

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Cáncer de mama

*A. León B.

DESCRIPCION

Casi todos los cánceres de mama son adenocarcinomas que aparecen de los lóbulos mamarios o unidades lobulares ductales terminales. Menos del 1% de los tumores malignos de la mama son carcinomas de glándulas sudoríparas, sarcomas y *cystosarcomas phyllodes* maligno. Existe controversia respecto a la secuencia del desarrollo de los adenocarcinomas. La idea más aceptada es que existe un *continuum* desde la hiperplasia atípica pasando por el carcinoma *in situ* hasta cáncer invasivo, pero esto no ha sido firmemente establecido. Puede ser que la lesión conocida como carcinoma lobular *in situ* sea simplemente una lesión marcador de alto riesgo, más que ser precancerosa *per se*.

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de mama ha experimentado un aumento en su frecuencia en Chile desde los años 30. En este momento ocupa el 4º lugar como sitio de mayor frecuencia de cáncer en las mujeres (1 de cada 34 mujeres desarrollará cáncer de mama) y el 4º como causa de muerte. Su incidencia es de alrededor de 13.8/100.000 mujeres.

* Departamento Hematología-Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

BILATERALIDAD

El riesgo de cáncer de mama bilateral clínicamente evidente es de 4 a 10%. La probabilidad de que un cáncer de mama coexista con otro de la otra mama (cáncer de mama bilateral diagnosticado en forma simultánea) es de 1 a 2%.

MULTICENTRICIDAD

La multicentricidad histológica, dentro de la misma mama, de un cáncer infiltrante de la mama varía entre 13 y 75% (promedio 40%). El compromiso histológico de la mama opuesta, clínicamente normal, al existir un carcinoma infiltrante de mama es de alrededor de 16%. El carcinoma lobular *in situ* o infiltrante se asocia a un mayor riesgo (hasta 40%) de multicentricidad o bilateralidad clínicamente demostrable.

PROGRESOS DE LOS ULTIMOS AÑOS

El cáncer mamario ha experimentado una verdadera revolución en su manejo, debido a la utilización clínica de varios elementos, como la mamografía, los tratamientos conservadores, la quimioterapia adyuvante, la determinación de receptores hormonales, la aparición de tratamientos hormonales menos tóxicos y el estudio de oncogenes.

DETECCION PRECOZ

En los últimos 20 años ha habido progreso en la detección precoz del cáncer de mama, gracias a la introducción de la mamografía como método de *screening* y a la popularización de la técnica del autoexamen mamario, lo que se refleja en una mayor proporción de pacientes que consultan en etapas tempranas.

TRATAMIENTO CONSERVADOR

Otro progreso de los últimos años ha sido la integración de la cirugía con otras modalidades terapéuticas, especialmente la radioterapia, lo que ha permitido la utilización del tratamiento conservador de la mama en las etapas tempranas, con resultados equivalentes a los obtenidos con mastectomía radical, pero con menor mutilación.

ONCOGENES

En algunos cánceres de mama se ha detectado la amplificación de ciertos proto-oncogenes, lo cual tiene importancia pronóstica. Entre ellos están el *neu/HER-2*, *H-ras*, *c-myc*, *int-2* y genes de receptores hormonales. Estos estudios están dejando de ser experimentales y ya están siendo utilizados en clínica, en algunos centros.

FACTORES DE RIESGO

Algunos factores se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama, entre los que se cuentan una historia personal de cáncer de mama (para cáncer bilateral), historia familiar de cáncer de mama en madre o hermana, historia personal de cáncer lobular *in situ* (neoplasia lobular) o papiloma múltiple, actividad menstrual prolongada (menarquia precoz, menopausia tardía), nuliparidad o primer embarazo después de 35 años, etc.

La "enfermedad fibroquística" ha sido considerada a menudo como sospechosa de ser una condición precancerosa. No tienen un riesgo mayor de cáncer de mama las mujeres con adenosis esclerosante o adenosis florida, metaplasia apocrina, quistes mamarios, ectasia ductal, fibroadenoma, fibrosis, hiperplasia moderada, mastitis y metaplasia escamosa; tienen un riesgo leve-

mente aumentado (1.5 a 2 veces el normal), las mujeres con hiperplasia moderada o florida y papiloma con núcleo fibrovascular. Las mujeres con los diagnósticos señalados más adelante tienen un riesgo moderadamente aumentado de cáncer de mama infiltrante (2 a 5 veces el normal) comparado con las mujeres que nunca tuvieron una biopsia de mama: hiperplasia atípica, ductal o lobular.

ETIOLOGIA

Se desconoce la causa del cáncer de mama. Se sabe que la estimulación estrogénica no balanceada puede causar hiperplasia epitelial en animales y que las mujeres que tienen menopausia precoz o castración quirúrgica temprana tienen un riesgo menor de cáncer de mama. El cáncer de mama parece no aumentar en relación al uso de anticonceptivos orales. Respecto al uso de estrógenos en la menopausia, no hay datos concluyentes, pese a verse con cierta frecuencia pacientes con cáncer de mama que han recibido estrógenos en el pasado reciente.

