

Terapia sistémica neoadyuvante en cáncer de mama

Centro Integral de la mama

Dr. Jorge Gutiérrez C.
Dr. Ricardo Schwartz C.
Dra. María Eugenia Bravo M.
Centro Integral de la mama
Instituto Oncológico,
Clínica Las Condes

Resumen

La terapia sistémica neoadyuvante, de inducción o inicial en cáncer de mama, es aquella que se realiza previamente al tratamiento quirúrgico o radioterapia, y cuyo objetivo principal es mejorar las tasas de supervivencia, aumentar la posibilidad de efectuar cirugía conservadora y/o evaluar la respuesta al tratamiento específicamente en los casos de cáncer de mama localmente avanzado no inflamatorio, cáncer de mama inflamatorio y cáncer de mama operable.

Lo más habitual es en base a quimioterapia, aunque últimamente se ha introducido la terapia hormonal neoadyuvante, estando también en fases preliminares estudios con terapias moleculares neoadyuvantes.

En los casos localmente avanzados e inflamatorios se han cumplido los objetivos planteados, no así en los inicialmente operable, aunque su uso, al menos, no es perjudicial.

El término neo adyuvancia se introdujo con la idea de expresar una nueva forma de emplear la quimioterapia, luego de su uso más tradicional luego de la cirugía, donde se califica de adyuvante. Se ha

denominado también quimioterapia de inducción o quimioterapia inicial. En el presente artículo hemos puesto como título terapia sistémica neo adyuvante, ya que además de la quimioterapia se está introduciendo la terapia hormonal neo adyuvante y se encuentran en sus fases preliminares proyectos de estudio con terapias moleculares como la herceptina y lapatinib.

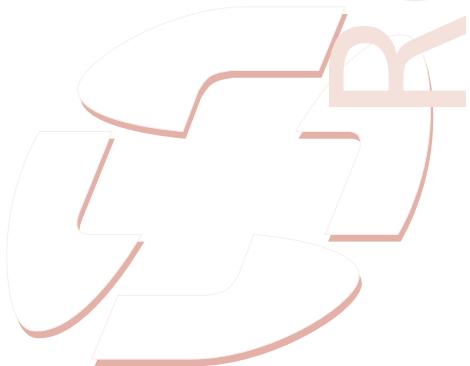
INDICACIONES DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Hay tres condiciones en las cuales se emplea la quimioterapia previa a la cirugía:

1. Cáncer de mama localmente avanzado, no inflamatorio.
2. Cáncer de mama inflamatorio.
3. Cáncer de mama operable.

CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

El Cáncer de Mama Localmente Avan-



zado (CMLA) incluye una heterogénea forma de presentaciones de esta enfermedad, cuya diversidad ha aumentado aún más con los cambios introducidos por la American Joint Committee on Cancer Staging System (AJCC) for Breast Cancer (1,2). Ahora se agregan a las condiciones clásicas de presentación, que son, tumores de más de 5 cm, o fijos a la pared costal o con compromiso cutáneo, o con importante compromiso de linfonodos axilares, las siguientes situaciones: compromiso clínico aparente de linfonodos mamarios internos, linfonodos infraclaviculares y la precisión de que el compromiso axilar sea de 10 o más linfonodos positivos.

En el manejo de los CMLA ha pasado a tener un papel preponderante la utilización de la quimioterapia neo adyuvante seguida de cirugía y/o radioterapia, estrategia que ha recibido el nombre de terapia multimodal.

El objetivo primario del tratamiento es mejorar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global mediante la remoción de la enfermedad macroscópica, junto al manejo de la enfermedad microscópica para evitar las metástasis a distancia que constituyen la mayor causa de la mortalidad. El objetivo secundario es tener un buen control locoregional, el mejor resultado cosmético y con las menores secuelas. De ese modo este tratamiento multidisciplinario debe incluir cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia y rehabilitación.

