos años protocolos de investigación en tumores de alto riesgo —receptores de estrógenos negativos^{6,7}, alto grado histológico², predominio celular tumoral en fase S del ciclo⁸, etc.⁹⁻¹¹—. Los resultados obtenidos con quimioterapia en la mujer postmenopáusica no parecen prolongar significativamente la supervivencia^{2,12,13}.

Aunque existe una prolija actividad científica para resolver aspectos fundamentales del tratamiento, en la que se incluyen pautas¹⁴, fármacos¹⁵⁻¹⁷, dosis^{18,19}, duración del tratamiento²⁰, combinación quimio-hormonoterapia e indicaciones¹², debe considerarse la quimioterapia complementaria como un tratamiento acreditado².

En este artículo se presentan los resultados obtenidos con ciclofosfamida-metotrexate-5 fluorouracilo (CMF) complementario en el cáncer de mama en la Clínica Universitaria de Navarra.

METÓDICA

Se han revisado todas las pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento complementario con ciclo-fosfamida-metotrexate-5 fluorouracilo (CMF). Se han incluido en el estudio todas las pacientes, premenopáusicas y postmenopáusicas, con o sin metástasis axilares, estas últimas porque presentaban criterios de alto riesgo (afectación vascular o linfática, alto grado celular y ausencia de receptores de estrógeno/progesterona).

El estudio de extensión se ha realizado mediante historia clínica, exploración física, gammagrafía ósea, radiografía de tórax, pruebas de función hepática y ecografía hepática. El estadiaje se ha realizado según el método de la UICC²¹ y de la AJC²².

El tratamiento se ha iniciado entre 2 y 8 semanas de la resección quirúrgica. Las pautas de CMF han consistido en ciclofosfamida 100 mg/m² oral, diariamente durante 14 días consecutivos, metotrexate 40 mg/m² intravenoso directo, días 1 y 8 y 5-fluorouracilo 500 mg/m² intravenoso directo días 1 y 8, cada 4 semanas, hasta completar 6 ciclos. Previo a la administración de la quimioterapia se ha realizado hemograma de control y se ha efectuado la corrección de la dosis oportuna de acuerdo con la toxicidad (mucositis y leuco-trombopenia).

El seguimiento ha consistido en examen físico cada tres meses y revisión con radiografía de tórax, gammagrafía ósea, ecografía hepática, mamografía contralateral, examen ginecológico, hemograma y pruebas de función hepática anualmente. Caso de

haber síntomas o signos de enfermedad, se procedió a los estudios diagnósticos oportunos. La supervivencia actuarial se ha medido desde el inicio del tratamiento siguiendo el método de Kaplan-Meier²³.

RESULTADOS

Desde marzo de 1982 a octubre de 1989 se han tratado con CMF 68 pacientes con carcinoma de mama, con edades comprendidas entre 23 y 69 años con una mediana de 43 años. 57 han sido premenopáusicas y 11 post-menopáusicas. El número de embarazos ha oscilado entre 0 y 10 con una mediana de 1. Catorce pacientes tenían antecedentes de mastopatía fibroquística. El número de ganglios afectados ha oscilado entre 0 y 28 con una mediana de 3.

En 45 pacientes (66 %) se han hecho determinaciones de receptores hormonales en el tumor. El 42 % han sido receptor estrogénico positivo y el 42,5 % receptor de progesterona positivo. El 73 % de los tumores con receptor de estrógeno positivo también lo ha sido de progesterona.

El estadio tumoral más frecuente ha sido T2N1 en 30 pacientes (44,1 %) seguido de T1N1 en 14 pacientes (20,6 %), de T2N2 en 9 pacientes (13,2 %), T3N1 en 7 pacientes (10,3 %) y 8 pacientes (11,8 %) han sido clasificados en otros estadios (Fig. 1).