Hay algunos datos que indican que una dieta rica en grasas promueve el desarrollo de tumores mamarios en roedores, luego de administración de carcinógenos. La relación entre la dieta y el cáncer de mama en los seres humanos no está clara.

Los factores genéticos juegan un rol importante. Las mujeres cuyas madres o hermanas tuvieron un cáncer de mama tienen un riesgo adicional. Si los miembros afectados de la familia tuvieron cáncer de mama bilateral o en edad premenopáusica, el riesgo aumenta substancialmente. Sin embargo, si la madre de una mujer tuvo cáncer de mama después de la menopausia y fue unilateral, el riesgo aumenta sólo levemente. Las mujeres que tienen historia familiar de cáncer de cérvix, endometrio o colon, también tienen un riesgo mayor. La lactancia no tiene un rol protector, contrario a la creencia popular.

PREVENCION

El cáncer de mama no es una enfermedad que se pueda prevenir, por lo que su control depende totalmente del diagnóstico precoz y del tratamiento adecuado.

SCREENING

Existen 2 métodos de *screening* en uso actualmente: el autoexamen y la mamografía.

El autoexamen es una técnica simple que tiene la capacidad de detectar el cáncer de mama en una etapa temprana, lo cual mejora su pronóstico. Es relativamente barato de enseñar y no cuesta dinero hacerse. La desventaja es que muchas mujeres no se lo efectuarán.

Existe controversia acerca de la efectividad de la mamografía, pese a que varios estudios han demostrado una reducción de la mortalidad en las mujeres sometidas a mamografía, respecto a los controles.

Respecto a este punto, la *American Cancer Society* recomienda lo siguiente:

1. Las mujeres deben tener una mamografía basal entre los 35 y 40 años.
 2. Mamografía cada 2 años entre los 40 y 49 años.
 3. Mamografía anual a partir de los 50 años.
- (Las mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer de mama debieran hacerse una mamografía anual entre los 40 y 49 años).

HISTORIA NATURAL

El cáncer de mama es una enfermedad con una larga fase en la cual no es posible hacer el diagnóstico clínico (fase preclínica, que puede durar varios años). Una vez diagnosticado tiene una evolución crónica, arrastrada.

Si las pacientes de cáncer de mama no son tratadas, tienen una mediana de supervivencia de casi 2,5 años. A los 5 años sigue vivo más del 20% de las pacientes. A los 10 años todavía sobrevive alrededor del 10% de las pacientes. Por esto, la supervivencia en cáncer de mama no sólo debe expresarse a 5 años, ya que este es un tiempo muy corto en esta enfermedad crónica, sino que se usa también la supervivencia a 10 años.

Para efectos de evaluar el control loco-regional, se usa la evaluación a 3 años, ya que el 80% de las fallas locales o regionales, ocurre dentro de este lapso.

SINTOMAS Y SIGNOS

Los síntomas del cáncer de mama preinvasivo son mínimos. El carcinoma intraductal puede a veces presentarse como una pequeña masa. Una descarga

espontánea unilateral por el pezón puede indicar un cáncer de mama temprano, pero más frecuentemente se debe a papiloma intraductal.

La enfermedad de Paget del pezón, caracterizada por eritema y cambios eczematoideos es diagnóstica de un carcinoma temprano que compromete el pezón.

El síntoma más común de cáncer de mama es un nódulo indoloro, firme, irregular en la mama. Si la lesión progresa hasta comprometer los ligamentos suspensorios de la mama, puede aparecer retracción de la piel o del pezón. Un nódulo que penetra la fascia profunda de la mama puede invadir el músculo subyacente o el hueso, causando fijación del tumor a la pared torácica. La paciente debe examinarse en busca de compromiso linfático axilar o supraclavicular. Los tumores agresivos con extensa permeación linfática pueden producir un aspecto eritematoso de la piel (cáncer inflamatorio) el que puede ser confundido fácilmente con celulitis.

La permeación linfática puede también causar edema de la piel, con el consiguiente agrandamiento de los poros de la piel que se llama comúnmente piel de naranja. En la enfermedad avanzada son comunes la ulceración y la infiltración directa de la piel por tumor. El tumor puede causar compresión de la vena yugular produciendo un síndrome de la vena cava superior o puede haber compromiso extenso de la piel de la pared torácica, produciendo carcinoma en coraza. El cáncer de mama frecuentemente da metástasis a hueso, hígado y cerebro, pero puede comprometer otros órganos; sin embargo, la mayoría de las pacientes se presenta con enfermedad clínicamente confinada a la mama y menos del 10% se presenta con metástasis clínicamente evidentes.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El examen físico junto a una buena historia clínica siguen siendo los pilares esenciales para el diagnóstico. La mamografía ha permitido hacer el diagnóstico en mujeres portadoras de tumores no palpables y efectuar detección masiva en mujeres asintomáticas (*screening*), con lo cual han podido tratarse cánceres mínimos (carcinoma intraductal, carcinoma *in situ* y carcinoma invasor de menos de 0.5 cm), que se asocian a excelente pronóstico, reduciéndose la mortalidad en alrededor de

un 30%. En una paciente que presente un tumor palpable, debe hacerse la mamografía ya que existe la posibilidad de tumores multicéntricos, o bilaterales, o de que la tumoración que se palpa corresponda a una lesión benigna y coexista con otra, de carácter maligno, no palpable.