En la década del 40, Haagensen (3) correlacionó signos clínicos con resultados quirúrgicos y tasas de supervivencia estableciendo criterios de inoperabilidad, siendo estos: edema cutáneo, nódulos satélites, cáncer inflamatorio, linfonodos supraclaviculares o de mama interna, edema de brazo por compromiso axilar extenso, agregados a ulceración, fijación a la pared del tumor y linfonodos axilares fijos. La combinación de dos o más de estos signos aumentaban las tasas de

recidiva local y disminuían la supervivencia a cinco años.

Estas pacientes clínicamente inoperables fueron entonces referidas a radioterapia paliativa, pudiéndose determinar las dosis que permitían el mejor control locoregional en el CMLA con las menores reacciones adversas (4). Bruckman y colaboradores mostraron que el control local aumentaba de un 39% a 78% al subir las dosis sobre 60 Gy., en control a cinco años, y luego, los estudios efectuados en el Princess Margaret Hospital y en el Instituto Gustave-Roussy generaron un modelo de predicción del control local valorando tamaño tumoral, fijación tumoral y linfática. Las dosis de RT era el mayor predictor de respuesta, pero, al mismo tiempo estas dosis altas de radiación aumentaban significativamente las complicaciones (5).

La radioterapia lograba una efectividad moderada en el control local pero el impacto sobre la supervivencia era bajo ya que las enfermas seguían muriendo por el efecto de las metástasis a distancia. El advenimiento de la quimioterapia al reducir el tamaño tumoral, abrió la alternativa de una cirugía posterior, luego de la radioterapia. Al mismo tiempo la acción sobre las metástasis a distancia, ocultas, permitía mejorar los porcentajes de supervivencia. Se inicia así la época del tratamiento multidisciplinario.

Uno de los primeros estudios se efectuó en Milán, en que compararon los resultados de la mastectomía con la radioterapia luego de tres ciclos de quimioterapia con adriamicina y vincristina, no apreciándose diferencias en la supervivencia entre ambos procedimientos (6). Un estudio similar fue desarrollado por el CALGB donde la elección del tipo de tratamiento local no tuvo mayor impacto sobre la supervivencia, aunque las recaídas locales fueron superiores en el grupo con radioterapia (19% contra 27%) (7).

No hay buenos estudios, fase III que per-

mitan establecer cuál es la mejor combinación de las modalidades de tratamiento, pero en general los mejores resultados se han alcanzado cuando se han combinado la mastectomía y la radioterapia luego de la quimioterapia (8,9,10).

En los pacientes con respuesta incompleta a la quimioterapia, la selección del tratamiento va a depender de las posibilidades técnicas de operación. Si la enferma sigue siendo inoperable se hará primero radioterapia y la mastectomía se hará luego si la resección se ha hecho posible.

La reducciones del tamaño del tumor luego de la quimioterapia han permitido plantear el uso de cirugía conservadora en pacientes seleccionadas (11), definiendo previamente la extensión del cáncer residual, siendo una forma útil para determinar la extensión la resonancia nuclear magnética. Los resultados parecen ser adecuados si la cirugía conservadora se realiza en pacientes que tienen biopsia negativa luego de la quimioterapia (12).

CÁNCER DE MAMA INFLAMATORIO

El cáncer inflamatorio de la mama es el más letal de todas las situaciones localmente avanzadas. Se caracteriza por sus signos clínicos con presencia de eritema, calor, piel de naranja, con compromiso importante de la mama e historia de rápido crecimiento, habitualmente sin masa asociada. Para algunos basta el criterio clínico, sin embargo otros consideran adecuado el efectuar biopsia cutánea que demuestre compromiso linfático dérmico para certificar el diagnóstico. La mayor parte de las enfermas van a morir en el lapso de 18 a 24 meses luego del diagnóstico, si son sometidas sólo a terapias locales. Los tratamientos sistémicos han permitido llevar la supervivencia a los cinco años a 50% (13).

En general se considera que luego de la quimioterapia es necesario en los casos

de pacientes con masa tumoral, recurrir a la combinación de mastectomía y radioterapia y en aquellas pacientes con un cáncer inflamatorio clásico sin masa tumoral, el tratamiento se basa en la quimioterapia seguido de radioterapia.

