

Análisis de efectividad de la epirubicina neoadyuvante en dosis convencional en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado

Erika Ruiz-García,* Nicolás Ramírez-Torres,** César López-Camarillo,*** Laurence A Marchat,**** Juan Alejandro Silva,***** Jorge Alberto Guadarrama-Orozco,* Horacio Astudillo-de la Vega*****

RESUMEN

Objetivo: Estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA). El propósito fue evaluar la respuesta patológica completa con quimioterapia neoadyuvante con dosis convencional del esquema con 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC respectivamente). **Pacientes y métodos:** Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en etapa III fueron seleccionadas de enero de 1999 a diciembre de 2000. 63 pacientes recibieron FEC (500 mg/m², 75 mg/m² y 500 mg/m², respectivamente) cada tres semanas por cuatro ciclos seguido de cirugía y radioterapia. Las pacientes también recibieron quimioterapia adyuvante. Se evaluaron variables como la edad, tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral inicial, tamaño clínico del ganglio axilar previo y posterior a la quimioterapia y quimioterapia adyuvante. **Resultados:** Se obtuvo una tasa de respuesta clínica objetiva (RO) de 77.7% (RC 19%; RP 58.7%), una tasa de respuesta patológica completa (RPC) de 14.2% (n = 9) y una tasa de ganglios axilares negativos de 33.3% (n = 21). Los datos predominantes fueron mayor edad (60.3%), tamaño de tumor categoría T3 (44.4%), conglomerado axila N2 (61.9%), etapa IIIA (57.1%), tumor moderadamente diferenciado (66.6%), adenocarcinoma ductal (75%) y ausencia de permeación vascular (81%). **Conclusión:** Este estudio mostró que el

ABSTRACT

Objective: A retrospective cohort study of patients with locally advanced breast cancer (LABC). The purpose was to evaluate the pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy with conventional dose schedule with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC respectively). **Patients and methods:** Patients diagnosed with stage III breast cancer were selected from January 1999 to December 2000. 63 patients received FEC (500 mg/m², 75 mg/m², and 500 mg/m², respectively) every 3 weeks for 4 cycles followed by surgery and radiotherapy. The patients also received adjuvant chemotherapy. Variables such as age, histological type, histological grade, initial tumor size, and clinical axillary node size before and after chemotherapy, adjuvant chemotherapy were evaluated. **Results:** A clinical objective response rate (ORR) of 77.7% (RC 19%; RP 58.7%) a pathological complete response rate (RPC) of 14.2% (n = 9) and negative axillary lymph rate of 33.3% (n = 21) were obtained. The predominant data were old patient (60.3%), tumor size category T3 (44.4%), lymph node conglomerate type N2 (61.9%), stage IIIA (57.1%), moderately differentiated tumor (66.6%), ductal adenocarcinoma (75%) and absence of vascular permeation (81%). **Conclusion:** This study showed that neoadjuvant FEC scheme of four cycles with conventional dose for treating patients with LABC presented a low rate of RPC.

* Laboratorio de Medicina Traslacional, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F., México.
 ** Unidad de Investigación, Nanopharmacia Diagnóstica S.A. de C.V., México, D.F., México.
 *** Laboratorio de Oncogenómica y Proteómica del Cáncer, Programa de Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México, México, D.F., México.
 **** Programa de Biomedicina Molecular y Biotecnología, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., México.
 ***** Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional «Siglo XXI», IMSS, México, D.F., México.
 ***** Oncología Molecular, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional «Siglo XXI», IMSS.

esquema FEC neoadyuvante de cuatro ciclos con dosis convencional para tratar pacientes con CMLA presentó una baja tasa de RPc.

Palabras clave: Quimioterapia neoadyuvante, cáncer de mama localmente avanzado.

Key words: Neoadjuvant chemotherapy, locally advanced breast cancer.