Otros métodos de diagnóstico, como la ecografía no reemplazan a la mamografía y tienen un rol secundario en el diagnóstico, sirviendo más bien como elementos de apoyo, de uso complementario. La termografía ha sido descartada como método útil en el cáncer de mama.

La paciente con una masa mamaria persistente o con una mamografía anormal debe hacerse una investigación diagnóstica. La evaluación diagnóstica puede incluir una aspiración con aguja fina para determinar si la lesión es sólida o quística, aspiración con aguja para citología, aspiración de un trozo de tejido con aguja gruesa y biopsia a cielo abierto. Los quistes simples requieren solamente de aspiración del líquido y neucistografía. Si la masa desaparece completamente después de la evacuación del quiste no se hace más tratamiento. Sin embargo las pacientes con una masa residual luego de la aspiración y las pacientes cuyo quiste tenía contenido hemorrágico, deben ser referidas para mejor evaluación.

En la evaluación pre-tratamiento de una paciente en que se sospeche un cáncer de mama, aparte de la historia y examen físico y de la mamografía, debe hacerse hemograma y perfil bioquímico (o similar) y radiografía de tórax.

FACTORES PRONOSTICOS

Confieren mal pronóstico (mayor probabilidad de enfermedad recurrente) los siguientes hechos:

- Ganglios axilares palpables (positivos).
- Tamaño del tumor sobre 5 cm.
- Alto grado nuclear
- Ca infiltrante, mal diferenciado, que invade vasos sanguíneos o linfáticos.
- Ausencia de Receptores de Estrógenos o Progesterona en el tumor.
- Tumor de alta velocidad de crecimiento (fracción alta en fase S).

El estado de los ganglios axilares es el predictor más

importante de la recurrencia y sobrevida. El 70% de las pacientes con ganglios negativos sobrevive 10 años. El pronóstico empeora a medida que el número de linfonodos comprometidos aumenta. Alrededor del 40% de las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos sobrevive a 10 años, y sólo el 15% de aquellas que tienen 4 o más ganglios positivos. El compromiso ganglionar sirve como marcador de la presencia de micrometástasis y riesgo de recurrencia.

Al revés de lo que ocurre con otros cánceres, las pacientes tratadas por cáncer de mama permanecen en riesgo de recurrencia después de los 5 años. Las tasas de sobrevida a 5 y 10 años son las siguientes: Etapa I: 80-95% a 5 años, 62-73% a 10 años. Etapa II: 71% a 5 años, 53-55% a 10 años. Etapa III: 38-42% a 5 años, 31% a 10 años. Etapa IV: 25% a 5 años, excluyendo el carcinoma inflamatorio, cuya sobrevida promedio es de alrededor de 18 meses.

En general, con los métodos de tratamiento actuales, sobreviven a 5 años, 3 de cada 4 pacientes con tumor confinado a la mama, la mitad de las pacientes con tumor que comprometía los ganglios axilares y el 10% de las que tenían metástasis a distancia clínicamente evidentes.

SITIOS DE DISEMINACION

El cáncer de mama se disemina por extensión directa, por vía linfática y vía hemática.

Los sitios más frecuentemente afectados son:

- Esqueleto, especialmente la pelvis y columna vertebral
- Pulmón y pleura, dando metástasis pulmonares, linfangitis carcinomatosa y derrame pleural.
- Hígado y peritoneo, dando metástasis hepáticas y carcinomatosis peritoneal.
- Cerebro: se compromete raramente, apareciendo metástasis cerebrales o carcinomatosis meníngea.

NOTA: Recordar que la extensión a los ganglios linfáticos, especialmente axilares, ocurre con alta frecuencia (diseminación regional).

DETERMINACION DE LA EXTENSION DE LA ENFERMEDAD (Etapificación).

Se efectúa clasificando la paciente según las caracte-

terísticas de su enfermedad. Se definen los datos del tumor primario, los ganglios linfáticos regionales y las metástasis a distancia (TNM). El sistema de etapificación TNM ha sido adoptado por la UICC y el AJC.

Tumor primario (T)

- TX El tumor no puede evaluarse.
- T0 No hay evidencia de tumor primario en la mama.
- T1S Enfermedad de Paget del pezón, sin tumor demostrable. (La enfermedad de Paget con tumor demostrable, se clasifica de acuerdo a las características del tumor).
- T1 Tumor de 2 cm o menos, en su diámetro máximo sin compromiso de piel.
- T1a Sin fijación a fascia pectoral, o músculo.
- T1b Con fijación a la fascia pectoral y/o músculo.
- T2 Tumor de más de 2 cm y menos de 5 cm de diámetro máximo.
- T2a Sin fijación a fascia pectoral o músculo.
- T2b Con fijación a fascia pectoral o músculo.
- T3 Tumor de más de 5 cm en su diámetro máximo.
- T3a Sin fijación a fascia pectoral o músculo.
- T3b Con fijación a fascia pectoral o músculo.
- T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la piel o pared torácica (costillas, m. intercostales, m. serrato anterior, pero no m. pectoral mayor).
- T4a Fijación a pared torácica.
- T4b Edema, incluyendo piel de naranja, ulceración de la piel de la mama o nódulos satélites cutáneos confinados a la misma mama.
- T4c Los 2 hechos anteriores juntos.
- T4d Carcinoma inflamatorio.