El uso de radioterapia alternada con quimioterapia, sin cirugía, en 125 enfermos del instituto Gouastev Roussy permitió alcanzar a los cinco años una cifra de 27% de recaídas locales, 53% de metástasis a distancia, supervivencia de libre de enfermedad de 35% y supervivencia global de 50% (14). En la experiencia del MDACC, en un grupo de 172 pacientes con cáncer inflamatorio, la frecuencia de recidiva local fue menor en las pacientes que fueron sometidas a mastectomía y radioterapia, en comparación con aquellas que recibieron sólo radioterapia (16,3 % contra 35.7%), pero esta ventaja se obtiene sólo en las enfermas en las cuales hay una respuesta parcial a la quimioterapia (15). Cabe destacar que no hubo una división aleatoria entre ambas terapias, lo que impide sacar una conclusión de estos resultados.

En muchos centros se reserva la mastectomía para aquellas enfermas que han obtenido una mejor respuesta a la quimioterapia, mientras aquellos que no responden son sometidos a radioterapia exclusiva (16,17). Desde luego, esta conducta determina un sesgo en contra de la radioterapia exclusiva. Hasta ahora la decisión de la mastectomía es un tema de discusión y en algunos centros se reserva la radioterapia exclusiva sólo para aquellas enfermas con remisión completa luego de la quimioterapia, demostrada con biopsias múltiples.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER OPERABLE

La introducción de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes operables se basó en consideraciones teóricas. Los modelos experimentales habían demostrado que

la remoción de un tumor primario permite el crecimiento de las micrometástasis ya sea por la liberación de factores de crecimiento o por haber retirado, con el tumor, una fuente de angioestatinas (18,19). También se postulaba la necesidad de lograr una reducción pronta de las micrometástasis evitando, de acuerdo a la hipótesis de Goldie y Coldman, la aparición de células resistentes al aumentar la masa tumoral (20).

El objetivo principal, era desde luego, mejorar las tasas de supervivencia con la quimioterapia neoadyuvante. Entre los objetivos, de una importancia menor, estaba la posibilidad de aumentar la cirugía conservadora con la disminución de los tamaños tumorales. Finalmente, la respuesta al tratamiento de inducción permitiría evaluar la efectividad de la terapia sistémica en uso.

Para el análisis de esta modalidad de tratamiento contamos con dos estudios fase III llevados a cabo por el NSABP. El estudio B-18 comparó los resultados del uso de cuatro ciclos AC administrados antes o después de la cirugía en pacientes con cáncer mama operable y el estudio B-27 que evaluó el efecto de agregar docetaxel al esquema clásico de 4 AC.

En el estudio B-18 (21,22) se incluyeron 1523 enfermas divididas en dos ramas: quimioterapia preoperatoria (neoadyuvancia) o post operatoria (adyuvancia). En ambos casos se usaron 4 ciclos AC (adriamicina + ciclofosfamida). En 683 enfermas evaluables de la rama preoperatorio el 79% respondió a la quimioterapia y sólo el 3% desarrolló progresión tumoral durante el tratamiento. El 36% mostró una respuesta clínica completa pero sólo el 13% alcanzó una respuesta completa en la anatomía patológica, incluyendo un 4% con enfermedad residual *in situ*. Hubo además una significativa mayor proporción de cirugía conservadora con la quimioterapia neoadyuvante en comparación al uso de cirugía seguida

de quimioterapia adyuvante (68% contra 60%). Sin embargo, las supervivencias a cinco años fueron prácticamente idénticas.

Se demostró, además, que la quimioterapia preoperatoria provocaba una disminución de la presencia y magnitud del compromiso axilar, se comprobó una mejor supervivencia entre las enfermas que obtenían una remisión completa e igualmente se pudo apreciar que la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante era un factor pronóstico independiente pero con un impacto menor a factores conocidos, antes de iniciar el tratamiento, como el tamaño tumoral, el compromiso axilar y la edad, siendo más malo el pronóstico de las enfermas menores de 49 años. En este último punto pudo haber influido el hecho que las enfermas con 50 años o más recibieron también tamoxifeno y en cambio, no se indicó esta terapia en las de menor edad.