INTRODUCCIÓN

La historia natural del cáncer de mama se caracteriza por una marcada heterogeneidad. Algunas pacientes presentan un curso clínico indolente, mientras que otras experimentan una rápida progresión de la enfermedad y muerte en un corto periodo.¹

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es un problema de salud pública en México con una incidencia de 30 a 60%² debido principalmente al diagnóstico tardío. El CMLA se refiere a un amplio grupo heterogéneo de tumores, agrupa a tumores demasiado grandes (mayores de 5 cm), tumores de cualquier tamaño asociados a lesiones de la piel (edema, ulceración, nódulos satélites, eritema) o fijos a la pared torácica. También incluye conglomerados ganglionares de las regiones ipsilaterales: axilar, subclavicular y supraclavicular.³

Actualmente la quimioterapia neoadyuvante (QN), junto con el tratamiento locorregional, es el tratamiento de elección en el manejo de las pacientes con CMLA; la QN seguida de cirugía y radioterapia forman parte del tratamiento multimodal.⁴

La QN^{5,6} es utilizada como la modalidad terapéutica de elección más importante para el tratamiento de las pacientes con CMLA.⁷⁻¹⁰ La QN también es conocida como quimioterapia primaria,⁷ preoperatoria⁸ o de inducción.¹¹

La administración de la terapia sistémica primaria en pacientes con enfermedad localmente avanzada e inoperable consiste en dar tratamiento sistémico citotóxico antes de manipular quirúrgicamente el tumor, debido a que las células tumorales se han diseminado.

La quimioterapia sistémica permite erradicar las micrometástasis a distancia y la reducción del volumen tumoral, lo que favorece la extirpación quirúrgica del tumor e incluso en algunas pacientes hace posible realizar una cirugía conservadora.^{5,12,13}

La respuesta refleja un ensayo *in vivo* de la quimiosensibilidad del tumor y ha demostrado eficacia con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) prolongada.^{3,14,15}

El objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta tumoral al tratamiento con QN en pacientes con cáncer de mama en etapa clínica III con dosis convencional de epirrubicina de cuatro ciclos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de una cohorte de 63 pacientes consecutivas con diagnóstico de cáncer de mama en EC III, las cuales fueron manejadas en forma multimodal en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional «Siglo XXI», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el periodo comprendido de enero de 1999 a diciembre de 2000.

Se consultó la base de datos (expedientes clínicos y electrónicos) del Servicio de Tumores de Mama para identificar a las pacientes manejadas con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y radioterapia. Las pacientes también recibieron quimioterapia adyuvante.

Selección de la paciente

Las pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama en etapa III fueron seleccionadas de acuerdo con las guías del AJCC 2002 (en aquel momento).¹⁶ El cáncer se confirmó por medio de una biopsia incisional previa al tratamiento multimodal. Las pacientes debieron presentar un estado funcional de la OMS de 0 o 1 con función renal, hepática y cardíaca adecuada.

A cada paciente se le realizó una historia clínica, examen físico completo, estudios séricos de biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático y renal. Los estudios de extensión realizados fueron una radiografía de tórax, gammagrafía ósea y ultrasonido hepático.

Se excluyeron del estudio a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tipo inflamatorio y de cualquier otro tumor maligno previo.

Esquema de tratamiento

Los pacientes recibieron quimioterapia con 5-fluorouracilo 500 mg/m², epirrubicina 75 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² (FEC) por vía intravenosa (IV), el día uno de cada tres semanas. La premedicación IV indicada en cada ciclo de quimioterapia consistió en ondansetrón 8 mg, dexametasona 8 mg y ranitidina 50 mg. El fármaco antiemético indicado al término de cada ciclo de quimioterapia fue el tropisetron 5 mg o granisetron 1 mg VO para mitigar o evitar el estado de náusea y vómito.

Definición de los criterios de respuesta

La respuesta clínica del tumor mamario y de los ganglios fue medida bidimensionalmente. Conforme a los criterios de WHO,¹⁷ la respuesta clínica completa (RC) se definió como la ausencia de actividad tumoral en la mama y en los ganglios axilares. La respuesta clínica parcial (RP) se definió como la disminución del tamaño tumoral de 50% o más. La enfermedad progresiva (EP) se definió cuando hubo un incremento superior a 25% en el tamaño del tumor mamario o se observó la presencia de nuevas lesiones. La enfermedad estable (EE) se consideró cuando los casos no encontraron la definición de RC, RP o EP.