NOTA: puede haber retracción de la piel o el pezón u otros cambios cutáneos, salvo los mencionados en T4b, sin que cambie la clasificación de T1, T2 ó T3.

Ganglios linfáticos (N)

- NX Los ganglios linfáticos no pueden evaluarse clínicamente
- N0 Ausencia de ganglios palpables axilares homolaterales.
- N1 Ganglios axilares homolaterales móviles.
- N1a Se considera que no contienen tumor.
- N1b Se considera que contienen tumor.
- N2 Ganglios axilares homolaterales con tumor y fijos unos a otros o a otras estructuras.
- N3 Ganglios homolaterales supra o infraclaviculares

con tumor, o Edema del brazo.

Metástasis a distancia (M)

- MX No evaluadas.
- M0 Sin metástasis demostrables.
- M1 Con metástasis a distancia.

Agrupación por Etapas:

Etapa I:	T1a NO o N1a T1b NO o N1a	MO
Etapa II:	TO N1b T2a NO o N1a o N1b T2b NO o N1a o N1b	MO
Etapa IIIa:	Cualquier T3 N1 o N2	MO
Etapa IIIb:	Cualquier TN3 T4 cualquier N	MO
Etapa IV:	Cualquier T Cualquier N	M1

En resumen:

- Etapa 0: carcinoma *in situ* o tumor no detectable
- Etapa I: tumor de hasta 2 cm, sin adenopatías axilares palpables.
- Etapa II: tumor de entre 2 y 5 cm, con adenopatías axilares palpables.
- Etapa III : tumor de más de 5 cm o tumor con adenopatías axilares fijas.
- Etapa III_b: tumor que invade costilla, músculos intercostales o m. serrato anterior, carcinoma inflamatorio, ulceración de la piel, compromiso de linfonodos supraclaviculares.
- Etapa IV: metástasis a distancia.

Debe recordarse que la etapificación se hace en el momento que se diagnostica el cáncer de mama, y no debe cambiarse, a menos que se haya hecho en forma incorrecta.

TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de mama depende de la extensión de la enfermedad, la edad de la paciente, su estado menstrual y condiciones generales, el contenido de receptor hormonal del tumor y de otras variables. La

extensión de la enfermedad (etapa) se determina por la evaluación inicial de la paciente (etapa clínica) y los resultados del examen histológico de la pieza operatoria (etapa patológica).

Los objetivos del tratamiento son 2: en primer lugar, la obtención del control de la enfermedad en la mama y tejidos regionales (control loco-regional), con el mejor resultado estético posible, y en segundo lugar, la erradicación de las micrometástasis mediante la terapia sistémica (prolongación de la sobrevida).

1) ENFERMEDAD LOCALIZADA

a) TRATAMIENTO LOCO-REGIONAL

Cáncer de mama "temprano" (etapa I y II)

Aparte de la mastectomía radical (MR), las opciones de tratamiento incluyen la mastectomía parcial (MP), la tumorectomía, la mastectomía total y la mastectomía radical modificada (MSE). Existe alguna controversia respecto a los criterios para elegir una u otra modalidad, ya que los resultados de sobrevida y control local a largo plazo son similares. La elección del procedimiento debe hacerse considerando el tamaño del tumor, sus características histológicas, su localización dentro de la mama, el tamaño de la mama, la posibilidad de buena radioterapia y la historia familiar de la paciente.

La MR ha perdido popularidad en el último tiempo, y el método más utilizado es la MR modificada. Los métodos que conservan la mama se han ido haciendo más frecuentes y son los preferidos en el Hospital de la Universidad Católica de Chile (tumorectomía o MP, asociada a radioterapia).

La tumorectomía o MP (que en este texto se usan indistintamente) consiste en la resección del tumor, sin piel, con un margen de 0.5 cm de tejido macroscópicamente libre de tumor.

Dissección de la axila en pacientes sin ganglios axilares palpables: respecto a este punto existe alguna controversia. Hay grupos que disecan de rutina los niveles I y II, obteniendo así la información pronóstica y para decidir la utilización de quimioterapia adyuvante. Otros no efectúan dissección axilar en ausencia de ganglios palpables, con lo que evitan el edema de la mama, al cual se suele asociar la dissección axilar.

Criterio de selección para tumorectomía o MP

Cánceres de mama de hasta 5 cm de diámetro, unicéntricos, sin compromiso de la piel de la mama y sin ganglios axilares palpables o con ganglios clínicamente sin tumor (T_1 y T_2 , N_0 o N_{1a} , M_0 , o sea, Etapa I y II).

