

# TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA DISEMINADO

Dr. Jorge Gutiérrez C., Dra. Garbiñe Ballesteros,  
Dra. Lucía Bronfman, Dra. Silvia Armando

## Tratamiento sistémico

### Principios:

1. El cáncer de mama diseminado es incurable. Aunque hay un porcentaje pequeño de enfermas que pueden permanecer libres de enfermedad por 5 años y algunas por 10 años. No hay estudios controlados pero hay repetidas evidencias de cohortes. (evidencia nivel III)
2. El tratamiento sistémico del cáncer de mama diseminado permite: aliviar los síntomas y prolongar la sobrevida. La misma consideración para el grupo anterior. (evidencia nivel III)
3. El tratamiento hormonal actúa con una clara menor toxicidad y se debe preferir, siempre que sea posible, enfermas con RH+ o desconocidos.

### Objetivos:

Los objetivos de tratamiento serán:

1. Paliar los síntomas.
2. Prolongar el tiempo de alta calidad de vida.

### Diagnóstico:

Se deberá, en lo posible, tener una confirmación con biopsia. Especialmente cuando el intervalo libre ha sido largo, en el caso de lesiones únicas y óseas.

### Evaluación:

Se deberá contar con la siguiente evaluación básica:

1. Hemograma y recuento de plaquetas.
2. Perfil bioquímico.
3. Radiografía de Tórax (PA y lateral).
4. Ecotomografía abdominal.
5. Cintigrama óseo y radiografía ósea confirmatoria.

Los siguientes exámenes serán opcionales:

1. TAC, en caso de dudas con los exámenes anteriores.
2. TAC o RNM de cerebro en presencia de manifestaciones neurológicas.
3. Marcadores tumorales, sólo en casos seleccionados, sin enfermedad medible.

### Pronósticos:

Las enfermas con las siguientes características tienen un mejor pronóstico:

1. Intervalo libre mayor de 2 años.
2. Receptores hormonales positivos.
3. Metástasis óseas o de tejidos blandos.
4. Menos de 3 órganos afectados.

**Elección del tratamiento:**

Si hay metástasis óseas: uso de bifosfonatos

Si la enferma presenta las siguientes características:

- Asintomática o con escasa sintomatología,
- Metástasis linfática o de partes blandas,
- Intervalo libre largo, ideal mayor de 4 años,
- Receptores de estrógenos y progesterona positivos,

Es la candidata ideal para terapia hormonal.

Si en cambio la enferma presenta:

- Metástasis pulmonares o hepáticas,
- Intervalo inferior a uno y medio año,
- Receptores hormonales negativos,

Debe preferirse el uso de quimioterapia.

**En la elección del tratamiento se debe considerar además:**

1. Localización de las metástasis.
2. El número de metástasis.
3. La terapia adyuvante previa.
4. La edad.
5. Estado menopáusico.

Finalmente, en las enfermas con receptores negativos, asintomáticas y con ritmo lento de progresión, es posible dejarlas sólo en observación. Se puede también hacer un intento con antiestrógenos.

**Terapia de las metástasis óseas:**

Tratamiento hormonal o quimioterapia, según las circunstancias.

Uso de pamidronato 90 mg EV cada 4 semanas, mientras la enferma se mantenga activa. (II)

Radioterapia en metástasis dolorosas y en amenaza de fracturas.

**Tratamiento hormonal:**

Se ha podido establecer que por lo menos un tercio de los cánceres de mama son estrógeno-dependientes y presentan una regresión al ser privados de estrógenos.

La medición de los receptores hormonales es un elemento predictivo fundamental de la respuesta al tratamiento hormonal. Los métodos de inmunohistoquímica permiten una mayor seguridad en la determinación y, en general, se acepta que cuando una cifra mayor de 10% de las células se tiñen, revelan la presencia de receptores de estrógeno o progesterona, el tumor debe ser considerado respondedor a terapia hormonal. En general, la situación de los receptores de estrógenos es similar en las metástasis y en el tumor primario, pero puede haber una disminución de los receptores en las metástasis y también puede haber una modificación como consecuencia de la terapia sistémica. Por ese motivo, siempre es conveniente repetir el estudio, de los receptores, en las metástasis.

Las enfermas con receptores positivos de estrógenos y progesterona tienen una probabilidad de 50 a 65% de tener respuesta a este tratamiento. Cuando uno sólo de los marcadores es positivo, el porcentaje de respuesta es menor<sup>(1)</sup>. Cuando ambos receptores son negativos, la posibilidad de respuesta baja al 5 ó 10%. (nivel evidencia II).

El tratamiento de primera línea en las enfermas con receptores hormonales positivos, para todas las edades, es el uso de tamoxifeno<sup>(2)</sup>. Se puede esperar un control de la enfermedad por una media de 9 a 12 meses. Es importante recordar que el efecto del tratamiento hormonal se puede demorar y, por lo tanto, debe esperarse hasta 16 semanas antes de dar por fracasado un tratamiento.

Los resultados son superiores cuando la enferma tiene RE y RP positivo. Las pacientes con RE + RP - tienen un porcentaje de respuesta menor, pero aún con beneficio clínico.