Un punto a considerar es el hecho de que si bien el porcentaje de recidivas loco-regionales fue similar en ambas rama (7.9% en el uso pre operatorio contra 5.8% en el post operatorio), el porcentaje fue claramente mayor (15%) en aquellas enfermas inicialmente no candidatas a cirugía conservadora y que fueron sometidas a tumorectomía a consecuencia de la disminución del tamaño tumoral. Esta mayor recaída se produjo a pesar que se exigió la existencia de márgenes libres de resección.

El mejor resultado en las enfermas con remisión completa llevó al diseño del estudio B-27 tratando de mejorar los resultados agregando un taxano a la quimioterapia. En este estudio se comparó el uso de 4 AC preoperatorio (rama I) con la adición de cuatro dosis de docetaxel, luego de los 4 AC antes de la cirugía (rama II) o bien luego de la cirugía, como adyuvancia (rama III). Los resultados de este estudio, con 2.411 enfermas reclutadas, fueron presentados en el symposium 2004 de San Antonio (23).

La adición de docetaxel al esquema preoperatorio permitió doblar la frecuencia de respuesta completa patológica, considerando como tal la ausencia de enfermedad invasora. La rama II logró esta condición en el 26.1% contra 12.8% de la rama I y 14.3% de la rama III. Sin embargo, las tres ramas tuvieron la misma supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. De ese modo, el mejor pronóstico observado por las pacientes con remisión completa parece ser más bien la consecuencia de la condición biológica del tumor, probablemente la expresión de una mayor sensibilidad de las micrometástasis a la quimioterapia y no un éxito del tratamiento neoadyuvante.

HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE

Hay menos estudios con el uso de hormonoterapia que con quimioterapia neoadyuvante. La introducción de drogas más activas, como son los inhibidores de aromatasa han impulsado esta metódica de tratamiento. Dixon y colaboradores (24) evaluaron en un grupo de 337 enfermas post menopáusicas con receptores de estrógeno positivo y que no eran candidatas a cirugía inmediata, el uso de tamoxifeno versus letrozole. La respuesta clínica al letrozole fue mejor, 55% contra 36% con el tamoxifeno ($p <0.001$). Luego de cuatro meses de tratamiento el 43% de las enfermas con letrozole pudo ser sometida a cirugía conservadora contra sólo 35% de las que recibieron tamoxifeno ($p = 0.022$).

Otro estudio, ahora doble ciego, en 324 enfermas, permitió confirmar estos resultados (25). Luego de cuatro meses de terapia, la respuesta al letrozole fue de 60% contra 41% del tamoxifeno ($p = 0.004$). El 48% de las enfermas en la rama con letrozole pudieron ser sometidas a cirugía conservadora contra sólo el 36% de las enfermas con tamoxifeno, diferencia que no alcanzó niveles de significación ($p = 0.36$) probablemente por el

número pequeño de enfermas.

El uso de anastrazole fue evaluado en un estudio fase II con 72 enfermas (26). El 18% de las enfermas no tuvieron respuesta y fueron sometidas a radioterapia, el 82% restante fue sometido a cirugía. El 23% de estas pacientes mostró una respuesta completa en la anatomía patológica y el 64% una respuesta patológica parcial.

CONCLUSIONES

La quimioterapia neoadyuvante es una terapia integrada y con buenos resultados en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. En cambio, su uso en pacientes operables no ha mostrado mejorar las perspectivas de supervivencia en estas enfermas. Por otro lado, sin embargo, ha quedado demostrado que su uso no es perjudicial y de esa forma queda planteada esta metódica como una alternativa muy importante para la evaluación predictiva y pronóstica de tratamientos, mediante el uso de biopsias seriadas. Con el apoyo de las técnicas de biología tumoral será posible de este modo acumular antecedentes que permitan un uso más racional de las terapias en el futuro.