Este es el tratamiento que se efectúa en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile en las pacientes portadoras de cáncer de mama "temprano". Nota: En la Tumorectomía, la pieza operatoria es dividida en 2 partes: una para estudio histológico y la otra (habitualmente más pequeña) para estudio de receptores de estradiol (ER) y progesterona (PgR). Si la biopsia lenta confirma un cáncer, la paciente es sometida a estudio de extensión de su enfermedad: que incluye cintigrafía ósea, sólo si estos exámenes son normales -al igual que la Radiografía de Tórax y el chequeo multianalítico, que la paciente ya tenía antes de operarse-, se procede a la Radioterapia.

Si alguno de los exámenes demuestra diseminación de la enfermedad, la paciente se manejará como portadora de enfermedad metastásica y no se irradiará la zona de la mama y sus linfáticos. En ese caso, se utilizará la información de los ER y PgR para decidir el tratamiento más adecuado.

La radioterapia se ha demostrado de utilidad en mejorar el control loco-regional. En el caso de la tumorectomía o MP se irradia la mama, axila y hueso supraclavicular con 5.000 cGy más un refuerzo de 1.400 cGy en el lecho tumoral (61/2 semanas). Con esto se persigue erradicar las células tumorales de la mama y linfáticos regionales y al mismo tiempo preservar la mama.

Cáncer de mama "localmente avanzado" (Etapa III)

Los cánceres de mama mayores de 5 cm, multicéntricos, con compromiso de la piel, o con metástasis ganglionares (T_3 y T_4 , N_{1b} , N_2 , N_3) corresponden a cánceres localmente avanzados y no pueden tratarse en forma segura conservando la mama. En estas pacientes, se efectúa el estudio preoperatorio igual que en las pacientes con enfermedad localizada, luego se hace la Tumorectomía o Biopsia incisional, dependiendo del tamaño del tumor, y luego cintigrafía ósea. Si ésta es normal, se procede a la radioterapia de mama y linfáti-

cos periféricos, de un modo similar al descrito para enfermedad localizada, pero sin refuerzo al lecho tumoral. Pasadas 4 a 6 semanas de la radioterapia, se efectúa la MSE que es una MR modificada, en que se reseca la mama con su piel, las fascias de la axila y el contenido adiposo-ganglionar de la axila, desde el vértice a la base de la axila, incluyendo los grupos ganglionares pectoral (anterior) y subescapular (posterior).

b) Terapia sistémica (adyuvante)

Alrededor de la mitad de las pacientes con cáncer de mama operable (Etapas I, II y IIIa) sobreviven 10 años luego de la cirugía, y la otra mitad fallece por diseminación de la enfermedad, lo que hace presumir la existencia de micrometástasis al momento de operarse (enfermedad subclínica).

A. Quimioterapia adyuvante:

La quimioterapia adyuvante retarda la recurrencia y mejora la sobrevida de las mujeres con ganglios axilares positivos. El mayor beneficio se obtiene en las mujeres premenopáusicas, en que se reduce la mortalidad en 30% a 5 años. La utilización de combinación de drogas es mejor que los agentes únicos. El esquema más popular, y con el que existe más experiencia es el CMF (ciclofosfamida 600 mg/m² iv día 1, metotrexato 40 mg/m² iv día 1, 5-fluoracilo 600 mg/m² iv día 1, repitiendo cada 21 días, por 6 ciclos). Debe usarse la quimioterapia adyuvante a dosis máxima, a menos que aparezca toxicidad importante o mala tolerancia por la paciente.

En base a esto, luego de la cirugía, con o sin radioterapia, se puede utilizar quimioterapia adyuvante en las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama etapa II ó III.

B. Hormonoterapia adyuvante:

Se ha utilizado la manipulación endocrina para tratar las micrometástasis en cáncer de mama primario. La ooforectomía se ha estudiado en pacientes premenopáusicas, con resultados no concluyentes.

Más recientemente, se ha estudiado el efecto del tamoxifen (20mg/día p.o., por 1 ó 2 años), observándose un retardo en la recurrencia y modesta mejoría de la sobrevida (reducción en 20% a 5 años), en las pacientes

postmenopáusicas, que se correlaciona con el estado de los ER y PgR.

C-Quimio-hormonoterapia adyuvante:

La adición de tamoxifen al CMF o a la mostaza fenilalanínica (L-PAM) adyuvantes, han demostrado que pudieran mejorar la sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales (+).

El tratamiento de las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama etapa II o III depende del estado de los receptores hormonales del tumor, pudiéndose utilizar tamoxifen, si los ER son positivos. El tratamiento de las mujeres premenopáusicas en etapa II con tumores ER (-) es discutible.

En resumen, los datos en relación a la quimioterapia y hormonoterapia son discutibles; aunque ambas han demostrado prolongar el tiempo hasta la recurrencia en subgrupos seleccionados de pacientes.