Según los estadios de la UICC, 3 pacientes han sido clasificados en estadio I (4,4 %), 45 pacientes en estadio II (66,1 %) y 20 en estadio III (29,4 %).

La histología más frecuente ha sido carcinoma ductal infiltrante en 45 pacientes (67,16 %), seguida de carcinoma lobulillar en 13 pacientes (19,4 %) e histología mixta en 4 pacientes (6 %). El resto de las histologías sumaron un total de 7,44 %.

La dosis total media de quimioterapia fue de 91,2 %, 88 % y 94 % de la dosis total inicialmente calculada para ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo respectivamente.

La toxicidad observada ha sido leucopenia en 22 pacientes (32 %), mucositis en 6 pacientes (8 %) (4 estomatitis, 1 esofagitis y 1 conjuntivitis), linfedema en 4 pacientes (5 %), alopecia en 2 pacientes (3 %) y sólo en una ocasión se presentaron las siguientes toxicidades: trombopenia, parestesias de brazo, úlcera post-irradiación y anemia. No hubo ninguna complicación mortal debida al tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la supervivencia libre de enfermedad ha oscilado entre 6 y 92 meses. Diez pacientes (14,7 %) han recidivado con una mediana de seguimiento hasta la recidiva de 25,5 meses. El lugar más frecuente de recidiva ha sido pleural y locorregional, en 5 pacientes, seguida de recidiva ósea en 2 pacientes y hepática en 1 paciente. Seis pacientes han fallecido, con una media de supervivencia de 34 meses.

Las pacientes premenopáusicas han presentado una supervivencia libre de enfermedad de 89,4 % a 96 meses y las postmenopáusicas de 63,3 % a los 68 meses.

Ninguna de las 9 pacientes sin ganglios positivos para tumor han recidivado. Todas las pacientes premenopáusicas con 1-3 ganglios positivos para tumor (27 pacientes) están libres de enfermedad a 92 meses del inicio de la quimioterapia. Las 31 pacientes premenopáusicas con más de 3 ganglios axilares afectos han presentado un intervalo libre de enfermedad del 76 % a 69 meses (Fig. 2).

Las pacientes con tumores menores de 2 centímetros (T1) han presentado una supervivencia libre de enfermedad de 88 % a 64 meses. Las pacientes con tumores entre 2 y 5 centímetros (T2) han presentado una supervivencia libre de enfermedad del 82 % a 92 meses y las pacientes con tumores mayores de 5 centímetros (T3) han presentado una supervivencia de 90 % a 46 meses.

Las pacientes con receptores estrogénicos positivos han presentado un intervalo libre de enfermedad de 78 % a 92 meses frente a 88,4 % a 64 meses para las pacientes con receptores estrogénicos negativos. Las pacientes con receptores progesterónicos positivos han presentado un intervalo libre de enfermedad actuarial de 88 % a 64 meses frente a 82,6 % a 69 meses para las pacientes con receptores progesterónicos negativos. Las pacientes con ambos receptores positivos han presentado un intervalo libre de enfermedad actuarial de 81,8 % a 64 meses. No existen diferencias estadísticamente significativas según los receptores esteroideos.

Han recibido entre 85 % y 100 % de la dosis inicialmente calculada para ciclofosfamida 76,1 % de las pacientes, siendo estos valores 70,1 % para metotrexate y 82,1 % para 5-fluorouracilo. A 11 pacientes se les ha administrado la dosis de los tres citostáticos por debajo del 85 % de la dosis calculada. La supervivencia libre de enfermedad de estas pacientes es 75 % a 42 meses frente a 91,2 % a 92 meses entre las pacientes a las que no ha habido que reducir en la dosis (Fig. 3).

DISCUSIÓN

La toxicidad en estas series ha sido escasa. No se han detectado secuelas tardías, coincidiendo con los resultados de la literatura²⁴⁻²⁶.