La quimioterapia no es la única terapia sistémica que va a participar de estos esfuerzos. Ya hay resultados positivos con las terapias endocrinas y se esperan los aportes de las terapias de blancos moleculares.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Balch M et al: AJCC Cancer Staging Manual 6^a Ed, Springer-Verlag, New York, 2002:223-240
- 2> Singletary E, Allred C, Ashley P, et al Revision of the American JCC Staging System for Breast Cancer. J Clin Oncol 2002; 20:3628-3636
- 3> Haagensen CD, Scout AP: Carcinoma of the breast, criteria of operability. Ann Surg 1943; 118 - ?
- 4> Baclesse F: Roetgen Therapy as the sole method of treatment on cancer of the breast. Am J Roentgenol 1949; 62:311 - ?
- 5> Arriagada R, Mouriesse H, sarrazin D et al : Radiotherapy alone in the Goustave Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1751 - ?
- 6> De Lena M, Varini M, Zucali R et al: Multimodal treatment for locally advanced breast cancer: results of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. Cancer Clin Trials 1981;4:229-236.
- 7> Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A et al: Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a cancer and leukemia Group B study. J Clin Oncol 1988;6:261-269.
- 8> Perez CA, Gram. ML, Taylor ME et al: Management of locally advanced carcinoma of the breast: I Non.inflammatory. Cancer 1994;74:453-465.
- 9> Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N et al: The effect of systemic therapy on locoregional control in locally advanced breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:949-960.
- 10> Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU et al: Management of stage III breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. Cancer 1988; 62: 2507-2516
- 11> Querer HM, Newman LA, Smith TL et al: Clinical course of breast cancer patients with complete pathological primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicine-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1999;17:460-469.
- 12> Danforth DN, Zujewski J, O'Shaughnessy J et al: Selection of local therapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA,B breast cancer Ann Surg Oncol 1998;5:150-158.
- 13> Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN et al: Inflammatory breast cancer: Clinical features and the role of multimodality therapy. Breast J 1996;2:345-352.

- 14>** Thomas F, Arriagada R, Spielmann M et al: Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1995;78:2286-2290.
- 15>** Fleming RYD, Asmar L, Buzdar AU et al: Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:452-461.
- 16>** Schafer P, Alberto P, Forni M et al: surgery as a part of a combined modality approach for inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 1987;59:1063-1067.
- 17>** Brun B, Otmezguine Y, Feuilhade F et al: Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy versus breast conservation. *Cancer* 1988;61:1096-1103.
- 18>** Gunduz N, Fisher B, Saffer EA: Effect of surgical removal on growth and kinetic of residual tumor. *Cancer Res* 1979;39:3861-3865.
- 19>** O'reilly MS, Holmgren L, Chen C et al: Angiostatin induces a sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nature Med* 1996;2:869-892.
- 20>** Goldie JH, Coldman AJ: A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733.
- 21>** Fisher B, Brown Am Mamounas E et al: Effect of preoperative chemotherapy on loco-regional disease in women with operable breast cancer. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-2493.
- 22>** Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685.
- 23>** Bear HD, Anverson S, Smith RE et al: A randomized trial comparing preoperative doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preoperative AC followed by preoperative docetaxel (T) and to preoperative AC followed by postoperative T in patients with operable breast cancer: Results of NSABP B-27, abst 26.
- 24>** Dixon J, Love C, Bellamy et al: Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66:191-199.
- 25>** Ellis M, Coop A, Singh B et al: Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and ErbB-2 positive estrogen-receptor positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial *J Clin Oncol* 2001; 19:3308-3816.
- 26>** Milla-Santos A, Milla I, Rallo L et al: anastrozole (A) as neoadjuvant (NEO) therapy for hormona-dependent locally advanced breast cancer (LABC) in postmenopausal (PM) patients (pts). *Breast Cancer Res Trat* 2001; abs. 302.