En un área de controversia, sirven como guía tentativa de tratamiento para aquellas pacientes que no están participando en protocolos de investigación, las recomendaciones de la Conferencia de Desarrollo de Consenso para la Quimioterapia Adyuvante en Cáncer de Mama del NIH (septiembre de 1985):

1. En las pacientes premenopáusicas con ganglios (+), independientemente del estado de sus Receptores hormonales, el tratamiento con quimioterapia en esquemas establecidos, debe ser standard.
2. Para las pacientes premenopáusicas con ganglios (-), no se recomienda en general la terapia adyuvante. Para ciertas pacientes de alto riesgo en este grupo, debiera considerarse quimioterapia adyuvante.
3. Para las pacientes postmenopáusicas con ganglios (+) y Receptores hormonales (+) el Tamoxifen es el tratamiento de elección.
4. En las pacientes postmenopáusicas con ganglios (+) y R.H (-), la quimioterapia puede ser considerada, pero no puede recomendarse como tratamiento standard.
5. En las pacientes postmenopáusicas con ganglios (-), independiente de R.H., no hay indicación de terapia adyuvante. Para algunas pacientes de alto riesgo de este grupo, puede considerarse la terapia adyuvante.
6. Pese a que se han hecho significativos avances en los últimos 5 años, el tratamiento óptimo no está definido para ningún subgrupo de pacientes. Por esta

razón, se llama a las pacientes y sus médicos tratan-tes a participar en ensayos clínicos controlados.

2. Enfermedad recurrente

La recurrencia loco-regional en la pared torácica o en linfáticos adyacentes es relativamente frecuente. Generalmente es indicadora de enfermedad diseminada; sin embargo, existe un grupo pequeño de pacientes que sólo tiene recurrencia loco-regional, sin metástasis a distancia y en que el tratamiento puede ser curativo. Este incluye el uso de cirugía, radioterapia y quimioterapia: si no hay metástasis a distancia y la paciente no fue irradiada, se recomienda la resección local más radioterapia; y si la lesión es irresecable, debe usarse radioterapia. Se ignora la utilidad exacta de la hormona y quimioterapia en estos casos que han sido re-tratados localmente. Si la recurrencia local se asocia a metástasis a distancia, debe usarse tratamiento sistémico.

3. Enfermedad diseminada (enfermedad avanzada)

El cáncer de mama diseminado, puede tratarse con quimioterapia, con hormonoterapia o con combinaciones de ambas. Es una condición incurable, aunque se pueden lograr regresiones temporales en un 75% de los casos. Se obtienen remisiones clínicas totales en el 10 a 20% de las pacientes, pero sólo en forma temporal. La supervivencia mediana es de menos de 2 años, pero se obtiene paliación de los síntomas y mejoría de la calidad de vida.

La cirugía y la radioterapia tienen un rol limitado en esta etapa de la enfermedad. La cirugía es útil en la biopsia de lesiones sospechosas de ser recurrencia o metástasis, o para obtener información sobre receptores hormonales. También puede ser necesario efectuar mastectomía de aseo, para impedir complicaciones locales, o cirugía descompresiva de la médula o de fracturas.

La radioterapia puede usarse para paliar el dolor localizado de metástasis óseas o en el tratamiento de las metástasis cerebrales o de la médula espinal.

El tratamiento sistémico con drogas citotóxicas o manipulación endocrina es lo más efectivo en esta etapa.

A. HORMONOTERAPIA:

Los ER y PgR son proteínas celulares presentes en tejidos "blanco" respondedores a hormonas. El grado de positividad es proporcional al grado de diferenciación y al subtipo histológico. Los ER se encuentran presentes en aproximadamente el 77% de los tumores primarios y en el 66% de los tumores metastásicos, en tanto que un 40 a 50% de los tumores primarios tienen PgR.

El nivel de ER se expresa en femtomoles de ³H-Estradiol unido por miligramo de proteína del citosol. Los valores de ER 10 fmol/mg se consideran positivos, y los fmol/mg se consideran negativos. Los valores intermedios se consideran límites.

Las pacientes premenopáusicas tienen alrededor de un 30% de tumores ER(+), comparado con un 60% en las pacientes postmenopáusicas.

Alrededor del 54% de los tumores ER(+) y el 7% de los tumores ER(-) responden a las manipulaciones hormonales.

Los PgR se han encontrado en alrededor del 40% de los tumores RE(+). Ambos receptores son (+) en el 46% de los casos, con una respuesta a la terapia hormonal del 77% cuando ambos receptores están presentes. Entre un 20 y un 50% de los tumores son ER(+) PgR(-), con una baja respuesta a la terapia hormonal (20-30%).

Pese a la presencia del ER, al menos un 40% de las pacientes no responde al tratamiento hormonal, por causas complejas.

La hormonoterapia puede efectuarse con métodos ablativos (castración, adrenalectomía, hipofisectomía) o con métodos aditivos (estrógenos, antiestrógenos, progestágenos, etc.).

La terapia endocrina actual incluye la castración, los antiestrógenos, los progestágenos y la aminoglutetimida. La hipofisectomía y la adrenalectomía se utilizan poco hoy día por su morbilidad y por existir alternativas.