En las pacientes premenopáusicas con 1-3 ganglios metastásicos se prevé un claro beneficio si se compara con series históricas que demuestran 50 % de recidivas a 5 años⁵. Este beneficio, comprobado en todas las series publicadas, se ha vuelto a observar recientemente en dos nuevos estudios^{27,28}.

Los buenos resultados para pacientes con ganglios negativos coinciden también con los datos de la bibliografía²⁹⁻³¹. Esta es una indicación todavía discutible^{1,2}, con resultados aún preliminares en la bibliografía^{5,30}. No obstante, aunque el seguimiento es corto, parece obtenerse un beneficio si se aprecia que la tasa de recidivas habituales es del 25 % a 10 años⁵. En esta serie todas las recidivas se han dado en pacientes con más de 3 ganglios axilares metastásicos. Estos resultados coinciden también con el mayor número de recidivas encontradas en estas pacientes en la literatura^{1,25}.

En esta serie no ha habido diferencias en el intervalo libre de enfermedad según el tamaño del tumor, a diferencia de lo ocurrido en otras series ²⁹, posiblemente a causa del pequeño tamaño de la muestra.

No ha habido relación entre el estado de los receptores estrogénicos y el intervalo libre de enfermedad coincidiendo con los resultados de Bonadonna y col. ¹ y otros autores ³¹. Tampoco ha habido relación con el estado de los receptores de progesterona a diferencia de los hallazgos de algunos autores ³³. Probablemente este hallazgo se deba también al tamaño de la muestra.

Los resultados de esta serie en cuanto a las reducciones de dosis coincide con la literatura ^{19, 33, 34} aunque el número de la serie es demasiado pequeño para dar diferencias significativas.

Podemos concluir que el tratamiento quimioterápico complementario con ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo es una pauta con escasa morbi-mortalidad y capaz de aumentar el intervalo libre de enfermedad. Los factores pronósticos más importantes de esta serie han sido el número de ganglios axilares afectos y la dosis de quimioterapia recibida.

Este estudio no ha aportado datos nuevos, ya que confirma los datos previsibles. Su interés radica en que desde la perspectiva oncológica es conveniente revisar los resultados obtenidos en cada institución y compararlos con los datos publicados en la literatura. Aunque existen distintos indicadores para medir la categoría de un programa oncológico, el método más fiable para asegurar la eficacia y controlar la calidad del mismo es el análisis de la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonadonna G, Valagussa P, Tancini G et al. Current status of Milan Adjuvant Chemotherapy trials for node-positive and node negative breast cancer. NCI Monogr 1: 45-49, 1986.
2. Henderson IC, Harris JR, Kinne DW y Hellman S. Cancer of the breast. En: Cancer principles and practice of oncology. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed) 1.230-1.237, 1989.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A et al. Are surgical adjuvant trials altering the course of breast cancer? Sem Oncol 5: 450-463, 1978.
4. Zambetti M, Valagussa P, Bambrilla C et al. Adjuvant CMF in node negative and estrogen negative breast cancer: Update results. Proc Amer Soc Clin Oncol 8: (A75), 1989.
5. Glick JH. Adjuvant therapy for node-negative breast cancer: a proactive view. En: Oncology. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed) 183-198, 1990.
6. Friedman MA, Dorr FA y Perloff M. Adjuvant therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes. NCI Monogr 1: 139-144, 1986.
7. Thorpe SM, Rose C, Rassmussen BB et al. Prognostic value of steroid hormone receptors: Multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. Cancer Res 47: 6.126-6.133, 1987.