Las enfermas premenopáusicas, también responden a los antiestrógenos, pero tienen un porcentaje de respuesta inferior. (Evidencia nivel II) Estudios aleatorios, pero de tamaño pequeño, han mostrado que el tamoxifeno produce efectos similares a los obtenidos con ooforectomía<sup>(3,4)</sup>. (Evidencia nivel II).

Para el tratamiento de una recaída, luego de un tratamiento exitoso con tamoxifeno, es necesario analizar algunos elementos de la nueva situación:

1. Puede ser necesario confirmar histológicamente la presencia de la recaída.
2. Es útil evaluar nuevamente la presencia de receptores.
3. Se debe considerar la extensión de la enfermedad: si existe una linfangitis pulmonar o un compromiso extenso hepático, lo adecuado es cambiar a quimioterapia.
4. Si la recaída se ha producido luego de una suspensión de más de 1 año del tamoxifeno, es posible volver a tener respuesta al reinstalarlo.<sup>(5)</sup>

En el resto de las enfermas se deberá considerar el inicio de una segunda línea hormonal. Cabe destacar que la respuesta a una línea sucesiva de tratamiento hormonal se reduce en un porcentaje cercano al 50%.

En las pacientes premenopáusicas se deberá recurrir a la supresión de la actividad ovárica. Esta acción se puede realizar en forma similar mediante la ooforectomía o por medio del uso de agonistas LHRH<sup>(6)</sup> (Evidencia nivel II). Es necesario recordar que la respuesta a la ooforectomía quirúrgica es más rápida que a la radioterapia. Esta última puede demorar 2 a 3 meses. Como agonistas LHRH se puede emplear leuprolide 3.75 mg o goserelina en dosis de 3.6 mg SC cada 28 días.

En las mujeres postmenopáusicas, en las cuales la producción de estrógenos se produce especialmente en tejido periféricos como el tejido adiposo y las glándulas suprarrenales, mediante la conversión de la androstenediona, por acción de la aromatasa, la segunda línea de tratamiento es el uso de inhibidores de la aromatasa. Se ha demostrado que su efectividad es superior a las progestinas y tienen menos efectos secundarios<sup>(7,8)</sup> (Evidencia nivel II). Se puede recurrir al uso de anastrozole 1 mg/día o bien letrozole 2.5 mg/día.

Las enfermas que luego de responder a una segunda línea de tratamiento hormonal presentan una nueva progresión, se deben considerar para una tercera línea de tratamiento hormonal. Luego de una progresión en tratamiento con inhibidores de la aromatasa, la alternativa siguiente de tratamiento es uso de progestágenos. Se pueden obtener nuevas respuestas hasta 6 meses de duración.

#### **Quimioterapia:**

Antes de esquematizar su uso hay algunos principios que se deben establecer.

1. La quimioterapia tiene un impacto modesto sobre la sobrevida. La duración mediana de la respuesta a un tratamiento es de 10 meses. (Evidencia nivel III).

2. El objetivo básico es paliar síntomas para alargar el tiempo de vida de buena calidad. El mejor beneficio se consigue cuando se logra una respuesta objetiva, lo que habitualmente es posible, en un primer tratamiento, en el 50 a 85%. Un porcentaje que se sitúa entre el 10 y 20% alcanza la respuesta completa.
3. Una segunda línea permite una respuesta del 30 a 50%.
4. Un porcentaje menor responde a una tercera línea y en ese caso hay que tener especial cuidado con la toxicidad en relación con los beneficios limitados.
5. Los medicamentos más activos, como la adriamicina y los taxanes, pueden provocar porcentajes de respuestas similar a la combinación de drogas (Evidencia nivel III)

Se proponen 3 líneas de tratamiento, tomando en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Las quimioterapias que incluyen antraciclinas tienen respuestas superiores a las quimioterapias sin antraciclinas. (Evidencia nivel I)
2. El uso de adriamicina a dosis plena,  $75 \text{ mg/m}^2$ , es una eficacia similar a las combinaciones (Evidencia nivel II), pero se asocia con frecuente toxicidad cardíaca y hematológica de grado 4.
3. Al emplear adriamicina y epirrubicina en dosis de actividad equivalente para el uso en combinaciones,  $60 \text{ mg/m}^2$  versus  $90 \text{ mg/m}^2$ , los esquemas con adriamicina tienen un costo menor.
4. Hay evidencia de tipo II que señala una actividad superior del docetaxel sobre la adriamicina<sup>(10)</sup>, sin embargo, el docetaxel se acompaña de una toxicidad mayor y de un mayor costo.