TRATAMIENTOS ABLATIVOS

En pacientes no seleccionados con cáncer avanzado, dan respuesta entre el 20 y 40%, la que es mayor en pacientes con tumores ER(+) y PgR(+).

1) Castración

La ooforectomía bilateral en mujeres premenopáusicas es una de las formas más antiguas de tratamiento de las pacientes de cáncer de mama diseminado. La respuesta que se obtiene dura entre 9 y 12 meses. Alrededor de 30 a 40% de las pacientes responden. Las pacientes con tumores RE(+) responden entre 50 y 60%. Los sitios de metástasis que responden más son: huesos y partes blandas (menos: metástasis viscerales). Es el método preferido de terapia endocrina de primera o segunda línea en mujeres premenopáusicas.

2) Hipofisectomía. Adrenalectomía

La adrenalectomía tiene una respuesta de 30 a 40%. La respuesta en las pacientes que reaccionaron previamente a la castración es de alrededor de 50%. Las pacientes deben recibir terapia esteroidea de reemplazo.

La hipofisectomía produce respuestas en alrededor del 40% de las pacientes, la cual aumenta a 65% en pacientes RE(+).

TRATAMIENTOS ADITIVOS

1) Antiestrógenos

La droga más utilizada es el tamoxifen, que es efectivo tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. La probabilidad de respuesta es similar a la de las otras modalidades endocrinas. Una ventaja es su baja toxicidad. La dosis habitual es de 20 mg diarios p.o. Es una droga de primera línea.

2) Estrógenos

Son el segundo método hormonal más comúnmente usado, después del tamoxifen. Inducen respuesta en alrededor del 30% de pacientes postmenopáusicas no seleccionadas, la que se eleva a 50% en las pacientes ER(+). La respuesta es lenta en inducirse, y dura de 12 a 14 meses. Los sitios de mejor respuesta son piel, ganglios linfáticos, mama y huesos. Es un tratamiento secundario o terciario, efectivo en pacientes postmenopáusicas. Se utiliza dietilestilbestrol 15 mg diarios p.o. o bien etinilestradiol 3 mg diarios p.o.

Los efectos colaterales de la administración crónica de estrógenos incluyen anorexia, náuseas, vómitos, stress e incontinencia urinaria.

3) Progestágenos

Son efectivos como tratamiento de 1ª, 2ª ó 3ª línea en pacientes postmenopáusicas. Se utiliza acetato de megestrol 40 mg q.i.d. vía oral, con pocos efectos colaterales. Su empleo más común es luego de agotar la respuesta a tamoxifen.

4) Andrógenos

Tienen más toxicidad, relacionada a la virilización, pero pueden ser efectivos y se usan en forma secuencial en pacientes que han respondido a otros agentes. Se utiliza la fluoximesterona 10 mg bid vía oral.

5) Corticoides

Son útiles en la paliación de corta duración en pacientes terminales y como tratamiento adyuvante en las metástasis en el SNC.

6) Aminoglutetimida

Este tratamiento, que efectúa una "adrenalectomía médica" por inhibición de la aromataza, induce respuestas en alrededor de un 35% de las pacientes con cáncer de mama metastásico, la que sube a 50% en pacientes ER(+). Es efectiva sólo en mujeres postmenopáusicas (naturales o quirúrgicas) y se usa de 1ª ó 2ª línea. Es un tratamiento menos riesgoso que el quirúrgico, con alguna toxicidad como la aparición de mareos, letargia y visión borrosa, que ocurren especialmente al inicio de la terapia. A veces aparece un rash máculopapuloso alrededor del 10º día de tratamiento. La duración de la respuesta es de 11 a 17 meses. La dosis habitual es de 250 mg bid vía oral por 2 semanas, con aumento a 4 veces día, en ausencia de toxicidad. Se debe dar una dosis diaria de 100 mg de hidrocortisona, por 2 semanas, seguida de una dosis de mantención de 40 mg diarios.

B. QUIMIOTERAPIA

Se indica en las pacientes refractarias a la terapia hormonal o en las que tienen enfermedad agresiva. La combinación de drogas es más efectiva que los agentes únicos, con respuestas de entre el 50 y 70%, con una duración de 6 a 12 meses. Se usan varios esquemas, con resultados similares, entre los cuales está el FAC y FEC (5-fluoracilo 500 mg/m² iv día 1 y 8, epirubicina 40 mg/m² iv día 1, ciclofosfamida 500mg/m² IV día 1). Al parecer el reemplazo de doxorubicina por epirubicina mejora levemente la respuesta, pero no tiene ventaja en términos de sobrevida.

La toxicidad depende de los agentes usados. Se incluye la alopecia, mielosupresión, náusea, vómito y mucositis. En el caso de doxorubicina, existe la posibilidad de cardiomiopatía si la dosis total excede los 500 mg/m².

La quimioterapia de rescate tiene malos resultados, con respuestas entre el 20 y 40% de los casos, y duración entre 4 y 6 meses.