8. Clark GM, Owens MA, Dressler LG et al. A new model for estimating S-phase fraction in node negative breast cancer patients. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 31: 167 (A1094), 1990.
9. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC et al. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. *N Engl J Med* 322: 297-302, 1990.
10. Russo J, Gimotty P, Juneau P et al. Prognostic indicators of survival in breast cancer. patients. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 31: 167 (A992), 1990.
11. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R et al. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 8: 591-598, 1990.
12. Goldhirsch A y Gelber R. Adjuvant treatment for early breast cancer: The Ludwig breast cancer studies. *NCI Monogr* 1: 55-70, 1986.
13. Falkson HC, Gray R, Wolberg WH et al. Adjuvant trial of 12 cycles of CMFPT followed by observation or continuous tamoxifen versus four cycles of CMFPT in postmenopausal women with breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Study. *J Clin Oncol* 8: 559-607, 1990.
14. Nissen-Meyer R, Kjellgren K, Malmio K et al. Surgical adjuvant chemotherapy. *Cancer* 41: 2.088-2.098, 1978.
15. Fisher B, Redmon C, Fisher ER y Wolmark N. Systemic adjuvant therapy in treatment of primary operable breast cancer. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *NCI Monogr* 1: 35-43, 1986.
16. Osborne CK, Rivkin SE, McDivitt RW et al. Adjuvant therapy of breast cancer: Southwest Oncology Group Studies. *NCI Monogr* 1: 71-74, 1986.
17. Buzdar AU, Hortobagyi GN, Marcus CE et al. Results of adjuvant chemotherapy trials in breast cancer at MD Anderson Hospital and Tumor institute. *NCI Monogr* 1: 81-85, 1986.
18. Bonadonna G y Valagussa P. Dose-intense adjuvant treatment of high-risk breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 82: 542-543, 1990.
19. Bonadonna G y Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 304: 10-5, 1981.
20. Henderson IC, Gelman RS, Harris JR et al. Duration of therapy in adjuvant chemotherapy trials. *NCI Monogr* 1: 95-98, 1986.
21. Spiessel B, Beahrs OH, Hermaek P et al. UICC. TNM atlas. Illustrated Guide to the TNM/PTNM classification of malignant tumors. Tercera edición. Springer-Verlag, Berlin 1989.
22. American Joint Committee on Cancer. Segunda edición. JB Lippincott Co, Philadelphia 1983.
23. Kaplan EL y Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Amer Statist Assoc* 53: 457-481, 1958.
24. Mansour EG, Gray R, Shatila AH et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 320: 485-90, 1989.
25. Fowle B, Glick J, Goodman R et al. Radiotherapy for the prevention of local-regional recurrence in high-risk patients post mastectomy receiving adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15(3): 627-631, 1988.
26. Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M et al. The Milan experience with adjuvant chemotherapy in premenopausal women. Third International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. March 2-5, p. 12, St. Gallen, Suiza 1988.
27. Richards MA, O'Reilly SM y Howell A. Adjuvant CMF in node positive breast cancer. *Proc ASCO* 9: 18 (A64), 1990.

28. Oliveira FJA, García AH y Faria SO. Adjuvant chemotherapy plus radiotherapy following mastectomy or conservative surgery in breast cancer (meeting abstract). Proc ASCO 8: 41 (A155), 1989.
29. Van Lanker M, Goor C, Sacre R et al. Experience with an estandard protocol for treatment T1-T2 breast carcinoma. Proc ASCO 8: 39 (A1470), 1989.
30. Fisher B, Redmon C, Dimitrov NV et al. A randomized clinical Mal evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. N Engl J Med 320: 473-478, 1989.
31. Howell A, Barnes DM, Harland RNL et al. Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. Lancet 1: 588-591, 1984.
32. Raemaekers JM, Beex LV, Pieters GF et al. Progesterone receptor activity and relapse-free survival in patients with primary breast cancer: the role of adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 9: 191-9, 1987.
33. Hryniuk WM, Figueredo A y Goodyear M. Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. Sem Oncol 14: 3-11, 1987.
34. Hryniuk WM. Third international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. March 2-5, p. 5, St. Gallen, Suiza 1988.