Sobre la base de estas consideraciones se propone las siguientes tres líneas de quimioterapia:

1. Esquema basado en Adriamicina: Se propone el esquema AC 60: Adriamicina  $60 \text{ mg/m}^2$  y ciclofosfamida  $600 \text{ mg/m}^2$
2. En la segunda línea se sugiere recurrir al uso de taxanes. Esta línea será la primera para aquellas enfermas que recibieron adriamicina como adyuvancia. La forma tradicional de administración es cada 21 días. Para paclitaxel  $175 \text{ mg/m}^2$  en 3 horas y para docetaxel  $100 \text{ mg/m}^2$  en 1 hora. En estudios recientes se ha agregado otra forma de administrar los taxanes, en forma semanal, con lo cual se ha apreciado una significativa disminución de los efectos tóxicos. Las dos recomendadas son: paclitaxel  $90 \text{ mg/m}^2$  y docetaxel  $40 \text{ mg/m}^2$ . Se pueden administrar por 3 semanas y descanso de una o por 6 semanas y descanso de dos. La mayor toxicidad es neurológica y han respondido enfermas tratadas previamente cada 3 semanas.
3. Para una eventual tercera línea se propone el uso fluorpirimidinas orales. Tienen la ventaja de tener una escasa toxicidad medular y además su administración oral: capecitabine  $2.500 \text{ mg/m}^2$  por 14 días y 7 días de descanso con lo cual se han obtenido, en un estudio, 20% de respuesta en pacientes largamente tratados. También se podría emplear UFT  $300 \text{ mg/m}^2$  + LV 90 por 28 días y 7 días de descanso. Tiene la ventaja de no presentar la toxicidad denominada mano/pie, complicación frecuente de la capecitabine.

La duración de los tratamientos será de dos ciclos más allá de la respuesta máxima.

En los pacientes con Cerb B2 + se deberá considerar el uso de herceptina en dosis de carga de 4 mg/kg semanal, en la segunda línea de tratamiento.

### Cirugía en Cáncer de mama diseminado:

La mastectomía de aseo estará indicada en presencia de hemorragia o infección, en una enferma sin posibilidades de radioterapia o tratamiento médico y cuyo pronóstico vital sea superior a 4 meses.

Otra situación en la cual hay que considerar la cirugía es ante el riesgo de fractura en lesiones óseas. Para ello se debe evaluar el riesgo:

#### Evaluación del riesgo de fractura (Mirels)<sup>(11)</sup>

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Sitio Dolor	Extrem. superior Leve	Extrem. inferior Moderado	Peritrocanterea Incapacidad funcional
Lesión Fracción del hueso	Blástica < 1/3	Mixta 1/3 a 2/3	Lítica > 1/3

Puntaje	Riesgo de fractura (%)
7 ó menos	7
8	15
9	33
10	82

Una situación especial la constituye el riesgo de fractura en las vértebras, para ella se usará el criterio de Harrington:<sup>(12)</sup>

#### Metástasis vertebrales (Harrington)

Categoría	Características
I	sin compromiso radiológico
II	compromiso radiológico, pero sin inestabilidad ósea
III	Alteraciones neurológicas sin alteración ósea.
IV	Colapso o inestabilidad ósea, sin compromiso neurológico
V	Colapso y compromiso neurológico

Se reservará la fijación quirúrgica para las categorías IV y V.

## Radioterapia en cáncer de mama diseminado

También constituye un apoyo básico y se aplicará en las siguientes situaciones:

- Metástasis óseas: 25 Gy/5 fracciones ó 20 Gy/4-5 fracciones
- Riesgo de fractura: Fijación seguida de 30 Gy/10 fracciones
- Metástasis hepáticas dolorosas: 21Gy/7 fracciones si no ha recibido quimioterapia 15 Gy/10 fracciones, con quimioterapia previa.
- Metástasis cerebrales múltiples: 20 Gy/4 fracciones ó 30 Gy/10 fracciones. 1 a 3 metástasis cerebrales en pacientes con pronóstico de vida superior a 6 meses: radiocirugía 16 Gy/1 fracción seguido de 30 Gy/10 fracciones sobre todo el encefalo.
- Metástasis orbitaria: 30 Gy/10 fracciones.
- Metástasis cutáneas no quirúrgicas: 20 Gy/4 fracciones con electrones.

## Bibliografía

1. Sedlacek SM, Horowitz KB: The role of progestins and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Steroides* 44: 467,1984.
2. Osborne CK: Drug therapy: Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N. Engl J. Med* 339: 1609, 1998.
3. Buchanan RB, Blamey RW, Durant KR et al: A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 4: 1326, 1986.
4. Ingle JN, Krook JE, Green SJ et al: Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 4:1326, 1986.
5. Buzdar AU, Hortobagyi GHN: Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 4: 527, 1998.
6. Burger CW, Prinssen HM, Kenemans P: LHRH agonist treatment of breast cancer and gynecological malignancies: A review. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod. Biol* 97: 27, 1996.
7. Buzdar AU, Howell A, Jones S et al: Anastrozole versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Cancer* 83: 1142, 1998.
8. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al: Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer. Double blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 16: 453, 1998.
9. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al: Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: A systemic review of published randomized trial involving 31.510 women. *J Clin Oncol* 16: 439-460, 1998.
10. Nabholz JM, Falkson G, Campos D, et al: A phase III trial comparing doxorubicin (A) and docetaxel (T) (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. ASCO 1999 abs 485.
11. Mirels H: Metastatic disease in long bones. *Clin Orthop* 249: 256, 1989.
12. Harrington K: Metastatic disease of the spine. *J Bone Surg* 68: 1110, 1986.