C. QUIMIO-HORMONOTERAPIA

Los ensayos efectuados no apoyan el uso de quimioterapia asociada a hormonoterapia en la enfermedad diseminada.

Recomendaciones para quimio y hormonoterapia en enfermedad diseminada:

Las pacientes pueden dividirse en 2 grupos, basados en el estado de los receptores y criterios clínicos:

- I) Las enfermas receptores (-) o aquellas receptores (+) con enfermedad agresiva, deben recibir de partida quimioterapia en combinación (por ejemplo FAC: 5-fluoracilo 500 mg/m² iv día 1 y 8, doxorubicina 50 mg/m² iv día 1, ciclofosfamida 500 mg/m² iv día 1). Si la enfermedad responde al tratamiento y luego progresa lentamente, se puede utilizar hormonoterapia (por ej. tamoxifen 20 mg día p.o.), especialmente en las pacientes con tumores ER o PgR (+).
- II) Las pacientes con tumores ER o PgR (+) o aquellas con receptores desconocidos, con enfermedad indolente, con un largo intervalo libre de enfermedad y ausencia de compromiso visceral extenso se tratarán mejor inicialmente con terapia endocrina (tamoxifen). Las pacientes premenopáusicas

pueden tratarse con ooforectomía o tamoxifen. Se puede lograr "castración médica" con los agonistas Gn-Rh, pero su utilidad es incierta. Las pacientes que responden a tamoxifen y luego tienen progresión de la enfermedad pueden responder a la castración. El tamoxifen es el tratamiento hormonal más usado en pacientes postmenopáusicas, por su efectividad y falta de toxicidad. El tiempo para responder puede ser prolongado en el tratamiento endocrino, y éste no debe abandonarse prematuramente. Durante las primeras 2 semanas puede haber aumento transitorio de dolor óseo, inflamación o eritema de lesiones superficiales o hipercalcemia, lo cual frecuentemente predice respuesta, si el tratamiento se mantiene.

En general, las pacientes que no responden a la terapia hormonal inicial tienen tumores resistentes a hormonas y deben pasarse a tratamiento hormonal. Sin embargo, del 15 al 20% de las pacientes que falla a la terapia hormonal inicial puede responder a la terapia hormonal de segunda línea, hecho que puede aprovecharse en pacientes receptor (+) con enfermedad indolente. Las pacientes que responden a la terapia endocrina y luego tienen enfermedad progresiva, deben tratarse con terapia endocrina secuencial hasta que demuestren agotamiento de la respuesta o enfermedad visceral agresiva. Una fracción de estas pacientes puede controlarse por más de 5 años con este método.

Seguimiento post-tratamiento

Las pacientes que han sido tratadas por cáncer de mama permanecen expuestas a riesgo de recurrencia loco-regional y metástasis a distancia por largo tiempo, y deben ser seguidas por un equipo multidisciplinario que incluya al médico general, al cirujano oncólogo y al radioterapeuta.

No existe evidencia clara que indique que el seguimiento rutinario prolongue la sobrevida, pero puede evitar complicaciones desagradables y es conveniente para las pacientes desde el punto de vista psicológico. Las pacientes con cáncer de mama etapa I o II deben verse cada 3 meses durante el primer año, cada 3 meses durante los siguientes 4 años y por lo menos una vez al año, después. Deben hacerse mamografía, radiografía de tórax y perfil bioquímico una vez al año. El riesgo de cáncer de mama contralateral se estima en 1% por año. La recurrencia local generalmente se manifiesta como

una masa o un tumor visible en la mamografía, en la pared torácica o en la mama remanente. La recurrencia regional puede ocurrir en los linfonodos axilares o supraclaviculares. Las metástasis a distancia pueden aparecer en esqueleto, hígado o cerebro. El manejo de las recurrencias requiere de la participación de un conjunto de especialistas, asesorados por un oncólogo.

BIBLIOGRAFIA

1. Fisher, B.; Bauer, M.; Margolese, R.; Poisson R.; Pilch, Y.; et al.: Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with and without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 312 : 665-673, 1985.
2. Fisher, B.; Fisher, E.R.; Redmond, C. and Participating NSABP Investigators: Ten-Year Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Clini-

cal Trial Evaluating the Use of L-Phenylalanine Mustard (L-PAM) in the Management of Primary Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 4:929-941, 1986.

3. Arriagada, R.; Monriese, H.; Sarrazin, D.; Clark R.; Deboer, G.: Radiotherapy Alone in Breast Cancer. I. Analysis of Tumor Parameters, Tumor Dose and Local Control: The Experience of the Gustave Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11: 1751-1757, 1985.

4. Baeza, M.R.; Solé, J.; León, A.; Arraztoa, J.; Rodríguez, R.; Claire, R. et al.: Conservative Treatment of Early Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14: 669-676, 1988.

5. Bonadonna, G.; Valagussa, P.; Rossi, A.; Tancini, G.; Brambilla, C. et al: Ten-year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 5:95-115, 1985.

6. Glick, J.H.: Meeting highlights: Adjuvant therapy for breast cancer. *JNCI* 80: 471-475, 1988.