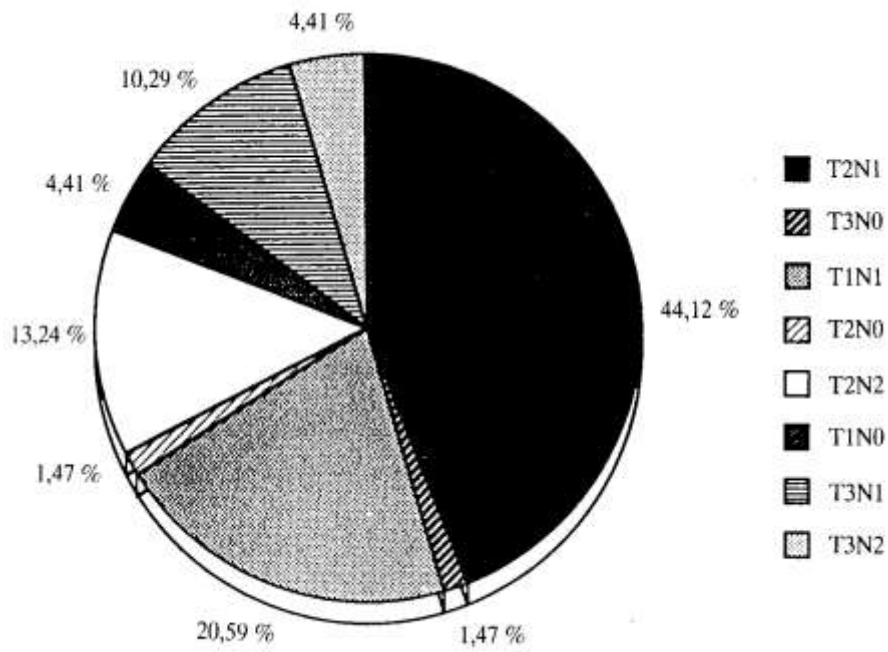


Figura 1. Representación de los porcentajes de los estadios estudiados.