La respuesta patológica a la QN se clasificó de acuerdo con los criterios de Chevallier.¹⁸ Clase 1: se definió como la ausencia de actividad tumoral en la mama y en los ganglios axilares (RPc). Clase 2: los hallazgos histológicos de células malignas no invasoras (carcinoma *in situ*) fueron incluidos en la categoría RPc. La respuesta del tumor de la paciente debió haber recibido al menos dos ciclos de tratamiento preoperatorio para ser considerada evaluable.

Tratamiento locorregional

La cirugía a realizar fue una mastectomía radical modificada (MRM) o una cirugía conservadora con disección radical de axila. La radioterapia se indicó en las pacientes con cuatro o más ganglios positivos o con tumor mayor de 5 cm, se aplicó una dosis de 50 Gy en 25 fracciones en la pared torácica y en las zonas linfoportadoras.

MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue descriptivo. El objetivo primario de valoración fue la tasa de RPc y el objetivo secundario de valoración fue la tasa de respuesta objetiva (RC + RP). Los datos se expresaron como frecuencias y porcentajes en las variables categóricas.

Para el análisis descriptivo se evaluaron las siguientes variables: edad de la paciente, etapa clínica, tipo histológico, grado de diferenciación del tumor, permeación linfovascular, tipo de cirugía, presencia de ganglios positivos, grado de respuesta clínica y patológica en la mama y de los ganglios postquimioterapia, radioterapia adyuvante y esquema de quimioterapia adyuvante.

La información de los datos y análisis estadísticos se realizó con el programa de Excel.

RESULTADOS

Todas las pacientes fueron manejadas de manera multidisciplinaria, iniciando su tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante, seguido de cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante.

Un total de 63 pacientes con CMLA fueron evaluables. Las características clínicas y del tumor basales se muestran en el *cuadro I*. La mediana de la edad de las pacientes fue de 53 años (intervalo de 34 a 78).

La distribución por estadio fue de 36 pacientes (57.1%) en EIIIA y 27 (42.8%) en EIIIB. El tipo histológico predominante identificado fue el adenocarci-

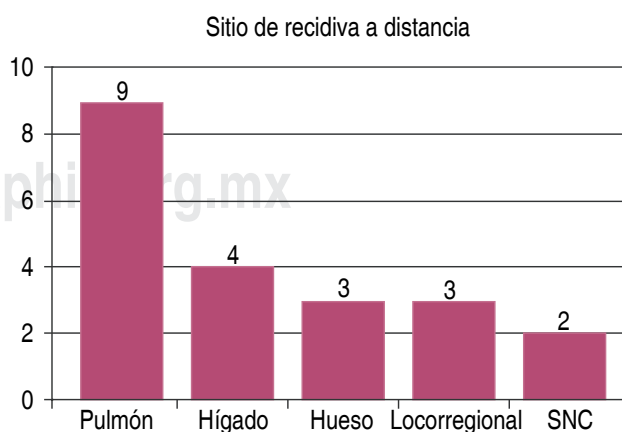


Figura 1. Se presentaron 21 recidivas a distancia (33.3%).

Cuadro I. Características basales clínicas y del tumor.

Variable de estudio	n = 63 (%)
Edad, años	25 (39.6)
≤ 50	38 (60.3)
> 50	
Tamaño del tumor	
T2	10 (15.8)
T3	28 (44.4)
T4	25 (39.6)
Estado ganglionar clínico	
N1	24 (38.0)
N2	39 (61.9)
Etapas clínicas	
IIIA	36 (57.1)
IIIB	27 (42.8)
Grado histológico	
BD	6 (9.5)
MD	42 (66.6)
PD	15 (23.8)
Tipo histológico	
Adenocarcinoma ductal	47 (74.6)
Adenocarcinoma lobular	10 (15.8)
Adenocarcinoma mixto	6 (9.5)
Invasión linfovascular	
Ausente	51 (80.9)
Presente	12 (19.0)

Cuadro II. Características del tratamiento multimodal.

Tipo de tratamiento	n = 63 (%)
Tipo de cirugía	
Mastectomía radical modificada	59 (93.6)
Cirugía conservadora con disección axilar	4 (6.3)
Quimioterapia adyuvante	
Docetaxel	29 (46.1)
FEC	18 (28.5)
Otro	16 (25.3)
Radioterapia adyuvante	
Precirugía	16 (25.3)
Postcirugía	43 (68.3)
No recibió	4 (6.3)

Cuadro III. Grado de respuesta clínica y patológica postquimioterapia en pacientes con CMLA.

Tipo de respuesta	n = 63 (%)	RO: RC + RP (%)
Respuesta clínica		
Respuesta completa	12 (19.0)	77.7
Respuesta parcial	37 (58.7)	
Enfermedad estable	14 (22.2)	
Respuesta patológica completa		
Sí	9 (14.2)	
No	54 (85.7)	

noma ductal en 75% (n = 47); de acuerdo con el grado histológico, el tumor moderadamente diferenciado fue el de mayor predominio en 66.6% (n = 42) y la permeación linfovascular estuvo ausente en 81% (n = 51) de los casos.

La MRM se realizó en la mayoría de los casos en 93.6% (n = 59) y la cirugía conservadora con disección radical de axila sólo se realizó en un grupo limitado de pacientes en 6.3% (n = 4). En cuanto al manejo con radioterapia, se aplicó en 16 pacientes (25.3%) en forma preoperatoria y en 43 (68.3%) en forma postoperatoria.

Respuesta clínica

Todas las pacientes fueron elegibles para evaluar el grado de respuesta clínica y de respuesta patológica después de aplicar cuatro ciclos de QN.

Se obtuvo una tasa de RO de 77.7% (RC 19.0%; RP 58.7%). De los 63 casos, se documentó mediante evaluación clínica una reducción mayor a 50% de los tumores T3-4 en 81.2% de los casos tras quimioterapia, lo que permitió realizar un mejor control local con cirugía. La mayoría de las remisiones completas ocurrieron en EIIIA (Cuadro III).

Respuesta patológica

La información de la RPc se obtuvo del estudio de la pieza quirúrgica. Los datos mostraron una tasa de

RPc de 14.2% (n = 9) y una tasa de no RPc de 85.7% (n = 54) (*Cuadro III*).

Se evaluó el estudio histopatológico del estado ganglionar axilar posterior a QN y cirugía, la mediana de ganglios resecados fue de 16 (intervalo de 9 a 40). La persistencia de la metástasis ganglionar axilar ocurrió en 66.6% (n = 42) de los casos. De estos 42 casos, 14 (33.3%) presentaron ruptura capsular.

DISCUSIÓN

La valoración de la respuesta a la quimioterapia es un tema de suma importancia en el tratamiento oncológico que permite identificar la resistencia tumoral, modificar el esquema y utilizar otros medicamentos. Aproximadamente 80% de las pacientes demuestran respuesta clínica a la QN, pero sólo de 3 a 16% tendrán una RPc con el uso de una antraciclina de 3-4 ciclos.^{3,7,10,15,19}

La valoración de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante tanto en la mama como en los ganglios linfáticos axilares proporciona una información pronóstica importante. Se ha observado que las pacientes con una RPc tienen periodos libres de enfermedad y sobrevida global más prolongados.³

La RPc es un factor predictivo importante para la supervivencia, así como de la recidiva a distancia en pacientes con CMLA.^{3,13,15,20} La respuesta patológica ha sido correlacionada con el tamaño tumoral y la ausencia de receptores estrogénicos. El grado nuclear alto también ha sido relacionado como factor predictor de la respuesta a quimioterapia. El resultado de la RPc en nuestro estudio fue similar a lo reportado por otros autores.^{7,10,15,19}

La indicación de la radioterapia en CMLA ha generado controversia durante las pasadas décadas. Ante la evidencia de que la radioterapia puede reducir el riesgo de falla locorregional después de la mastectomía (aproximadamente en dos terceras partes), el debate permanece en algunos subgrupos que presentan mayor riesgo de recidiva locorregional como es el tumor residual postquimioterapia, un tumor mayor de 5 cm, enfermedad multicéntrica y persistencia de ganglios positivos postquimioterapia.²¹

El EBCTCG documentó que el uso de radioterapia postcirugía en pacientes con enfermedad de cáncer de mama mostró una clara ventaja en la supervivencia global en las pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria (en la pared torácica y zonas linfoportadoras) con ganglios positivos.²²