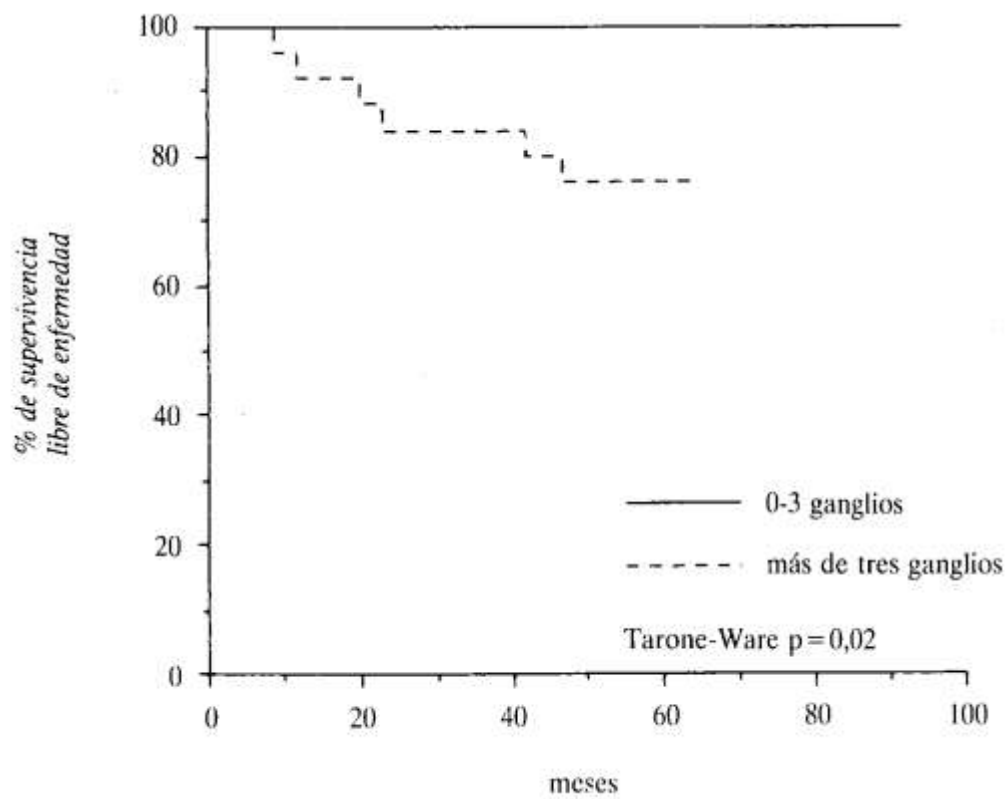


Figura 2. Curvas de supervivencia actuarial según el número de ganglios axilares patológicos.

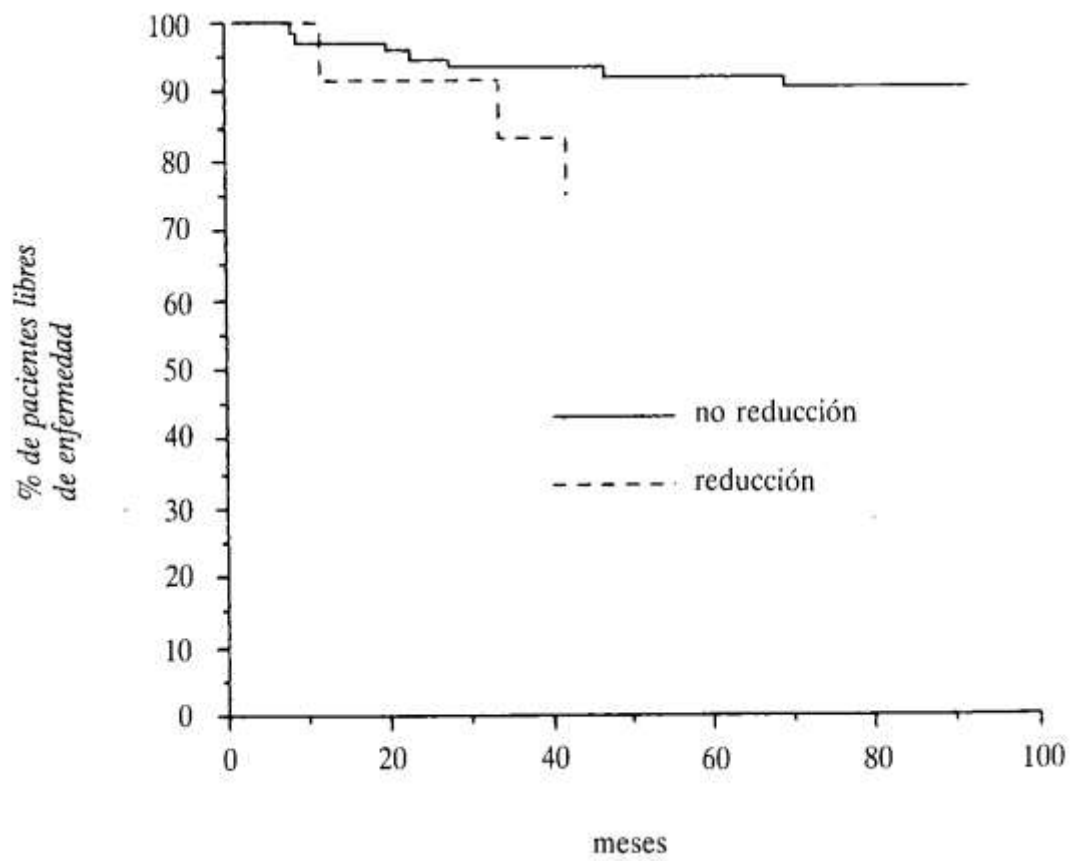


Figura 3. Curvas de período libre de enfermedad actuarial según se haya realizado reducción mayor al 85 % en los tres citostáticos o no.