El riesgo de recidiva local a cinco años se redujo de 22.8 a 5.8%, el riesgo de mortalidad por cáncer de mama a 15 años disminuyó de 60.1 a 54.7% (reducción de 5.4%, p = 0.0002) y la mortalidad total se redujo 4.4% (64.2% versus 59.8%, p = 0.0009). Los conflictos persisten por lo que las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) ha establecido grupos multidisciplinarios de trabajo con el objeto de establecer una terapia capaz de reducir el riesgo de recidiva locorregional así como de la recidiva a distancia.²³

En este estudio no fue posible establecer diferencias en las pacientes con radioterapia preoperatoria frente al grupo que recibió radioterapia postcirugía debido al número de pacientes que componen cada grupo; sin embargo, dos terceras partes de las pacientes recibieron radioterapia posterior a la mastectomía como lo establecen los estudios antes mencionados.

Se recomienda quimioterapia adyuvante a toda paciente que presente un tumor mayor de 2 cm, ganglios metastásicos, enfermedad invasora moderada o escasamente diferenciada y con receptores hormonales negativos.^{3,7}

En este estudio las pacientes recibieron quimioterapia adyuvante (*Cuadro II*), aunque los criterios de su indicación fueron uniformes; no se logró sacar conclusiones por el número limitado de casos que componen cada grupo.

A pesar de las nuevas pautas de manejo, muchas pacientes presentan recidiva a distancia y más de un tercio de ellas mueren de enfermedad metastásica, por lo que se considera importante realizar estudios que identifiquen los factores de riesgo asociados a la recidiva en pacientes con cáncer de mama en etapa clínica III.

En nuestro estudio, un tercio (33.3%) de las pacientes con una respuesta patológica no completa han desarrollado enfermedad metastásica (*Figura 1*), principalmente en pulmón e hígado. No se registró recidiva a distancia en el grupo de pacientes con RPc.

Para mejorar los resultados clínicos y sobre todo la respuesta patológica en pacientes con CMLA se requiere llevar a cabo diversas líneas de investigación con el fin de que estos nuevos regímenes de quimioterapia establezcan una terapéutica más eficaz.

CONCLUSIONES

Este estudio demostró que el esquema FEC neoadyuvante de cuatro ciclos con dosis convencional de

antraciclinas para tratar pacientes con CMLA presentó una baja tasa de RPc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989; 63: 181-187.
2. Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. GAMO. 2008; 7 Supl. 6: 2.
3. Shenkier T, Weir L, Levine M et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ*. 2004; 170: 983-994.
4. Esteve FJ, Hortobagyi GN. Integration of systemic chemotherapy in the management of primary breast cancer. *Oncologist*. 1988; 3: 300-313.
5. Jacquillat C, Weil M, Baillet F et al. Results of the neoadjuvant chemotherapy, and external and radiation therapy in breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990; 66: 119-129.
6. Cocconi G, di Blasio B, Bisagni G et al. Neoadjuvant chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective randomized study. *Am J Oncol*. 1990; 13: 226-232.
7. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1988; 62: 2507-2516.
8. Fisher B, Brown AM, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 2483-2493.
9. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 93-100.
10. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 3412-3417.
11. Feldman DL, Hortobagyi GN, Buzdar AU et al. Pathologic assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res*. 1986; 46: 2578-2581.
12. Calais G, Berger C, Descamps P et al. Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer*. 1994; 74: 1283-1288.
13. 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.
14. Valero VV, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer. *The Oncologist*. 1996; 1: 8-17.
15. 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: 460-469.
16. Singletary SE, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (17): 3628-3636.
17. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981; 47: 207-214.
18. Chevallier B, Roche H, Oliver JP et al. inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*. 1993; 16: 223-228.
19. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant therapy of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4958-4965.
20. Chollet P, Amat S, Cure H et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer*. 2002; 86: 1041-1046.
21. Lee MC, Jagsi R. Postmastectomy radiotherapy: indications and controversies. *Surg Clin N Am*. 2007; 87: 511-526.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival. An overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005; 366: 2087-2106.
23. Recht A et al. Postmastectomy radiation therapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2003; 83: 995-1013.

Correspondencia:
Horacio Astudillo-de la Vega
Cauhtémoc Núm. 330,
Col. Doctores, 06720,
México D.F., México.
E-mail: hastud2@aol.com